



中国医药工业杂志  
*Chinese Journal of Pharmaceuticals*  
ISSN 1001-8255, CN 31-1243/R

## 《中国医药工业杂志》网络首发论文

题目： 贝叶斯统计在儿童用药有效性外推中的应用  
作者： 李若冰，言方荣，王骏  
收稿日期： 2022-08-02  
网络首发日期： 2022-11-22  
引用格式： 李若冰，言方荣，王骏. 贝叶斯统计在儿童用药有效性外推中的应用[J/OL]. 中国医药工业杂志.  
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1243.R.20221121.0857.004.html>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 贝叶斯统计在儿童用药有效性外推中的应用

李若冰<sup>1</sup>, 言方荣<sup>2</sup>, 王 骏<sup>1</sup>

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 中国药科大学理学院生物统计与计算药学研究中心, 江苏南京 211198)

**摘要:** 由于儿童人群的生理特殊性, 使用外推技术将成人人群数据外推至儿童人群是当前儿童用药的研发热点。贝叶斯统计作为一种可更充分利用已获得临床数据的灵活方法, 正成为儿童用药的有效性外推中的有效工具。本研究在介绍儿童临床研究特点的基础上, 阐述了贝叶斯统计的基本概念和基础模型框架, 并介绍了幂先验、混合先验和 Meta 分析预测先验, 然后说明了模拟技术在其中的重要作用。然后介绍了一项使用稳健 Meta 分析预测先验借用成人人群历史数据的儿童人群多发性硬化症研究案例, 并讨论了贝叶斯统计在儿童用药外推中其他领域的应用场景及实际使用中的重点关注内容。

**关键词:** 儿童用药; 有效性外推; 贝叶斯统计

中图分类号: R945

文献标志码: A

### Bayesian Statistics for Extrapolation of Efficacy in Pediatric Medicine

Li Ruobing<sup>1</sup>, Yan Fangrong<sup>2</sup>, Wang Jun<sup>1</sup>

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing, 100022; 2.

Research Center of Biostatistics and Computational Pharmacy, School of Science, China

Pharmaceutical University, Nanjing, 211198)

**ABSTRACT:** Due to the physiological characteristic of the pediatric population, extrapolation of clinical data from the adult population to the pediatric population is a development focus on pediatric medication. Bayesian statistics, a flexible method can use early clinical data, is becoming a powerful tool in extrapolating efficacy in pediatric medicine. Based on the introduction of pediatric research, this paper illustrated the basic concepts and framework of Bayesian statistics, introduced power priors, mixed priors, and meta-analysis predictive priors, and then emphasized the simulation technology in Bayesian statistics. Then, a case study of multiple sclerosis in a pediatric population using robust meta-analysis predictive priors to borrow historical data from the adult population was present, and other fields of Bayesian statistics in pediatric medication extrapolation and critical clinical development considerations were discussed.

**Key Words:** pediatric medicine; extrapolation of efficacy; Bayesian statistics

在国家各项政策的支持下，儿童用药的研制和创新正成为当前工业界关注的重点。但由于儿童人群的特殊性，儿童用药在剂型设计、规格选择、有效性和安全性评估等方面不宜简单套用成人药品技术指导原则。针对研发中的关切内容，国家药品监督管理局药品审评中心正逐步构建儿童用药研发审评标准体系，包括《儿科人群药物临床试验技术指导原则》《成人用药数据外推至儿科人群的技术指导原则》《真实世界研究支持儿童药物研发与审评的技术指导原则》《罕见疾病药物临床研究统计学指导原则》等。国外相关机构也发布了与儿童人群相关的指导原则，例如欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)发布的《小人群临床试验指导原则》(Guideline on Clinical Trials in Small Populations)、《儿科用药研发的有效性和安全性外推指导原则》(Reflection Paper on the Use of Extrapolation in the Development of Medicines for Pediatrics)；国际人用药品注册技术要求协调委员会(The International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)发布的《E11A：儿科用药的外推》(E11A: Pediatric Extrapolation)等。

基于一项 1998 年—2009 年的儿童用药上市申请的数据<sup>[1]</sup>，至少 60% 的儿童药物需要至少 1 项充分的有效性对照研究。而在 2010 年之后的调查研究中<sup>[2]</sup>，该项比例显著降低，更多的儿童用药研发使用了灵活的外推方法。因此，在儿童用药的有效性评价中，使用成人研究中的疗效数据外推至儿童患者或者由年长儿童患者研究中的疗效数据外推至年幼儿童患者正成为一种趋势。选择合适的统计学方法以充分且高效地使用成人人群的有效性证据，是促进儿童用药发展的重要内容。贝叶斯统计因其灵活的方式，以及可结合早期成熟的成人临床疗效数据的优势，正逐渐成为一种有效性外推的有效工具。

本研究简略阐述了儿童用药临床试验研究特点，介绍了贝叶斯统计的基本概念、基础模型和框架、先验的选择、模拟技术，并结合贝叶斯统计在一项儿童多发性硬化症临床研究中的实际应用对贝叶斯统计的应用进行了延伸性讨论，以期 为贝叶斯统计在儿童用药有效性外推中的应用提供参考。

## 1 儿童用药临床研究特点

儿童用药通常是指适合 18 岁以下未成年人的药品。由于儿童的生理功能特殊，尤其是肝、肾、神经和内分泌功能发育不全，所以其药物吸收、分布、代谢

等均有特殊规律，并不是成人的缩小版。儿童人群的生理差异也可能会引起儿童在药物治疗下的疗效表现与成人存在差异。儿童用药的临床研究本身难度较大、不确定性强，例如儿童受试者招募困难、安全性风险高、与儿童进行身体感受的沟通表达具有困难等。这都导致了儿童用药的临床试验周期长、研发风险高且成本高。

基于上述原因，有必要通过成人用药数据外推来进一步完善和丰富儿童人群用药信息、指导临床用药、减少儿童用药临床研究的风险。根据《成人用药数据外推至儿童人群的技术指导原则》，基于已知数据在成人人群和儿童人群的相似程度，可分为完全外推、部分外推和不进行外推。针对儿童人群研究设计和外推决策，需综合分析可获得的信息和数据判断相似程度，包括不同年龄阶段人群器官功能的差异、对药理学特征的影响、疾病知识、流行病学情况、非临床实验数据、相同或类似机制药物在成人及儿童人群间的 PK 和 PD，以及临床有效性和安全性差异等。然而，由于儿童人群生理的特殊性，其疾病进展和生物标志物特征等与成人存在差异，在进行有效性外推时，可能需要开展临床有效性研究以进一步确定儿童用药的疗效相似性<sup>[3]</sup>。

相较于常规药物的随机对照临床试验，儿童用药在进行有效性研究时具有显著特征。首先是儿童受试者人数较少，通常只有几十例甚至几例受试者。一方面父母对于儿童进行临床研究存在抵触心理，另一方面儿童相关的临床研究机构和研究人員欠缺。其次，出于伦理考虑，以及尽可能让儿童人群接受到更为有效的治疗，儿童用药研究通常不设置安慰剂对照组，常为单臂设计或与阳性对照药设计。最后，除仅对儿童研发的医药用品外，在儿童有效性研究开展前通常存在其他类型的有效性数据可供外推，例如在成人人群中进行的随机对照注册研究、超说明书使用的汇总数据、真实世界研究、研究者发起的临床研究等。

## 2 贝叶斯统计

### 2.1 基础概念

贝叶斯统计的基本理念来自于贝叶斯公式，即通过结合参数的先验概率分布和似然分布计算参数的后验分布以供决策。在儿童用药的有效性外推中，贝叶斯统计是指结合成人人群临床研究数据等外部有效性信息(先验信息)和儿童人群临床研究中的有效性结果(似然分布)，得出儿童人群有效性信息(后验信息)。相

较于常规临床研究中使用的频率统计学方法，贝叶斯统计通过量化纳入成人人群疗效数据以支持儿童人群的有效性决策。

在儿童用药的有效性外推中，贝叶斯统计具有显著优势。首先，贝叶斯统计可以更高效地整合不同来源的有效性数据，包括成人有效性数据、超说明书使用汇总数据、真实世界数据有效性数据等。其次，借用了外部数据可以进一步优化儿童人群有效性研究的样本量，尽可能减少儿童人群的受试风险。而且，贝叶斯统计能够高效率地借用外部数据，在统计推断中有更高的检验效能<sup>[4]</sup>。

## 2.2 基础模型与框架

令 $D$ 为一项研究观测的数据，来自于抽样分布 $F(\cdot | \theta)$ ，其中 $\theta$ 为研究所关注的疗效指标参数，则在当前研究数据下关注的疗效指标似然为 $L(\theta | D)$ 。在频率统计中，通过对似然进行极大似然估计可得 $\theta$ 的估计值。而在贝叶斯统计中，首先预设先验信息 $\pi(\theta)$ 来代表既往对疗效指标的认识，并通过贝叶斯法则(Bayes rules)计算后验信息 $p(\theta | D)$ 。根据计算所得后验信息，可以其均值或中位数作为 $\theta$ 的估计值，以后验分布的2.5%和97.5%分位数作为95%置信区间。

在儿童用药有效性外推中，使用贝叶斯统计主要有2类思路，分别是2步法和组合法<sup>[5]</sup>。2步法是指先将所有可用外部数据联合计算出儿童人群的疗效先验，再将其与儿童人群临床研究的疗效似然进行结合；组合法是指将所有数据应用于同一分层模型中进行统计推断。

令 $D_0 = \{Y_1, \dots, Y_K\}$ 表示有 $K$ 个成人人群疗效数据，其对应疗效参数和样本量分别为 $\theta = \{\theta_1, \dots, \theta_K\}$ 、 $N = \{n_1, \dots, n_K\}$ 。儿童人群研究的疗效数据为 $D = \{Y_{k+1}\}$ ，其对应疗效参数和样本量分别为 $\theta_{k+1}$ 、 $n_{k+1}$ 。假设 $K$ 个成人人群疗效参数具有可交换性，服从同一正态分布，即 $\theta_1, \dots, \theta_K | \theta, \tau^2 \sim N(\theta, \tau^2)$ 。若主要疗效指标不是连续型正态变量时，需要提前对 $\theta$ 进行转化。例如，当 $\theta$ 为有效率时，应先对其进行logit变换。

在2步法中，可根据似然 $L(\theta, \theta, \tau^2 | D)$ 和 $\pi(\theta)$ 计算出平均疗效参数的后验 $p(\theta | D_0)$ ，并以此作为儿童人群的疗效先验(第1步)，即：

$$\pi(\theta_{k+1}) \propto p(\theta | D_0) = \iint L(\theta, \theta, \tau^2 | D_0) \pi(\theta | \theta) \pi(\theta | \tau^2) \pi(\tau^2) d\theta d\tau^2$$

之后第2步使用贝叶斯法则计算儿童人群的疗效后验，即：

$$p(\theta_{k+1} | D) \propto L(\theta_{k+1} | D) \pi(\theta_{k+1})$$

在组合法中，一般假设成人人群和儿童人群的疗效来自于同一分布，则儿童人群的疗效后验可视为所有人群的疗效分布函数的后验分布，即：

$$P(\theta|D, \mathbf{D}_0) \propto L(\theta|D)L(\theta|\mathbf{D}_0)\pi(\theta)$$

### 2.3 先验的选择

在贝叶斯统计中，先验信息一般分为无信息先验和信息先验，其中无信息先验是指对目标变量无任何理解，例如定义某连续变量为均匀分布。而在儿童用药的有效性外推中，一个重要特征是具有可参考的外部疗效数据，因此使用信息先验是合理的。

确定先验信息的方法多种多样，在本节中将介绍 3 类较为常用的先验信息选择方法，分别是：幂先验 (power prior)，混合先验 (mixture prior) 和 Meta 分析预测先验 (Meta-analytic predictive prior, MAP prior)。这 3 类方法在近些年中的儿童用药有效性外推中的应用较为广泛<sup>[6]</sup>。

幂先验是指通过对似然增加幂数  $a_0 \in [0, 1]$  来调整先验信息的重要程度，其中  $a_0$  表示对外部数据的权重<sup>[7]</sup>。例如在上述组合法中，给予成人人群的疗效数据以幂数权重来调节成人数据的重要程度或者变异程度。在当前情况下，儿童人群的疗效后验为：

$$P(\theta|D, \mathbf{D}_0) \propto L(\theta|D)L(\theta|\mathbf{D}_0)^{a_0}\pi(\theta)$$

其中，当  $a_0=1$  时表示不对成人人群数据进行调整，儿童人群的疗效后验受到儿童人群的疗效结果和成人人群疗效数据的影响重要程度相当；当  $a_0=0$ ，表示儿童人群的疗效后验不受成人人群疗效数据的影响，仅与儿童人群的有效性试验相关。

混合先验是指将多种先验进行混合的方法<sup>[8-9]</sup>。例如在上述 2 步法中，在使用成人人群疗效数据计算出儿童人群疗效先验后，可将此先验与其他先验进行线性组合得到最终先验，即：

$$\pi_D(\theta_{K+1}) = \omega\pi(\theta_{K+1}) + (1 - \omega)\pi'(\theta_{K+1})$$

其中， $\pi_D(\cdot)$  表示最终先验； $\pi(\cdot)$  表示上述成人人群疗效数据计算所得疗效后验； $\pi'(\cdot)$  表示其他类型的先验，例如可设置为一项无信息先验； $\omega$  表示 2 种先验类型的权重。

Meta 分析预测先验是指通过贝叶斯模型综合多项具有同质性人群研究来建立信息先验的方法，其基本建模思路即为“2.2”项中介绍的 2 步法<sup>[10-11]</sup>。以贝

叶斯随机效应 Meta 分析模型为例，模型如下：

$$\begin{aligned} Y_k | \theta_k &\sim N(\theta_k, s_k^2), \\ \theta_1, \dots, \theta_k, \theta_{k+1} | \theta, \tau^2 &\sim N(\theta, \tau^2), \\ \theta &\sim \pi(\theta), \\ \tau^2 &\sim \pi(\tau^2) \end{aligned}$$

在  $\tau$  已知的情况下，Meta 分析结果可得  $\theta$  的后验为：

$$\theta | D_1, \dots, D_k, \tau \sim N\left(\frac{\sum \omega_k D_k}{\sum \omega_k}, \frac{1}{\sum \omega_k}\right)$$

其中  $\omega_k = (s_k^2 + \tau)^{-1}$ 。

儿童人群的疗效先验为：

$$\pi(\theta_{k+1}) \sim N\left(\frac{\sum \omega_k D_k}{\sum \omega_k}, \frac{1}{\sum \omega_k} + \tau^2\right)$$

值得注意的是，以上先验信息的确认方法是可联合使用的，例如在使用 MAP 方法确认儿童人群的疗效先验后再结合其他先验进行混合先验。

另外，近年来一些学者提出了在确定先验时使用倾向性得分等方法评估参照人群和目标人群的异质性，例如倾向性评分幂先验 (propensity score-integrated power prior, PS-PP)<sup>[12]</sup>、倾向性评分 Meta 分析预测先验 (propensity-score-based meta-analytic predictive prior, PS-MAP) 等<sup>[13]</sup>。这些方法考虑了不同研究中受试者协变量分布的差异以及协变量对干预结果可能造成的影响，在使用得当的情况下能够产生更准确的先验。

## 2.4 模拟技术

模拟技术在临床研究有着重要作用，对于贝叶斯统计的设计和实施更是扮演着不可或缺的角色，主要体现在以下 3 个方面。

首先，在贝叶斯统计中，正确的计算方法和充足的计算能力是贝叶斯统计得以广泛应用的重要前提。在贝叶斯统计中，后验信息的计算与先验信息以及似然相关。当临床研究包含多项变量，且统计学模型使用多分层模型时，其后验分布通常较难得出严格的封闭解 (closed-form solution)。因此在实际应用过程中，通常使用马尔可夫链蒙特卡罗方法 (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) 对后验进行数值计算。当马尔可夫链趋于平稳 (即收敛) 时，可将抽样分布近似作为后验分布。

其次，在药物临床研究中，操作特征 (operating characters) 常用来评价模型和结果。在常规药物上市监管要求中，I 类错误是确定药物有效性的关键操作特征。但是在贝叶斯统计中，无法直接获得 I 类错误的封闭解。因此在实际应用过程中，通常会使用模拟的方法计算贝叶斯统计的 I 类错误。

最后，在贝叶斯统计的实际应用中，需要在试验前预设较多内容，例如先验信息的来源、混合先验中的权重、后验分布计算的过程等。而这些预设因素的合理性和对统计学结果和结论的影响需要得到充足评估。需在不同预设情况下对结果进行敏感性分析，以确保结果不过分依赖于某个预设因素。

综上所述，模拟技术纵贯贝叶斯统计的设计、计算、分析全过程。因此在使用模拟技术作为重要工具时，还需对模拟的计划和实施过程进行规范，以保证模拟结果的可靠性。

### 3 案例一儿童人群的多发性硬化症 (Multiple sclerosis, MS)

FDA 于 2018 年 8 月 29 日建立了复杂新颖创新试验设计 (Complex Innovative Trial Design, CID) 项目，该项目的目的是推进复杂新颖试验设计在药物开发后期阶段的应用，其中包含的新颖试验设计为复杂适应性设计、贝叶斯统计和模拟技术等。

一项在儿童人群 MS 的研究被纳入 CID 项目中，该项研究使用稳健 Meta 分析预测先验，借用成人人群 MS 历史数据。该研究于 2021 年开始招募受试者，当前正在进行过程中，尚无公开临床研究结果发布<sup>[14]</sup>。本节仅对其研究背景和试验设计进行介绍。

**研究背景：**MS 是一种中枢神经系统的自身免疫性慢性脱髓鞘症，常发生于年轻人 (20~40 岁) 人群中。MS 是一种罕见病，被收录在我国第一批罕见病目录中，有较迫切的未满足的临床需求。在 MS 的临床研究中，受试者的入组较难。

**试验设计：**本研究采用非劣效设计，使用芬戈莫德 (Fingolimod) 作为阳性对照药。本研究拟用稳健 MAP 方法构建先验<sup>[15]</sup>：首先通过常规 MAP 构建信息先验，再设定一个无信息先验构建为混合先验。数学形式如下：

$$p_{MAP}(\theta_{K+1}) = p(\theta_{K+1} | Y_1, \dots, Y_K);$$

$$\pi_{Robust}(\theta_{K+1}) = \omega p_{MAP}(\theta_{K+1}) + (1 - \omega) p_{Vague}(\theta_{K+1})$$

其中  $p_{MAP}(\theta_{K+1})$  为通过 MAP 方法构建的先验， $p_{Vague}(\theta_{K+1})$  为所设定的无信

息先验,  $\omega$  为 MAP 先验在混合先验中所占的权重, 其取值在 0~1 之间,  $\pi_{\text{Robust}}(\theta_{K+1})$  表示最终得到的稳健 MAP 先验。先验信息的使用可以降低研究中的样本量, 具体的样本量设定通过先验有效性样本量 (effective sample size, ESS) 计算得到<sup>[16]</sup>, 并通过 RBesT 包实现<sup>[17]</sup>。

本研究共借用了 6 项既往临床研究的数据, 其中包含 5 项成人研究和 1 项儿童研究, 共有 2000 余名受试者。

应用讨论: 由于仅有 3%~5% 的 MS 患者为儿童或青少年, 可入组儿童 MS 受试者极少, 因此完全基于儿童 MS 的临床研究进行决策是非常困难的。在这种情况下, 结合成人试验外部数据来提供更强的证据以供决策为行之有效的方法。

通过 MAP 先验整合成人数据得到的先验信息约等于 90 名受试者的临床研究结果, 这让儿童临床研究的受试者人数至少减少 30%, 也极大提高了较难入组受试者的 MS 研究的检验效能。从伦理上讲, 该项应用也避免了儿童受试者接受不必要的安慰剂或者低效治疗, 可保证更多儿童受试者尽可能接受最高效的治疗。

#### 4 讨论

在儿童用药的外推中, 贝叶斯统计不仅可应用于有效性外推, 其在剂量选择、量效关系等方面也有较大应用优势。例如 ZHOU 和 LI 等在早期剂量探索中, 纳入外部数据作为模型参数的先验信息<sup>[18-19]</sup>。WADSWORTH 等在儿童人群的量效关系 (exposure-response, ER) 外推研究中<sup>[20]</sup>, 使用多变量 Meta 分析模型纳入成人人群的量效关系数据, 并作为儿童人群量效关系的先验信息, 并以此判断成人人群和儿童人群的量效关系相似度。同理, 在儿童用药的有效性外推中, 除贝叶斯统计外, 频率统计也有相适应的方法。例如使用收缩估计方法将成人人群的疗效数据用以估计儿童人群疗效的变异程度<sup>[21-22]</sup>, 以此解决儿童人群疗效研究因人数较少无法得出稳健结论的问题。再例如用加权检验将成人人群的疗效数据和儿童人群的疗效数据进行结合检验等<sup>[23]</sup>。

贝叶斯统计相较于频率统计最大的不同在于先验信息的应用, 因此, 先验信息的选择所带来的影响是需要重点关注的内容。后验信息可看作是先验信息和试验数据加权的结果, 当试验数据的样本量足够大时, 先验信息对后验信息的影响则较小, 而当试验数据的样本量较小时, 先验信息对后验信息的影响则较大。因

此在受试者较少的儿童用药临床研究中,先验信息所带来的影响更应受到关注和讨论,过多强调成人人群有效性证据的重要性会导致最终儿童人群有效结论决策的偏移,而轻视成人人群等外部数据会增加儿童人群临床研究的成本和风险。因此在前期研究的基础上,充分研究和合理研判外部数据来构建先验信息是非常重要的。

需要注意的是,当前尚有一些问题阻碍了贝叶斯统计在有效性研究中的广泛应用。首先,贝叶斯统计的应用需要专业和经验丰富的统计师参与研究方案的设计和实施,且其实施需要相应的计算能力和软件支持。其次,贝叶斯统计中先验的选择是影响最终结果的重要因素,而当前选择先验的方法类型多样化,且具有较高的主观性。最后,虽然贝叶斯可通过模拟基数计算出 I 类错误,但并不是严格的封闭解,而这正是监管机构关注的内容。

儿童用药临床研究与成人用药临床研究有较显著的差异。儿童人群是一个弱势群体,在临床研究中应尽可能地避免不必要的伤害、减少风险,因此当前监管机构制定多样规章制度和指导原则为儿童用药的研发和生产提供支持。需要注意的是,迫切的临床需求和监管机构的政策支持并不意味着儿童用药科学性要求的降低,反而由于儿童人群的特殊性,在一定程度上会提高对有效性和安全性的要求。因此,在儿童用药的研发全周期中,申办方应及时评估已获得证据的充分性和完整性,并及时与监管机构沟通。

#### 参考文献:

- [1] DUNNE J, RODRIGUEZ W J, MURPHY M D, *et al.* Extrapolation of adult data and other data in pediatric drug-development programs [J]. *Pediatrics*, 2011, **128**(5): e1242-e1249.
- [2] SUN H H, TEMECK J W, CHAMBERS W, *et al.* Extrapolation of efficacy in pediatric drug development and evidence-based medicine: progress and lessons learned [J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2017, **2017**: 1-7.
- [3] LAKSHMINARAYANAN M, NATANEGARA F. Bayesian applications in pharmaceutical development [M]. New York: Chapman and Hall/CRC, 2019.
- [4] SCHOENFELD D A, ZHENG H, FINKELSTEIN D M. Bayesian design using adult data to augment pediatric trials [J]. *Clin Trials*, 2009, **6**(4): 297-304.
- [5] GAMALO-SIEBERS M, SAVIC J, BASU C, *et al.* Statistical modeling for Bayesian extrapolation of adult clinical trial information in pediatric drug evaluation [J]. *Pharm Stat*,

2017, **16**(4): 232-249.

- [6] WADSWORTH I, HAMPSON L V, JAKI T. Extrapolation of efficacy and other data to support the development of new medicines for children: a systematic review of methods [J]. *Stat Methods Med Res*, 2018, **27**(2): 398-413.
- [7] IBRAHIM J G, CHEN M H. Power prior distributions for regression models [J]. *Stat Sci*, 2000, **15**(1): 46-60.
- [8] HSIAO C F, HSU Y Y, TSOU H H, *et al.* Use of prior information for Bayesian evaluation of bridging studies [J]. *J Biopharm Stat*, 2007, **17**(1): 109-121.
- [9] GANDHI M, MUKHERJEE B, BISWAS D. A Bayesian approach for inference from a bridging study with binary outcomes [J]. *J Biopharm Stat*, 2012, **22**(5): 935-951.
- [10] NEUENSCHWANDER B, CAPKUN-NIGGLI G, BRANSON M, *et al.* Summarizing historical information on controls in clinical trials [J]. *Clin Trials*, 2010, **7**(1): 5-18.
- [11] GSTEIGER S, NEUENSCHWANDER B, MERCIER F, *et al.* Using historical control information for the design and analysis of clinical trials with overdispersed count data [J]. *Stat Med*, 2013, **32**(21): 3609-3622.
- [12] WANG C, LI H, CHEN W C, *et al.* Propensity score-integrated power prior approach for incorporating real-world evidence in single-arm clinical studies [J]. *J Biopharm Stat*, 2019, **29**(5): 731-748.
- [13] LIU M, BUNN V, HUPF B, *et al.* Propensity-score-based meta-analytic predictive prior for incorporating real-world and historical data [J]. *Stat Med*, 2021, **40**(22): 4794-4808.
- [14] 习 婧. Use of external control information in clinical trials: a CID pilot study [R]. 苏州: 中国 DIA 年会, 2021.
- [15] SCHMIDLI H, GSTEIGER S, ROYCHOUDHURY S, *et al.* Robust meta-analytic-predictive priors in clinical trials with historical control information [J]. *Biometrics*, 2014, **70**(4): 1023-1032.
- [16] NEUENSCHWANDER B, WEBER S, SCHMIDLI H, *et al.* Predictively consistent prior effective sample sizes [J]. *Biometrics*, 2020, **76**(2): 578-587.
- [17] WEBER S, LI Y, SEAMAN J W III, *et al.* Applying meta-analytic-predictive priors with the R Bayesian evidence synthesis tools [J]. *J Stat Softw*, 2019, .
- [18] ZHOU Y H, LEE J J, WANG S G, *et al.* Incorporating historical information to improve

phase I clinical trials [J]. *Pharm Stat*, 2021, **20**(6): 1017-1034.

- [19] LI Y M, YUAN Y. PA-CRM: A continuous reassessment method for pediatric phase I oncology trials with concurrent adult trials [J]. *Biometrics*, 2020, **76**(4): 1364-1373.
- [20] WADSWORTH I, HAMPSON L V, JAKI T, *et al.* A quantitative framework to inform extrapolation decisions in children [J]. *J R Stat Soc A Stat Soc*, 2020, **183**(2): 515-534.
- [21] CHO M, QIU Z Y, YE J, *et al.* Considerations for pediatric trial designs and analyses [J]. *J Biopharm Stat*, 2018, **28**(3): 413-436.
- [22] QUAN H, MAO X Z, CHEN J, *et al.* Multi-regional clinical trial design and consistency assessment of treatment effects [J]. *Stat Med*, 2014, **33**(13): 2191-2205.
- [23] LAN K K G, SOO Y, SIU C, *et al.* The use of weighted Z-tests in medical research [J]. *J Biopharm Stat*, 2005, **15**(4): 625-639.

收稿日期: 2022-08-02

作者简介: 李若冰(1991—), 男, 助理研究员, 主要从事药品的技术审评工作。

通信作者: 王 骏(1979—), 男, 研究员, 主要从事药品的技术审评工作。

E-mail: wangj@cde.org.cn