

美國 FDA 於 2026 年 6 月發表《證明人用藥品與生物製劑療效的實質證據》指引草案

發表單位：美國 FDA

摘要整理：楊蕙黛

發表時間：2026/06

內容歸類：臨床研究

類別：指引草案

關鍵字：Substantial Evidence;
Effectiveness

資料來源：[Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products](#)

重點內容：1. 本草案修訂 2019 年 12 月所發布的同名指引草案，最終定稿後將取代 1998 年 5 月所發布的「提供人用藥品與生物製劑有效性之臨床證據」(Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drug and Biological Products) 指引。隨著對生物製程了解的進展，以及高品質數據資料的可用性日益提高，藥品研發時證據的樣態已有所轉變。以往認為實質的療效證據必須來自兩個以上合宜且良好對照之臨床研究的個別結果，而在 1998 年發布的指引中，已提及在一些特定狀況下，根據單一合宜且良好對照之臨床研究加以確認性證據，即有可能足以作為實質的療效證據。在 2019 年前一版的草案中，進一步敘述多項可作為確認性證據的類型，及其用以支持單一合宜且良好對照之臨床研究的實例；另外，也敘述在特定狀況下，例如無有效治療之疾病、罕見疾病等，應運用法規的彈性評估證據的類型和數量，以符合實質證據的標準。本版草案則是更著重於確認性證據的質與量，強調以最有效率的方法獲取實質的療

效證據；除敘述影響藥品療效證據強度的諸多因素，並重新且更全面的敘述如何依單一嚴謹合宜且良好對照的臨床研究合併確認性證據以符合療效實質證據之法定標準，以及增加對安全性考量之段落。

2. 藥品及生物製劑療效之法定標準

申請藥品與生物製劑的核准時，必須提供療效之實質證據。實質證據的定義是：由具科學訓練與經驗的專家，進行合宜且良好對照之研究（包括臨床研究）評估相關藥品的療效，並基於這些研究證據，合理結論出該藥品依仿單或仿單擬稿所述之用法治療時，能有所宣稱之效果。

3. 影響療效證據強度的因素

(1). 試驗設計：合宜且良好對照之試驗設計，關鍵在對照組的選擇、受試者的篩選、治療分派的方法(如隨機分派)、與試驗指標(尤其是主要指標)的選擇。

A. 欲充分支持療效結論，一般在試驗中的對照組為以安慰劑同步對照、活性藥物同步對照、劑量比較同步對照、無治療同步對照、或是歷史性對照(外部對照的一種)。療效的有力證據，一般是建立在與隨機分派之並發對照組(活性對照藥或安慰劑)所呈現的較優性；在特定狀況下，其他的試驗設計也可以支持療效，例如：

a. 與活性對照藥的不劣性試驗

該活性對照藥在先前與此試驗計畫相似群體和臨床情境的較優性試驗中，已呈現持續而明顯的效果。來自不劣性試驗的證據，其強度會因假設之信賴水準及所選擇的不劣性邊界值而有相當的差異。

b. 外部對照試驗

適用情境可有以下狀況：

- I. 該疾病有明確的自然病史
 - II. 外部對照組群體與試驗治療群體非常相似
 - III. 可能影響結果之併用治療非常相似
 - IV. 試驗指標客觀且有意義，在不同群體間有相似可比的定義和確定性
 - V. 觀察期之起始時間相似可比
 - VI. 依預先指定之統計分析所預估的療效相當大，不太可能全然因偏誤所致
- b. 受試者之收納條件須反映預期用藥的族群，排除條件須有科學的依據(例如避免特定藥品交互作用，確保受試者安全)。
- c. 以使用臨床指標為首選，若不可行則採用合理可能或已被驗證能夠預測臨床效益的替代指標。
- (2). 試驗執行：依藥品優良臨床試驗作業準則及指引(Good Clinical Practice)標準執行。包括在雙盲試驗中維持盲性、維持期中分析結果的機密性、數據資料收集的品質、對計畫書之依從度、與受試者追蹤之完成度等。
- (3). 試驗分析計畫：應有預先指定之主要分析，包括適宜的統計方法及敏感度分析計畫，並與具臨床意義之主要估計目標一致；傳統方法是將第 I 型錯誤之可能性控制在一個預先訂定的數值。
- (4). 試驗結果：試驗結果的整體說服力受多種考量所影響，包括 p 值(或其他替代分析方法)之大小、主要指標的療效程度和臨床意義、其他相關指標的結果發現、各項指標結果的一致性、關鍵分析結果的穩健性等；臨床意義的判定，取決於療效指標的

切題性及預估療效之程度大小。來自合宜且良好對照之試驗的療效結果必須具有臨床上的意義，方能作為實質的療效證據。

- (5). 整體研發計畫之面向：評估藥品研發的證據時，須審慎檢視每一個與藥品療效相關的試驗。在執行合宜且良好對照的試驗之前，可依據早期的試驗結果(支持藥品作用機轉和劑量選擇的試驗)與相關的外部資訊(疾病之病生理、該藥品於其他疾病之療效、或其他相似作用機轉藥品之療效)，預期該藥品的療效；療效的先驗機率、統計檢定力、及第 I 型錯誤的機率，均關乎得出錯誤結論的機率。

4. 符合實質證據標準之方法

- (1). 一個合宜且良好對照的臨床研究加上確認性證據

評估是否足以作為療效之實質證據時，試驗的設計、執行、分析、和結果、確認性證據的來源和強度、針對疾病的特殊考量、以及執行大於一個合宜且良好對照之試驗的倫理與可行性，均為考量的因素；其中試驗之設計、執行、分析、和結果之強度，會影響所需要之確認性證據的強度。

- A. 證據來自一個合宜且良好對照的試驗，加上一個有力的確認性證據來源

一般認為有力的確認性證據，其試驗資料應來自相關的合宜且良好對照之試驗資料，例如相關疾病狀況或相關產品的試驗資料，或者來自相同藥理學分類中其他已核准藥品，於合宜且良好對照之試驗中所呈現出的療效。

- B. 證據來自一個具高度說服力之合宜且良好對照的試驗，以及早期的確認性證據

若無法取得有力的確認性證據，則實質的療效證據必須來自一個具高度說服力、合宜且良好對照之試驗。一個

具高度說服力之試驗應符合下列：

- a. 其試驗設計能提供可類推且切合臨床實務的資訊，例如收納多中心、廣泛且具代表性的受試者、以現有標準治療作為對照組及支持療法。
- b. 其試驗設計及分析計畫，採用具臨床意義之主要指標；依療效之先驗機率決定適當的顯著水準值，具有足夠的檢定力。
- c. 根據預期獲益程度之臨床意義、相關不確定性(如信賴區間)、和 p 值(或其他替代統計方法)，所得出之主要分析結果在臨床上及統計學上具有高度說服力，並支持預先訂定之次要指標，在各個重要的試驗次群體中也有高度支持性。
- d. 試驗執行品質高，包含週詳的追蹤，以及將數據缺失最小化。在合理違反假設之狀況，試驗結果呈現穩健性。

由一個符合上述具高度說服力之試驗得出結果，再執行第二個試驗則可能並不實際或不符倫理。若評估單一試驗其設計得當，足以提供具高度說服力的結果，則用以支持該試驗持續進行的早期資料，預期應能提供足夠的確認性證據。

(2). 大於一個合宜且良好對照的臨床研究

來自兩個相同設計試驗的正向結果，雖然可以提供療效之實質證據，但以此結論易有系統性偏差或限制。來自兩個不同設計試驗 (例如設定不同的受試群體收納條件、不同但相關的臨床指標等)的結果，則較不易受到未知的缺陷所影響，並且可提供更多藥品作用的資訊，其正向結果更具說服力。在評估藥品療

效時，所有相關合宜且良好對照之試驗，其設計、執行、分析、和結果，均須納入證據強度的評估。

- (3). 在科學合理且法律准許的情況下，基於已核准藥品之已知療效，使用於新的群體，或是使用不同的劑量、用法、給藥途徑、或劑型。

當有其他類型的證據可以提供運用之道，基於已知療效，將藥品使用於新的相關群體、或是使用不同劑量、用法、給藥途徑、或劑型，此時已核准藥品之已知療效可作為療效之實質證據，毋需另執行合宜且良好對照之臨床研究。例如：

- A. 當科學證據支持疾病進程相似、藥品藥理學相似、成人與兒童之治療反應相似時，可基於已知成人使用藥品之療效，核准兒童使用。
- B. 當藥物動力學概況相似、或有證據支持藥物動力學之差異預期不影響臨床療效表現，可以原劑量、用法、給藥途徑、或劑型之試驗，作為新劑量、用法、給藥途徑、或劑型之療效證據。在此狀況下，雖然應不需新的療效或藥物效力學資料，仍可能需要補充安全性資料。

5. 法規上的彈性變通

- (1). 可能需要彈性變通的臨床狀況

考量疾病的嚴重度(疾病或狀況若未經處理可能致死、導致不可逆的嚴重衰弱)、未滿足的醫療需求(現行療法未能充分的治療或診斷)、以及疾病的罕見程度等，在某些嚴重狀況，可以彈性變通的運用法規之療效標準，但仍然必須呈現出其療效之實質證據。

- (2). 彈性變通的運用

- A. 試驗設計和分析

對於可能導致療效確定性降低之試驗設計和分析，包括指標的選擇和主要統計分析的成功標準等，可以於科學合理及臨床適切的前題下作彈性變通，預先訂定並經過論證及認可。選擇指標的考量因素包括可解釋性、易於評估性、易受偏誤影響的程度、及可用以直接衡量臨床效益的程度等；統計分析成功標準的選擇應考量不同試驗設計與樣本數的可行性、偽陽性與偽陰性結論之影響等。有時雖然假設未能檢定成功，仍有可能作為實質的療效證據(例如療效相當大，不太可能全然因偏誤所致)；在某些狀況下也有可能接受，在一個檢定虛無假設顯著性的試驗中設定顯著水準高於常用之單側 0.025 水準。而罕見疾病的試驗可能因為樣本數較小而無法精確呈現療效表現，此時應考量不同試驗設計之優缺點，盡可能使試驗呈現可解釋的結果。

B. 確認性證據的來源和強度

當合併單一合宜且良好對照之試驗證據時，對於確認性證據的來源和強度之合適性，可以於科學合理及臨床適切的前題下作彈性變通。例如藥品於特定疾病治療效果的作用機轉證據、疾病自然病史的資料(可能源自真實世界資料)等，包含支持療效及相抵觸的證據資訊，均可作為確認性證據的來源；其中以真實世界資料作為確認性證據之合適性，須評估其來源之可靠性與擬運用之相關性，以及試驗設計與預先指定之統計方法和分析的適當性。

6. 安全性考量

新藥的研發與核准除了證實療效，亦須有適當的安全性，以評估其

使用是否利大於弊。合宜且良好對照的研究中，若僅能證實療效但未能收納足夠的受試者、或試驗期間不足以支持藥品的安全性結論時，申請者應視需要依相關指引規畫，增加受試者人數或增加試驗期間、或執行額外的試驗，確保足夠的安全性資料庫規模和充分的期間以進行合宜的利益-風險評估。