

Synthesis Methodの非劣性マージンの可視化

(Visualization of non-inferiority margin of synthesis method)

第一三共 浅見由美子、小山暢之

Amgen Inc. Li Zhu、Chunlei Ke、Huei Wang、Qi Jiang

FDA non-inferiority guidance^[1] was drafted in 2010 and finalized in 2016. In this guidance, two margins are described for ensuring 1) that the test drug has an effect greater than placebo (called M1), and 2) preservation of a specified portion of the control effect (called M2). FDA thinks the synthesis method can be used for M2. If the synthesis method is used for M2, the fraction M2/M1 of the control effect (that is to be preserved in evaluating non-inferiority) is specified in advance, but quantity of M2 is not specified because it synthesizes the data from the historical studies and the current non-inferiority study, reflecting the variability in both data sources. The synthesis method with an appropriately chosen value of preservation rate is always more efficient than a fixed-margin approach that achieves the same control of the type 1 error rate. However, considering of the feature above, there is another argument that a fixed-margin method is more intuitive and easy to understand than the synthesis method because quantity of margin for a fixed-margin method is specified in advance and can be visualized.

In this presentation, we will explain how to obtain the back-calculated margin for the synthesis method and visualize the margin without the data from the current non-inferiority study. In addition, we will mention the use of the back-calculated margin of the synthesis method such as communication with regulatory agencies, explanation for non-statisticians (i.e., clinicians).

[1] Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness Guidance for Industry, 2016

概略：FDA非劣性ガイダンスは2010年にドラフトが発出され、2016年に最終化された。本ガイダンスでは、1) 被験薬がプラセボよりも効果があることの確認、2) 被験薬が実対照薬の効果の一定割合を保持していることの確認の2ステップで非劣性を検証することが求められており、2)においてはSynthesis methodを使用することも可能であることが示されている。Synthesis methodを使用する際には過去の試験とこれから実施する非劣性試験のデータを統合することになり効率的である。しかし、Synthesis methodは非劣性試験の前にマージンの大きさを設定しないという特徴があり、Fixed margin methodの方が直感的で分かりやすいという意見もあった。そこで本発表ではSynthesis methodに対するBack-Calculated marginを求める方法を示し、Synthesis methodに対するマージンを見える化する。また、そのようにして求められたBack-Calculated marginの利用場面として、規制当局への説明、臨床家への説明等についても触れる。