

# 臨床試験、非臨床試験 CDISC対応の違い及び協業事例

CDISC Japan User Group(CJUG) SEND team

協和発酵キリン 榊原 雄太

2017/4/14 PhUSE Single Day Event

# Disclaimer

---

- 発表の内容は、CDISC Japan User Group (CJUG) SENDチームにおける直接ヒアリングの結果又は個人の考えであり、発表者の所属組織を代表した内容ではありません。

## 【はじめに】参加者のみなさんへ質問

- 御社の非臨床試験データのCDISC対応状況をご存知でしょうか？
- 御社の非臨床試験データのCDISC対応は承認申請に向けて万全でしょうか？

??

## 【はじめに】よくいただく回答

- 非臨床試験の担当者が準備してくれていると思います。
- 非臨床試験は臨床試験に比べ定型的なため、外部委託先に委託することで問題ないと伺っています。

本当に大丈夫ですか？

# 本発表の背景

- 2016年に日米規制当局への臨床及び非臨床試験のCDISC標準形式による電子データ提出が義務化された（詳細後述）。
- 臨床・非臨床領域全体として効果的なCDISC対応とするには、領域間の情報共有・協業が重要。
- 臨床試験と非臨床試験のCDISC対応では、臨床試験の対応が先行しているケースも多い。
- CJUG SENDチームでは、臨床領域の先行事例や、臨床試験CDISC担当者との協業事例を参考にすべく、直接ヒアリングを実施した。

# 本発表の目的

- 臨床試験のCDISC担当者との情報共有
  - 臨床・非臨床試験のCDISC対応の違い
  - 非臨床試験のCDISC対応の現状と課題
  - 臨床・非臨床担当者間の協業事例
- 非臨床・臨床担当者間の相互理解の下に、より効果的なCDISC対応へ向けた議論の契機を作りたい

# 発表内容

---

1. 臨床試験と非臨床試験のCDISC対応の違い  
非臨床試験CDISC対応の現況と課題
2. 臨床・非臨床CDISC担当者間の協業事例
3. CDISC標準データの利活用

# 発表内容

---

1. 臨床試験と非臨床試験のCDISC対応の違い  
非臨床試験CDISC対応の現況と課題
2. 臨床・非臨床CDISC担当者間の協業事例
3. CDISC標準データの利活用



# 規制当局と電子データ提出

	FDA(米国)	PMDA(日本)	その他
臨床試験	[CDER及びCBER] ・2016/12/17以降開始の <u>NDA/ANDA/BLA</u> に用いる試験 ・2017/12/17以降開始の <u>IND</u> に用いる試験 <b>要対応</b>	2016/10/1以降に承認申請する試験(2020/3/31までは移行期間)  <b>要対応</b>	—
非臨床試験	[CDERのみ] ・2016/12/17以降開始の <u>NDA/ANDA/BLA</u> に用いる試験 ・2017/12/17以降開始の <u>IND</u> に用いる試験 <b>要対応</b>	2018年以降に方針提示予定	—

FDA: Food and Drug Administration  
 PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency  
 CDER: Center for Drug Evaluation and Research  
 CBER: Center for Biologics Evaluation and Research

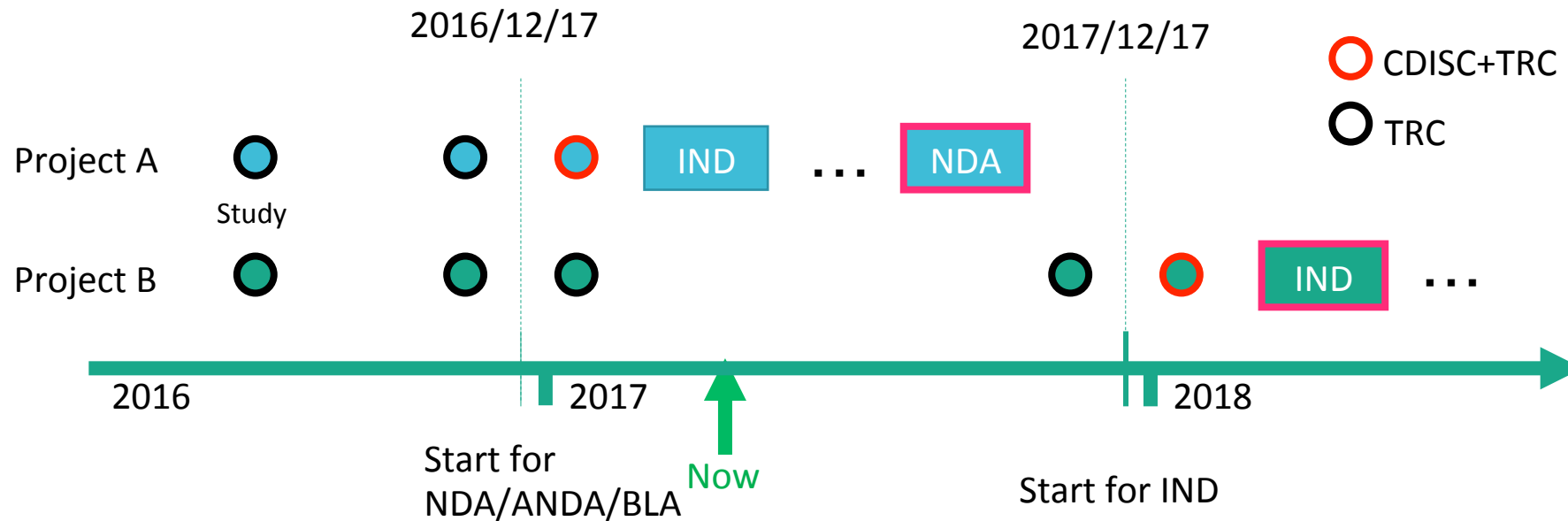
IND: Investigational New Drug Application  
 NDA: New Drug Applications  
 ANDA: Abbreviated New Drug Applications  
 BLA: Biologics License Applications

# [共通事項] FDAに対する電子データ提出

## Technical Rejection Criteria for Study Data (TRC)対応の追加

(最新版: 2017-03-02)

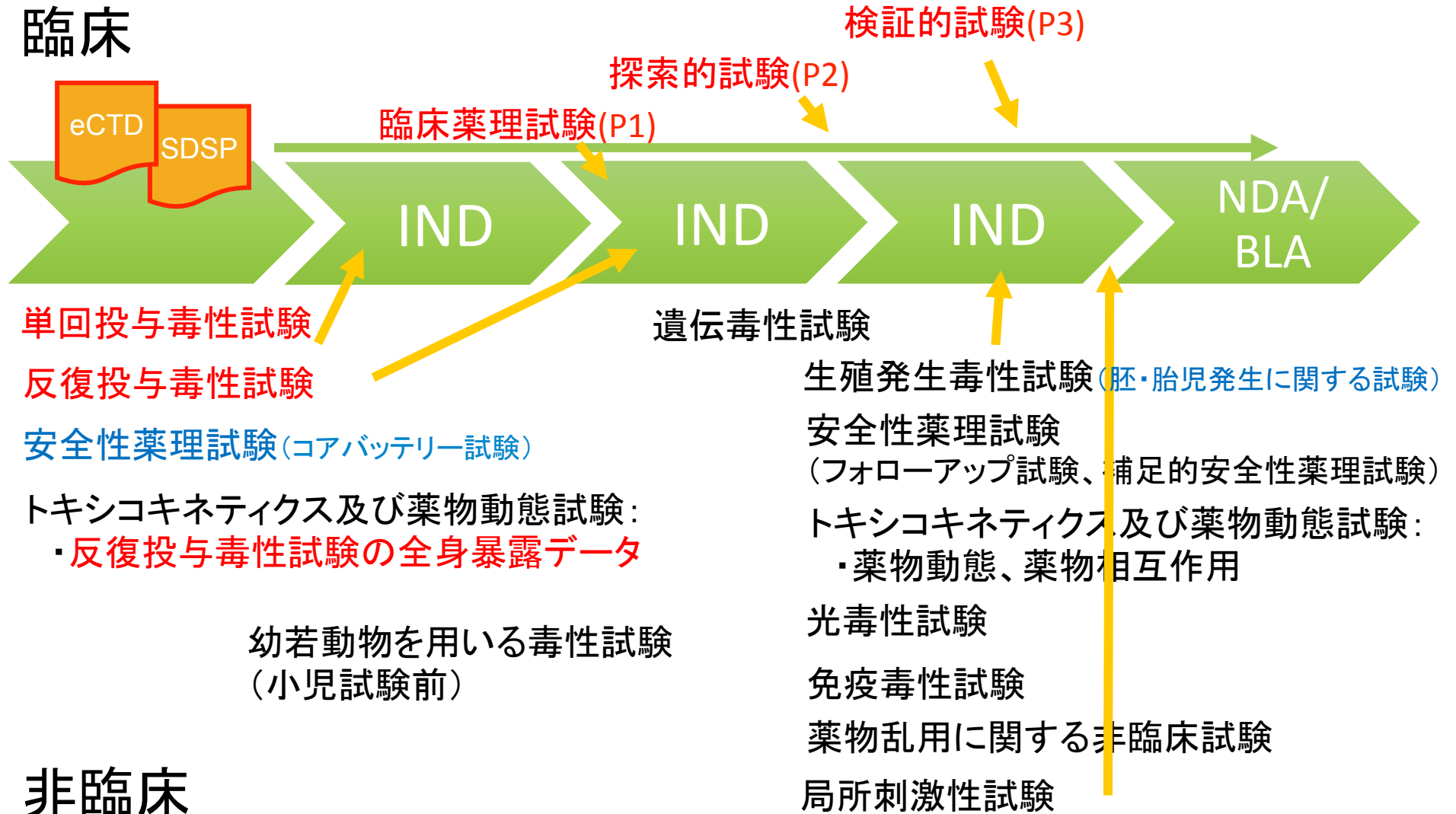
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/UCM523539.pdf>



これまで対応不要とされていた過去試験もTRC対応は必要

# FDAに対して提出する試験種

赤字:義務化  
青字:義務化予定



※INDはnon-GLPの用量設定試験(予備試験)なども利用。SEND化?

がん原性毒性試験

# なお、SEND対応は、始まったに過ぎない。

## SEND STANDARD DEVELOPMENT ROADMAP

### Now (SEND IG V3.0)

- CDISC Foundational Standard
- FDA Accepts in mid-2011, requires starting December 17, 2016<sup>1</sup>
- Single and Repeat Dose General Toxicology studies
- Carcinogenicity studies

### 2016

#### SEND IG 3.1

Safety Pharm Cardiovascular and Respiratory  
Updated domain: Microscopic Observations  
Improvements to representation of timing  
Corrections and clarifications

#### SEND IG - DART (Developmental and Reproductive Toxicology) v1.0

SEND for Embryo-Fetal Development studies

### Future

#### Development resources in place

- Ocular
- Dermal
- Genetic Tox
- Safety Pharm: CNS
- DART: Multi-generational and fertility studies

#### Work yet to be defined and prioritized (no resources in place)

- *Biomarkers?*
- *Pharmacokinetic studies?*
- *Pharmacology?*

<sup>1</sup> For NDAs, ANDAs, and certain BLAs. See section IIA of the Providing Regulatory Submissions In Electronic Format — Standardized Study Data guidance document Also : <http://www.fda.gov/forindustry/datastandards/studydatastandards/default.htm>

Courtesy of Lou Ann Kramer, CDISD/SEND Team Lead

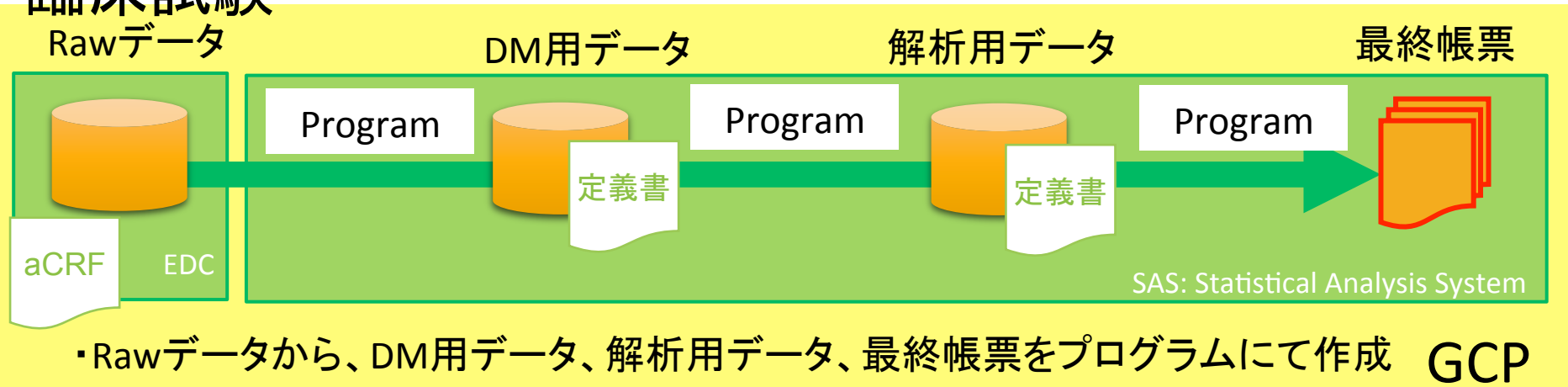
# FDAに対し提出すべきデータ・文書

- 臨床試験、非臨床試験で共同で作成
  - Study Data Standardization Plan
- 臨床試験、非臨床試験で別に作成：
  - Tabulation Data: 臨床・SDTM形式、非臨床・SEND形式
  - Data Definition File: Define.xml for Tabulation Data
  - Study Data Reviewer's Guide: 臨床・cSDRG、非臨床・nSDRG
- 臨床試験のみ作成
  - aCRF
  - Analysis Data : ADaM形式
  - Analysis Data Reviewer's Guide
  - Data Definition File: Define.xml for Analysis Data
  - Programs
  - ISS/ISE用資料

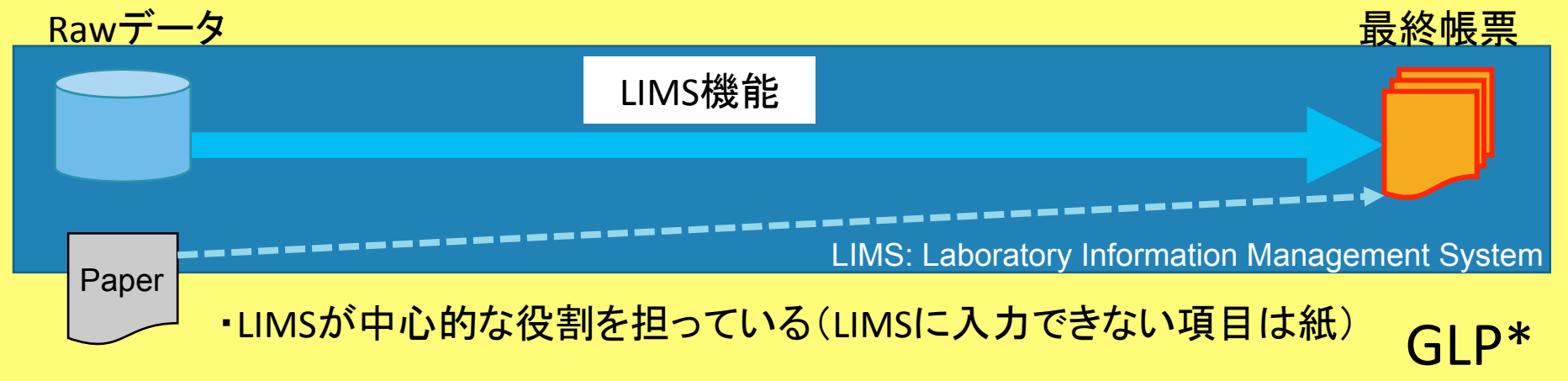
# 電子提出義務化前のData Processing Flow

## 臨床試験

aCRF: annotated Case Report Form. EDC: Electronic Data Capture, TLFs: Tables, Lists, Figures

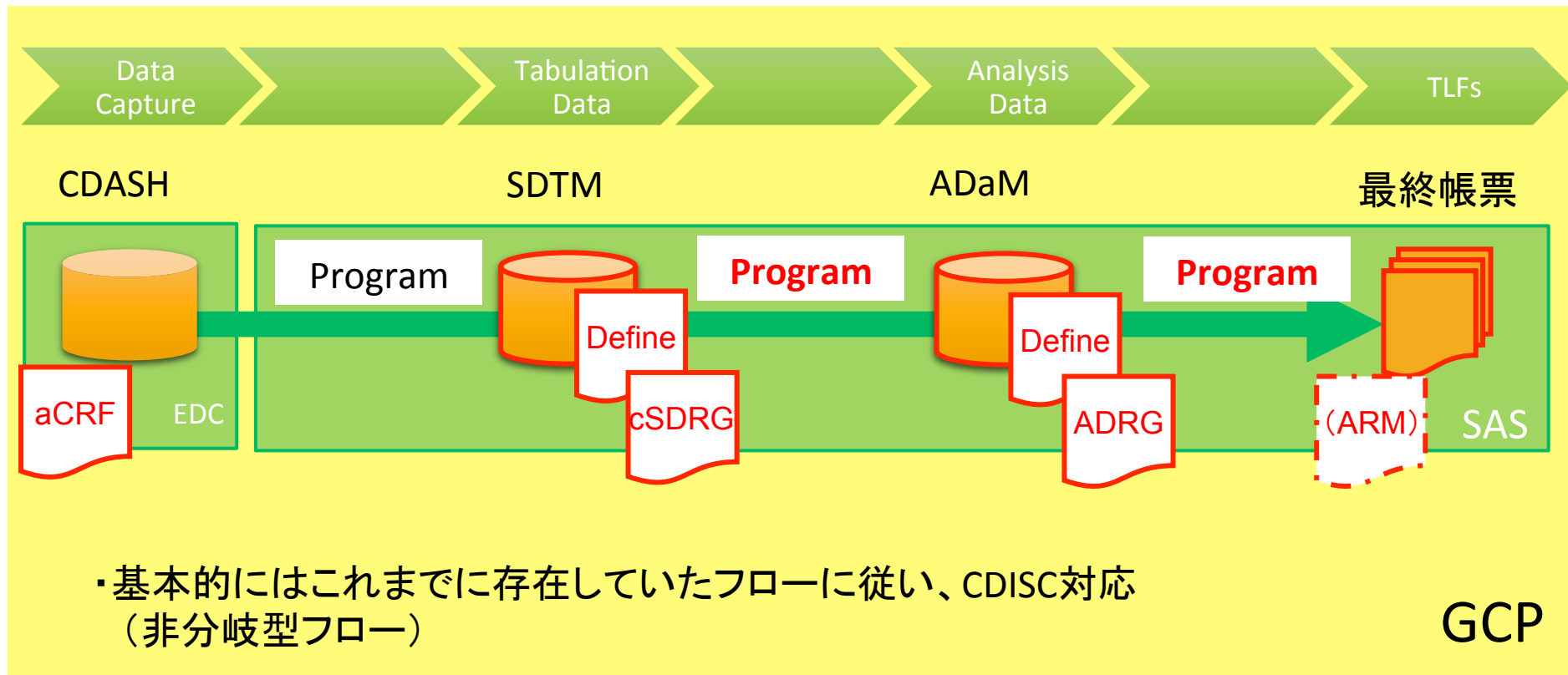


## 非臨床試験



\*: non-GLP試験についても同様のフローを利用する 14

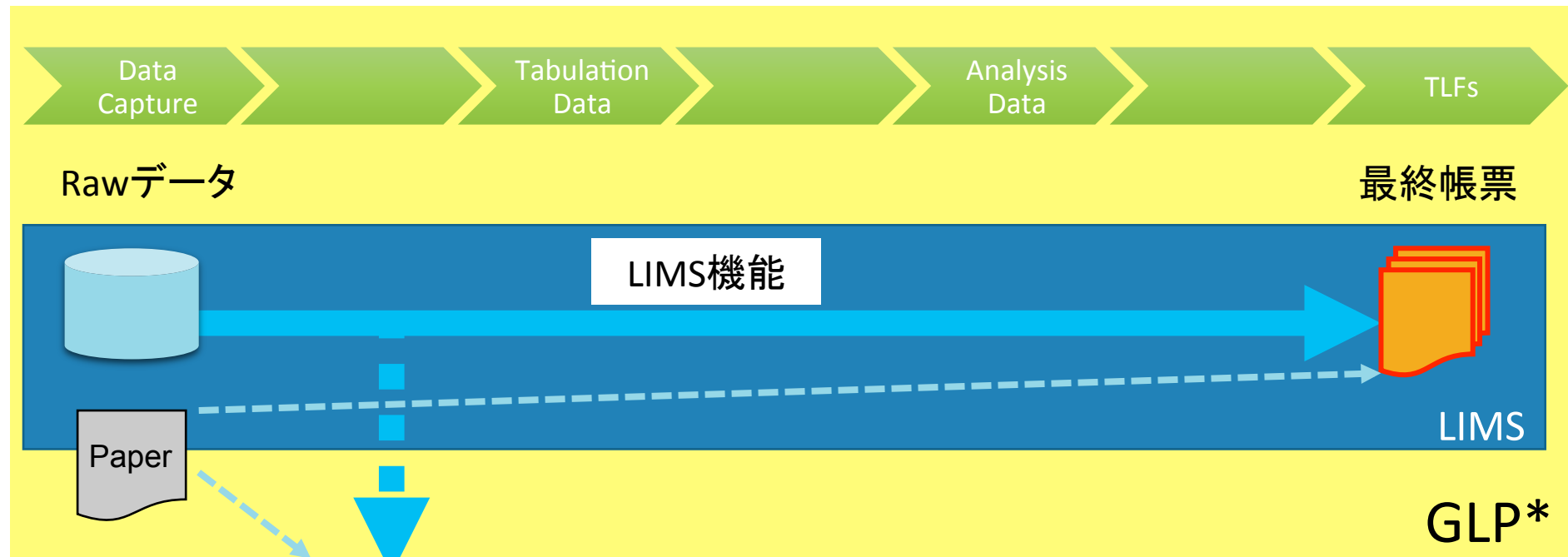
# 電子提出義務化後のData Processing Flow (臨床)



※理想的な形として記載しております。  
 (現状はSDTM-like、ADaM-likeの存在もある)  
 ※ARMはFDAは必須ではない

cSDRG: clinical Study Data Reviewer's Guide  
 ADRG: Analysis Data Reviewer's Guide  
 ARM: Analysis Results Metadata

# 電子提出義務化後のData Processing Flow (非臨床)



GLP\*

- ・LIMSにSEND機能はなく、別のSEND MSの導入が主流
- ・SEND作成は、GLP外でもOK。
- ・aCRF、CDASH、ADaM、ARM、Programの提出なし

[課題]

- ・最終帳票とは別にSEND作成(分岐型のデータプロセス)
- ・LIMSやSEND MSの種類や組み合わせで、SEND対応に差異が生じる(データ移行、SEND作成、タイムリーな規制対応等)
- ・マニュアル対応の残存(点線)

赤枠: 提出対象

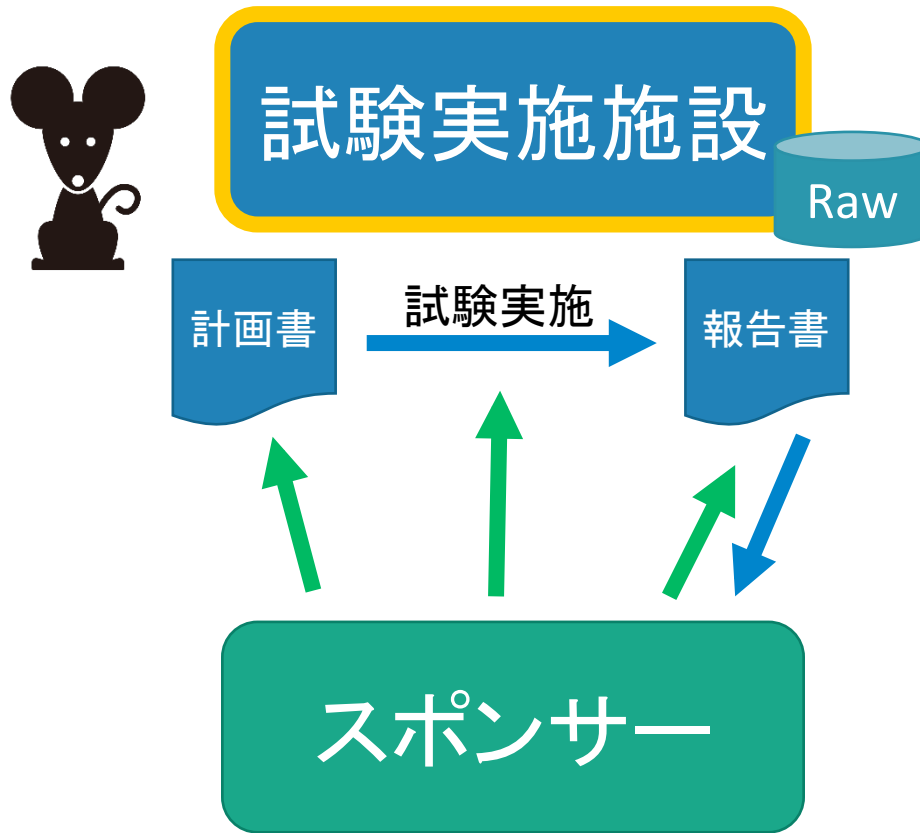
SEND MS: SEND Management System

\*: non-GLP試験についても同様のフローを利用する 16

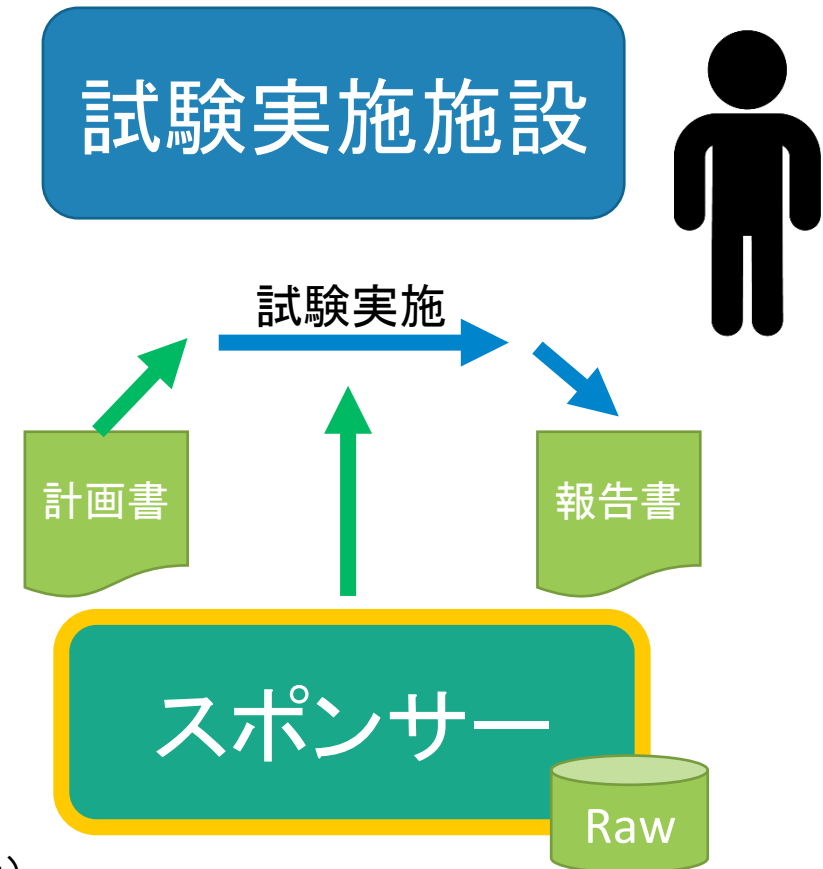


# 非臨床試験と臨床試験の特徴的な違い

## 非臨床試験



## 臨床試験



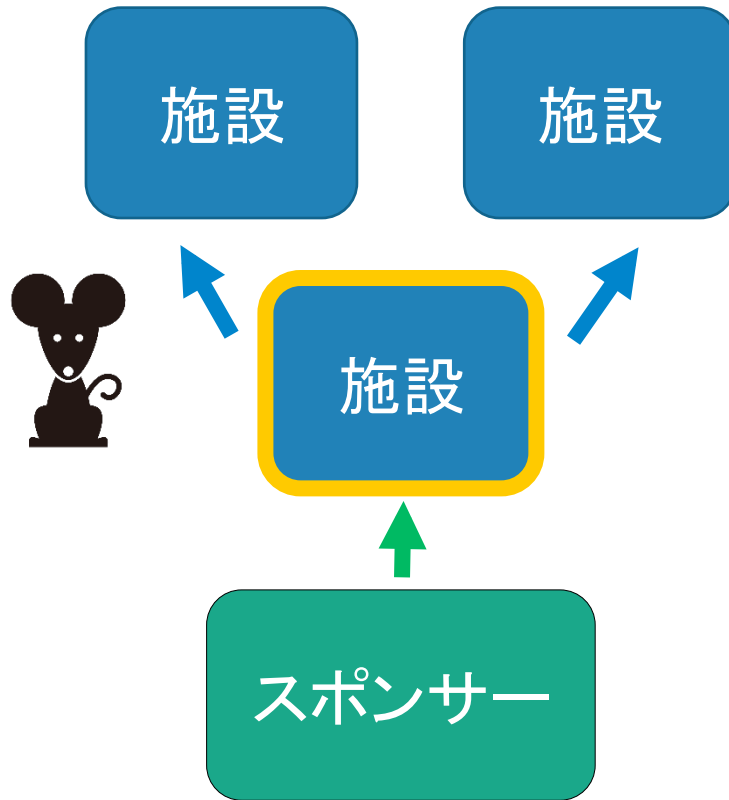
試験評価の責任者(計画書、報告書の作成責任者)

非臨床試験：実施施設  
(メーカー、安全性試験CRO)

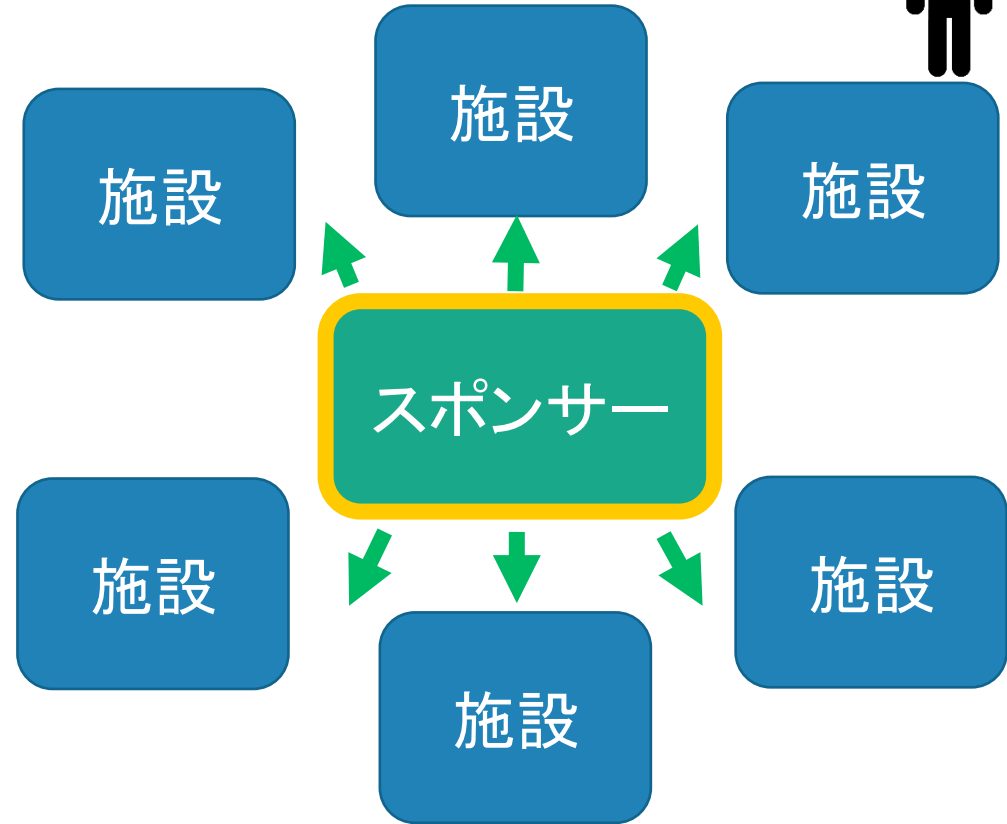
臨床試験：スポンサー  
(メーカー)

# 非臨床試験と臨床試験の特徴的な違い

## 非臨床試験



## 臨床試験



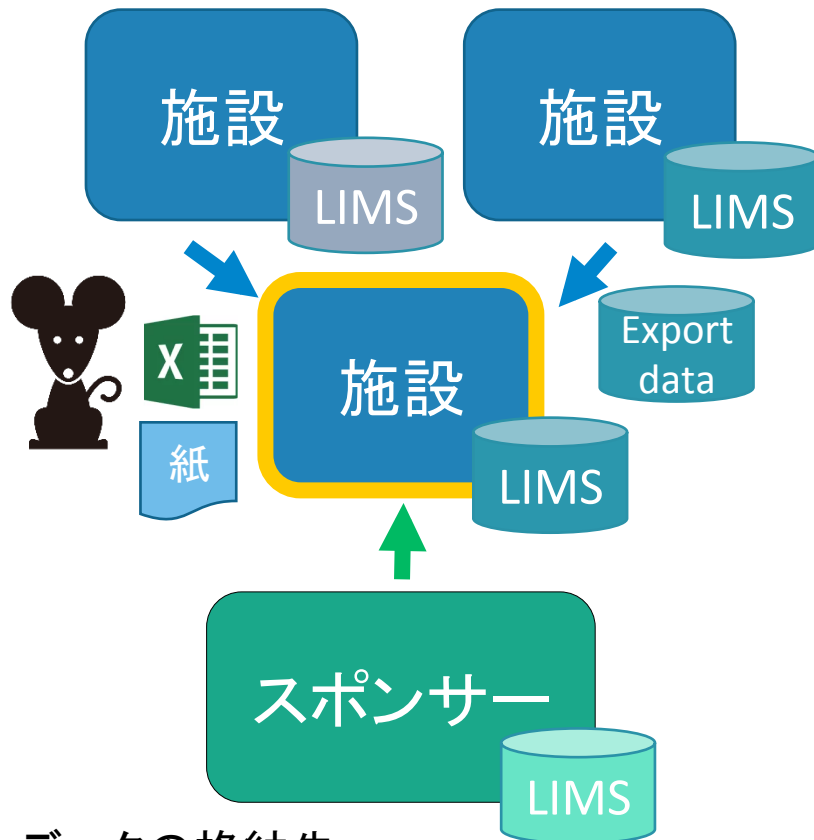
## 多施設共同試験

施設数：少  
実施施設に集約

施設数：多  
スポンサーに集約

# 非臨床試験と臨床試験の特徴的な違い

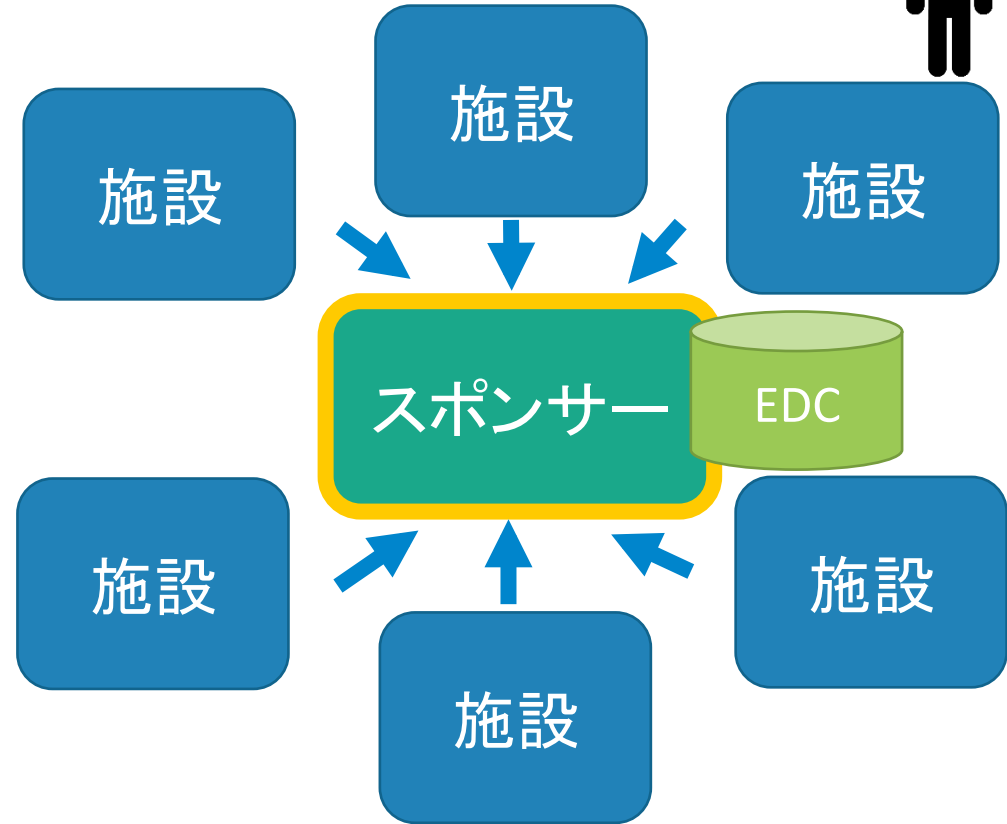
## 非臨床試験



データの格納先

データは各施設のLIMS  
施設ごとにLIMSが異なる

## 臨床試験

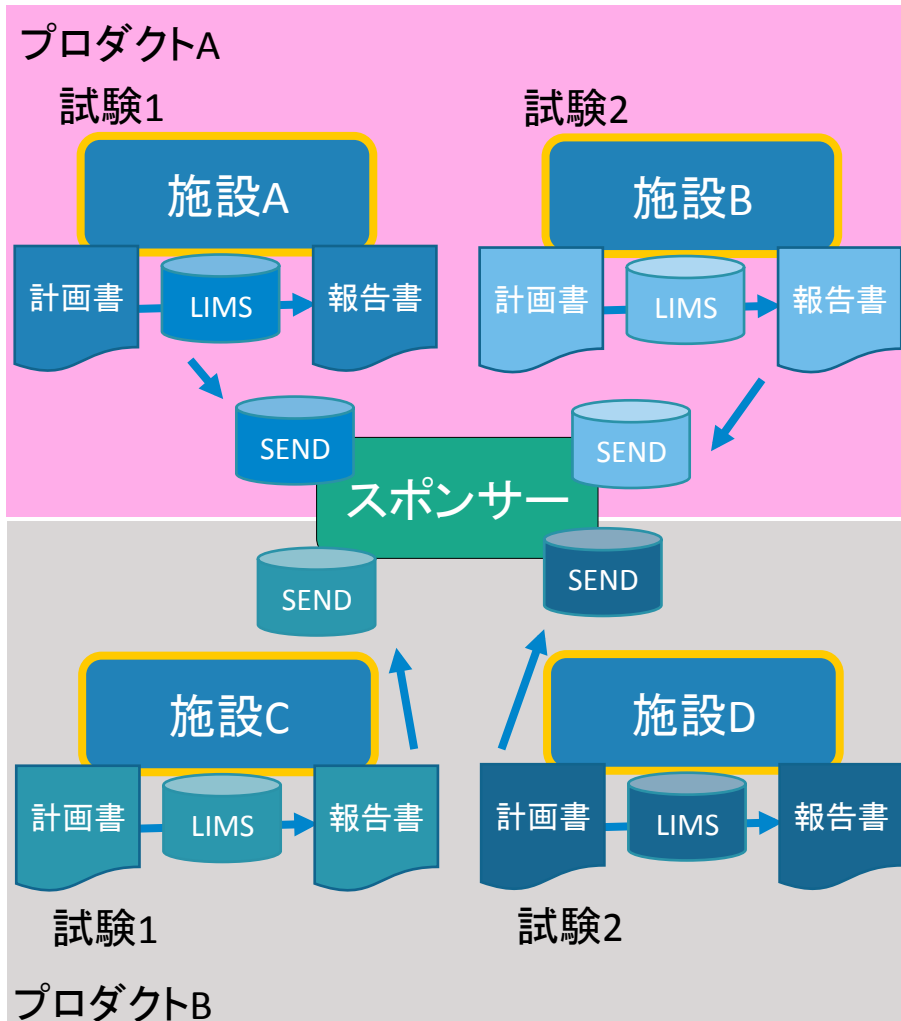


スポンサーのEDC

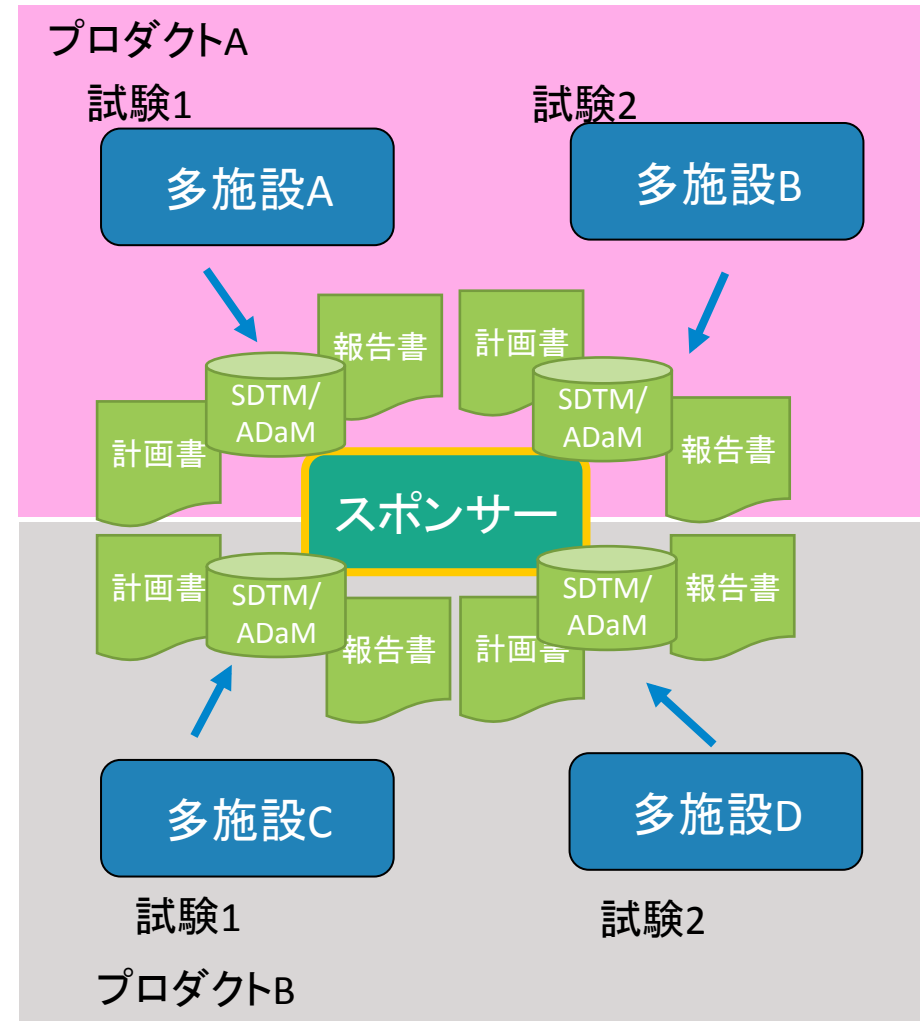
LIMS: Lab Information Management System 19  
EDC: Electronic Data Capture System

# 非臨床試験と臨床試験の特徴的な違い

## 非臨床試験

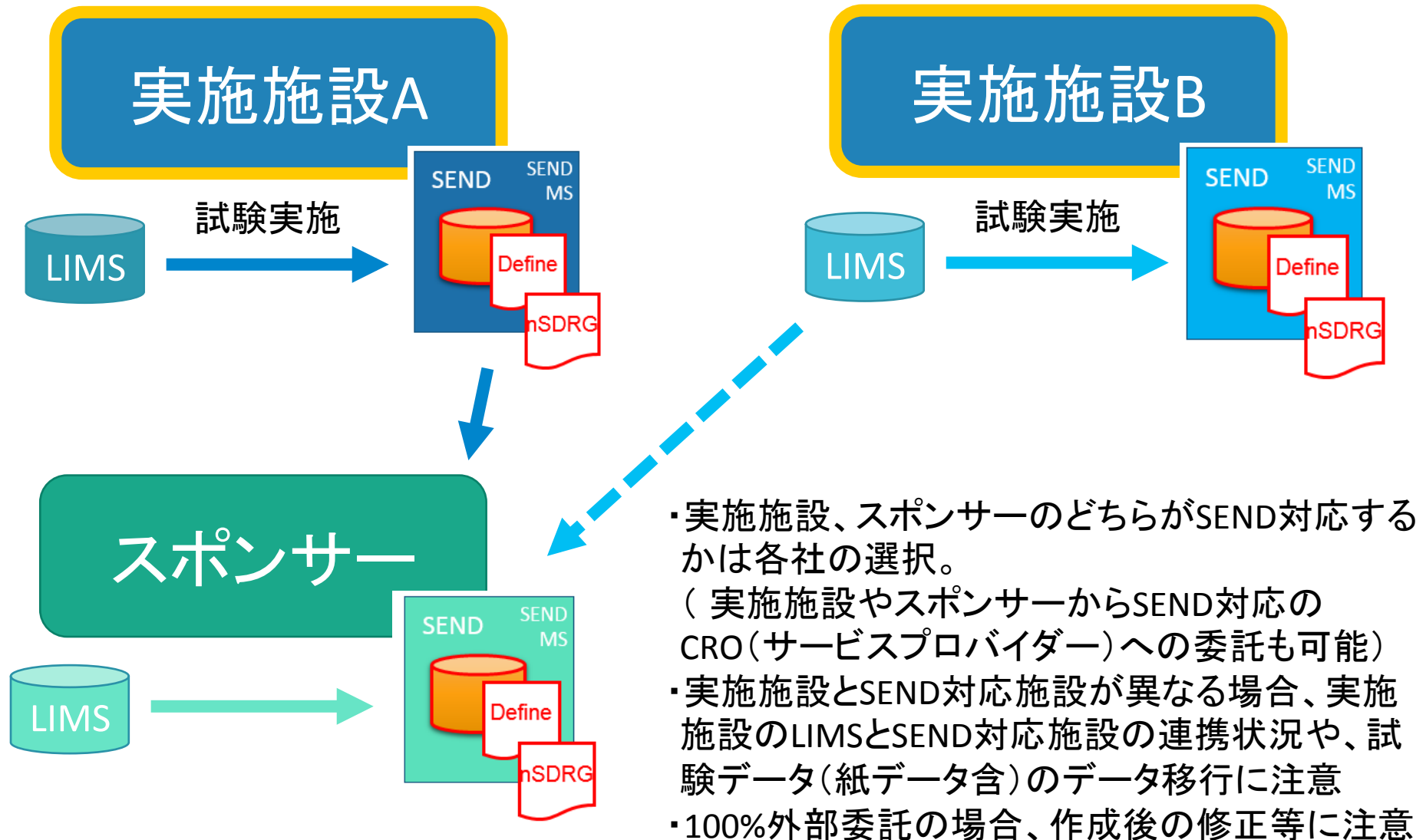


## 臨床試験



非臨床試験は実施施設間のバラツキの制御が課題

# SEND対応の実施体制

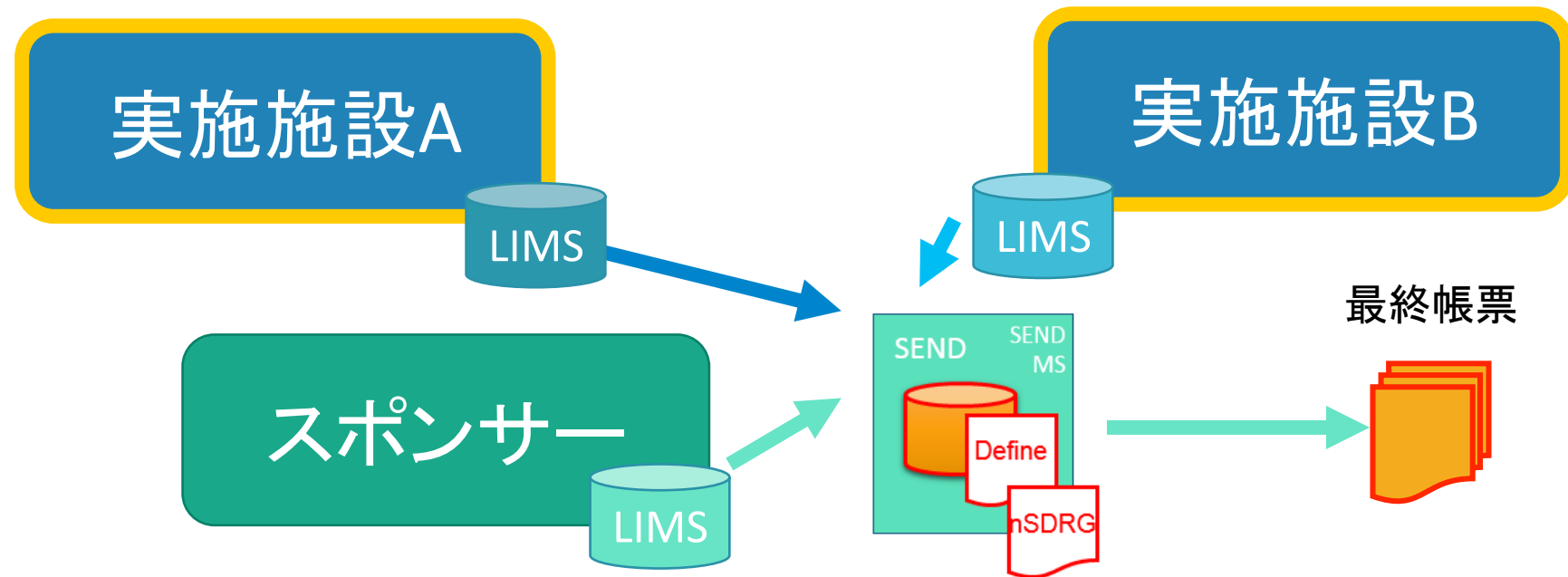


# 非臨床試験CDISC対応で抱えている課題

- 非臨床試験のSEND対応の全体像はまだ見えていない
  - FDAが提出義務化とする試験が増加する可能性
  - 2018年にPMDAの方針発表予定
- 分岐型のデータプロセッシングフロー
  - CDISC対応で想定される非分岐型のプロセスではない
- 残存するマニュアル対応
  - LIMSに格納されないデータの取り扱い
  - LIMSとSEND MS間で移行できないデータの取り扱い
- 試験実施施設・SEND対応施設ごとのバラつき
  - 非臨床試験実施施設とSEND対応施設のシステム連携
  - 同様の試験内容であっても施設ごとで異なる仕様となる可能性
- システム(LIMS, SEND MS)に依存した体制
  - 規制や関連文書更新への各施設の迅速な対応の可否

# 臨床試験CDISC担当者が考える解決策

- スポンサー側でのSASプログラミングによる、SEND作成、TLFs作成



- おそらく技術的には可能ですが、

# 臨床試験/非臨床試験のCDISC担当者

	非臨床試験	臨床試験
Rawデータ取得	実施施設(CROあるいはスポンサー) : 毒性、病理研究者等 スポンサー: モニター(毒性、病理研究者等) ※試験種ごとに専門性が異なることも	実施施設: 医師等 スポンサー: モニター
Tabulationデータ作成	実施施設: SEND担当者 スポンサー: SEND担当者 (実態は毒性、病理研究者、LIMS担当者等。SEND担当は新規)	スポンサー: DM担当者・Program担当者
解析用データ作成	—	スポンサー: 統計解析担当者・Program担当者
帳票作成	実施施設(CROあるいはスポンサー) : 毒性、病理研究者等	スポンサー: 統計解析担当者・Program担当者

非臨床側にDM、統計解析、プログラマといったデータハンドリングに長けた担当者はあまりいない



# 非臨床試験CDISC対応で抱えている課題

- 非臨床試験のSEND対応の全体像はまだ見えていない
  - FDAが提出義務化とする試験が増加する可能性
  - 2018年にPMDAの方針発表予定
- 分岐型のデータプロセッシングフロー
  - CDISC対応で想定される非分岐型のプロセスではない
- 残存するマニュアル対応
  - LIMSに格納されないデータの取り扱い
  - LIMSとSEND MS間で移行できないデータの取り扱い
- 試験実施施設・SEND対応施設ごとのバラつき
  - 非臨床試験実施施設とSEND対応施設のシステム連携
  - 同様の試験内容であっても施設ごとで異なる仕様となる可能性
- システム(LIMS, SEND MS)に依存した体制
  - 規制や関連文書更新への各施設の迅速な対応の可否
- データハンドリングに長けた担当者の不足
  - プログラム等のデータハンドリングの技術や知識を有した人材の不足

# 発表内容

---

1. 臨床試験と非臨床試験のCDISC対応の違い  
非臨床試験CDISC対応の現況と課題
2. 臨床・非臨床CDISC担当者間の協業事例
3. CDISC標準データの利活用

# 非臨床、臨床CDISC担当者間の協業事例(1)

- 臨床担当者の知識・技術を非臨床担当者へ
  - CDISC対応を始める際の基礎知識の共有
    - XptファイルやXMLファイルの閲覧方法
    - SEND対応プロセスのハンズオン
  - 社内手順の共有
    - 臨床側データプロセッシングフローやシステムの情報共有
    - 社内CDISC標準/標準化データ/辞書の維持管理
    - CDISC標準データや関連文書の品質保証手順

非臨床担当者にとって、臨床担当者の知識・技術はとても貴重

# 非臨床、臨床CDISC担当者間の協業事例(2)

- 非臨床担当者の知識・技術を臨床担当者へ
  - FDAへのCDISC対応について情報共有 (TRC対応など)
- 共通課題への取り組み
  - 社内CDISC対応の臨床-非臨床協力体制について定例会議
  - SDSP対応
  - CDISC標準データ及び関連文書の管理手順検討・作成
  - eCTDへの組み込みやFDAへの提出手順検討・作成
  - バリデーション、可視化、解析等の各種共通ツールの利用  
(Computer System Validationの共有化なども含む)

臨床・非臨床担当で協業できるCDISC対応も存在

# 発表内容

---

1. 臨床試験と非臨床試験のCDISC対応の違い  
非臨床試験CDISC対応の現況と課題
2. 臨床・非臨床CDISC担当者間の協業事例
3. CDISC標準データの利活用

# SENDデータの活用

- 試験内の活用
  - 例：試験途中のタイムリーなデータレビュー、意思決定
- プロダクト内の活用
  - 例：単回投与試験と反復投与試験の統合解析
- 組織内の活用
  - 例：社内先行品と次世代品の比較
- 組織間の活用
  - 例：大規模データとして毒性予測

## 活用目的

- SENDのみの利用
- 他のデータとの統合

- データの可視化
- データの要約
- 検定、推定
- モデル化、シミュレーション

# イメージ：SEND/SDTMを用いたTR

化合物	SEND					SDTM			上市	
	構造データ	探索データ	単回毒性	反復毒性	がん原性	P1	P2	P3		
A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
B	○	○	○							
C	○	○	○	○	○	○	○			
D	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
...										
Z	○	○	→							

非臨床データから臨床での結果を予測?

臨床・非臨床のCDISC標準データの統一的な利活用まで念頭に置いた場合、統一的なCDISC対応はより重要となる

# まとめ

- 承認申請やデータ利活用を念頭に置くと、臨床・非臨床全体としてのCDISC対応が重要
- 非臨床試験のCDISC対応は、臨床試験と比較し、下記のような課題を抱えている。
  - 非臨床試験のSEND対応の全体像はまだ見えていない
  - 分岐型のデータプロセッシングフロー
  - 残存するマニュアル対応
  - 試験ごとのSENDデータのバラつき
  - システムに依存した体制
  - データハンドリングに長けた担当者の不足
- 非臨床領域のCDISC対応の課題を解決するために、臨床担当者との情報共有や協力は貴重
- 臨床・非臨床領域共有のCDISC対応は協業が効果的
- 将来的なデータ利活用なども念頭に置き、継続的な情報共有・協業が理想的



# 謝辞: 共同作成者

- 森口 泰孝 (参天製薬株式会社)
- 保田 昂之 (株式会社CACクロア)
- 浜田 淳 (日本たばこ産業株式会社)
- 佐藤 玄 (エーザイ株式会社)
- 吉池 通晴 (第一三共株式会社)
- 魚田 孝志 (株式会社CACクロア)
- 佐藤 耕一 (株式会社タクミインフォメーションテクノロジー)
- 藤村 義則 (富士通株式会社)
- CDISC Japan User Group SEND team