



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

臨床試驗採取外部對照之相關設計考量

彭偉倫 蔡貴鳳¹ 王亞蕾²

前言

隨機分派的對照雙盲試驗(double-blind, randomized controlled trial)，被認為是最客觀的因果關係判定黃金標準。隨機分派機制可以將受試者公平的分派到各治療組中，而當樣本數夠大時，這樣的分派可以使得治療組間對治療結果可能有影響的大部分因子達到平衡，以增加試驗中各組間結果的可比較性。

然而，有時基於疾病本身特性或倫理考量，例如：罕見疾病或某些特定的癌症，執行同步對照臨床試驗十分困難，僅能執行單臂(single-arm)無對照組的臨床試驗。在缺乏適當對照組的情況下，欲評估單臂臨床試驗所觀察到的治療效果及安全性^[1]，可能須仰賴外部數據作為對照。

採用外部對照組的一個關鍵挑戰，是在沒有隨機分派的情況下，試驗組和外部對照組之間的病人特徵可能具有差異。另外，外部對照組之治療結果變項的定義及測量的方式也可能與臨床試驗不同。上述的差異均可能影響治療效果以及評估結果，導致結果判讀時的偏差。

本文將介紹外部對照數據之種類、如何評估單臂臨床試驗採用外部對照數據的適用性、可能遭遇的偏差、說明用於支持藥品研發的外部對照數據重要的考量因子，以及可能適用的範圍^[2-8]。

外部對照的種類

外部對照組數據可為前瞻性(prospective)或是回溯性(retrospective)收集數據，亦

¹ 財團法人醫藥品查驗中心 新藥科技組

² 財團法人醫藥品查驗中心 諮詢輔導中心



可兩者皆採用。

以單臂試驗開始時間為準，若數據來源為該時間之前接受對照治療的病人群，此類外部對照稱為歷史對照(historical control)；若數據來源為單臂試驗執行期間接受對照治療的病人群，則稱為同步對照(concurrent control)。另外，亦有合併歷史對照與同步對照的外部對照設計。

考量到疾病的診斷標準、標準照顧方式、醫療常規、病人健康行為模式等因素，可能隨時間而改變，因此，相較於歷史對照，同步對照是較佳的選擇。不過，在前述因素沒有隨時間發生明顯變化的狀況下，使用歷史對照可能是可以接受的。

依外部對照數據來源區分，外部對照組的數據來源可以是其他已完成之臨床試驗，或是真實世界數據，如疾病或藥品登記資料庫、電子健康紀錄、健康保險申報資料庫、或各種整合型的健康資料庫。

使用其他臨床試驗的數據做為外部對照組，由於臨床試驗數據收集較為嚴謹，優點在於可獲得品質較佳的數據。然而，已完成的臨床試驗在時間上，通常早於欲研究的單臂臨床試驗，也就是多為歷史對照。因此，在疾病相關醫療常規大幅變動的情況下，可能造成外部對照的代表性不佳。另外，過去已完成的臨床試驗資料大多僅能參考公開文獻，其所能提供的數據為總體層級數據(aggregate-level data)的摘要性統計量(summary statistics)，而非病人層級數據(patient-level data)，無法與單臂臨床試驗數據直接執行病人層級的比較。

若外部對照組數據來源為真實世界數據，其優點在於提供更大量的數據來源，也可能擷取到病人層級數據。然而，因真實世界數據是在常規臨床照顧中產生的數據，其中的療效評估頻率、評估方式、病人特徵等，可能與執行較嚴謹的臨床試驗不同，亦可能有數據收集上的缺漏。因此，真實世界數據若要作為單臂臨床試驗的外部對照，需要更嚴謹的計畫，且需藉由統計方法對數據進行適當的處理。



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

外部對照數據之適用性

若經評估後認為藥品研發採用外部對照組是適當的，考量外部對照數據使用的目的，須要注意所選擇之外部對照數據的適用性(fit for use)，也就是須評估外部對照數據是否適合用於作為單臂臨床試驗的對照組。

適用性的關鍵考量在於數據關聯性(data relevance)以及數據可靠性(data reliability)，考量的面向包括數據來源、數據完整性及可取得性、病人族群選擇、評估指標的定義與量測方法等。關於數據的關聯性與可靠性，建議參考食藥署公告之相關指引^[9-13]，如「真實世界證據支持藥品研發之基本考量」，以及「真實世界數據—關聯性與可靠性之評估考量」。

在收集外部對照數據前，應預先制定研究計畫，並且在詳細的計畫書規範下執行外部對照數據的收集以及處理；此外，數據收集過程要盡可能與臨床試驗的執行流程相符，例如：收納排除條件、重要評估指標的追蹤頻率和執行方式等。這樣較能夠確保所收集的外部對照病人族群以及數據，與相比較的單臂臨床試驗之間具有可比性。外部對照數據中各個評估項目的數據收集完整度，以及是否針對該評估項目提供確效(validation)，都是影響數據可靠性的關鍵。為了日後能評估數據可靠性，選擇外部對照數據過程須透明以利後續查核(inspection)。

偏差(bias)與干擾(confounding)

任何研究都可能存在偏差與干擾，傳統的隨機分派臨床試驗藉由隨機分派有利於使各類干擾因子(confounding factor)，無論是可測量的或是不可測量的干擾因子，在各個治療組別之間均等地分布。但即使如此，仍無法避免所有偏差^[14-19]。

外部對照組沒有經過適當的隨機分派，因此對於干擾因子難以完全控制。採用外部對照時，須考量下列的偏差與干擾。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

選樣偏差(selection bias)

當所選取的外部對照病人無法反映單臂臨床試驗病人族群時，就會產生選樣偏差。參與的機構或地區不同、研究標準不同、臨床照護與診斷標準不同、或其他許多原因，皆可能造成單臂臨床試驗病人特徵與外部對照病人有很大的不同。

因此，採用外部對照前，應先考量欲做比較的單臂臨床試驗之納入排除條件，來判定作為外部對照的過去臨床試驗之受試者是否適當；或是，由複雜多樣的真實世界常規醫療照護體系數據中，篩選出適當的對照人群，取得有意義且具代表性的臨床數據。若單臂臨床試驗中採用的特殊診斷條件，例如特定生物標記檢測 (biomarker test) 或之前治療的反應等，則選取外部對照數據源時，須先考量該數據源是否包含這些重要數據。有些納入排除標準之檢驗項目在外部對照組無法獲得，或是採用不同方式記錄。因此，試驗報告應針對事先定義的納入或排除標準，以及重要預後因子，以表格來顯示臨床試驗受試者與外部對照組間的可比性。

時間性偏差(Temporal Bias)

由於臨床照護標準可能隨時間而改變，就算是使用相同藥物與劑量治療，過去病人的治療結果也可能與現今病人的治療結果不同。這種偏差被稱為時間性偏差。通常這樣的時間性偏差會有利於現今治療的病人，因此若採用歷史資料作為外部對照組，可能會高估試驗用藥的治療效果。因此，若必須採用歷史對照，則計畫書應討論臨床常規照護的改變是否會對治療結果有任何的影響。

清楚定義病人的研究起始時間是必要的，此日期為病人開始追蹤的起始日，也是療效或安全性數據分析的基準。此日期可以是病人接受診斷篩選後知情同意進入試驗的日期、接受隨機分派的日期、或首次藥物治療的日期。外部對照組更要明確定義起始時間，尤其是採用真實世界數據時。這是因為在真實世界中，病人在疾病診斷後到治療時間有時會有較長的延遲，而在這段時間是不可能發生感興趣的結果事件(如死亡)，這段延遲的時間則稱為不死期間(immortal time)。特別是死亡率較高的疾病 (如晚期/轉移性癌



症)，較容易產生不死時間偏差。例如，外部對照是選擇接受有效藥品治療的病人，在診斷日期之後被觀察到接受對照藥物治療的前提是必須先活著，則可能因不死時間太長而納入存活機會較高的病人。為減少不死時間偏差，建議外部對照組應參考臨床試驗的情境，正確定義對照組病人的研究起始日期，如此才能公平的測量試驗組與外部對照組的治療期間以及追蹤時間。

資訊偏差(Information Bias)

可能來自於參與臨床試驗的醫院與其他未參與臨床試驗的醫院有所不同；此外，參與臨床試驗的病人相較沒有參加試驗的病人，通常有更好的治療結果，這是因為參與臨床試驗之病人的治療過程可能與常規臨床照護中的病人不同，例如，在治療次數和治療間隔規律性方面，臨床試驗可能比常規醫療更加頻繁，臨床試驗的病人也通常會受到更高的關注。此外，在追蹤疾病之病生理演變的評估標準也可能存在差異，這些都可能造成臨床試驗病人和真實世界病人之間的差異。再則，單臂臨床試驗，往往是開放性設計，盲性通常不可行。若欲採用高度主觀性的評估指標來與外部對照數據比較，可能有因評估偏差(assessment bias)而產生資訊偏差的疑慮。因此，採用外部對照時，宜選擇客觀的療效評估指標，如整體存活期(overall survival)，以降低評估偏差。

臨床試驗中的評估指標可能與臨床實務中的評估指標定義不同，或者甚至可能在臨床實務中不被測量，而即使是同一個評估指標，兩者的測量品質和水準也可能相距甚大。例如，抗癌藥品臨床試驗中常見的客觀反應率(objective response rate, ORR)和腫瘤惡化(progression)等指標，臨床實務中可能沒有辦法做到規則的評估，或嚴格地遵循反應評估標準來判定結果。為了要從外部對照數據中獲得與臨床試驗中相同品質的數據，減少此類偏差，可以考慮成立評估委員會，針對外部對照腫瘤影像檔，進行類似臨床試驗中採用 RECIST 的腫瘤反應評估。

不論是臨床試驗或是真實世界研究，都會有數據無法完整收集的情形，缺失數據(missing data)也是試驗偏差的來源。計畫書應清楚說明外部對照數據如何收集，與數



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



FDA
TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

據評估的時間點，並且在研究執行前，相關人員須要了解整個數據收集的過程。不論外部對照組是來自臨床試驗或真實世界數據，計畫書中應詳細說明在療效或安全性指標測量方面，以及對病人的追蹤方式上，外部對照數據與單臂臨床試驗之間有什麼不同之處。計畫書亦應說明不同數據缺失機制下，處理數據的方法。進行數據分析時，若將受試者於治療或評估中移除，則須紀錄其原因。

干擾因子(confounding factor)

臨床研究主要是探討治療處置與結果變項間的因果關係。然而除了治療處置外，可能還存在其他因子會影響治療結果判讀，例如併用藥物、共病、疾病嚴重度、年齡、性別等。這些因子則為干擾因子。

評估治療效果之關鍵因素是各組別間是否公平可比較。同步隨機分派可以確保組別間，大部分影響治療效果的重要因子達到平衡，為解決干擾因子的方法之一。外部對照臨床試驗因未執行隨機分派，則較難避免干擾因子的影響。若忽略了這些對結果有影響的重要因子，未進行適當的處理，就可能出現錯誤的結果推論。

尤其是真實世界臨床實務上，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。例如：醫師傾向對於腸胃道出血風險高的病人開立 cyclooxygenase (COX)-2-selective inhibitors 的處方。然而這樣的藥物使用傾向，容易被解讀成使用 COX-2 inhibitor 與腸胃道出血風險有高度相關。

採用外部對照組之研究設計

一個單臂臨床試驗採用外部對照之設計是多步驟的。必須先設定明確的試驗目標，定義單臂試驗人群、詳列試驗中要蒐集的重要變項，再評估該單臂臨床試驗是否適合採用外部對照。若採用外部對照組是可行的且合理的，再進一步設計選取外部對照數據的流程。這個過程須考量外部數據源是否有病人層級的數據，以及其適用性。適用性就要



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

評估外部數據的關聯性與可靠性。亦即外部數據源是否涵蓋足夠資訊且內容能反映目標族群的特徵與藥品使用狀況，以及外部數據源的品質是否符合法規要求，包括完整性 (completeness)、準確度 (accuracy)、一致性 (consistency) 與透明度 (transparency) 等。

確定外部數據源後，制定詳細的試驗計畫書，內容除單臂試驗族群納入排除條件、試驗藥品相關執行細節外，亦應包含外部對照組病人數據蒐集的相關細節，包括數據來源、蒐集時間區段以及蒐集條件等。由於外部對照數據經常是回溯性地從過去歷史資料中擷取，為避免人為偏差，須於試驗執行前完成統計分析計畫書的制定。計畫書應明確定義缺失值處理方法，以及辨識可能的干擾因子及其處理方式。

外部對照組之可能的應用範圍

使用外部對照數據可用以提供早期臨床試驗的假說建立、評估疾病自然進程、一般臨床治療效果、或是治療效果基準的證據，這些情況是外部對照數據過去常使用的範圍。

然而，若是要在新藥查驗登記申請應用外部對照數據作為單臂臨床試驗的正式對照組，考量前述可能存在的各類偏差，外部對照組僅適用於少數特殊的情境。例如：可預測高度致死率的疾病 (如某些癌症)、嚴重且具有醫療迫切需求的罕見疾病等，而這些目標疾病的自然病史應已被非常瞭解且被清楚定義，研究藥品的藥理作用機轉清楚且明確可用於目標疾病，外部對照數據的適用性已被清楚詳細清楚評估，偏差與干擾因子可被辨識且有適當的處理方式，外部對照病人數據與單臂臨床試驗受試者數據之間具有可比性。此外，分析結果應能顯示顯示研究藥物與外部對照組間有明顯且穩健的治療效果 (treatment effect) 差異^[20]。有鑑於此，過去使用外部對照數據作為單臂臨床試驗的正式對照組獲得核准的案例非常稀少。

結語

外部對照組的數據來源可以是其他已完成之臨床試驗，或是真實世界數據。不同的數據來源各有其優缺點。在單臂試驗設計階段，若須採用外部對照，必須先就疾病特色、



受試者族群、評估指標等特性，來評估該單臂臨床試驗是否適合採用外部對照，而後再進一步設計選取外部對照數據的研究方式。外部對照數據採用時，應注意其面對的各種偏差之可能性，數據來源越廣泛、能提供病人層級的數據、且具有標準化數據項目的來源，方能作為較適當的外部對照。此外，也須注意外部對照數據與單臂臨床試驗受試者族群間的可比性，因此，外部對照組的選擇流程應盡可能的比照單臂臨床試驗受試者的收納排除條件，且評估指標的定義與測量方式在外部對照數據與單臂臨床試驗之間要相似。

在法規決策上，使用外部對照數據作為單臂臨床試驗的各種適用狀況及限制，須視適應症對象、藥品特性以及臨床試驗設計與定位等有不同的考量。若欲使用外部對照數據做為單臂臨床試驗的對照，建議在研發階段提早評估及規劃，並且事先諮詢法規單位意見。

參考文獻

1. Evans, Scott R. "Clinical trial structures." *Journal of experimental stroke & translational medicine* 3.1 (2010): 8.
2. ICH E9—Statistical principles for clinical trials
3. ICH E10—Choice of control group in clinical trials
4. 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.
5. US FDA. Framework for FDA' s real-world evidence program. December 2018.
6. US FDA. Use of electronic health record data in clinical investigations. Guidance for industry. July 2018
7. US FDA. Submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics. Guidance for industry (Draft). May 2019



台灣藥物法規
資訊網法規公告



台灣藥品
臨床試驗資訊



TFDA 藥物
食品安全週報



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

8. EMA. Guideline on registry-based studies. Oct 2021
9. 衛生福利部食品藥物管理署。真實世界證據支持藥品研發之基本考量。中華民國 109 年 7 月。
10. 衛生福利部食品藥物管理署。真實世界數據—關聯性與可靠性之評估考量。中華民國 110 年 3 月。
11. 衛生福利部食品藥物管理署。採用電子病歷資料進行臨床研究指引。中華民國 109 年 11 月。
12. 衛生福利部食品藥物管理署。使用真實世界數據/真實世界證據作為申請藥品審查技術文件應注意事項。中華民國 110 年 7 月。
13. 財團法人醫藥品查驗中心。臨床試驗統計指導原則(第一版)。中華民國 107 年 11 月。
14. Mishra-Kalyani, P. S., et al. "External control arms in oncology: current use and future directions." *Annals of Oncology* (2022).
15. Seeger, John D., et al. "Methods for external control groups for single arm trials or long-term uncontrolled extensions to randomized clinical trials." *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 29.11 (2020): 1382-1392.
16. Burcu, Mehmet, et al. "Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: Considerations for external control arms." *Pharmacoepidemiology and drug safety* 29.10 (2020): 1228-1235.
17. Thorlund, Kristian, et al. "Synthetic and external controls in clinical trials—a primer for researchers." *Clinical epidemiology* 12 (2020): 457.
18. Jahanshahi, Mahta, et al. "The use of external controls in FDA regulatory decision making." *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 55.5 (2021): 1019-1035.
19. Burger, Hans Ulrich, et al. "The use of external controls: To what extent can it currently be recommended?." *Pharmaceutical Statistics* 20.6 (2021): 1002-1016.
20. US FDA. Demonstrating substantial evidence of effectiveness for human drug and biological products. Guidance for industry (Draft). December 2019