CDISC SENDデータの 可視化ツール(アドイン)の作成

株式会社タクミインフォメーションテクノロジー 中野 薫・福島 慎二・池田 早苗・浜田 淳

> 協和キリン株式会社 上森 健至・榊原 雄太

> > Ţmp

背景と目的

- 現在、医薬品の米国規制当局への申請はCDISC(Clinical Data Interchange Standards Consortium)が策定した標準に準拠した 電子データを提出する必要がある。CDISC標準に準拠した電子 データは、プログラムによるデータの可視化が容易となるため、 JMPアドインツールを作成した。
- SENDデータを可視化することで、データの傾向の素早い把握と 異常値検出を通じて、試験結果の正しい解釈をサポートする手 段を提供する。また、SENDデータを可視化することにより、試験 結果を他の関係者と有効に共有するための手段を提供する。

IAPAN



SENDデータ可視化ツールの要求仕様

- SENDに準拠した連続値データ(BW、FW、LB、OM、CV、VS、PC、 PP、EG、REドメイン)について、ドメインごとに散布図、個別推移 図、要約統計量の推移図、要約統計量の一覧を作成する。
- SENDデータはCDISC標準に準拠しているが、試験間でデータの バラつきがみられるため、それに対応できるようにする。
- グラフのY軸はデフォルトの実測値表示に加え、列スイッチャー を用いた切替により、ベースライン値や任意の基準日の測定値 からの変化量、コントロール群平均値からの変化量を表示する。

JARAN SENDIG v3.1、JMP15以上を対象とする。



SENDデータ可視化ツールの概要



İmp



要約統計量推移図



個別推移図











散布図





Result-BW (TKM) - JMP							- 0	×
ファイル(日 編集(E) テーガル(T) 行(R) 列(C) 実験計画(DO	E(D) 分析(A) グラフ(G) ツール(Q) アドイン(t	N) プロジェクト(P) 表示(V) 5	ウィンドウ(W) ヘルプ(H)					
1 🖓 🖆 😭 🔛 🖉 🐴 🖏 🖏 🕄 🗇 🚅 🖆 🖓	🗉 🔄 AnalysisData-BW 👻 🏪 🛗 🛗	🛯 🛏 🗠 🛏 🖉 📜 🗎 🛍 🖞	n 🗛 , i 🛛 🗅 📐 .					
GroupTraonPlot_day × IndividualTrionPlot_s	day × IndividualTransit…t_ALLGroup_	day 🗴 📸 Scat… Plot 🗴	📸 Summ… Table 🗖 🛪 😽	Analy	si…ta-BW	/ 🗙 强 Analys	isDatwith_E	aL × 4
▲ ● 列スイッチャー	⊿ ● ローカルデータフィルタ	●表の作成						
▼ 7列	+ MIT MATER 11 -	Fasting Status = 234						
⊿ Value		rubung butub - Xone						
Changes from Baseline	RE39-011/0201100-08-9.							_
Changes from Baseline(%)	逆にする							_
Changes from Previous Point	 Test Name (2) × 	Page Title	GRPLBL	Sex		Day-7	Day1	
Changes from Previous Point(%)	Body Weight 780	Body Weight	Group 1 - Control	м	N	10	10	
Difference from Vehicle Mean	Terminal Body Wei 40				平均	2323.94	2462.13	
Difference from Vehicle Mean(%)	6				標準偏差	185.12838908	216.32935821	224.9
	Sex (2) ×				最小值	2076.5	2211.6	
	M 410				最大值	2588	2837.6	
	F 410			F	N	10	10	
	Standard…Term (2) ×				平均	2240.33	2400.7	
					標準備定	64.59437626	81.120/3306/	83.19
	TERMINAL CACRIEL: 240				取り増	2155.7	2200.9	
	TERMINAL SAGRIFIT 340		Crown 2 - Drugh 20 mg/day	м	N	2319.0	2520.5	
	 Set Code (4) × 		Group 2 - Drugk So mg/uay		平均	2264.04	2395.67	
	1M 170				標準備差	252.10249327	246.40715651	257.5
	1R 240				最小值	1945.8	2076.2	
	2M 170				最大值	2698.5	2812.6	
	2R 240			F	N	10	10	
	Easting Status (4)				平均	2328.6	2489.21	
	 Pasting Status (1) × 				標準偏差	71.946955769	83.378567057	87.93
	√ ??? 820				最小值	2219.9	2386.3	
					最大值	2443.5	2637.2	
	AND OR	Terminal Body Weight	Group 1 - Control	м	N	0	0	
					平均			
					標準備走			
					現小燈			
				E	取べ加速			
					37.10			
					语准语生			
								>
							1	U •







機能①メイン画面

アプリケーションビルダーを用い、 アドインのメニュー画面を作成。

データ分析に不慣れなユーザでも 細かい設定は不要、マウス操作 だけで簡単に解析できる。

- Application - JMP -	· 🗆	×
イル(Đ 編集(E) テーブル(D) 行(R) 列(C) 実験計画(DOE)(D) 分析(A) グラフ(G) ツール(O) 示(V) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)	アドイン(<u>N</u>)	
\$ 🔁 🗃 🚽 X 😘 🛍 🕄 A Q 🧋 !!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!	+ 🥒 🗉	≡.
SEND Vigualization		
Create Database Run Script		
- Directory of VPT files		
	Browse	
Save location of JMP files :		
	Browse]
Option Select Domain		
Log BW Image: Clear FW Do not clear DM		
Changes from		
Baseline only PP P Baseline and other relative day FG		
Select All		
RUN		
close		
		-





Y軸は下記の独自変数を作成し、 列スイッチャーで切り替え可能。

- Changes from Baseline
- Changes from Previous Point
- Difference from Vehicle Mean







変数1:Changes from Baseline

Baseline Flag = "Y"のデータを基準値として差分を計算する。

										Changes from	Changes from	
-	USUBJID	BWSEQ	BWTESTCD	Test Name	Value	BWSTRESU	BWNOMDY	BWBLFL	Baseline	Baseline	Baseline(%)	
4	TKM-101	4	BW	Body Weight	158.3	g	-4		161.6	-3.3	-2.0%	
5	TKM-101	5	BW	Body Weight	158.3	g	-3		161.6	-3.3	-2.0%	
6	TKM-101	6	BW	Body Weight	159.6	g	-2		161.6	-2	-1.2%	
7	TKM-101	7	BW	Body Weight	160.4	g	-1		161.6	-1.2	-0.7%	
8	TKM-101	8	BW	Body Weight	161.6	g	1	Y	161.6	0	0.00	
9	TKM-101	9	BW	Body Weight	161.9	g	2		161.6	0.3		
10	TKM-101	10	BW	Body Weight	162.7	g	3		161.6	1.1	基準値(Base	eline)と
11	TKM-101	11	Rocolir	\sim Elog – "V"	"た甘淮		4		161.6	2.6		514/0
•			Daseili	le Flag – T	で至守						測定値(Valu	ie:BWS
			各測定	ポイントごと	こ差分	を		/	••••		TRESN)の表	差を計算
	DAN		算出す	る。				計算月	目に、基準	準値となる		
DISC SUN	OVERY /MIT			•				Basel	ine Flag) = "Y"の値をf	呆持	
EXPLOF	RING DATA											imn

変数2: Changes from Previous Point

前回の測定ポイントからの差分を算出する。

	USUBJID	BWSEQ	BWTESTCD	Test Name	Value	BWSTRESU	BWNOMDY	Changes from Previous Point	Changes from Previous …
4	TKM-101	4	BW	Body Weight	158.3	g	-4	1.6	1.0%
5	TKM-101	5	BW	Body Weight	158.3		-3	0	0.0%
6	TKM-101	6	BW	Body Weight	159.6	g	-2	1.3	0.8%
7	TKM-101	7	BW	Body Weight	160,4	g	-1	0.8	0.5%
8	TKM-101	8	BW	Body Weight	161.6	g	1	1.2	0.7%
9	TKM-101	9	BW	Body Weight	161.9	g	2	0.3	0.2%
10	TKM-101	1			162.7	g	3	0.8	0.5%
JAPA SCOV	N VERY	-	ーつ前の測 D差分を算し	定ポイントから 出する				計算結果	



EXPLORING DATA

変数3: Difference from Vehicle Mean

コントロール群の平均値からの差分を計算する。

										Difference from	Difference from
1	USUBJ	D BWSEQ	BWTESTCD	Test Name	TCNTRL	Value	BWSTRESU	BWNOMDY	VehicleMean	Vehicle Mean	Vehicle Mean(%)
4	TKM-10	4 67	BW	Body Weight	Vehicle Control	169.3	g	-7	171.7625	-2.4625	-1.4%
5	TKM-10	5 89	BW	Body Weight	Vehicle Control	161.1	g	-7	171.7625	-10.6625	-6.2 <mark>%</mark>
6	TKM-10	5 111	BW	Body Weight	Vehicle Control	161.1	g	-7	171.7625	-10.6625	-6.2%
7	TKM-10	7 140	BW	Body Weight	Vehicle Control	197.1	g	-7	171.7625	25.3375	5 14.8%
8	TKM-10	8 169	BW	Body Weight	Vehicle Control	196.6	g	-7	171.7625	24.8375	5 14.5%
9	TKM-20	1 395	BW	Body Weight		163.1	g	-7	171.7625	-8.6625	-5.0%
10	TKM-20	2 417	BW	Body Weight		164.3	g	-7	171.7625	-7.4625	-4.3%
11	TKM-20	3 439	BW	Body Weight		164.7	g	-7	171.7625	-7.0625	-4.1%
12	тк ±-					184.1	g	-7	171.7625	12 2275	7 20%
	₽Z	直したし	ストメインと	:結合し、ICN						基準値()	ehicleMean)と
	值	があるも	のをコント	ーール群とす	-る。		計算用	に、基準値	直となる	測定値(\	alue:BWSTRE
D	JAF ⊐ SC(ントローノ	ル群の平均	匀値からの			コントロ	ール群の	平均值	SN)の差	を計算
S INSP		分を算出	する。				を保持				imp

機能③ローカルデータフィルター

画面上で簡単にデータを絞り込み、 特定のデータに焦点を当てること を可能にするため、各解析結果に は、ローカルデータフィルターを埋 め込む。

SENDの知識がなくてもグラフ化 されたデータ内容を理解できるよう、各変数は一般的な測定項目 名称で表示する。



ılt-BW (TKM) - JMP				
F) 編集(E) テーブル(T) 行(R)列(C) 実験計画(D	OE)(D) 分析(A) グラフ	/(G) ツール(O) アドイン
) 📂 🔚 🖌 🐰 🖏 🖏 😫	•	9889	E = AnalysisData-	BW_with_E >
pTra…onPlot_day 🗙 🛄	Indivio	dualTr…ionPlot	_day 🗖 🗙 🔛 Indivi	dualTransit…t_ALLG
▼ □−カルデータフィ	ルタ	⊿ ▼ グラフ	ビルダー	
クリア お気に入り マ				X:Day,Y:V
該当する行が820行あります	•	Body Wei	ight	
🔄 逆にする			1	4
 Test Name (2) 	×		Group 1 - Control	Group 2 - DrugA 30
Body Weight	780	-		mg/ duy
Terminal Body Wei…	40	3500 -	~	~
 Sex (2) 	×		11 ,	\sim
□ M	410	-		. ~~
F	410	3000 -		101
💽 Standard…Term (2) ×		A Starra	Seral
RECOVERY SACRIF…	480	0	1 In an	N/S/A
TERMINAL SACRIFI-	· 340	ne 2500 -	<i>]</i>]]]	STY K
Set Code (4)	×		11	A P
□ 1M	170	2000	7	
1R	240	2000 -		<i>//</i>
2M	1/0			
	240	1500		
 Fasting Status (1) 	×	1500 -		
✓ ???	820			
Exclusion Flag (1)	×		-6 8 22 36	-6 8 22 36
✓ ???	820			
AND OR		Terminal	Body Weight	
			1	4

列スイッチ

例スイッ



Result-LB (TKM2023) - JMP		
ファイル(F) 編集(E) テーブル(T) 行(R) 列(C) 実験計画(DOE)((D) 分析(A) グラフ(G) ツール(O) アドイン(N)	ν(N) プロジェクト(P) 表示(V) ウインドウ(W) ヘルプ(H)
	🛾 🖕 🗄 AnalysisData-LB 🗡 🎦 🖕 🛗 🛗	1 10 ⊨ L > V , I = A 4, I ≥ C > ,
GroupTransitionPlot_day 🔲 🛪	nPlot_day × IndividualTransitionPlot	lot_ALLGroup_day 🗴 🔂 Scatter Plot 🗴 🔂 Summary Table 🗴 🖫 AnalysisData-LB 🗴 🖫 AnalysisData-LB_with_EX
⊿ ■列スイッチャー	⊿ ▼ローカルデータフィルタ	2 ▲ ● グラフビルダー
▼ 7多!	 クリア お気に入り マ 	X:Day,Y:平均(Value) & Value
🔁 Value	- 該当する行が100行あります。	Aspartate Aminotransferase (U/L) [CLINICAL CHEMISTRY-] -平均
Changes from Baseline	逆にする	M Value
Changes from Baseline(%) Changes from Previous Point Changes from Previous Point(%)	Test Name (5) × Alanine Aminotrans	Group 1, Control Group 2,2 mg/kg PCDRUG Group 3,20 mg/kg PCDRUG Group 4,200 mg/kg PCDRUG
Difference from Vehicle Mean (%) Difference from Vehicle Mean(%) Difference from Vehicle Mean(%) Of a	Alkaline Phosphatase 100 Aspantiae Aninotrate Aninotrat	
1	♥ SpecimeI Type (3) × SERUM 300 URINE 59 WHOLE BLOOD 60 ♥ Sex (1) × M 419	0 50- 0 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 36 0 0 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 36 Day Where Trest Name = Assortate Aminotransferase)

テーガル(1) 行(8) 初(7) 実験計画(DOF)(0) 分析(A) グラス(5) ワール(0) アドイン(N) プロジオクト(9) 表示(N) ウィンドウ(W) ヘルプ(H) 🖸 😰 🖀 😰 🗉 . 🛛 AnalysisData-LB 👻 🏠 . 🍓 🖀 🔀 🖛 💪 🗯 🖉 🗐 🦉 . 🐼 🗇 🚫 . 🗉 Individual Tr—ionPlot_day 🗶 🖽 Individual Transit—t_ALLGroup_day 🗴 院 Scatter Plot 🗶 🐂 Summ— Table 🗶 🖏 Analys—ata-LB 🗶 🖏 Analys Dat ... with EXCL > • 列スイッチャ・ ▲ ■ ローカルデータフィルタ ▲ ■ グラフピルダー · 75 X:Day,Y:平均(Changes from Baseline(%)) & Changes from Baseline(%) クリア お気に入り ・ Value ____平均 Alanine Aminotransferase (U/L) [CLINICAL CHEMISTRY-Changes from Baseline · Changes 逆にする Group 2,2 mg/kg Group 3,20 mg/kg Group 4,200 mg/kg Changes from Previous Point Test Name (5) × Group 1 Control PCDRUG PCDRUG Changes from Previous Point(%) Alanine Aminotrans--- 100 A Difference from Vehicle Mean Alkaline Phosphatase 100 Difference from Vehicle Mean(%) Aspartate Aminotra--- 100 Basophils 60 Specific Gravity 59 0 Category (3) CINICAL CHEMIST 300 100% HEMATOLOGY 60 URINALYSIS 59 Subcategory (1) 419 Specime---I Type (3) × 300 URINE 50 WHOLE BLOOD 60 Sex (1) 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 1 8 15 22 29 3

Y軸を測定値で描画。 投与28日後に薬剤の影響と推定される測定値の 上昇傾向が見られ、回復期間終了時(35日目) では、本測定値上昇の回復傾向が認められる。 被験物質の影響の可能性がある。

DIS

EXPLORING DATA

Y軸をベースラインからの変化量(率) (Changes from Baseline(%))で描画。

419

休薬後の回復傾向がより顕著に示すことが出来ている。





Result-LB (TKM2023) - JMP

DIS

INSPIRING INNOVATION

ファイル(F) 編集(E) テーブル(T) 行(R) 列(C) 実験計画(DOE)(D) 分析(A) グラフ(G) ツール(O) アドイン(N) プロジェクト(P) 表示(V) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)

📅 IndividualTransitionPlot_day 🔲 🗴 🖽 IndividualTransitionPlot_ALL.Group_day 🛪 🛼 Scatter Plot 🗴 🛼 Summary Table 🗴 👊 AnalysisData-LB 🗴 👊 AnalysisData-LB _with_EXCL

▲ ■ローカルデータフィルタ ▲ ■グラフビルダー



GroupTraionPlot_day × IndividualTrion	nPlot_day	🗆 🗙 🏥 IndividualTransit…t_ALLO	Group_day ×	Scatter Plot ×	Summ Table 🗴	Analysata-LB	AnalysisDat	with_EXC	
▲ ▼列スイッチャー		▲ ▼ローカルデータフィルタ	⊿ ● グラフ	ピルダー					
• 7列	+	クリア お気に入り ・		X:Day	,Y:Changes from	Baseline(%)			
Value	-	該当する行が100行あります。	Aspartate Aminotransferase (U/L) [CLINICAL CHEMISTRY-]						
Changes from Baseline Changes from Baseline(%)		() 逆にする				м		1	
Changes from Previous Point Changes from Previous Point(%)		Test Name (5) ×		Group 1, Control	Group 2,2 mg/kg PCDRUG	Group 3,20 mg/kg PCDRUG	Group 4,200 mg/kg PCDRUG	3 4	
Difference from Vehicle Mean Difference from Vehicle Mean(%) Difference from Vehicle Mean(%) Difference from Vehicle Mean(%)		Alkaline Phosphatase 100 Aspartate Aminotra 100 Basophils 60 Specific Gravity 59 Category (3) ×	150% -				Λ	5 11 12 	
▲ • 列スイッチャー ● 2列 ▲ DSUSCHFL -		CLINICAL CHEMIST 30 HEMATOLOGY 6 URINALYSIS 5	100% -						
		Subcategory (1) × 7?? 419	50% -		~				
		Specime	0%						
		💌 Sex (1) 🛛 🛪		1 8 15 22 29	1 8 15 22 29	1 8 15 22 29	1 8 15 22 29	36	

Y軸を測定値で描画。 前頁のデータを個別推移図で確認すると、1例のみ 異常値を示す個体があり、回復後の値も低いことが 分かる。

偶発の可能性も視野に入れて関連する他のマーカ −も見て考察する必要がある。

Y軸をベースラインからの変化量(率) (Changes from Baseline(%))で描画。

休薬後の回復傾向がより顕著に示すことが出来て いる。



解析結果例(散布図)



28日(投与期間終了時)及び 35日(回復期間終了時)の散布図

DISC Y軸を測定値で描画

EXPLORING DATA INSPIRING INNOVATION 28日(投与期間終了時)及び 35日(回復期間終了時)の散布図

Y軸をコントロール群との差分(率) (Difference from Vehicle Mean(%))で描画



- 複数試験を横断した可視化。
- 所見データ等のカテゴリカルデータの可視化。
- 複数の検査項目間の関連性解析結果の可視化。
- ラテン方格試験や用量漸増試験での可視化。



