

薬理解析(NCAやADA解析)を考慮したADaMの紹介

坂上 拓, 安達 宏紀

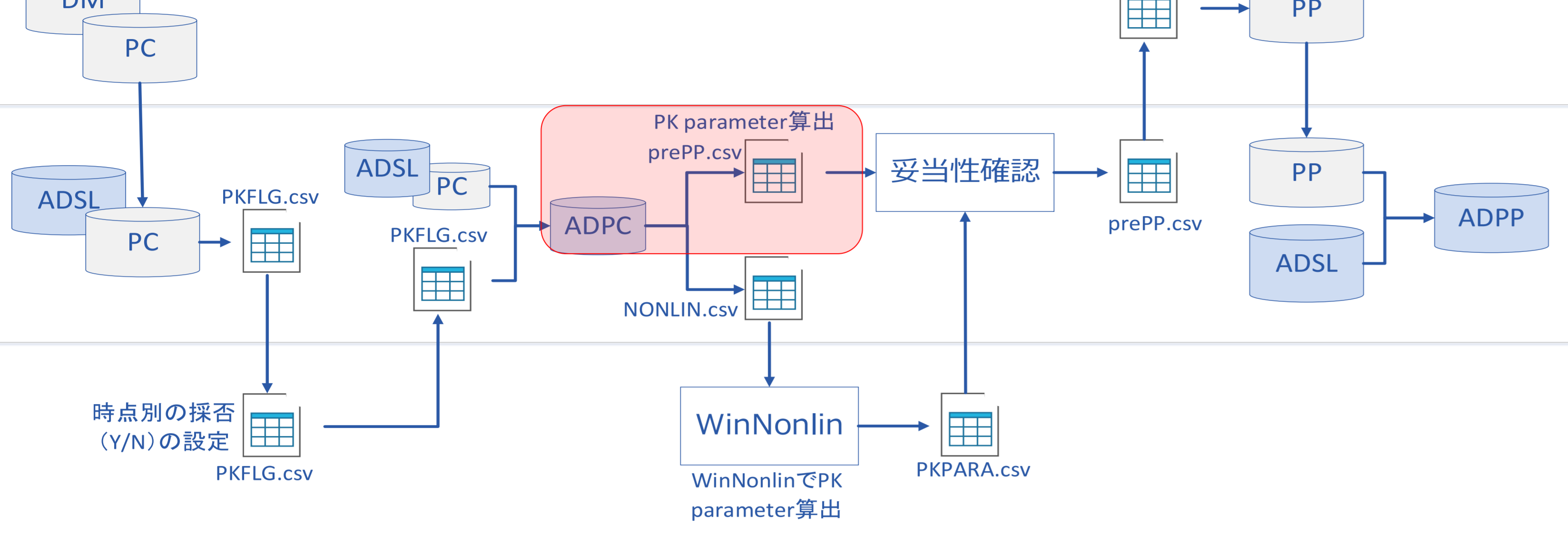
中外製薬株式会社 臨床開発情報部 解析プログラミングG

NCA解析を考慮したADaM (ADPC)

特徴

- 薬理機能が薬物動態解析計画書の作成、ADaMやTFLsのプログラム仕様や、その成果物をレビューする。
- 薬物動態解析用の標準プログラム仕様書を作成し、薬理機能と成果物(ADaM, TFLs)に係るプログラム仕様について合意している。
- PKパラメータ算出用標準プログラムを作成している(複数の投与経路や、単回・反復投与に対応)。
- 統計プログラミング機能がADaMの作成を一括して行うため、申請電子データ提出の準備を効率よく行える(薬理機能がCDISCに係る部分を意識しなくても良い)。

PP domain作成の流れ



ADPCの構造

row	SUBJID	PARAMCD	AVISIT	PCTPT	ADT	LSTADDT
1	1001	DRUG1ZR	DAY1	PREDOSE	2017-01-24	
2	1001	DRUG1ZR	DAY1	1H	2017-01-24	2017-01-24
3	1001	DRUG1ZR	DAY1	24H	2017-01-25	2017-01-24
4	1001	DRUG1ZR	DAY8		2017-01-31	2017-01-24
5	1001	DRUG1ZR	DAY15		2018-02-07	2017-01-24
6	1001	DRUG1ZR	DAY29	PREDOSE	2018-02-20	2017-01-24
7	1001	DRUG1ZR	DAY29	1H	2018-02-20	2018-02-20
8	1001	DRUG1TM	DAY1	PREDOSE	2017-01-24	
9	1001	DRUG1TM	DAY1	1H	2017-01-24	2017-01-24
10	1001	DRUG1TM	DAY1	24H	2017-01-25	2017-01-24
11	1001	DRUG1TM	DAY8		2017-01-31	2017-01-24
12	1001	DRUG1TM	DAY15		2018-02-07	2017-01-24
13	1001	DRUG1TM	DAY29	PREDOSE	2018-02-20	2017-01-24
14	1001	DRUG1TM	DAY29	1H	2018-02-20	2018-02-20

① PARAMCD

定量不能値の取り扱いに応じて、パラメータ名を分ける

PARAMCD	説明
DRUG1	SDTMから取得し、補完処理を実施しないレコード
DRUG1ZR	BLQを0で補完したレコード
DRUG1TM	投与間隔毎に、Tmaxまでは0で補完し、Tmax以降はnull値に変換したレコード

② LSTAD(DT|TM|DTM)

直前の治験薬の投与開始日。AREMTM2を導出するための変数で、ADaM IGには定義されていないオリジナル変数。
単回投与時は、ADSL.TRTSDTで代用可能なため不要な変数だが、反復投与の場合、投与間隔毎にPKパラメータを算出する際に必要となる。

row	ARELTM	ARELTM2	PCSTRESC	AVAL	AVALC
1	.	.	BLQ	.	.
2	0.06	0.06	1500	1500	1500
3	1.02	1.02	980	980	980
4	7.04	7.04	520	520	520
5	14.83	14.83	234	234	234
6	27.45	27.45	BLQ	.	.
7	27.51	0.06	1500	1500	1500
8	.	.	BLQ	0	0
9	0.06	0.06	1500	1500	1500
10	1.02	1.02	980	980	980
11	7.04	7.04	520	520	520
12	14.83	14.83	234	234	234
13	27.45	27.45	BLQ	.	.
14	27.51	0.06	1500	1500	1500

③ ARELTM / ARELTM2

直前の治験薬の投与からの経過日数。PKパラメータ算出の際の時間変数として使用する。
ARELTM2はADaM IGには定義されていないオリジナル変数。
単位変数(ARELTMU)もあわせて定義する必要がある。

変数名	導出ルール
ARELTM(2)	(ADPC.ADTM - ADPC.LSTADDTM*) / 3600 ※ 単回投与の場合はADSL.TRTSDTMで代用可

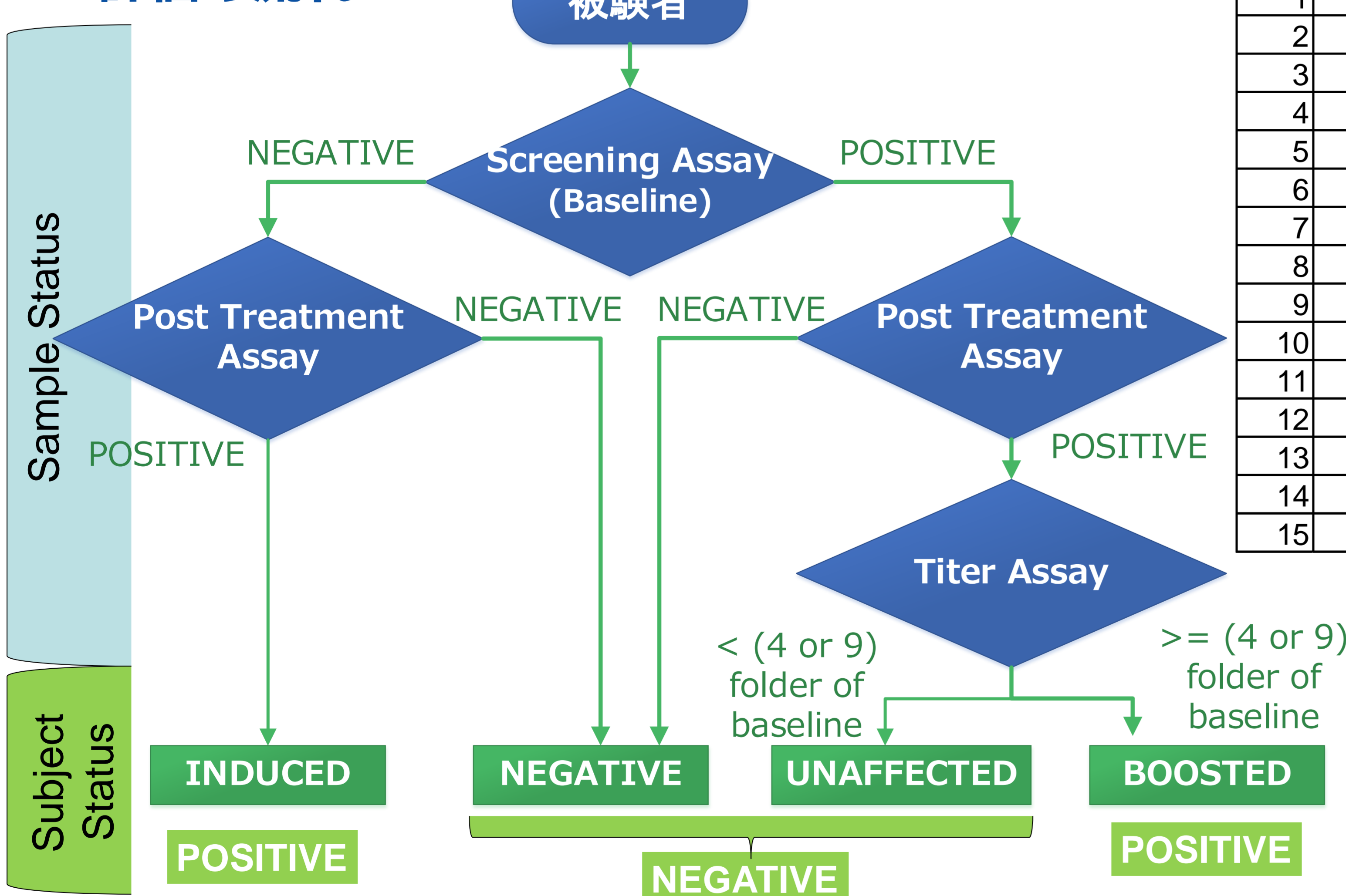
反復投与の場合は、ARELTM、ARELTM2の両方を定義する。
ARELTM: 薬物濃度の経時推移図等に利用 / ARELTM2: PKパラメータの算出

④ AVAL / AVALC

定量不能値の取り扱い(① PARAMCD)に応じた補完ルールを元に算出。

ADA (Anti-Drug Antibody)解析を考慮したADaM

ADA評価の流れ



row	SUBJID	AVISIT	PARAMCD	AVALCAT1	AVAL	AVALC	BASE	BASEC	R2BASE
1	1001	DAY1	ADA			NEGATIVE	.	NEGATIVE	.
2	1001	DAY8	ADA			NEGATIVE	.	NEGATIVE	.
3	1001	DAY15	ADA		1.3	POSITIVE	.	NEGATIVE	.
4	1001	DAY29	ADA		1.4	POSITIVE	.	NEGATIVE	.
5	1001	OVERALL	ADASTT	POSITIVE		INDUCED			
6	1002	DAY1	ADA		1.15	POSITIVE	1.15	POSITIVE	1
7	1002	DAY8	ADA		1.25	POSITIVE	1.15	POSITIVE	1.08
8	1002	DAY15	ADA		2.31	POSITIVE	1.15	POSITIVE	2.01
9	1002	DAY29	ADA		2.24	POSITIVE	1.15	POSITIVE	1.95
10	1002	OVERALL	ADASTT	NEGATIVE		UNAFFECTED			
11	1003	DAY1	ADA		1.04	POSITIVE	1.04	POSITIVE	1
12	1003	DAY8	ADA		1.13	POSITIVE	1.04	POSITIVE	1.09
13	1003	DAY15	ADA		4.55	POSITIVE	1.04	POSITIVE	4.38
14	1003	DAY29	ADA		5.18	POSITIVE	1.04	POSITIVE	4.98
15	1003	OVERALL	ADASTT	POSITIVE		BOOSTED			

PARAMCD

PARAMCD	説明
ADA	Sample status (左図参照)レコード
ADASTT	Subject status (左図参照)レコード

AVAL

ADA評価が陽性(POSITIVE)であった場合、抗体価(titer)を格納。
※P21でAVAL/AVALCの整合性チェックに引っかかるため説明が必要となる

AVALC

PARAMCD	説明
ADA	各測定時点のADA評価結果 NEGATIVE / INDUCED / BOOSTED*
ADASTT	* BOOSTED Post-baselineの最高値のtiter(AVAL)が、baselineから4 or 9倍以上(R2BASE >= 4 or 9)

AVALCAT1

Subject statusレコード(PARAMCD = 'ADASTT')のみ設定。
総合評価が"NEGATIVE"、もしくは"UNAFFECTED"(AVALC)の場合、
"NEGATIVE"を、BOOSTED、INDUCED(AVALC)の場合、"POSITIVE"を設定する。

G. Shankar, et al. 2014 "Assessment and Reporting of the Clinical Immunogenicity of Therapeutic Proteins and Peptides - Harmonized Terminology and Tactical Recommendations" 2014 The AAPS Journal, July 2014.