

衛生福利部食品藥物管理署 函

地址：11561 臺北市南港區昆陽街161-2
號

聯絡人：黃小姐

聯絡電話：2787-7442

電子信箱：ah3537@fda.gov.tw

受文者：台灣藥物臨床研究協會

發文日期：中華民國109年7月22日

發文字號：FDA藥字第1091405905B號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：

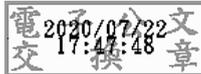
主旨：本署公告訂定「真實世界證據支持藥品研發之基本考量」
指引，請查照並轉知所屬會員。

說明：

- 一、旨揭指引草案業經本署109年2月19日FDA藥字第1091400596
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：台灣製藥工業同業公會、社團法人中華民國學名藥協會、中華民國西藥商業同業
公會全國聯合會、台灣醫藥品法規學會、台灣臨床研究倫理審查學會、台灣醫院
協會、財團法人醫藥品查驗中心、財團法人國家衛生研究院、中華民國製藥發展
協會、台灣研發型生技新藥發展協會、中華民國開發性製藥研究協會、中華民國
西藥代理商業同業公會、台北市西藥代理商業同業公會、台灣藥品行銷暨管理協
會、台灣藥物臨床研究協會

副本：



衛生福利部食品藥物管理署 公告

受文者：藥品組

發文日期：中華民國109年7月22日

發文字號：FDA藥字第1091405905A號

附件：「真實世界證據支持藥品研發之基本考量」1份

主旨：公告訂定「真實世界證據支持藥品研發之基本考量」指引，並自即日起生效。

公告事項：

- 一、真實世界證據為國際最新臨床應用趨勢，可用於精進臨床試驗設計，並作為藥品上市前後療效或安全性之輔助性證據，各國皆重點發展真實世界證據之應用並制定相關規範，爰本署參酌國際最新管理規範趨勢，訂定「真實世界證據支持藥品研發之基本考量」指引，以供國內藥品研發依循。
- 二、旨揭指引附件。另載於本署網站(<http://www.fda.gov.tw>)「公告資訊」網頁。

副本：

裝

訂

線

真實世界證據支持藥品研發 之基本考量

衛生福利部食品藥物管理署

中華民國 109 年 7 月

目錄 (Table of Contents)

一、 前言	3
二、 目的及適用範疇	4
三、 名詞定義與真實世界證據之應用	5
(一) 真實世界證據及真實世界數據的定義	5
(二) 真實世界數據/證據的應用	6
四、 真實世界證據之建立	10
(一) 建立真實世界證據之評估	10
(二) 真實世界數據來源.....	12
(三) 結構性與非結構性數據及其標準化	14
(四) 真實世界數據之建立流程	15
五、 真實世界數據之適用性	17
(一) 數據關聯性.....	17
(二) 數據可靠性.....	18
六、 真實世界證據之研究設計	19
(一) 臨床試驗.....	20
(二) 觀察性研究.....	24
七、 結語	26
八、 真實世界數據/證據相關文獻	28

一、前言

利用真實世界數據(Real-world Data, RWD)產出適當之真實世界證據(Real-world Evidence, RWE)，作為藥品療效或安全性資料之依據或補充，方興未艾。衛生福利部食品藥物管理署爰參考國際規範及相關文獻撰寫本指引，並邀集產學專家組成工作小組進行案例研討，期對於廠商或學研界應用此類資料作為藥品研發或使用變更之支持性資料時，有所引導。

近年來，真實世界證據已廣泛應用於藥品上市後安全性評估。目前對於罕見疾病藥品、執行傳統臨床試驗困難之藥品、樞紐試驗無適當對照組之藥品，及藥品上市後之適應症變更或安全性資料更新，亦開始出現採用真實世界證據之案例。

藥品療效與安全性證據，過去多依賴執行傳統隨機分派對照性臨床試驗，這類試驗具理想的研究設計元素，如：限制特定研究群體、設計特定治療環境等，此方式較能減低干擾因子及確保試驗產出之數據品質，有利於推論藥品與療效及安全性之因果關係。然而，隨機對照試驗受限於有限的樣本數、嚴格的納入/排除條件、限縮的治療選擇，及普遍較短的追蹤時間，使其試驗結果外推至真實世界時可能存在侷限性。此外，隨機對照試驗執行上，所需時間及成本，可能拉長藥品研發至上市的時程。

因此，藥品研發進程中，利用真實世界數據產出適當之真實世界證據，可彌補傳統隨機分派臨床試驗於藥品研發之侷限，惟真實世界證據並非全面取代傳統臨床試驗，而應視為是傳統隨機分派臨床試驗證據外之輔助。

然而，真實世界證據來自於結合多樣且大量之真實世界數據，其品質和來源之不確定性，及數據選擇和分析方式之適切性，均可能影響真實世界證據之可信度。美國 FDA 於 2017 年開始，陸續發布了「Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision Making for Medical Devices」指引以及「Framework for FDA's Real-World Evidence Program」；歐盟發布「Scientific Guidance on Post-Authorization Efficacy Studies」指引；中國國家藥品監督管理局亦於 2020 年發布「真實世界證據支持藥物研發的與審評的指導原則(試行)」，顯示各國藥政法規單位對於真實世界證據應用的重視。

二、目的及適用範疇

本指引主要目的為介紹真實世界證據的特色及其應用之基本考量，並且說明真實世界證據的建立方式及產生真實世界證據的試驗設計方法。本指引針對真實世界證據於藥品研發的應用作廣泛且概略性說明。後續將會視需求發展其他相關指引，供業界參考。

本指引為法規單位現階段對於真實世界證據用於支持藥品研發的觀點，並說明使用真實世界證據於藥品登記審核決定時的重要考量因子。本指引並非法規、不具強制力，申請者有責任選擇最適合於其產品的研究方法，在符合本指引所提示的考量重點下，可使用其他適當的方法進行研究。此外，以真實世界數據進行真實世界研究其監測(monitor)及稽核(audit)，不屬於本指引探討的範圍。

三、名詞定義與真實世界證據之應用

(一) 真實世界證據(Real-world Evidence, RWE)及真實世界數據(Real-world Data, RWD)的定義

真實世界數據係指常規性蒐集(routinely collect)與病人健康狀態相關或來自於健康照護過程所得之多種數據。這些數據來源可包含電子病歷或電子健康紀錄(Electronic health records, EHRs)、全民健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、藥品登記或上市後研究資料、病人登記(patient registry)資料庫、疾病或藥品登記 (disease or product registry) 資料庫、經由病人產生的健康數據資料(例如：居家生理監測資料)、或是穿戴裝置產生的數據等。

真實世界證據係指使用真實世界數據為資料來源，經適當分析方法產生的臨床證據，此證據得用於協助說明藥品之

使用及其效益風險。一般而言，由傳統臨床試驗(traditional clinical trials)產生的證據不被視為真實世界證據。所謂傳統臨床試驗具備下列特徵：試驗設計有較嚴格的納入/排除條件，以減少受試者彼此間差異性；受試者於試驗期間需避免併用其他可能影響療效及安全性評估之藥品，並應盡量遵照試驗設計接受治療；試驗有嚴密的檢查追蹤流程、詳盡而標準化的個案報告格式，且有嚴謹的監測及稽核機制，以確保臨床試驗數據的品質。

(二) 真實世界數據/證據的應用

真實世界證據之相關研究及應用正蓬勃發展中，不時有新的資訊出現，且新的方法也在持續發展中，尚無最終定論。因此，以下僅說明現階段法規單位對於真實世界證據可能的應用範疇，未列的項目，並非表示其不適用。

1. 精進及輔助臨床試驗設計

藥品研發進程中，可使用真實世界數據精進臨床試驗設計，例如：

- (1) 使用真實世界數據幫助傳統介入性(interventional)臨床試驗假說設定。
- (2) 評估試驗中受試者的納入/排除條件是否可行。

(3) 參考健康保險給付系統等資料庫，選擇合適的醫院作為試驗中心，以增加試驗的收案效率。

(4) 提供貝氏統計模型中的先驗機率(prior probability)資訊。

(5) 評估疾病重要的預後因子，以利決定臨床試驗中的分層 (stratification) 或強化設計(enrichment design)。

此外，傳統臨床試驗中往往有較嚴格的收納條件，限縮資料的來源，因此於傳統臨床試驗中同時蒐集真實世界數據資料，有助於將試驗結果外推至真實世界，以補充有限來源之外的療效或安全性資料，作為療效或安全性的輔助證據。例如在混合型臨床試驗(hybrid clinical trial)中，可採用受試者之電子病歷、電子健康紀錄或穿戴裝置數據；又例如務實性臨床試驗(pragmatic clinical trial)中，將真實世界醫療照護體系資料整合入傳統臨床試驗。

2. 藥品上市前的療效證據輔助

對於罕見疾病或發生率較低以致於執行傳統臨床試驗有困難之疾病(例如：發生率較低的癌症)，當藥品針對該疾病之機轉明確，且具客觀評估指標的狀況下，可考慮使用真實世界證據來輔助支持藥品的療效。其方式可為罕

見疾病藥品於真實世界使用之療效證據，或利用真實世界證據提供研發中無對照組藥品試驗之外部對照組。

例如：Sapropterin dihydrochloride 用於治療 BH4 缺乏導致之高苯丙胺酸血症 (Hyperphenylalaninemia due to tetrahydrobiopterin deficiency)，該疾病為罕見疾病，在取得藥品許可證前已依我國「罕見疾病防治及藥物法」專案進口使用，因此於查驗登記審查時，已有國內兩家醫學中心病人實際治療之回溯性觀察研究資料，又該藥品的作用機轉明確，可經由血中 phenylalanine 濃度變化確認療效，故上述國內醫學中心之真實世界證據為該藥品獲得核准用於治療 BH4 缺乏導致高苯丙胺酸血症之重要支持性證據之一。

另一採行真實世界證據作為療效證據輔助之例子，為 Pralatrexate 用於治療復發或頑固型周邊 T 細胞淋巴瘤 (peripheral T cell lymphoma)。Pralatrexate 用於治療復發或頑固型周邊 T 細胞淋巴瘤，其樞紐試驗採無對照組設計。為了闡明 Pralatrexate 相較於其他療法之療效優勢，研發者另外利用國外四個醫療中心之病歷資料，與臨床試驗收納的受試者執行配對(case match control analysis)，並分析

配對病人接受其他治療後的整體存活率，作為上述 Pralatrexate 無對照組臨床試驗之外部對照組。此案例即為採用真實世界證據，作為發生率較低的癌症無對照組臨床試驗之外部對照組，以輔助支持臨床試驗藥品療效優勢。

3. 藥品上市後的監視及安全性評估

真實世界證據可用於藥品上市後監視，幫助研發及法規單位了解藥品於真實世界環境下使用之安全性。對於一些發生率很低或須長期使用後始發生之不良反應，往往不容易於隨機分派臨床試驗中被發現，此情形下，藥品上市後應盡可能蒐集真實世界數據。這些藥品上市後針對安全性之真實世界證據，可提供藥品仿單中安全性相關資訊變更，例如：新增藥品安全警語或新增藥品對孕婦及胎兒的影響。此外，這些上市後藥品監視資料亦可作為處方藥品轉類為指示藥品之支持證據之一。

若藥品於上市前臨床資料尚不足以完整評估藥品之安全性，上市後，亦可考慮使用真實世界證據補充藥品上市後安全性資料。例如：美國 FDA 曾使用真實世界研究結果，評估抗凝血藥品 dabigatran 治療相較於 warfarin 的出血風險，或藉由使用上市後研究之結果，評估輪狀病毒

口服疫苗使用與腸套疊的關聯性。

4. 上市後仿單資訊的變更

藥品上市後真實世界證據資訊，也可用於輔助支持藥品上市後仿單內容變更，例如新增適應症、變更適應症、用法用量變更、新增上市後藥效(effectiveness)等。這類變更範疇較大，使用真實世界數據方式也不一，例如：美國FDA 原核准 palbociclib 用於賀爾蒙受體陽性、第二型人類表皮生長因子接受體(HER2)陰性之局部晚期或轉移性乳癌的停經後婦女，其後依據電子病歷或電子健康紀錄整合資料庫執行男性乳癌病人回溯性分析之資料、健康保險給付資料庫之男性乳癌病人分析資料，及公司內的安全性資料庫資訊，並考量該疾病的治療在男性與女性對此藥物反應預期無差異，因而支持 palbociclib 可用於賀爾蒙受體陽性且 HER2 陰性之局部晚期或轉移性乳癌的男性病人。此即使用真實世界證據作為上市後適應症擴增之案例。

四、真實世界證據之建立

(一) 建立真實世界證據之評估

建立真實世界證據須先對欲解決的問題提出研究假設與目標，擬定適當的研究設計與統計分析方法，依照研究

設計來蒐集現存的或即將產生的適當真實世界數據，執行數據分析，方可產生符合研究目標的分析結果。若欲以真實世界數據/證據來支持特定法規要求，應先針對預期法規用途(例如：新適應症申請、仿單修改、安全性評估等)，及相關臨床背景(包括：疾病的盛行率、治療的效果和安全性、先前證據等)，評估是否適合採用真實世界數據/證據。其次，必須考量真實世界數據與預期法規用途之關聯性、真實世界數據之可靠性，以及將真實世界數據轉化成真實世界證據之研究設計的適當性與研究執行的嚴謹度。

真實世界證據的品質是其可否作為藥品登記審核決定依據之關鍵。可藉由在產生或評估真實世界數據/證據的過程中，以下三個問題的回覆，來評估真實世界證據之品質。

1. 真實世界數據的適用性(fit for use)：選用的真實世界數據是否適合用於回答所提出的法規問題？
2. 研究設計的適切性：用於產生真實世界證據的研究設計，是否適當且能提供「充分的科學證據」，以回答所提出之法規問題？
3. 研究執行的合規性：研究方法與執行是否遵循法規單位的相關要求？例如：數據蒐集與研究監測。

真實世界研究結果是否可信，是否可推論到目標人群，最重要的關鍵在於數據蒐集之研究設計與統計分析之適切性，及執行須遵循法規單位的要求。唯有按照計畫書所設定的標準來蒐集數據，處理數據，才能獲得高度相關、可靠且符合特定用途的真實世界數據。

以下段落將分別說明真實世界數據之特徵及建立流程、真實世界數據之適用性及真實世界證據之研究設計。對於真實世界研究之執行是否合乎法規，目前國內及國際間法規單位尚無定論，不屬本指引探討範圍。但基本上可參照ICH E6 (Good Clinical Practice)及藥品優良臨床試驗準則的精神。

(二) 真實世界數據來源

真實世界數據來源可為電子病歷或電子健康紀錄、全民健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、疾病或藥品登記資料庫、生物資料庫(biobank)、死亡登記檔案等；也可為經由病人產生之健康數據資料(例如：居家生理監測資料)、或穿戴裝置產生之數據等。這些數據來源各有優勢，例如：電子病歷或電子健康紀錄、疾病登記資料庫、健康保險給付資料庫，均包含豐富臨床照護數據。而電子健康

裝置資料因其屬性可提供大量且持續性之數據。為了回答欲探討的問題，可能需要蒐集不同來源的真實世界數據，因此須了解各種數據來源之優點與限制，並且了解不同來源的數據如何互補，以及自不同的真實世界數據來源中蒐集高品質數據的機制。

對於蒐集不同來源之真實世界數據之處理模式，目前國際有兩種趨勢，其一為建立協同真實世界數據來源之整合數據系統(centralized data)，例如美國 FDA 針對醫療器材的 National Evaluation System for Health Technology (NEST)，或建立協作整合之組織，如美國 NIH Collaboratory。

另一種數據來源處理模式為分散式數據(distributed data)模式，例如美國 FDA Sentinel system，即是使用來自多個健康保險體系，以及醫療體系的電子病歷或電子健康紀錄資料，藉由協作中心彙整資料，用以分析並評估藥品上市後安全性。日本醫藥品醫療機器綜合機構 (PMDA)也有類似的計畫(Medical Information Database Network；MID-NET project)，透過協作中心定期且即時蒐集和彙整計畫內醫療組織之真實世界數據。雖然是分散式系統，但仍需有共通數據格式(common data model format)，以確保數據

傳輸之一致性且可用於分析。

(三) 結構性與非結構性數據及其標準化

真實世界數據形式可能為結構性或非結構性。結構性數據是指具有高度組織性及具有格式化特徵之數據，其產生通常需要先定義數據標準格式，才能輸入數據。反之，非結構化數據係指不具有組織性，或缺乏事先定義數據模式之資料，無法直接對數據進行解構或串聯。

例如：健康保險給付資料庫、電子病歷或電子健康紀錄之疾病診斷碼(ICD codes)項目或實驗室檢驗項目，均屬於結構性數據；而電子病歷或電子健康紀錄中的病歷資料、病理報告、影像檢查報告則屬於非結構性數據。

無論數據來源形式為結構性或非結構性，都應經過蒐集整理 (data curation) 及一定程度數據標準化 (data standardization)。數據標準化之目的為提供一致性的數據架構，以有效統整並管理臨床數據。藉由將原始數據轉成通用數據格式，並針對數據如何形成、交換及傳輸，定義通用標準，以達到數據標準化。針對數據項目來自多種數據來源時，經數據標準化方可匯集不同來源之真實世界數據，進而進行分析。

若多個真實世界數據來源系統，都使用通用格式及登錄標準，標準化作業相對簡單而不複雜。此情況下，使用不同數據集(dataset)連結同一病人紀錄時，即可串檔使用，例如健康保險給付資料庫與癌症登記檔，數據集彼此可串檔使用。

若多個真實世界數據來源為不同格式的系統，則數據標準化相對複雜，須於研究設計時謹慎規劃數據標準化作業，先建立標準化格式，以確保數據結果一致性與正確性。數據標準化作業包括建立數據集模板(datasets templates)、訂定變項標準名稱與單位，及設定轉換運算之標準方法等。

若真實世界數據來源屬非結構性，例如電子病歷或電子健康紀錄，應盡可能選擇數據中較能蒐集整理(curation)並能標準化評估及互相連結之變項，且須注意不同醫院間電子病歷或電子健康紀錄資料系統差異。

(四) 真實世界數據之建立流程

真實世界數據是大量且多樣的數據，而「大量的真實世界數據」和「大量適切的真實世界數據」之間存在差異。大量適切的真實世界數據才能產出可靠性高的證據。因此，一個設計與執行良好的真實世界研究，才能蒐集到適切且

高品質的真實世界數據，進而產生可靠的真實世界證據。

真實世界研究不論其設計是從現存之數據集擷取數據，或是蒐集即將產生的數據，皆可遵循下圖所示流程：



數據蒐集是為了解決特定問題，因此蒐集真實世界數據前應先自問，目的為何？欲回答什麼問題？清楚且具體的研究目標設定非常重要。在進行真實世界研究前，應先制定研究計畫書，敘明研究設計、執行與採用的統計分析方法等重要細節，如此能有效避免選擇性之報告，並有效防範研究人員報告對自己有利之結果。

計畫書應詳加規劃數據來源，採納與否之條件須符合醫學診斷常規，且所收納之受試者應足以代表目標人群。事先定義要蒐集的重要數據變項，尤其主要評估指標須能適切反應藥品治療的臨床效益。樣本數的計算對於描述性的研究並非必要，但有時也可以進行。若有正式假說檢定，則所蒐集的研究群體人數應考量其檢定力。

關於真實世界數據建立過程中的數據處理步驟以及相

關細節，將會於後續公告的指引作進一步的建議。

五、真實世界數據之適用性(fit for use)

提供作為藥品查驗登記審查決定依據之真實世界數據需注意數據的適用性，即該數據是否適合用於回答所提出之法規問題。真實世界數據適用性應就數據兩個重要特徵：數據關聯性(data relevance)及數據可靠性(data reliability)，進行整合性評估。這兩特徵是決定真實世界數據能否產出適當真實世界證據之關鍵。



(一) 數據關聯性(Data Relevance)

數據關聯性是指所蒐集的數據與研究目的之契合度，也就是數據與特定法規問題之關聯。評估數據關聯性項目包含但不限於：

1. 真實世界數據中的研究群體是否可以代表探討的目標人群，例如：使用或即將使用藥品的病人？研究群體定義是否明確清楚？
2. 真實世界數據是否涵蓋足夠資訊，例如：藥品暴露量

(exposure)、人口學與臨床特徵、共變數(covariates)、治療結果變項(outcomes)等？如果為否，所需之重要資訊是否能從既有數據中推導出來？此外，療效指標變項是重要資訊，應確認其定義是否明確？

3. 真實世界數據是否有足夠人數與追蹤期，以呈現預期治療效果，或偵測潛在安全事件？

應依據真實世界證據預期闡明之目標，蒐集相關且重要之真實世界數據變項。基本上，應至少蒐集之數據包含病人基本特徵(如：性別、年齡、族裔、體重、生活習慣)、疾病相關變項(如：診斷、嚴重度、先前治療、疾病重要的相關預後因子)、藥品相關變項(如：給藥種類、時間、劑量、途徑等)、及治療結果相關變項。治療結果相關變項應視疾病種類而定，可包括存活狀態、腫瘤反應、臨床反應等。由於治療結果是真實世界證據中甚為重要的數據，而治療結果相關變項中，除了存活狀態外，其餘變項多依賴非結構性數據，如電子病歷或電子健康紀錄中的病歷紀錄，因此須注意該療效指標變項之數據的完整性、一致性及可信度(credibility)。

(二) 數據可靠性(Data Reliability)

真實世界數據之可靠性，受其來源與品質影響，建構於數

據蒐集(data accrual)，以及數據品質管制(data quality control)

或數據保證(data assurance)。可靠性的評估重點為：

1. 數據是如何蒐集？
2. 數據蒐集與分析過程中，操作人員和流程是否能確保錯誤最小化，所蒐集的數據品質和完整性是否足夠？亦即，是否有充分的數據品質管制或數據保證。

數據蒐集可為提取已經存在之數據，或累積將產生之數據，蒐集的目的並非為了要獲得巨量數據，而是要獲得有用的數據。數據品質保證是為了確保真實世界研究執行，與真實世界數據的產生、紀錄、報告均符合法規要求，而建立之計畫性和系統性活動。

關於數據關聯性與可靠性將會於後續公告的指引作深入討論。

六、真實世界證據之研究設計

真實世界研究是對來自於常規醫療診治所產生的臨床數據進行系統性蒐集與分析的研究，研究設計可為介入性或觀察性(observational)，亦可為前瞻性(prospective)或回溯性(retrospective)。沒有任何一種研究設計可以解決所有法規問題，也沒有任何一種研究設計絕對優於其他設計。研究者應根據其欲探討的特定法規問題，

選擇研究設計、數據來源與統計分析方法。

(一) 臨床試驗

臨床試驗之定義為受試者預先被決定於試驗中將接受何種治療，為介入性研究。傳統臨床試驗所得之數據結果，即使透過適當的分析方式，仍不能稱之為真實世界證據。然而，若研究方式為務實性臨床試驗(pragmatic clinical trial)或混合型臨床試驗(hybrid clinical trial)，則可能產生真實世界證據。

1. 務實性臨床試驗(pragmatic clinical trial)

所謂務實性臨床試驗，係指設計臨床試驗時融入務實元素，使其更為接近臨床醫療情境。務實性臨床試驗可簡化受試者納入排除條件，使臨床上所有可能接受到該治療之病人皆有機會被納入試驗中；務實性臨床試驗會減少對於治療的限制，試驗期間臨床醫師可依病人用藥反應隨時增減試驗藥品劑量，或給予其他所需要的併用治療；務實性臨床試驗可避免過於密集的返診追蹤，並減少不必要的檢驗或檢查。此外，利用現有的真實世界數據，例如電子病歷、電子健康紀錄或健康保險給付資料庫，可大幅減少臨床試驗所需額外蒐集的資訊，例如基期的疾病特性、治療過程中檢查數據變化或影像學檢查結果等。

大型簡單試驗(large simple trial)屬於務實性臨床試驗的一種，例如，規劃於臨床試驗中評估某個極為重要的臨床事件，因其發生率極低，或需要長期觀察才會被發現，則試驗可能需要收納極多的受試者才能觀察到所關切的臨床指標，例如：死亡、腦出血、心肌梗塞，皆屬此類的臨床事件。為了增加試驗效率及可行性，可考慮大型簡單試驗的研究方式，即為因應大量的受試者，簡化試驗程序，減少不必要的返診及檢查，只蒐集重要療效或安全性指標。例如：一次性的介入治療或預防措施，如疫苗施打，可適用此種研究方式。

務實性臨床試驗的優點，除了可增加試驗效率及可行性、可將臨床試驗之結果外推至臨床上所有可能使用該藥品之對象，也可能減少研發成本。傳統的隨機分派臨床試驗，往往對於受試者的納入/排除條件有較嚴格限制，對於試驗過程中的併用藥品種類、試驗藥品的劑量調整原則、不良事件的處理流程，有完整的規範，其目的在於維護受試者於試驗期間之安全，同時能在同質性較高的研究群體中評估藥效。在設計下，理想化的情境中所觀察到的療效及安全性結果，未必能外推至一般病人，務實性臨床試驗所產生的真實世界證據，則可以彌補傳統臨床試驗在此方面的不足。

然而，務實性臨床試驗也並非沒有使用上之限制，主要結果變項須客觀且不會因評估者不同而有明顯改變，例如：死亡、心肌梗塞、中風、出血、腫瘤體積等，才適合此種研究方式。

關於務實性臨床試驗的特色及設計方式，將於後續公告的指引中進一步探討。

2. 混合型臨床試驗(hybrid clinical trial)

混合型臨床試驗綜合了傳統設計及務實元素，試驗架構及設計大致依照傳統隨機分派臨床試驗的精神，然而一部分的療效或安全性評估指標可由真實世界數據蒐集，例如：可以用行動穿戴裝置蒐集受試者的心率、步行距離；也可以利用電子病歷、電子健康紀錄或醫療保險給付資料庫，來蒐集受試者因疾病急性發作而住院或至急診就醫的紀錄。混合型臨床試驗所得到的數據結果，透過適當的分析方式，可以產生真實世界證據。

3. 無對照組臨床試驗之外部對照組

不論是傳統臨床試驗、務實性臨床試驗或混合型臨床試驗，基本上需設立對照組，以客觀評估試驗藥品療效及安全性。但有時基於疾病本身特性或倫理考量，執行對照性臨床

試驗並不可行，例如罕見疾病或某些特定的癌症。在缺乏適當對照組的情況下，欲評估治療效果及安全性須仰賴外部資訊作為對照。此外部資訊可來自於其他已完成之臨床試驗，將過往的試驗結果與目前試驗藥物治療的結果進行跨試驗的數據比較，亦可來自於使用真實世界數據之研究，數據來源如電子病歷、電子健康紀錄、健康保險給付資料庫、或各種整合型的健康資料庫。

真實世界證據可作為外部對照，用來與臨床試驗所觀察到的療效及安全性結果相比較。前提是須注意來自外部的真實世界數據與目前臨床試驗的數據之間是否具有可比性，例如資料庫中是否有完整的病人人口學特徵、基期器官功能、疾病特性及治療史等資訊，以便能選取與臨床試驗研究群體條件相似的對照組。此外需考量該資料庫資料蒐集的時間及來源，因為不同的年代、不同的地區對於疾病的診斷標準及常規治療可能不同。而對於主要關切的結果變項，則應了解該資料庫對此結果變項的定義及資料蒐集的方式，以評估是否進行分析比較時造成偏差，例如若為無惡化存活期 (progression-free survival) 與時間相關的結果變項，需注意由該資料庫既有的資料，是否能合理定義開始及結束時間。資

料庫本身最好具有相當的規模，以便經由與臨床試驗受試者類似條件篩選後，仍能有合理的人數，使該外部對照組具有一定代表性。若單一來源的真實世界證據無法完全滿足上述條件，則須有多個不同來源的真實世界證據，而這些不同來源的證據與試驗組相比較，須呈現相當一致而穩健的結果。後續將公告採用真實世界數據作為外部對照組的相關注意事項。

(二) 觀察性研究(observational study)

觀察性研究指不主動介入或分配每位病人所接受的治療，而僅觀察研究群體接受治療後產生之結果變項，如世代研究(cohort study)，或是依據結果變項分析過往曾接受的治療，如病例對照研究(case-control study)。藥物流行病學(pharmacoepidemiology) 研究即為一種觀察性研究。若研究開始時，研究群體尚未接受治療且尚未發生結果變項時，稱之為前瞻性研究；反之，若研究開始時，研究群體已接受治療且結果變項已發生，則稱為回溯性研究。此處所指之結果變項，可以是治療效果，亦可為因為治療而產生之不良事件。

觀察性研究也應如同臨床試驗有完善的研究計畫，數據蒐集及數據分析的方法皆必須於研究執行前確認，如果該研究之

結果欲用於藥品查驗登記或適應症變更之申請，建議將研究計畫書事先提交法規單位，並與法規單位討論其研究方法是否適用於相關法規用途。數據蒐集及數據分析的各個環節一有更動，皆可能影響研究結果，甚至產生完全相反的結論，尤其是回溯性研究，由於所有的治療結果皆已發生，更需避免因而發生爭議。

觀察性研究與臨床試驗最大的不同在於病人所接受的治療由醫師決定，然而臨床實務上醫師的決策並非隨機，而是依據病人的疾病狀態、年紀、重要器官功能等因素，決定病人應接受何種治療，因此無可避免地將產生適應症干擾(confounding by indication)的問題。此外，每位臨床醫師也可能依據過往藥品使用經驗或對不同治療之熟悉程度，而有各自的偏好。上述的適應症干擾，或其他的選樣偏差(selection bias)、數據偏差(information bias)，尚可於數據蒐集或分析階段以各種方法盡量加以控制，然而，無法被測量的干擾因子(unmeasured confounders)既無法被控制，也無從估計其對分析結果的影響。臨床試驗中可透過隨機分派的方式，使各種可能影響結果的因子於不同組別之間盡量平衡，但觀察性研究則較難解決此類問題。

由於研究方法學上的限制，觀察性研究對於因果關係之確立，甚至關係強弱之判定較為困難。因此，觀察性研究之結果並不適合單獨作為藥品療效的確認性證據，但事先定義且設計及執行良好的觀察性研究，其產生的真實世界證據或可作為療效之支持性證據。觀察性研究的相關注意事項將於後續指引中進一步闡述。

七、結語

用於藥物研發，真實世界證據在現階段也許並不能全面取代傳統臨床試驗，但可作為傳統臨床試驗的補充證據，或提供其他支持法規要求的資訊，以彌補傳統隨機分派臨床試驗在藥物研發中的侷限。由於真實世界證據的相關研究及應用仍在發展中，因此其適用範疇尚無定論。現階段，真實世界證據可能應用的範疇，包括精進及輔助臨床試驗設計、藥品上市前的療效證據輔助、藥品上市後的監視及安全性評估、上市後仿單資訊變更等。

真實世界證據是真實世界數據經適當統計分析所得的結論，其過程包含擬定適當的研究設計與統計分析方法，依照研究設計蒐集適當的真實世界數據，執行數據分析，如此方可產生符合研究目的之分析結果。真實世界數據來源可為電子病歷或電子健康紀錄、全民健康保險資料庫或其他健康保險給付資料庫、疾病登

記資料庫(registry)、生物基因資料庫(biobank)、死亡檔案；也可為經由病人產生的健康數據資料(例如：居家生理監測資料)、或穿戴裝置產生的數據等。由於真實世界數據是結合多樣且大量的數據來源而成，因此，數據品質和數據來源的不確定性，及數據選擇和分析方式的適切性，都可能影響真實世界證據的可信度。欲適當的使用真實世界證據，應先考量藥品目前所處的研發階段及法規目的，才能進一步評估所需的證據強度，及真實世界證據在整個送審案件資料裡所扮演的角色及比重。且須注意真實世界數據的適用性，針對不同的法規目的，選取適合的研究方式及適用的真實世界數據來源，並且考量數據關聯性及可靠性。

如同傳統臨床試驗，應用真實世界證據之研究設計及分析方法，須事先定義並力求公開透明，研究執行的過程也必須嚴謹。如擬運用真實世界證據作為藥品查驗登記相關事項之申請，建議申請者於規劃階段，儘早向法規單位諮詢，以利研究之進行與結果之應用。

八、真實世界數據/證據相關文獻

1. Corrigan-Curay J, Sacks L, Woodcock J. Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA*. 2018; 320(9): 867-868.
2. Duke-Margolis Center for Health Policy. Characterizing RWD quality and relevancy for regulatory purposes. October 2018.
3. Eapen ZJ, Lauer MS, Temple RJ. The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA*. 2014; 311(14): 1397-8.
4. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016; 375(5): 454-63.
5. Jarow JP, LaVange L, Woodcock J. Multidimensional evidence generation and FDA regulatory decision making: Defining and using “real-world” data. *JAMA*. 2017; 318(8): 703-704.
6. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence - What is it and what can it tell us? *N Engl J Med*. 2016; 375(23): 2293-2297.
7. US FDA. Use of real-world evidence to support regulatory decision-making for medical devices. Guidance for industry and Food and Drug Administration staff. August 2017.
8. US FDA. Framework for FDA’s real-world evidence program. December 2018.
9. US FDA. Submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics. Guidance

for industry (Draft). May 2019.

10. Southworth RM, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-4
11. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014; 370 : 503-12.