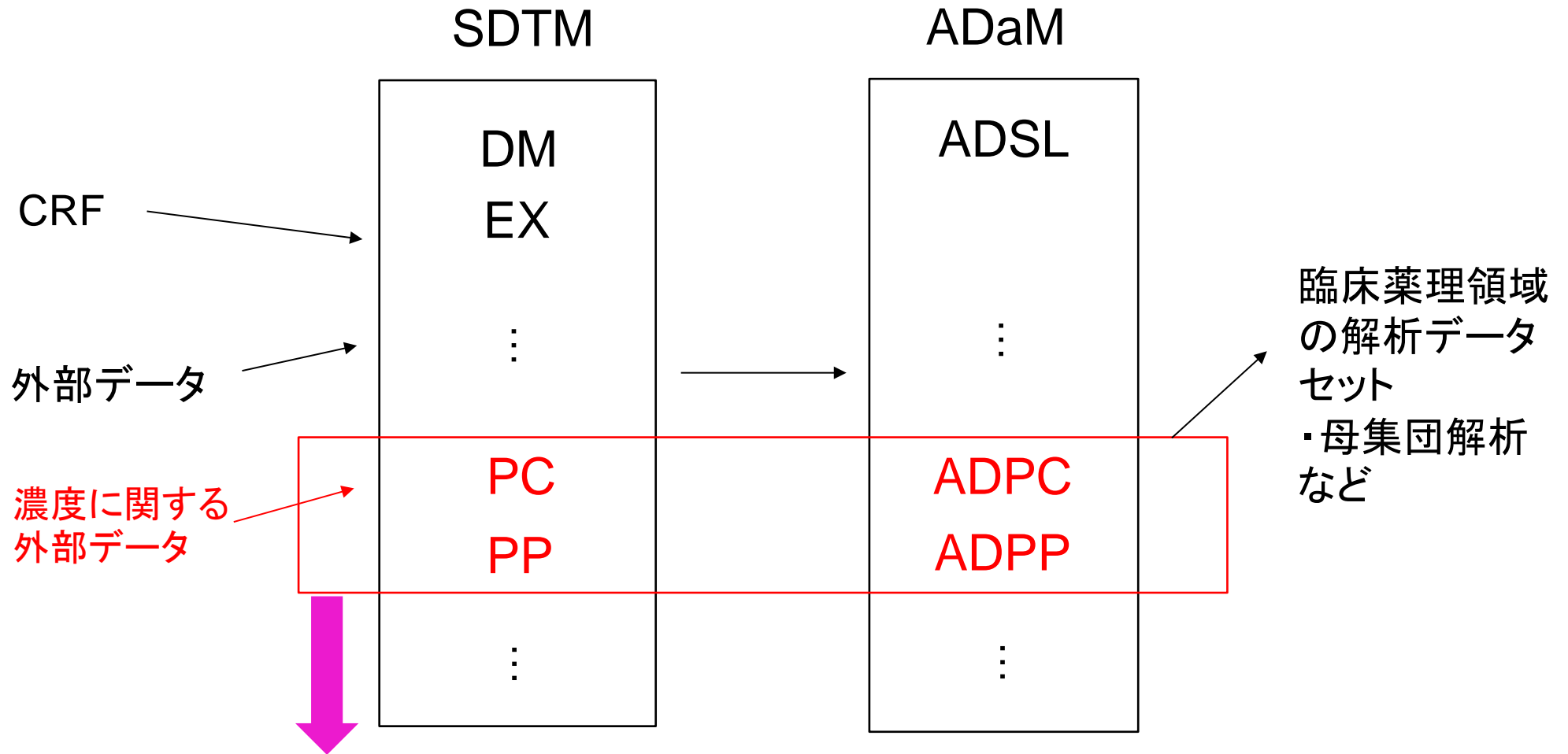

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のための
ワークショップ(2017/10/3)

臨床薬理の申請電子データ作成に関して
臨床薬理と統計・DM部門間で協業すべき事項

協和発酵キリン(株) 古川 泰伸

- 本発表の内容は発表者の個人的見解であり、所属組織としての意見や立場を代表するものではありません。

- 各臨床試験での臨床薬理に関するCDISCデータ
 - ✓ PC、PP
- CDISCデータを利用した薬物動態解析の流れの一例
- 部門間連携が必要と考えられるCDISC関連タスク
- SDTMのPCドメインの作成
- SDTMのPPドメインの作成
 - ✓ controlled terminology
 - ✓ SDRGの記載内容
- ADaM作成
 - ✓ 解析用データセット定義書及びDefine.xml

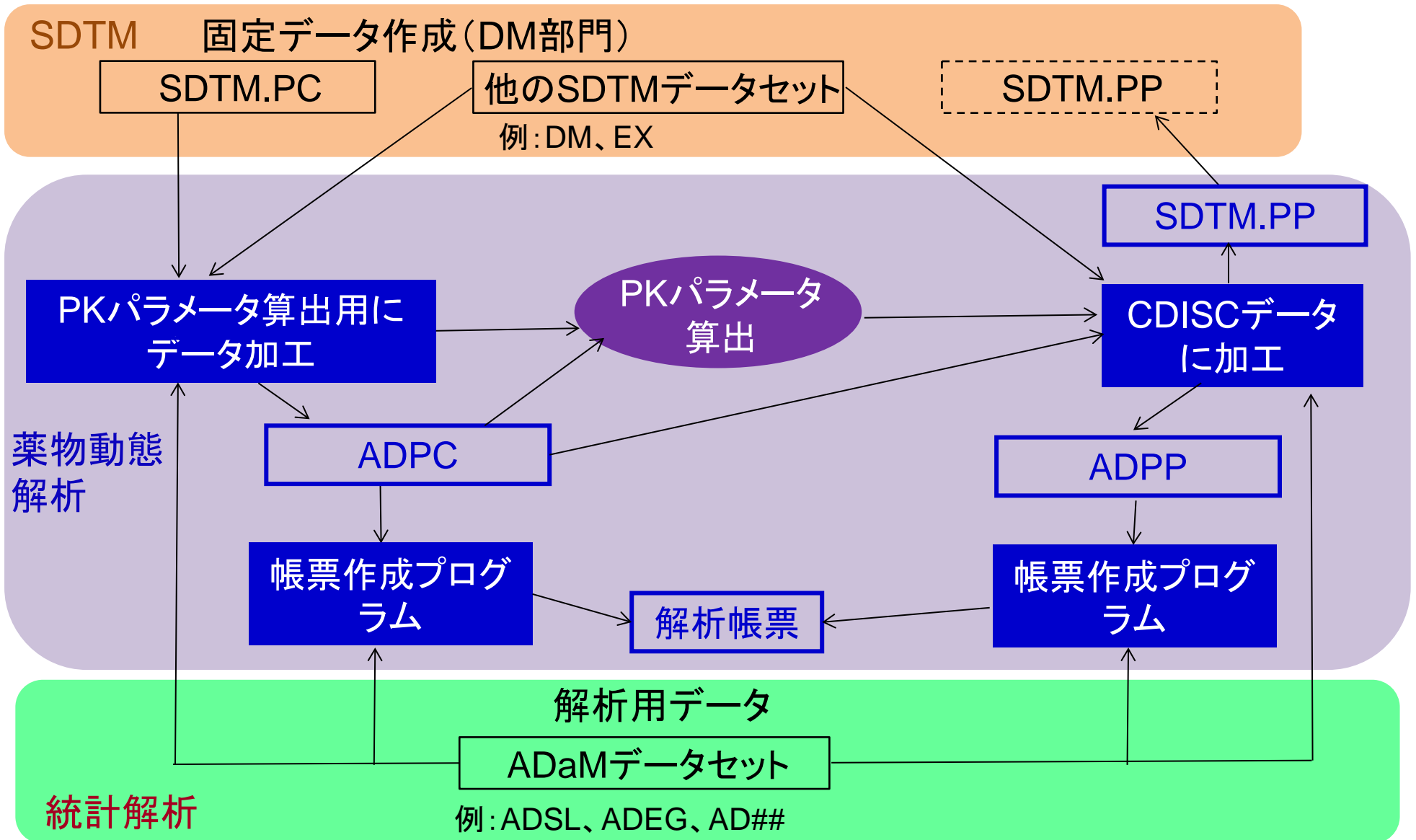


臨床薬理に関するCDISCデータ

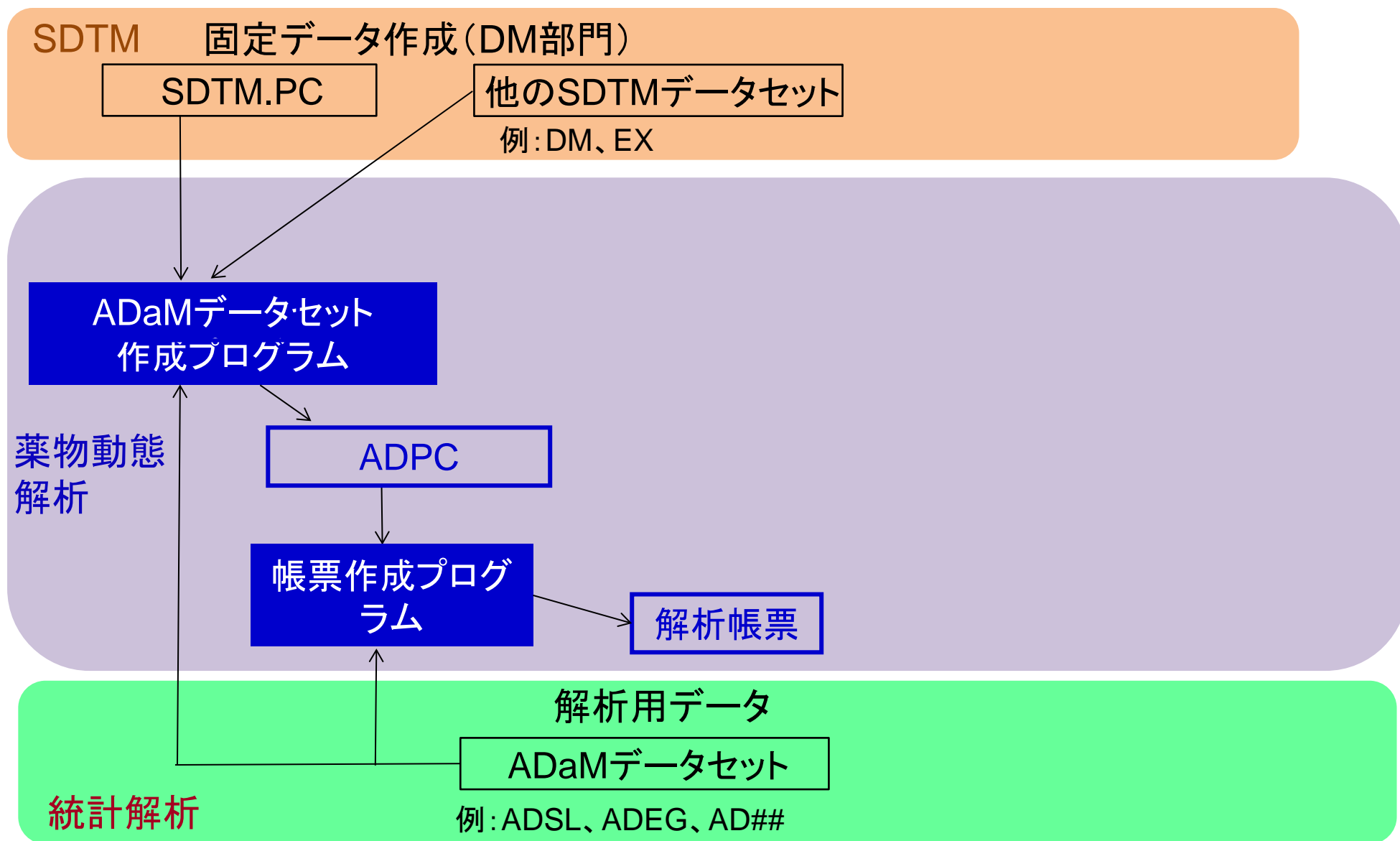
・単独の部門での作成は難しい・・・部門間連携が必要

- PCドメイン: 試験により提供元(測定施設)が異なる外部測定データを手し、CRFデータと統合してデータセットを作成する必要がある。
 - ✓ 血中濃度、尿中濃度
 - ✓ キーオープン後に測定結果を得ることにより作成時期が他のドメインより遅くなる試験もある
- PPドメイン: 薬物動態解析として薬物動態パラメータを算出し得られた数値を格納する変数が主となる。
 - ✓ 固定データを用いないと作成できない
 - 必ず他のドメインより作成が遅くなる
 - SDTMの他のドメインと異なり、解析用データセットの性質も含んでいる。
 - ✓ 解析にはWinNonlin及びSAS等の薬物動態解析用ソフトウェアを利用
 - ✓ 解析結果を格納する変数を含めるため、PCドメインから何らかの加工を行ったうえで作成する必要がある。
 - 臨床薬理部門の参画が不可欠である。

CDISCデータを利用した薬物動態解析の流れの一例



CDISCデータを利用した薬物動態解析の流れの一例 : PKパラメータを算出しない試験



- SDTMデータ作成

- ✓ PC、PPドメインは薬物動態解析に関連
- ✓ PPDメインの作成では臨床薬理部門が関与

DM－臨床薬理部門の
共同作成体制の構築

- ADaMデータ作成

- ✓ ADPC、ADPPの作成では臨床薬理部門が関与

統計－臨床薬理部門の
共同作成体制の構築

- CDISCデータの定義ファイル(Define.xml)作成

- ✓ SDTM用はDM部門で作成するが、PPドメインの定義は臨床薬理部門からDM部門に情報提供する必要がある。
- ✓ ADaM用はADPC、ADPPの内容について臨床薬理部門が関与。
- ✓ 統計解析部門と同一のデータ定義書の雛型を共有する必要がある

- データガイド(Reviewer's guide)作成

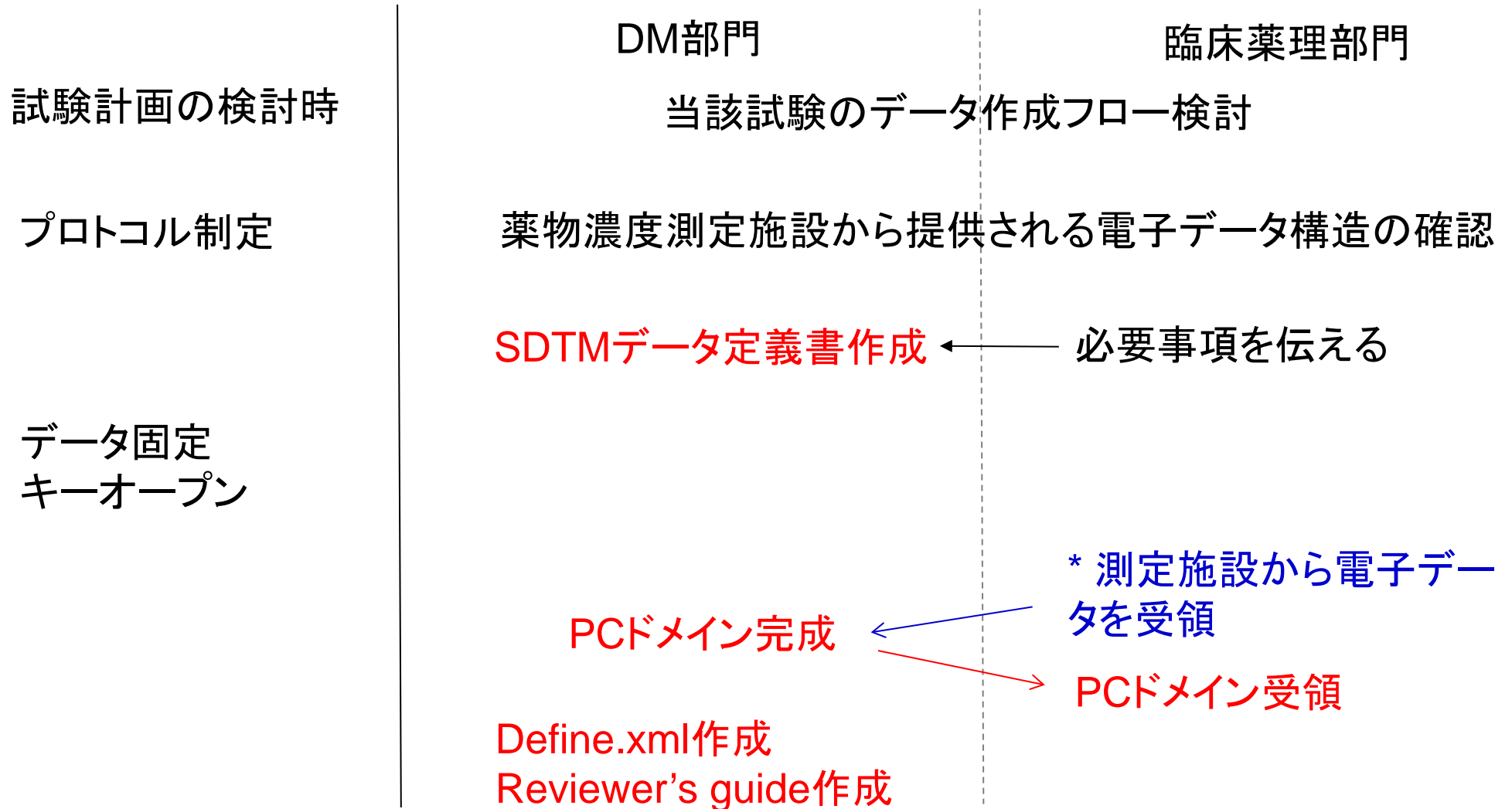
- ✓ SDTM用(SDRG)はDM部門で作成するが、PPドメインに関する内容は臨床薬理部門からDM部門に情報提供する必要がある。
- ✓ ADaM用(ADRG)はADPC、ADPPの内容について臨床薬理部門が関与

- CDISC準拠データに対するバリデーション

- ✓ Pinnacle 21を用いる
- ✓ SDTMのPPドメイン、ADPC、ADPPの検証について臨床薬理部門が関与

CDSICに関連した成果物はDM、統計、臨床薬理部門と複数の部門が関与するが、成果物は1試験に1つである。→ 部門間で連携して作成することが重要となる。

SDTMのPCドメインの作成の流れ ：二重盲検試験の例



* 非盲検、単盲検試験の場合にはデータ固定前に実施できるため、PCドメインも他のドメインと同時に作成できる。

PCドメインでに含める主な変数の分類(例)

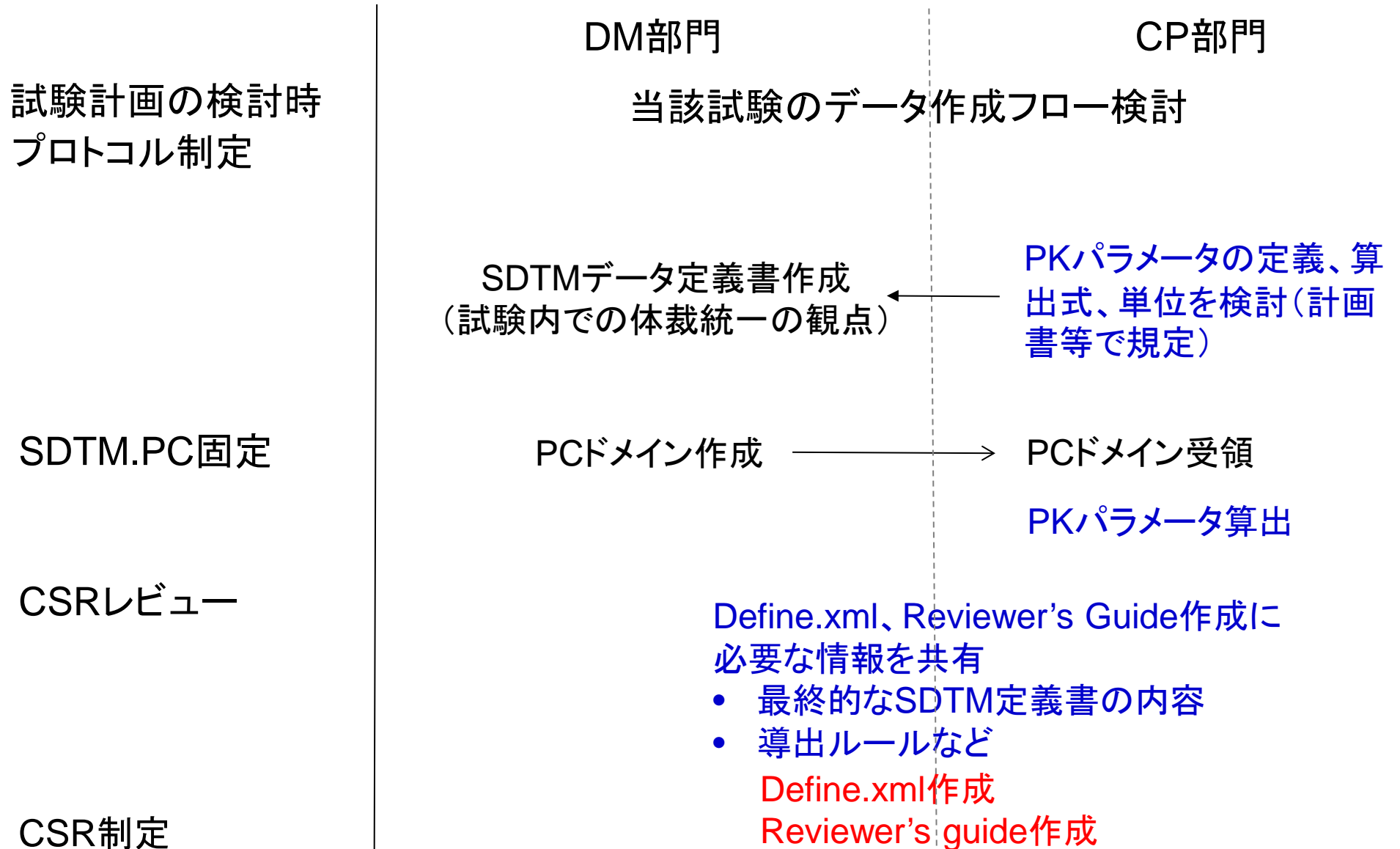
- 全ドメインで導出法が共通な変数
 - ✓ STUDYID、DOMAIN、USUBJID、PCSEQ、PCDY
- CRFに入力される変数
 - ✓ PCDTC、PCENDTC、PCFAST
- 後続の薬物動態解析をふまえ考慮すべき変数
 - ✓ PCGRPID、PCTESTCD、PCTEST、PCCAT、PCSTRESC、PCSTRESU、PCSTAT、PCREASND、VISITNUM、VISIT、PCTPTNUM、PCTPT、PCTRTREF、PCREFDTC
- 測定施設から提供される情報
 - ✓ PCORRES、PCORRESU、PCNAM、PCSPEC、PCSPCOND、PCMETHOD、PCLLOQ、PCULOQ

DM—臨床薬理部門で
協議して定義を決定する必要がある

臨床薬理部門からDM部門に
情報提供する必要がある

臨床薬理部門からDM部門へ提供する情報及び電子データ構造をSDTMに準拠した形でテンプレート化すれば、PCドメインのデータ作成を効率良く進めることができる。

SDTMのPPドメインの作成の流れ：例



薬物動態パラメータのcontrolled terminology **KYOWA KIRIN**

- PPDメイン一部の変数では、CDISCのcontrolled terminology (CT) が与えられている。

CT	対象となる変数
PKUNIT	PPORRESU、PPSTRESU
PKPARAMCD	PPTESTCD
PKPARAM	PPTEST

臨床薬理、DM部門が連携して検討する必要がある。

- 適用するバージョンを決定する
- 臨床薬理部門で算出を計画している薬物動態パラメータの定義に対応するCTを決定する。
- CTに同義の用語が含まれていない場合には、独自の定義を追加する。

3. Subject Data Description

3.1 Overview

Are the submitted data taken from an ongoing study?

If yes, describe the data cut or database status:

(Text here)

Were the SDTM datasets used as sources for the analysis datasets?

If no, what were the sources of analysis datasets?

Do the submission datasets include screen failures?

If yes, which datasets include screen failure data?

Were any domains planned, but not submitted because no data were collected?

If yes, list domains not submitted:

Are the submitted data a subset of collected data?

If yes, describe the reason that all collected data were not provided:

Additional Content of Interest

PPドメインについて特記事項がないかという観点で、臨床薬理部門も関与する必要がある。

3. Subject Data Description

3.3 SDTM Subject Domains

Dataset – Dataset Label↕	Efficacy↕	Safety↕	Other↕	SUPP.↕	Related Using RELREC↕	Observation Class↕
PC – Pharmacokinetic Concentrations↕	↔	↔	↔	↔	↔	Findings↕
PP – Pharmacokinetic Parameters↕	↔	↔	↔	↔	↔	Findings↕

3.3.X PP-Pharmacokinetic Parameters

PPドメインの作成プロセス、内容についての特記事項

4.2 Issues Summary

PPドメインのバリデーション所見及び対処

PPドメインについて特記事項がないかという観点で、臨床薬理部門も作成に関与する必要がある。

1. Define.xml作成

- ✓ 薬物動態解析: ADPC、ADPPのデータセット定義を決める



2. ADaM作成

- ✓ 薬物動態解析: ADPC、ADPPを作成する



3. Pinnacle 21によるバリデーション

- ✓ 薬物動態解析: ADPC、ADPPを検証する
- ✓ CDISC不適合性を可能な限り解消させる



4. Reviewer's guide作成

- ✓ どうしてもCDISC不適合性を解消できない場合は、その内容を記載する。

- 統計解析部門と臨床薬理部門が協力して作成
 - ✓ ADaMのDefine.xmlは各試験で1つ
 - ✓ 臨床薬理部門では薬物動態解析に関するADPC、ADPPの定義を検討
 - ✓ 両部門でテンプレートを共有することで効率的にDefine.xmlを作成できる。
- ドメインにまたがる複数の変数を用いた解析を実施する場合には、統計部門と時点に関する変数(AVISIT、ATPT)の定義を検討した方がいい。
 - ✓ 例: PK/PD解析、Concentration-QT解析
- メタデータ(測定値を格納する変数の変数長、変数型、導出ルール)、CTの定義

内容	統計部門	ADPC、ADPP固有の情報
Analysis Dataset Metadata	○	○
Analysis Variable Metadata	○	○
Analysis Value-Level Metadata	○	○
Analysis Result Metadata	○	○(薬物動態が主要評価項目でモデルを用いた主たる解析の場合、特に注意が必要。)
Terminology	○	○

- 各臨床試験の薬物動態解析をCDISCデータセットを用いて解析し申請時に電子データを提出する場合、薬物濃度及び薬物動態パラメータに関する関連成果物は、臨床薬理部門のみならずDM、統計部門と連携して作成することが不可欠である。
- SDTM及び関連成果物は、PC及びPPDドメインについてDM部門と連携して作成する必要がある。
 - PCドメインを連携して作成する際には、試験に依存した対応とせず薬物濃度に関するデータ(情報)をテンプレート化してDM、臨床薬理部門で共有すると効果的である。
 - PPDドメインについても、薬物動態パラメータに関して作成に必要な情報をDM、臨床薬理部門で共有すると効果的である。
- ADaM及び関連成果物は、ADPC及びADPPについて統計部門と連携して作成する必要がある。
 - 特にドメインにまたがる複数の変数を用いたデータセットを作成する場合
 - モデルを用いた薬物動態解析が主たる解析となる場合、Analysis Result Metadataの内容も両部門で協力して検討することが必要である。

KYOWA KIRIN