

美國 FDA 發布《貝氏方法學應用於藥品與生物製劑臨床試驗》 指引草案

發表單位： 美國 FDA

摘要整理： 方偉泉

發表時間： 2026/01/12

內容歸類： 試驗設計方法

類 別： 指引草案

關 鍵 字： Bayesian design、External
information borrowing、
Prior/Posterior distribution

資料來源：[Use of Bayesian Methodology in Clinical Trials of Drugs and Biological Products](#)

- 重點內容：
1. 貝氏方法學(Bayesian methodology)能解決藥品開發中的費用與耗時兩大問題，協助廠商更快速與更經濟地將有效治療帶給病患。2026年1月12日，美國 FDA 發布了《貝氏方法學應用於藥品與生物製劑臨床試驗》草案指引，說明貝氏方法可用於 IND、NDA、BLA 或補充申請(supplemental applications)之臨床試驗設計與分析。這代表貝氏方法已不再只是學術上的替代工具，而是逐步成為法規可接受的正式方法之一。不過，FDA 也強調，若以貝氏方法支持主要推論，必須清楚說明先驗分布(prior distribution)、成功判斷標準、操作特性及文件化方式，否則即使方法先進，也難以支持法規決策。
 2. 貝氏方法在臨床試驗中可應用於多種情境，包括：借用先前臨床試驗資料、以外部對照或非同步對照資料增強當前隨機對照組、兒科療效外推、跨相似疾病或疾病亞型之資訊借用 (borrowing of information)、次群體分析，以及腫瘤學劑量探索試驗。然而，關於

使用貝氏方法在臨床試驗中的挑戰，請參閱本中心：[當代醫藥法規月刊 173 期](#) (貝氏統計方法在臨床試驗中的應用簡介)。

3. 在以貝氏方法學推論作為主要估計目標的臨床試驗中 (例如，涉及外部資訊借用時)，傳統的成功判斷標準(例如，P 值或信賴區間)可能不適用，因此需要謹慎地設定替代的成功判斷標準，通常使用後驗機率值 $\Pr(d > a) > c$ 進行評估，其中 d 為治療效果大小， a 為最低可接受療效門檻， c 為支持療效結論所需的最低後驗機率 (posterior probability)。 a 與 c 之選定取決於試驗目的與方法：

- (1) 針對型一誤差之校準 (Calibration to Type I Error Rate)

在此方法中，較優性試驗通常設定 $a = 0$ ；不劣性試驗則以不劣性臨界值 m 為基準。接著透過模擬計算決定適當之 c 值，使整體型一誤差得以控制於預先指定水準。

- (2) 後驗機率的直接解讀

若 $\Pr(d > a) = c$ ，則 $\Pr(d \leq a) = 1 - c$ 。例如，當療效大於門檻 a 的後驗機率為 $c = 0.98$ ，則表示療效未達門檻 ($d \leq a$) 之機率為 0.02。此類方法係以後驗機率作為決策門檻 (decision criterion)，判斷試驗是否成功。

- (3) 以風險效益或決策理論為基礎

可將產品之潛在風險、疾病嚴重程度及未滿足醫療需求 (unmet medical need) 納入考量，設定適當之門檻 a 或 c ，使療效需足以超越已知或潛在風險，作為試驗成功之依據。

- (4) 多指標的成功判斷標準

所有主要與關鍵次要指標 (若採用貝氏方法) 都應設定成功判斷標準。若採用型一誤差之校準作為成功判斷標準，通常需透過統計模擬確保整體型一誤差受到控制。

4. 先驗分布為貝氏統計推論中相較於頻率學派 (Frequentist) 之關鍵差異，可用來反映既有資訊 (包括正面、負面或中立證據)。其建

構應具系統性與透明性，並應於臨床試驗計畫書中事先明確說明其來源、假設及合理性論證，包括其對分析結果之影響及試驗設計表現(operating characteristics)，並通常透過敏感度分析加以評估。一般而言，先驗分布可分為三類：非資訊性或最低資訊性(noninformative/minimally informative)、懷疑性(skeptical)，以及用於整合外部資料之資訊性先驗。

5. ICH E9/E9(R1) 關於估計目標與缺失資料的原則同樣適用於貝氏試驗設計。試驗應明確定義主要估計目標(包括族群、評估指標、並發事件[intercurrent events]處理及統計量)，並盡可能減少缺失資料，預先指定分析方法與相關統計假設，並透過敏感度分析評估結果之穩健性。若借用外部資料(informative priors to borrow external information)，須確保與前瞻性試驗在估計目標及估計方法上具有一致性與可比性，包括族群特徵、評估指標定義、並發事件處理方式及分析方法，否則將影響資料之可用性與借用程度。必要時可重新分析外部資料，惟可能受限於資料不足而導致偏差。因此，建議於試驗設計初期即與主管機關充分溝通相關設計與分析策略，以確保其科學合理性與法規可接受性。
6. 進行貝氏推論通常需使用抽樣演算法(如 MCMC)去近似後驗分布。依照 ICH E9，對於演算法所使用之軟體需具可靠性，並提供適當之驗證與測試文件。因模擬產生的後驗分布為近似之分布，可能因演算法差異造成抽樣不足或近似不準的情況，因此應評估演算法之收斂性與穩定性。對於複雜模型，建議於試驗前透過模擬資料評估所採用演算法之可靠性與準確性。若出現演算法或後驗分布之收斂問題，應提供完整之模擬試驗報告，說明相關改善措施，並附上測試方案/情境與分析程式碼，以利審查與驗證。