【CDISC企画セッション】

医薬品製造販売承認申請に必要なADaMデータセットと関連書類・プログラム ～準備と教育におけるSASの活用～

浅見由美子
第一三共株式会社データサイエンス部

CDISC ADaM datasets and the related deliverables including documents and programs for Japan PMDA submission

Yumiko Asami
Clinical Data & Biostatistics Department R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

要旨:

電子申請関連の通知に基づき医薬品承認申請時にはCDISC標準データ、関連書類、プログラム等が必要となる。本発表ではADaMを中心に提出物の概略と、それらの準備・教育におけるSASの活用について述べる。

キーワード:CDISC SDTM/ADaM、Analysis Data Reviewer's Guide (ADRG)、Define-XML、PMDA Submission

PMDA申請に必要な提出物（ADaM関連）

ADaMデータセット

- Analysis Data Model (ADaM)準拠の解析データセット

Define-XML

- データセットに関する仕様

Analysis Result Metadata

- 解析に関する仕様

Analysis Data Reviewer’s Guide (ADRG)

- 解析データに関する当局審査官のための説明文書

プログラム

- ADaMデータセット作成プログラム
- 解析帳票作成プログラム

ADaM関連のガイド類

CDISC ADaM 基本ガイド

- ADaM document
- ADaM Implementation Guide (ADaM IG)
- ADaM Time to Event Analysis (ADTTE)
- ADaM Occurrence Data Structure (OCCDS)

CDISC ADaM その他

- ADaM example
- ADaM validation check
- Analysis result metadata specification

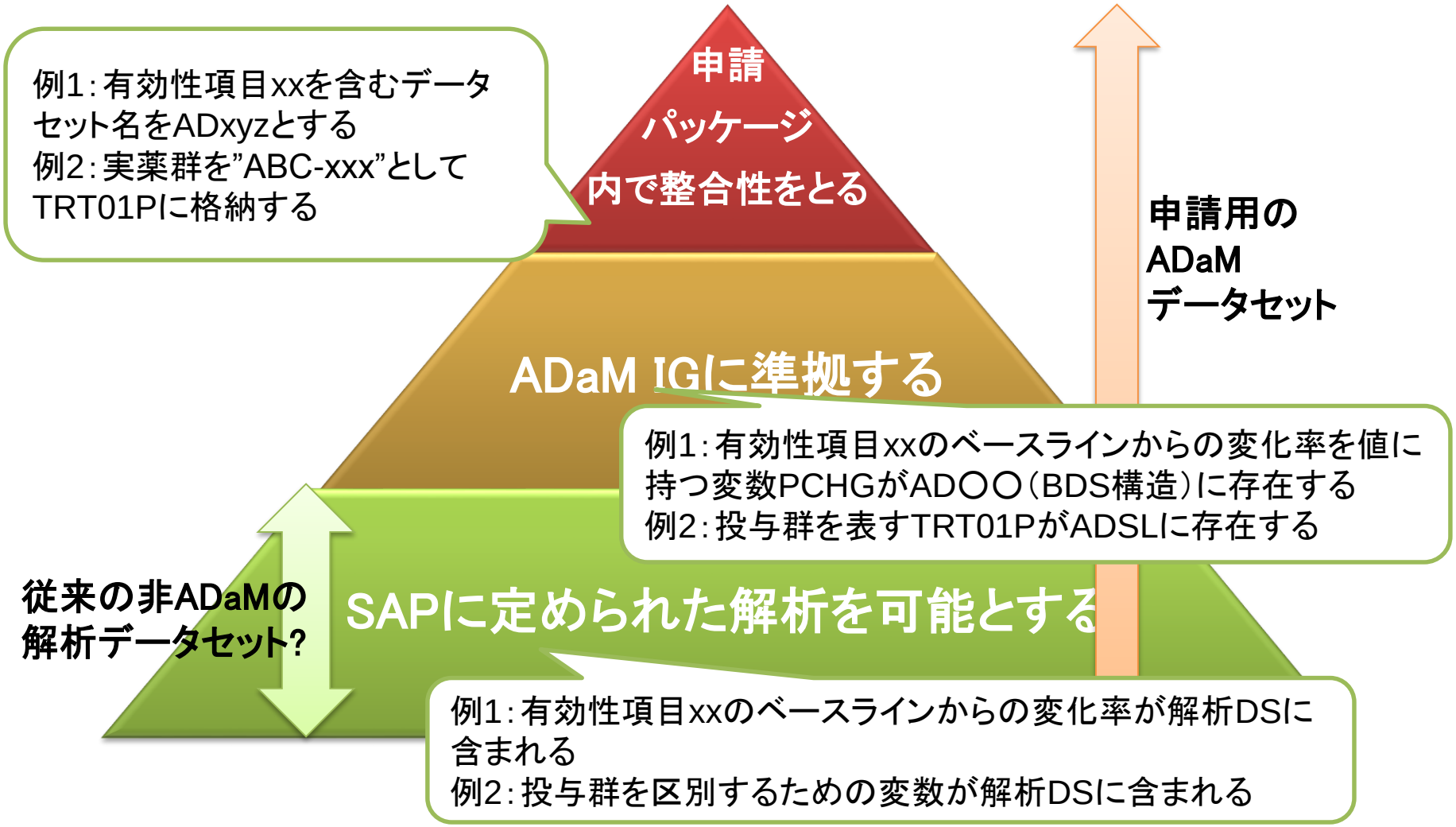
PhUSE

- ADRG completion guideline

解析データセットとは

- ソースデータに存在しないが統計解析に必要な変数やレコードを作成して追加したもの
  - 下線部の例：
    - 臨床検査値のベースラインからの変化量
    - 臨床評価スコアの合計値、等
- 別途作成した統計解析帳票作成プログラムに解析データセットを読み込んで統計解析帳票を生成
- 解析データセットの標準化⇒ADaM

解析データセットの要件



Analysis Data Model Guide (ADaM IG)

http://www.cdisc.org/adam

3.1 ADSL Variables

In the ADaM doc
data from a clinic
design. ADSL is

This section lists
experience in the

Although it woul
ADSL. The corr
endpoint values i

Table 3.1.1 ADS

Variable Name
Study Identifiers
STUDYID
USUBJID
SUBJID
SITEID
SITEGRy
SITEGRyN
Subject Demogra
AGE
AGEU

Table 3.1.1 ADSL Variables

Variable Name	Variable Label	Type	Codelist / Controlled Terms	Core	CDISC Notes
SEX	Sex	Char	(SEX)	Req	The sex of the subject is a required variable in ADSL. If the variable is not a copy of DM.SEX, then an additional differently named variable must be added.
RACE	Race	Char	(RACE)	Req	The race of the subject is a required variable in ADSL. If the variable is not a copy of DM.RACE, then an additional differently named variable must be added.
RACEGRy	Pooled Race Group y	Char		Perm	Character description of a grouping or pooling of subject race for analysis purposes.
RACEGRyN	Pooled Race Group y (N)	Num		Perm	The numeric code for RACEGRy. Orders the grouping or pooling of subject race for analysis and reporting. One-to-one map to RACEGRy.
Population Indicator(s)					
FASFL	Full Analysis Set Population Flag	Char	Y, N	Cond	A character indicator variable is required for every population that is defined in the statistical analysis plan. A minimum of one subject-level population flag variable is required for every clinical trial. Additional population flags may be added. The values of subject-level population flags cannot be blank. If a flag is used, the corresponding numeric version (*FN) can also be included.
SAFFL	Safety Population Flag	Char	Y, N	Cond	
ITTFL	Intent-To-Treat Population Flag	Char	Y, N	Cond	
PPROTFL	Per-Protocol Population Flag	Char	Y, N	Cond	
COMPLFL	Completers Population Flag	Char	Y, N	Cond	
RANDFL	Randomized Population Flag	Char	Y, N	Cond	
ENRLFL	Enrolled Population Flag	Char	Y, N	Cond	
Treatment Variables					
ARM	Description of Planned Arm	Char		Req	DM.ARM
TRTxxP	Planned Treatment for Period xx	Char		Req	Subject-level identifier that represents the planned treatment for period xx. In a one-period randomized trial, TRT01P would be the treatment to which the subject was randomized. TRTxxP might be derived from the SDTM DM variable ARM. At least TRT01P is required.
TRTxxPN	Planned Treatment for Period xx (N)	Num		Perm	The numeric code variable for TRTxxP. One-to-one map to TRTxxP.

ADaMデータセット構造

- ADSL(Subject -Level Analysis Dataset)
  - 被験者レベル解析データセット
- BDS(Basic Data Structure)
  - 基本データ構造
- ADTTE(BDS for Time to Event Analysis)
  - 生存解析（Time to event analysis）のための基本データ構造
- OCCDS(ADaM Data Structure for Occurrence Data Analysis)
  - Adverse event, Concomitant medication, Medical History等のOccurrence analysisのためのデータ構造

http://www.cdisc.org/adamより抜粋、和訳

ADSL (Subject-Level Analysis Dataset)

- 被験者レベル解析データセット
- 1症例1レコードの構造（試験デザイン問わず）
- データセット名は「ADSL」（変更不可）
- 以下のような情報が含まれる
  - 試験ID
  - 被験者ID
  - 被験者背景情報
  - 投与群の情報
  - 共変量、等

*詳細は、ADaM guidance, ADaM IGを参照

ADSLにおける治療群関連の変数

USUBJID	ARM	TRT01P	TRT01A	TR01SDT	TR01EDT
1001	Drug X 5 mg	Drug X 5 mg	Drug X 5 mg	23OCT2007	17DEC2007
1002	Placebo	Placebo	Placebo	19JUL2006	20SEP2007
1003	Drug X 5 mg	Drug X 5 mg	Placebo	01NOV2007	20NOV2007

USUBJID	TRTSEQP	TRT01P	TRT02P	TRTSEQA	TRT01A	TRT02A	TR01SDT	TR01EDT	TR02SDT	TR02EDT
1001	Placebo – Drug X	Placebo	Drug X	Placebo – Drug X	Placebo	Drug X	15FEB2006	03MAY2006	10MAY2006	15AUG2006
1002	Placebo – Drug X	Placebo	Drug X	Placebo – Placebo	Placebo	Placebo	01MAR2006	12JUN2006	20JUN2006	23SEP2006
1003	Drug X – Placebo	Drug X	Placebo	Placebo – Placebo	Placebo	Placebo	03FEB2006	25APR2006	01MAY2006	04AUG2006

USUBJID	TRTSEQP	TRT01P	TRT02P	TR01SDT	TR01EDT	TR02SDT	TR02EDT
1001	Drug X 5 mg - Drug X 5 mg	Drug X 5 mg	Drug X 5 mg	14AUG2007	20SEP2007	21SEP2007	15MAR2008
1002	Placebo - Drug X 5 mg	Placebo	Drug X 5 mg	05JUL2007	15AUG2007	17AUG2007	04FEB2008

BDS (Basic Data Structure)

- 基本データ構造
- 被験者、解析パラメータ、解析時点毎にシングルもしくは複数レコード

Row	PARAM	PARAMCD	AVISIT	ABLFL	AVAL	BASE	CHG
1	Weight (kg)	WEIGHT	Screening		99	100	.
2	Weight (kg)	WEIGHT	Run-In		101	100	.
3	Weight (kg)	WEIGHT	Baseline	Y	100	100	0
4	Weight (kg)	WEIGHT	Week 24		94	100	-6
5	Weight (kg)	WEIGHT	Week 48		92	100	-8
6	Weight (kg)	WEIGHT	Week 52		95	100	-5
7	Pulse Rate (bpm)	PULSE	Screening		63	62	.
8	Pulse Rate (bpm)	PULSE	Run-In		67	62	.
9	Pulse Rate (bpm)	PULSE	Baseline	Y	62	62	0
10	Pulse Rate (bpm)	PULSE	Week 24		66	62	4
11	Pulse Rate (bpm)	PULSE	Week 48		70	62	8
12	Pulse Rate (bpm)	PULSE	Week 52		64	62	2

複数の単位系における値を格納する場合

Row	PARAM	PARAMCD	AVISIT	AVISITN	VISITNUM	LBSEQ	ABLFL	AVAL	BASE	CHG	PCHG
1	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Screening	-2	1	2829		206.3	213.4		
2	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Run-In	-1	2	2830		202.1	213.4		
3	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Week 0	0	3	2831	Y	213.4	213.4	0.0	0.00
4	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Week 5	5	4	2832		107.4	213.4	-106.0	-49.67
5	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Week 11	11	5	2833		90.2	213.4	-123.2	-57.73
6	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Week 17	17	6	2834		96.8	213.4	-116.6	-54.64
7	LDL Cholesterol (mg/dL)	LDL	Week 23	23	7	2835		104.0	213.4	-109.4	-51.27
8	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Screening	-2	1	2829		5.3349	5.5185		
9	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Run-In	-1	2	2830		5.2263	5.5185		
10	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Week 0	0	3	2831	Y	5.5185	5.5185	0.0000	0.00
11	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Week 5	5	4	2832		2.7773	5.5185	-2.7412	-49.67
12	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Week 11	11	5	2833		2.3326	5.5185	-3.1859	-57.73
13	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Week 17	17	6	2834		2.5032	5.5185	-3.0153	-54.64
14	LDL Cholesterol (mmol/L)	LDLT	Week 23	23	7	2835		2.6894	5.5185	-2.8291	-51.27

Analysis Data Reviewer’s Guide (ADRG)

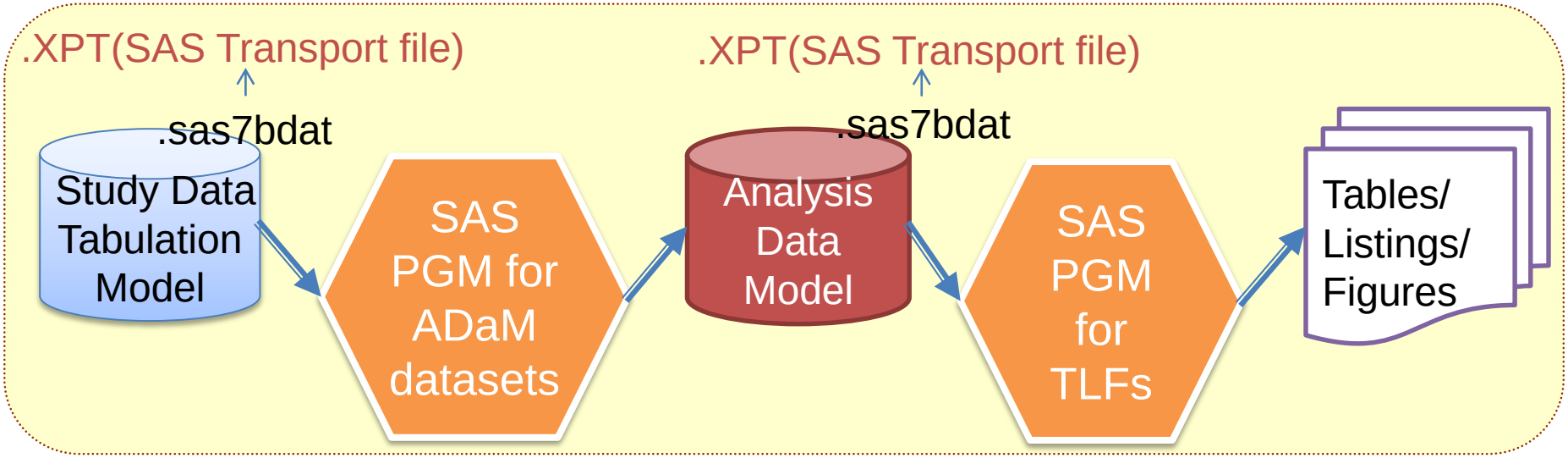
- 解析データに関する当局審査官のための説明文書
- ADRG Completion Guideline
  - PhUSEのWG（製薬業界の代表＋FDAのリエゾン）によって作成
    - http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer%27s_Guide
  - PMDA/FDAがそれぞれ使用を推奨

ADRGの構成

1. 序論（Introduction）
2. 治験実施計画書に関する説明（Protocol Description）
3. 複数の解析データセットに関する解析上の留意事項（Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets）
4. 解析データの作成および処理に関する事項（Analysis Data Creation and Processing Issues）
5. 解析データセットに関する説明（Analysis Dataset Descriptions）
6. データの適合性に関する要約（Data Conformance Summary）
7. プログラムの提出（Submissions of Programs）

PhUSE ADRG Completion Guidelineより

SDTMからADaMと解析帳票を作成するフロー（例）



1. EDC等で収集された臨床試験データから、SDTMを経てADaMデータセットが作成される。
2. ADaMデータセットを用いて統計解析結果が生成される。

CDISC ADaMを基に
1.TLF Shell（図表のレイアウト）
2.ADaM仕様
3.SAS解析プログラム（マクロプログラムライブラリ）

1. Standard TFL Shell

Table 8.1.1-1 Subject Disposition

	Arm A	Arm B	Arm C	All
Screened				N=xxx
Enrolled				N=xxx
<Randomized / registered>	N=xxx n (%)	N=xxx n (%)	N=xxx n (%)	N=xxx n (%)
Completed	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Discontinued <from study drug / study after randomization>	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Reason for discontinuation < from study drug / study after randomization>				
<Reason 1>	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
<Reason 2>	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
<Reason x>	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Adverse event	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Withdrawal of consent	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Worsening of disease	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Disallowed concomitant medication	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)
Other reason(s)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)	xxx (xx.x)

Source data: <adam.xxx>

2. Standard Analysis Datasets (CDISC ADaM)

Table 3.2.1.1 Subject Identifier Variables for BDS Datasets					
STUDYID	Study Identifier	Char		Req	SDTM.DM.STUDYID
USUBJID	Unique Subject Identifier	Char		Req	SDTM.DM.USUBJID
SUBJID	Subject Identifier for the Study	Char		Perm	SDTM.DM.SUBJID. SUBJID is required in ADSL, but permissible in other datasets.
SITEID	Study Site Identifier	Char		Perm	SDTM.DM.SITEID. SITEID is required in ADSL, but permissible in other datasets.
Table 3.2.2.1 Treatment Variables for BDS Datasets					
TRTP	Planned Treatment	Char		Req	TRTP is a record-level identifier that represents the planned treatment attributed to a record for analysis purposes. TRTP indicates how treatment varies by record within a subject and enables analysis of crossover and other designs. TRTxxP (copied from ADSL) may also be needed for some analysis purposes, and
TRTPN	Planned Treatment (N)	Num		Perm	The numeric code for TRTP. One-to-one map to TRTP.
TRTA	Actual Treatment	Char		Cond	TRTA is a record-level identifier that represents the actual treatment attributed to a record for analysis purposes. TRTA indicates how treatment varies by record within a subject and enables analysis of crossover and other multi-period designs. TRTxxA (copied from ADSL) may also be needed for some analysis purposes, and may be useful for traceability and to provide context. TRTA is required when there is an analysis of

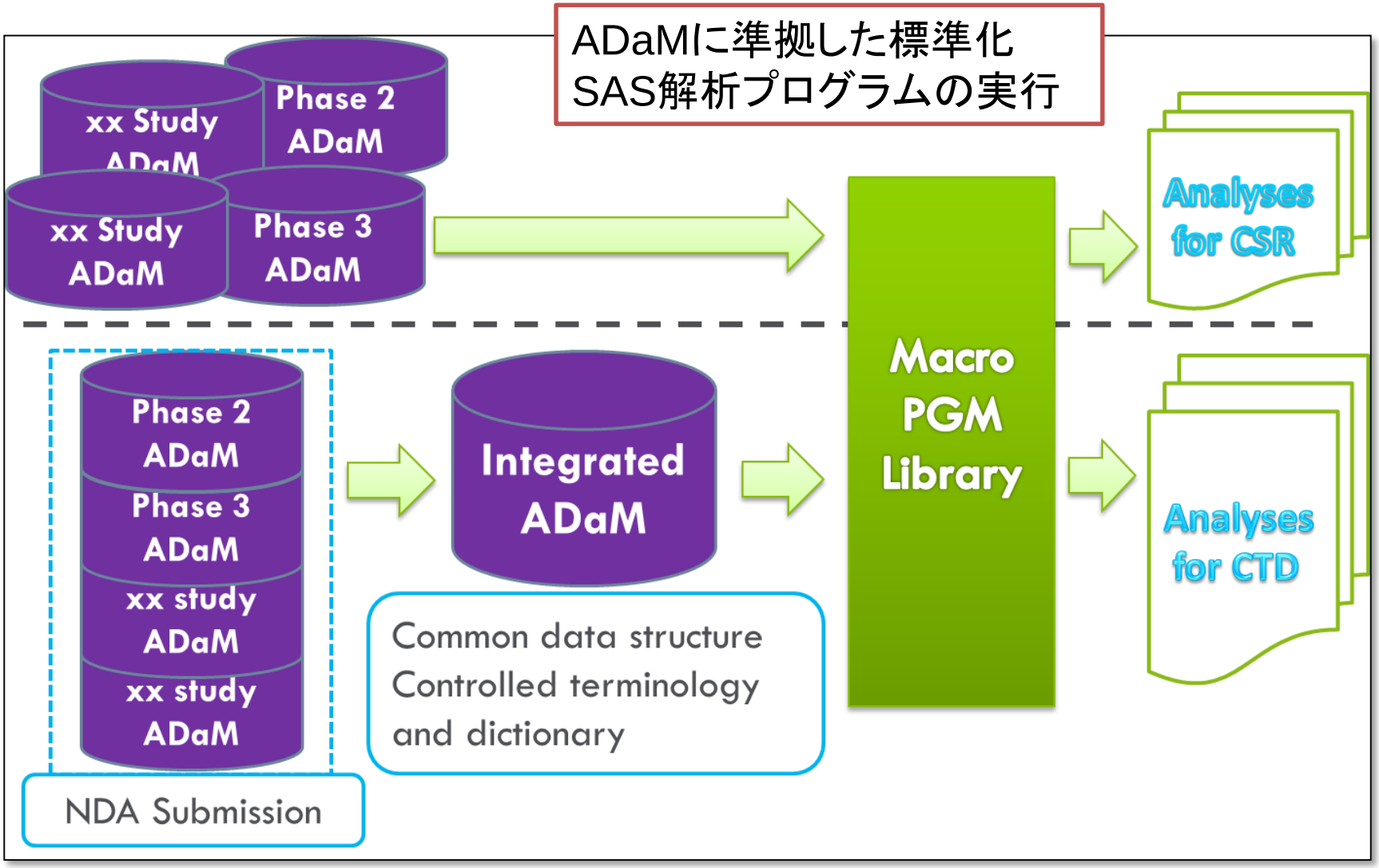
3. Standard Analysis Program (Macro Program Library)

```
/*
*==========================================================
==========================================================
*
Program Name      : xxxxxx
Program Path      : xxxxxx/xxxxxx/

Program Language  : xxx v.x.x

Purpose           : Function macro of xxx
```

(Y. Asami, A. Currie, CDISC Interchange Japan, 2012)



(Y. Asami, A. Currie, CDISC Interchange Japan, 2012)

ADaMの難しいところ

- ADaMのコンセプトの理解
  - SDTMとの関係、トレサビリティ
    - SDTMにおけるDerived variableの存在、SDTM Supplemental、トレサビリティのための変数
  - 併合解析を見据えた設計
    - Trial designやTerminologyの一貫性
  - Analysis-Ready (“One Proc Away”)
  - 治験実施計画/統計解析計画のシナリオに依存
- ADaMの各仕様の理解
  - ADSL：SDTM.DM、Supplemental Qualifier等、ソースとなる変数の所在
  - BDS：実際のBDS構造（Vertical Structure)イメージ、Value-Level Metadataの理解、列追加 vs 行追加、　等

SASを用いたハンズオン

ADaMに準拠した標準化SAS解析プログラムの実行

CDISCを基に以下の統計関連マテリアルを社内標準化

1. TLF Shell（解析帳票のレイアウト）
2. ADaMデータセットの仕様書
3. SAS解析プログラム（マクロプログラムライブラリ）

◆標準化SAS解析プログラムの実行を通じ、CDISCによる標準化のメリットを実感する

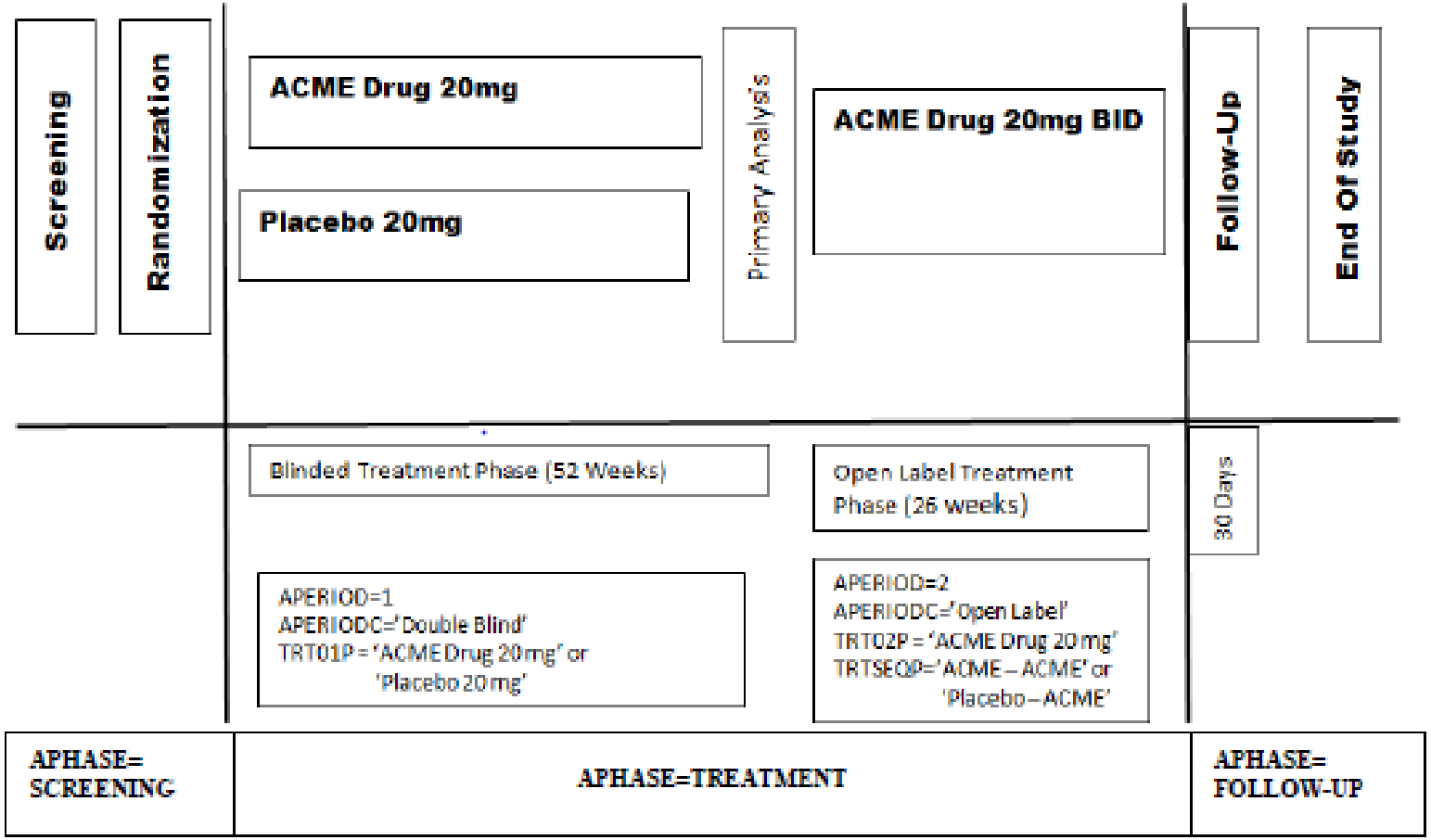
◆実行を通じ、ADaMデータセット、Metadataに接触する機会が増える

ADRG執筆を念頭に入れたADaM設計

- ADRGはレビューアーのためのADaM関連の提出物の説明をまとめたもの
- そのADRG Completion Guidelineを読めばADaM関連の提出物準備の概略や注意しなければならないポイントがわかるのでは？

⇒治験計画/統計解析計画の時点からのADaM作成・提出を見据えた「品質の作りこみ」

Protocol Design in Relation to ADaM Concepts



PhUSE ADRG Completion Guidelineより

まとめ

- PMDA申請に必要なADaM関連の提出物
- ADaM関連のガイド類
- ADaMデータセットの概略
- ADRGの概略
- ADaMベースの解析プログラムの標準化