

# Multiple Imputationを実施した際の 電子データ提出方法の検討

○大内喜海<sup>1</sup>、吉崎正浩<sup>2</sup>、浅見由美子<sup>3</sup>

<sup>1</sup>協和発酵キリン株式会社、CJUG-ADaM

<sup>2</sup>小野薬品工業株式会社、CJUG-ADaM

<sup>3</sup>第一三共株式会社、CJUG-ADaM

## Preparation and Submission of Analysis Datasets/Materials for Multiple Imputation

Y.Ouchi (Kyowa-Kirin, CJUG-ADaM)

M.Yoshizaki (Ono Pharma , CJUG-ADaM)

Y.Asami (Daiichi Sankyo , CJUG-ADaM)

## 要旨：

Multiple Imputation (MI)を実施した場合、承認申請時のADaM等の電子データ提出方法が明確ではない部分がある。本発表ではMI実施時の電子データ提出方法の検討結果を報告する。

There is a controversial discussion on how to prepare and submit analysis datasets, metadata and other materials to Japan PMDA when multiple imputation (MI) is conducted. In this presentation, we will discuss this issue and provide useful examples and tips.

キーワード：CDISC, ADaM, Multiple Imputation

## はじめに

- 本発表は、CDISC Japan User GroupのADaMチーム (CJUG-ADaM)内で検討した結果であり、CDISCや規制当局の公式見解ではありません

## 構成

- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- MI実施時の電子データ提出において明確ではない点
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示

## 構成

- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- MI実施時の電子データ提出において明確ではない点
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示

## 背景

- 欠測値
  - ICH E9 (1998)
    - 「臨床試験において偏りを起こし得る代表的な原因」
  - NASレポート (2010)
    - The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials
  - EMAガイドライン (2010)
    - Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials
  - ICH E9(R1), final concept paper (2014)
    - 欠測値のハンドリングについても言及されている

国内においても欠測値に関する議論が盛んになされている

- 日本計量生物学会年会 (2013) 特別セッション
- SASユーザー総会 (2014, 2015) 企画セッション

## 背景

- 承認申請時電子データ提出
  - 承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について(2014)
  - 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について／技術的ガイドについて(2015)

2016年10月1日以降(経過措置期間あり)の承認申請品目は、以下のデータに関連する成果物の提出が必要となった。

- CDISC標準 (SDTM/ADaM)に基づくデータ
- Define.xml (Analysis Results Metadataを含む)
- Data Guide (Reviewer's Guide)
- ADaM/解析帳票作成プログラム

## 動機

- 欠測値に対する解析手法の電子データ提出方法は、ほとんど議論されてこなかった
  - 電子データ提出方法を以下の資料と照らし合わせて考察した
    - ADaM Implementation Guide ver1.0 (ADaM IG)
    - 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について／技術的ガイドについて (実務的／技術的ガイド)
    - STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE ver2.0 (Conformance Guide)

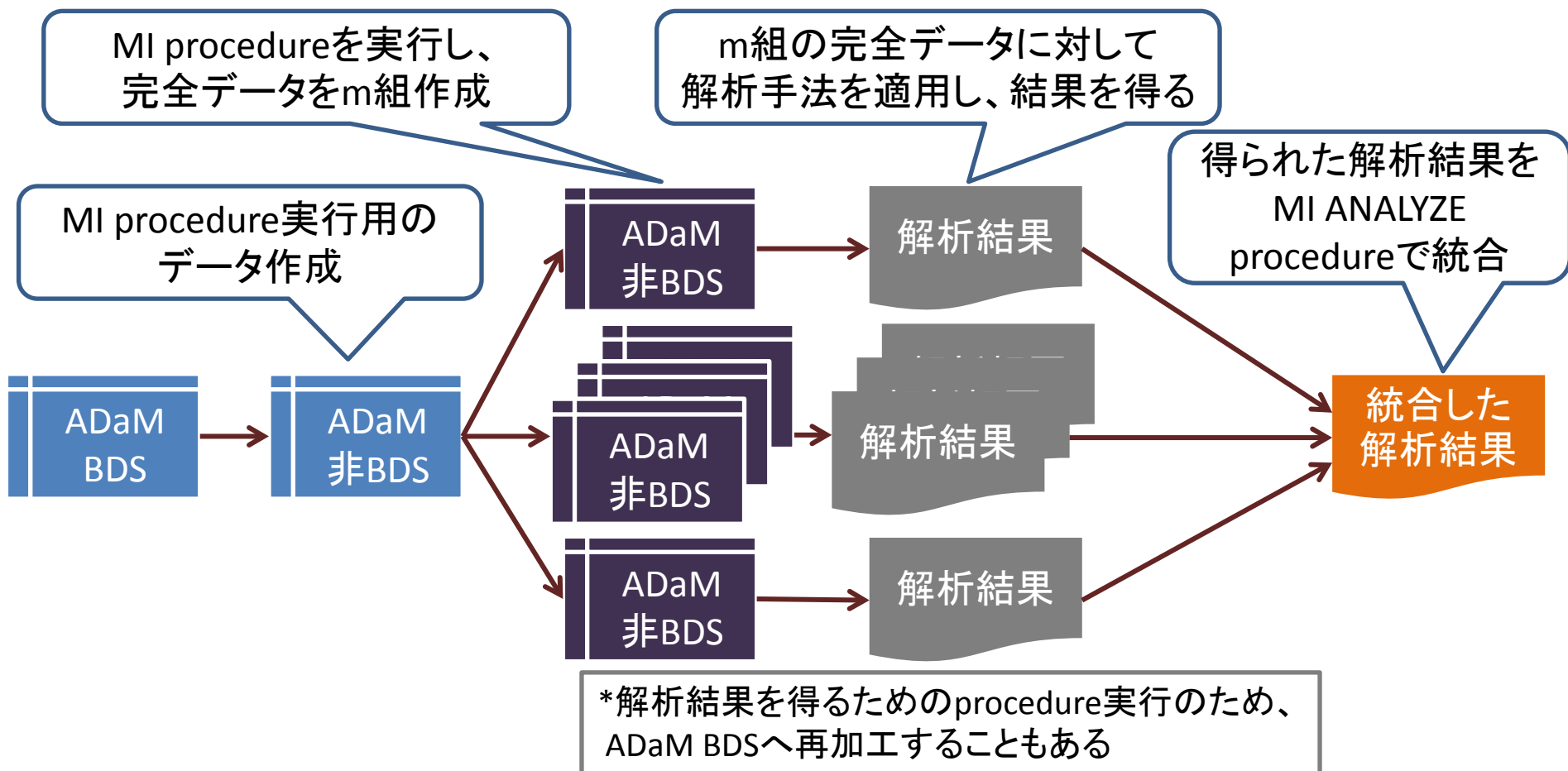
電子データ提出方法に明確ではない点(後述)が多い、  
MIの電子データ提出方法を検討することとした



## 構成

- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- MI実施時の電子データ提出において明確ではない点
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示

## SASによるMIの実施

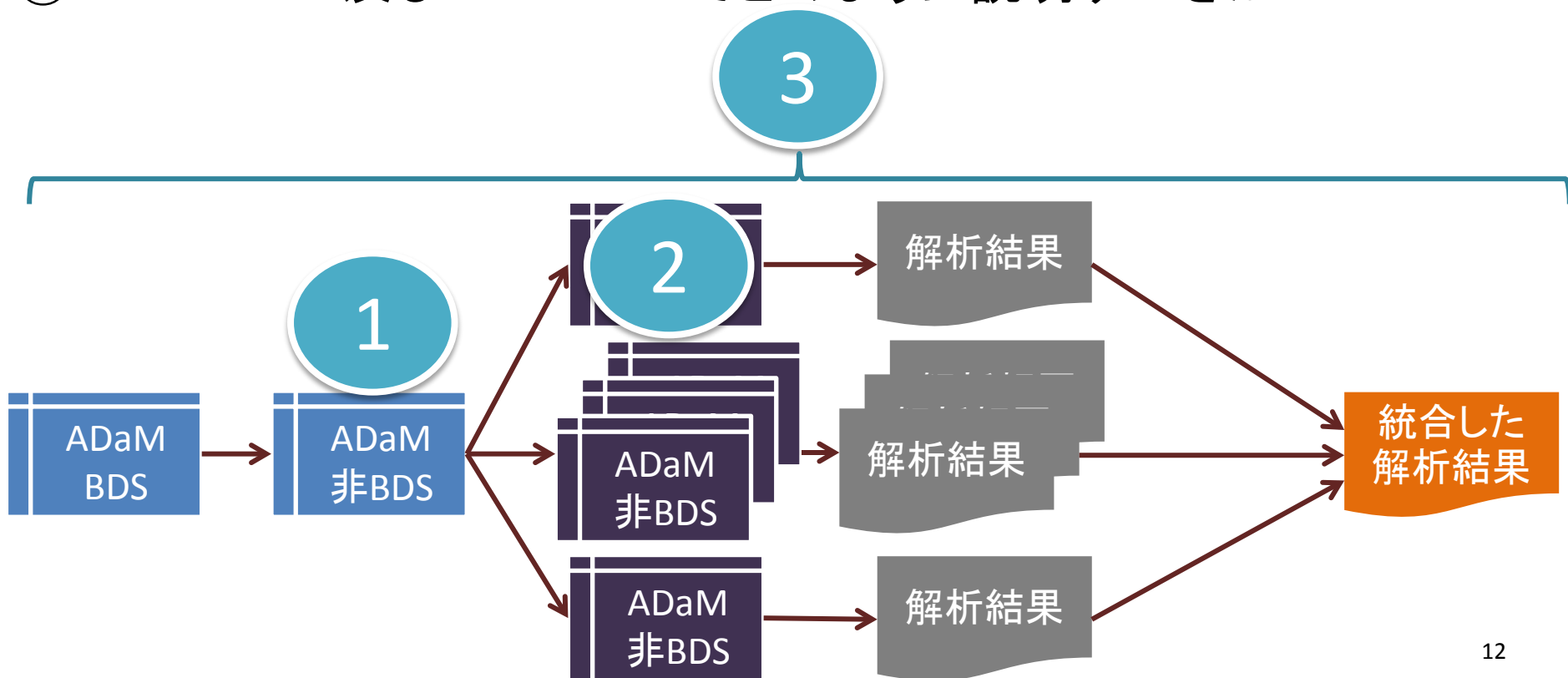


## 構成

- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- **MI実施時の電子データ提出において明確ではない点**
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示

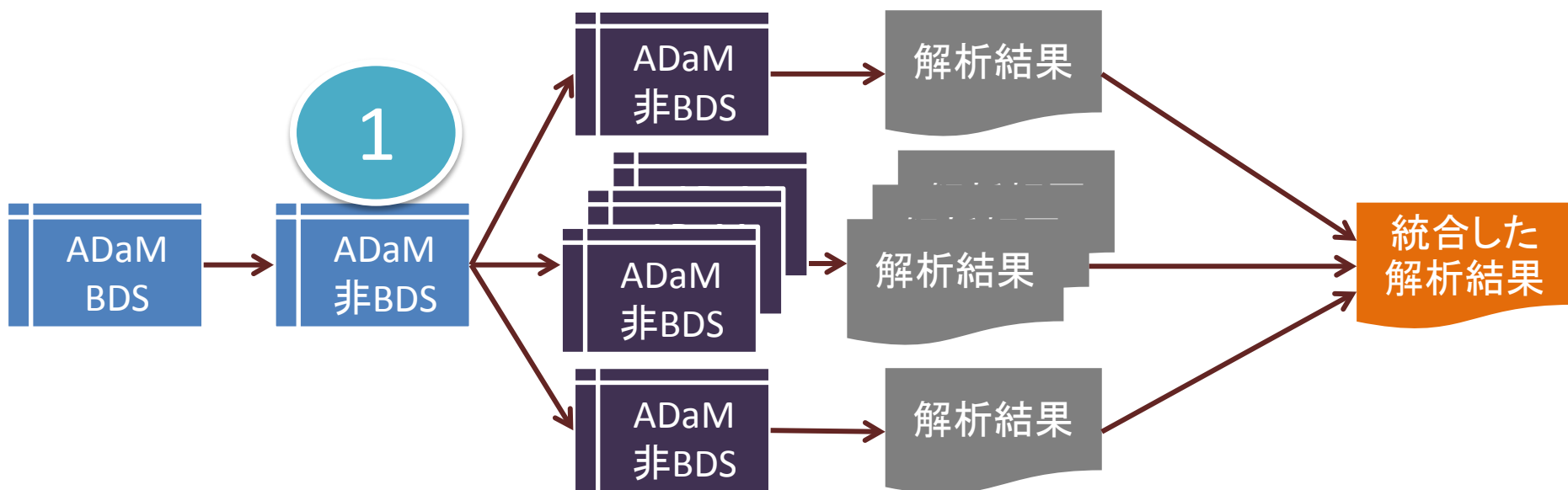
## MI実施時の電子データ提出において明確ではない点

- ① MI procedure実行用のデータを提出すべきか
- ② m組の完全データを提出すべきか
- ③ Define.xml及びData Guideでどのように説明すべきか



## MI実施時の電子データ提出において明確ではない点

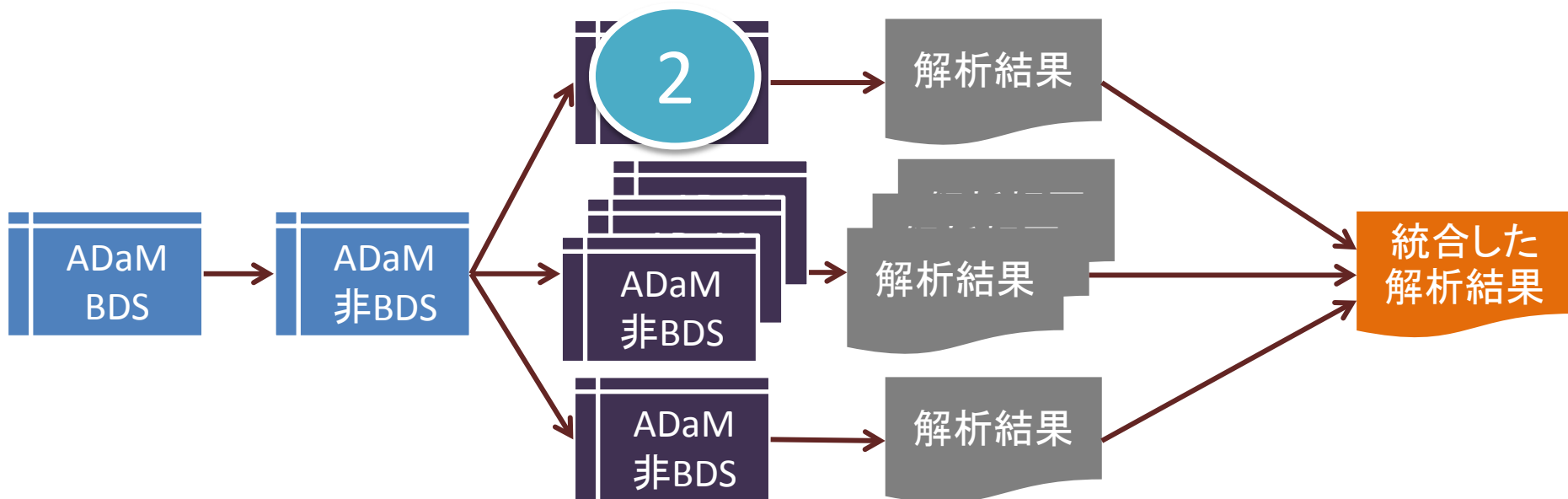
- ① MI procedure実行用のデータを提出すべきか
  - ADaMのBDS (Basic Data Structure)に対応していないprocedureを用いる場合、procedure実行直前の非BDSが電子データ提出の範囲に含まれるかが明確ではない



## MI実施時の電子データ提出において明確ではない点

### ② m組の完全データを提出すべきか

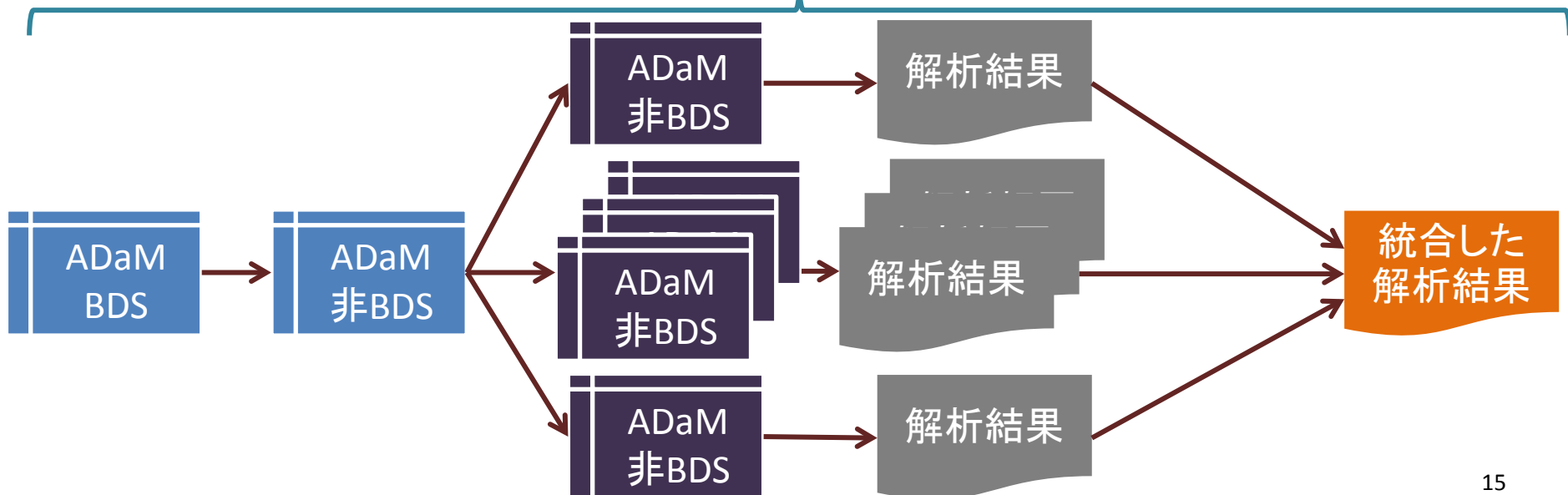
- 解析の過程で発生する中間データが、電子データ提出の範囲に含まれるかが明確ではない



## MI実施時の電子データ提出において明確ではない点

- ③ Define.xml及びData Guideでどのように説明すべきか
- MIの実施フローをDefine.xmlとData Guideへそれぞれどのように記載すべきかが明確ではない

3





## 構成

- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- MI実施時の電子データ提出において明確ではない点
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示



## 電子データ提出の関連文書の調査

- 「MI実施時の電子データ提出において明確ではない点」の①、②、③への対応を検討するにあたり、以下の関連文書を調査した

	① MI procedure用 非BDS	② MIで作成された 非BDS	③ MI実施時の traceability
ADaM IG ver1.1	×	○	○
実務的／技術的ガイド	×	×	×
Conformance Guide ver3.0	×	○	○

○:記載あり    ×:明確な記載なし

電子データ提出方法の検討中に、ADaM IGはver1.1、Conformance Guideはver3.0になったため、最新のバージョンにて再調査をした

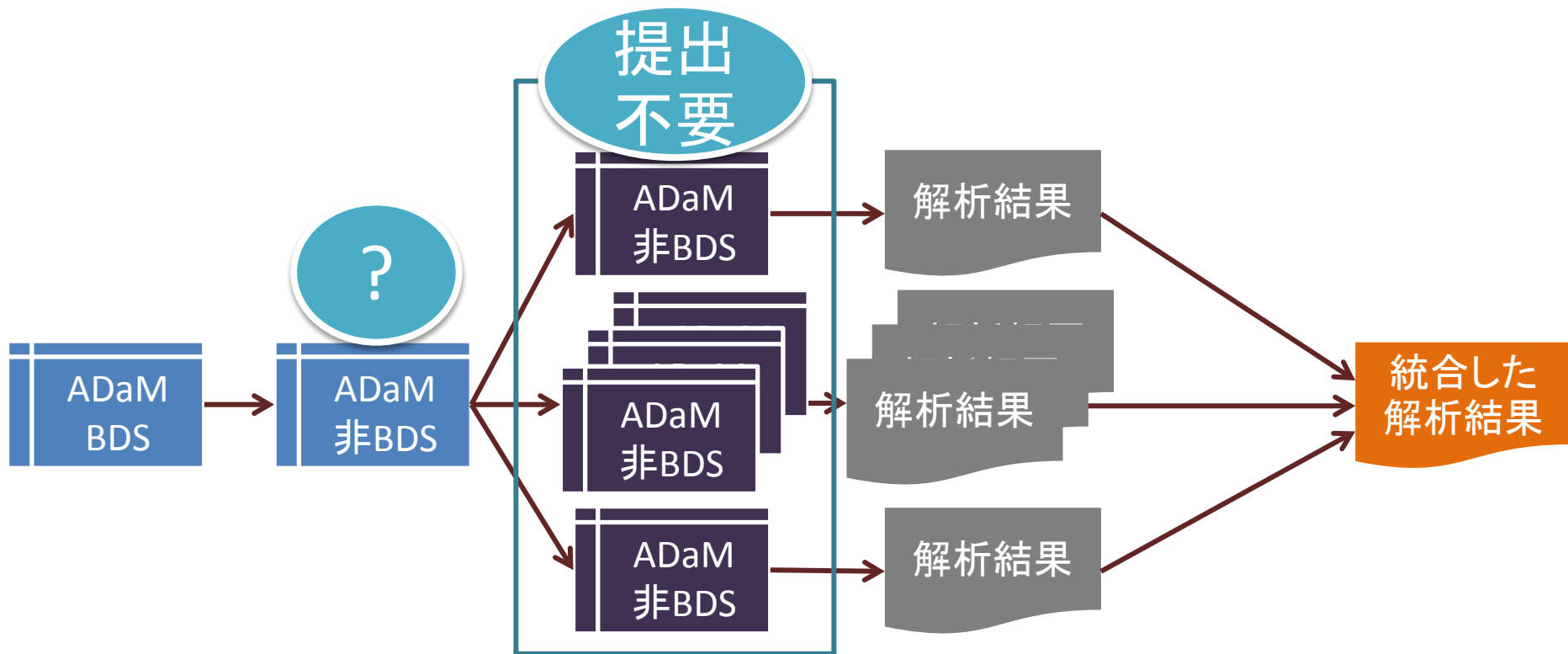
## 電子データ提出の関連文書の調査結果

- ① 対応が明確に記載された関連文書はなし
- ② ADaM IG 4.9.4及びConformance Guide 4.1.2.9
  - 中間データを提出する必要はない
    - it would not be practical to include all datasets that are created from the PROC MI process as part of a submission (ADaM IG 4.9.4)
    - When data imputation is utilized in ADaM, sponsors should submit the relevant supporting documentation (i.e., Define.xml and ADRG) explaining the imputation methods (Conformance Guide 4.1.2.9)

[注意]Conformance Guideでは、imputeしたデータの提出は明記されていないものの、LOCF等の'Single Imputation'の場合は、ADaM IGに従ってDTYPE=LOCFのレコードを追加し、imputeした値をデータに含めて提出すべき

\*'Single imputation'の場合はどの値を利用したかが重要であるため

## SASによるMIの実施



## 電子データ提出の関連文書の調査結果

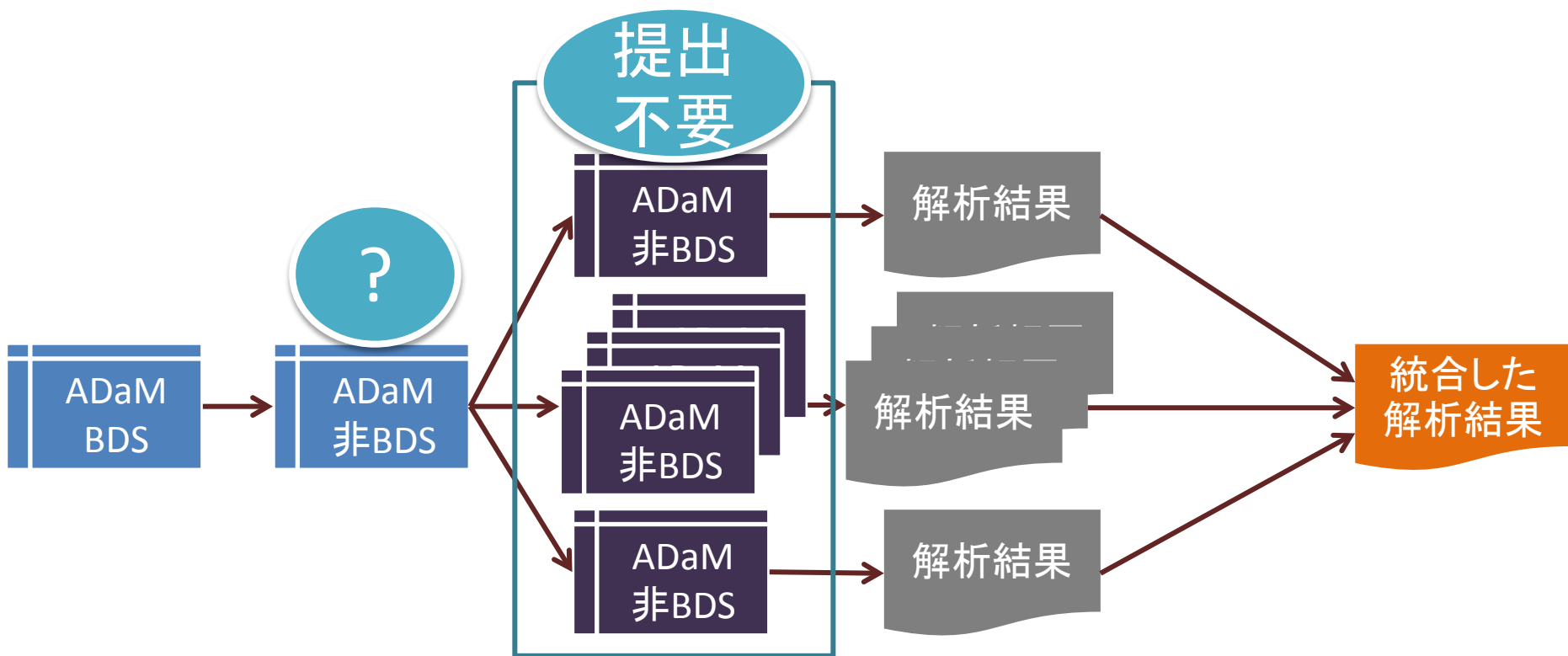
### ③ ADaM IG 4.9.4及びConformance Guide 4.1.2.9

– Analysis Results Metadata (Define.xml)のProgram Statementsへ、MIの解析結果を再現できるSASコードを記載

- To address traceability, the recommendation from ADaM is to provide the program statements from the three procedures mentioned above as a part of the analysis results metadata. Of primary importance is to ensure that the options used in PROC MI, specifically the value of the seed, the number of iterations, and the method used for imputation are clearly denoted. (ADaM IG 4.9.4抜粋)
- When data imputation is utilized in ADaM, sponsors should submit the relevant supporting documentation (i.e., Define.xml and ADRG) explaining the imputation methods (Conformance Guide 4.1.2.9)

## SASによるMIの実施

SASコードをAnalysis Results MetadataのProgramming Statementsへ記載



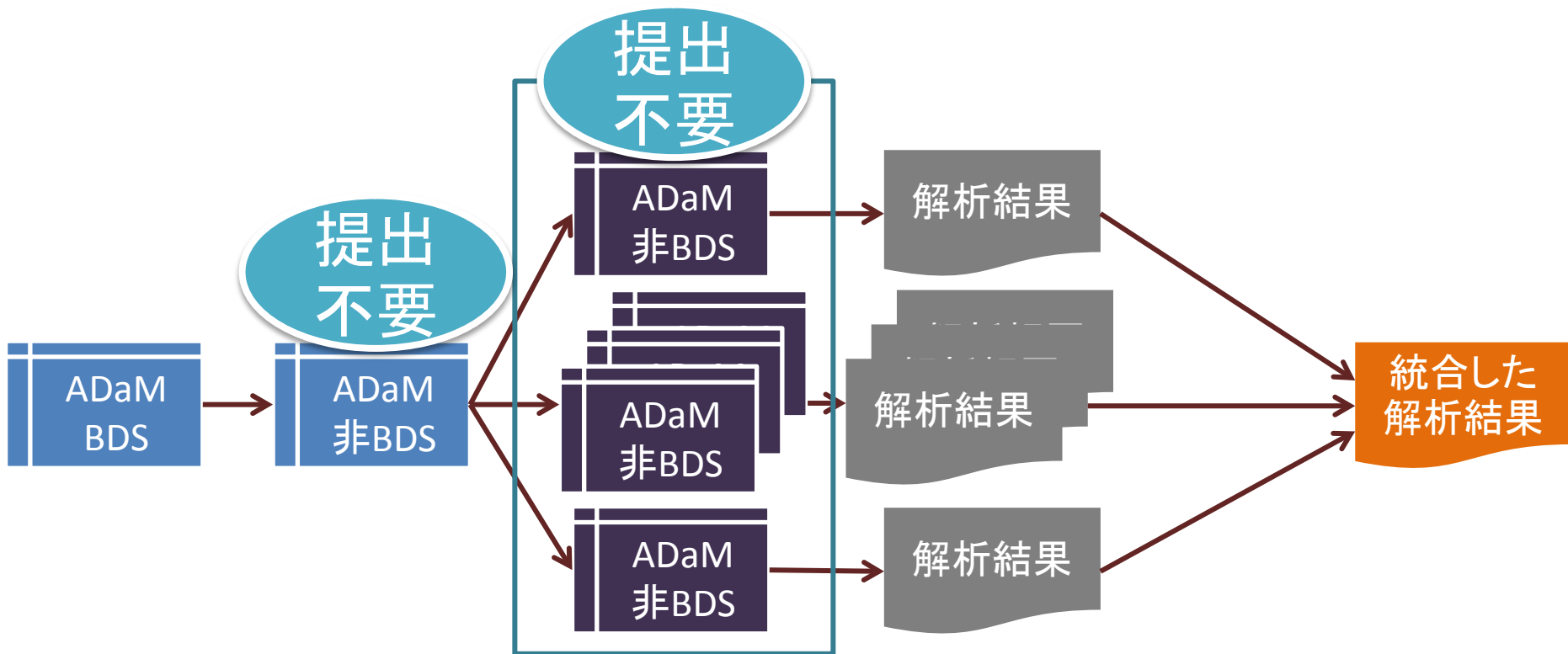
## 電子データ提出の関連文書の調査結果

- ①への対応方法はどの関連文書にも記載されていないものの、以下の理由により提出の必要性は低い
  - ADaM 非BDSはMI procedureを実行するためのデータであるため、reviewerにとって必ずしも必要なデータではない
  - ②より、中間データは必ずしも提出する必要はない
  - TraceabilityはProgram Statementsへ記載することで担保可能

③の「MIの解析結果を再現できるSASコード」にADaM 非BDS作成部分を含めることによって、電子データ提出は不要と判断した

## SASによるMIの実施

SASコードをAnalysis Results MetadataのProgramming Statementsへ記載



## 構成

- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- MI実施時の電子データ提出において明確ではない点
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示

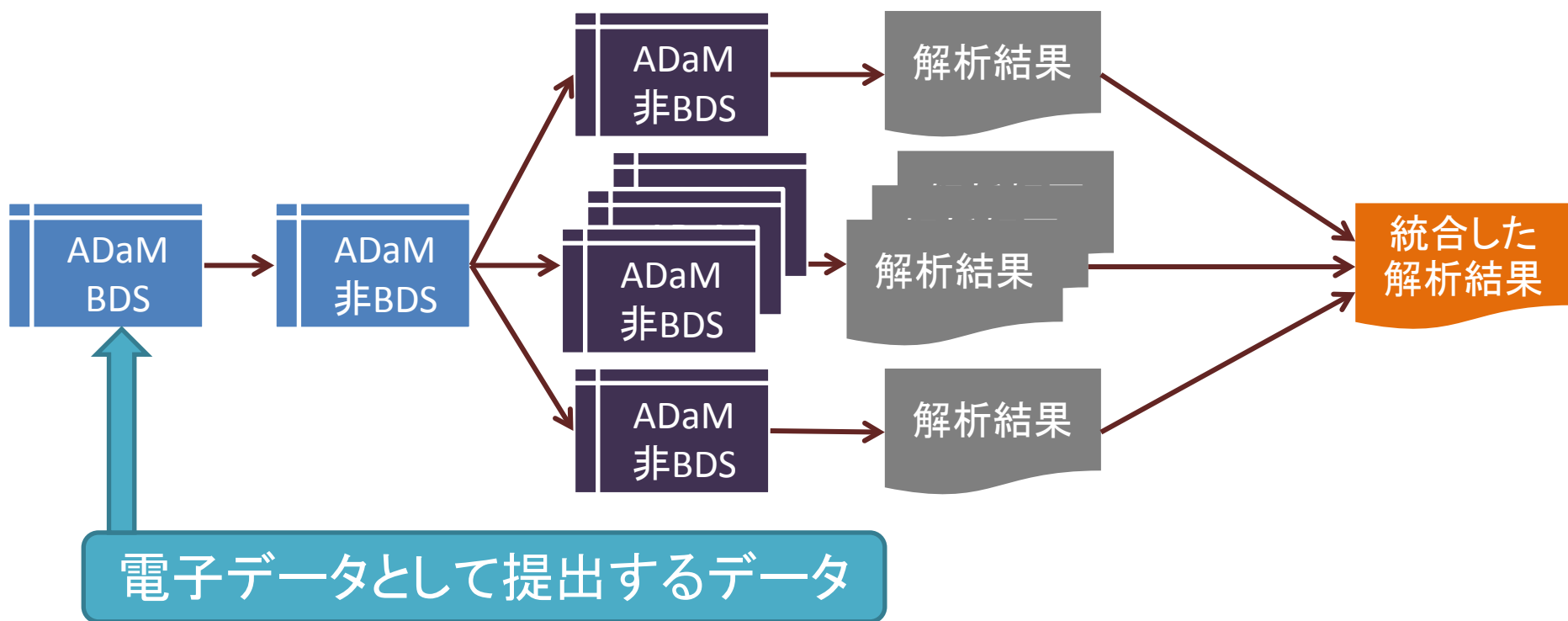


## まとめ

- ① MI procedure実行用のデータを提出すべきか
  - 提出する必要はない
- ② m組の完全データを提出すべきか
  - 提出する必要はない
- ③ Define.xml及びData Guideでどのように説明すべきか
  - Analysis Results Metadata (Define.xml)のPrograming StatementへMIの解析結果を再現できるSASコードを記載
    - ①と②のデータは、上記の通り、SASコードをAnalysis Results MetadataのPrograming Statementへ記載することでtraceabilityが担保できると考えるため、提出する必要はない

## まとめ

Analysis Results Metadata (Define.xml)のProgram Statementに含めるべきSASコードの範囲



## 構成

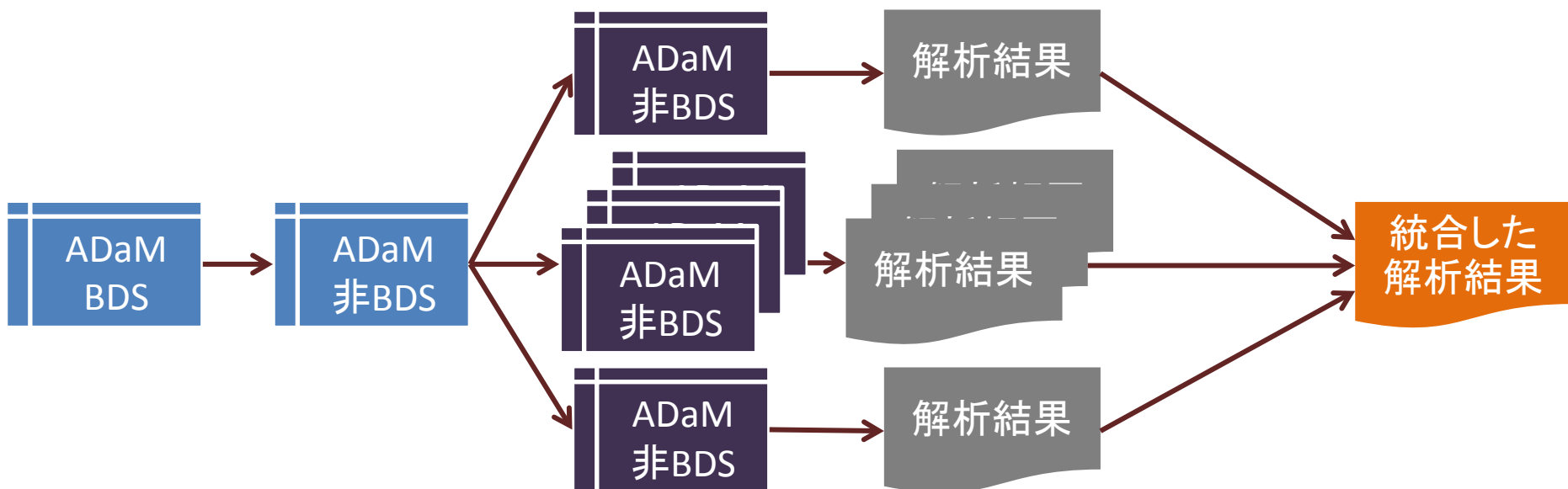
- 背景
  - 欠測値、申請時電子データ提出
  - 動機
- Multiple Imputation (MI)
  - SASによるMIの実施
- MI実施時の電子データ提出において明確ではない点
- 電子データ提出方法の検討
  - 電子データ提出の関連文書の調査
- まとめ
  - Analysis Results Metadataの例示

## Analysis Results Metadata (ARM)の例示

- お示しする2つのARMは、例示です
  - 解析結果が再現できることを前提に、各社の状況・制約等に沿った範囲内でARMを作成してください
    - 例：社内ルールとして解析計画書にSASコードを記載するようにしているので、Programing Statementsに直接SASコードは記載せず、解析計画書のSASコードを参照させる
  - 疑問点がある場合は、「申請電子データ提出確認相談」でARMについて確認することをお勧めします

## ARMの例示1

全てのSASコードをARMのPrograming statementsへ記載



## ARMの例示1 (con't)

Table 14-3.01

Display	<a href="#">Table 14-3.01</a> Primary Endpoint Analysis: ADAS-Cog - Summary at Week 24 - Efficacy Population
Analysis Result	ANCOVA for ADAS-Cog changes from baseline after multiple imputation
Analysis Parameter(s)	<a href="#">PARAMCD</a> = "ACTOT" (Adas-Cog(11) Subscore)
Analysis Variable(s)	<a href="#">CHG</a> (Change from Baseline)
Analysis Reason	SPECIFIED IN SAP
Analysis Purpose	PRIMARY OUTCOME MEASURE
Data References (incl. Selection Criteria)	<a href="#">ADQSADAS</a> [ <a href="#">PARAMCD</a> = "ACTOT" and <a href="#">EFFFL</a> = "Y" and <a href="#">ANL01FL</a> = "Y"]
Documentation	#####. <a href="#">SAP Section 10.1.1</a>

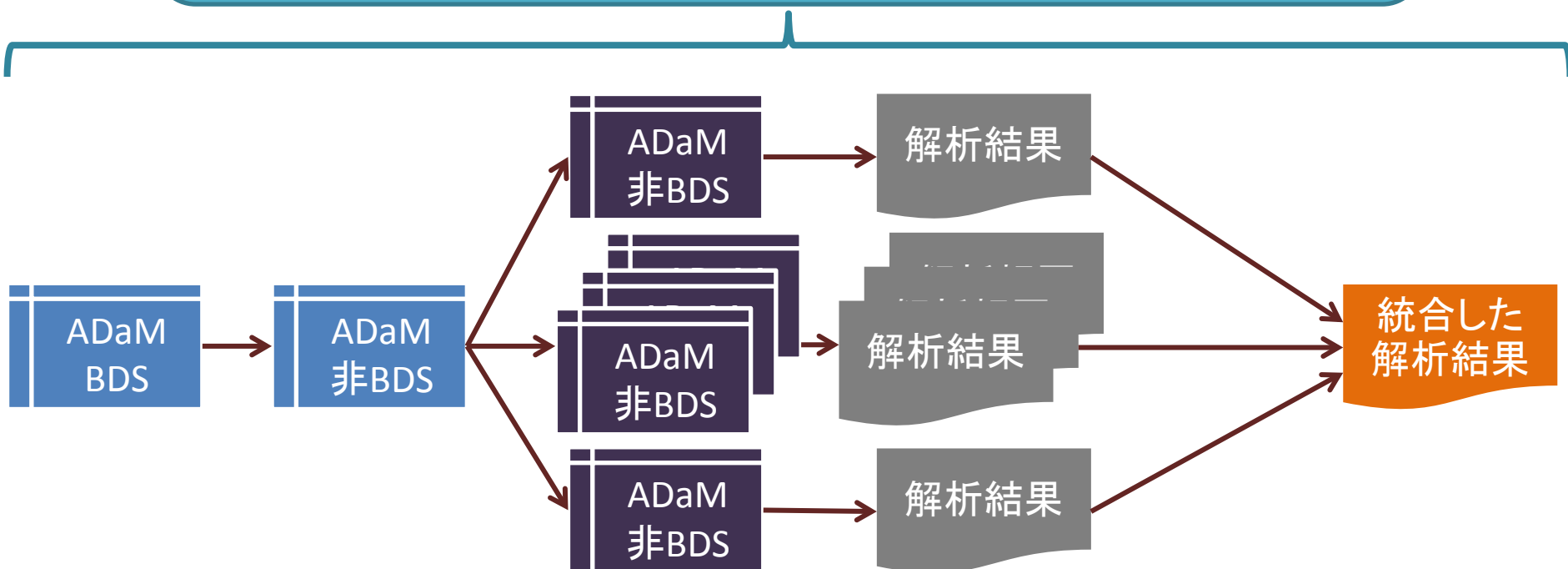
- Analysis Parameter(s)
  - ADaM BDSの情報のみを表示
    - ⇒ Analysis Parameter(S)はBDSを前提としたメタデータと記載  
(Analysis Results Metadata Specification Version 1.0 for Define-XML Version 2)
- Analysis Variable(s)、Data References
  - Analysis Parameter(s)に併せて、ADaM BDSの情報のみを表示

## ARMの例示1 (con't)

Programming Statements	<pre> [SAS version 9.2]  *Transpose dataset to execute the MI procedure; proc transpose data=ADQSADAS out=dat01;   by STUDYID USUBJID SUBJID TRTPN TRTP BASE;   id AVISITN;   idlabel AVISIT;   var CHG; run; proc sort data=dat02;by TRTPN TRTP;run;  *Execute the MI procedure; proc mi data=dat02 out=dat03 seed=1234 nimpute=10;   by TRTPN TRTP;   monotone method=reg;   var _1-_4; run; proc sort data=dat03;by _Imputation_ STUDYID USUBJID SUBJID TRTPN TRTP BASE;run;  *Transpose dataset to execute the MIXED procedure; proc transpose data=dat03(drop=_NAME_) out=dat04;   by _Imputation_ STUDYID USUBJID SUBJID TRTPN TRTP BASE;   var _1-_4; run; data dat05;   set dat04;   AVISITN=input(scan(_LABEL_,2),best.);   rename _LABEL_=AVISIT COL1=CHG;   drop _NAME_; run;  ods listing close; *Execute the MIXED procedure; proc mixed data=dat05;   by _Imputation_;   class SUBJID TRTP AVISIT;   model CHG = TRTP BASE /s;   lsmeans TRTP / alpha=0.05 diff=control('Placebo');   ods output SolutionF=est01 (where=(trtp='ABC123')); run; *Consolidate the estimates; proc mianalyze data=est01 alpha=0.05;   modeleffects Estimate;   stderr StdErr;   ods output ParameterEstimates=result; run; ods listing; </pre>
------------------------	---

## ARMの例示2

[MIのSASコードは解析計画書に記載されている前提]  
ARMのPrograming statementsに、MIのSASコードが  
記載されている解析計画書の参照先を記載





## ARMの例示2 (con't)

**Table 14-3.01**

<b>Display</b>	<b>Table 14-3.01 Primary Endpoint Analysis: ADAS-Cog - Summary at Week 24 - Efficacy Population</b>
<b>Analysis Result</b>	<b>ANCOVA for ADAS-Cog changes from baseline after multiple imputation</b>
Analysis Parameter(s)	<a href="#">PARAMCD</a> = "ACTOT" (Adas-Cog(11) Subscore)
Analysis Variable(s)	<a href="#">CHG</a> (Change from Baseline)
Analysis Reason	SPECIFIED IN SAP
Analysis Purpose	PRIMARY OUTCOME MEASURE
Data References (incl. Selection Criteria)	<a href="#">ADQSADAS</a> [ <a href="#">PARAMCD</a> = "ACTOT" and <a href="#">EFFFL</a> = "Y" and <a href="#">ANL01FL</a> = "Y"]
Documentation	#####. <a href="#">SAP Section 10.1.1</a>

– ARMの例示1と同様

## ARMの例示2 (con't)

Programming Statements	<pre>[SAS version 9.2]  *Transpose dataset to execute the MI procedure; proc transpose data=ADQSADAS out=dat01;   by STUDYID USUBJID SUBJID TRTPN TRTP BASE;   id AVISITN;   idlabel AVISIT;   var CHG; run; proc sort data=dat02;by TRTPN TRTP;run;  *Subsequent SAS code described in statistical analysis plan, section #.#.</pre>
------------------------	---

- 本例示の前提は、「MIのSASコードは解析計画書に記載されている」こと
  - ARMのProgramming Statementsにて、SASコードが記載されている解析計画書の項番号を記載することで、解析結果を再現可能とする

## 参考文献

1. ICH E9, 臨床試験のための統計的原則 (1998).  
<https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>
2. ICH E9 (R1), Addendum to Statistical Principles for Clinical Trials on Choosing Appropriate Estimands and Defining Sensitivity Analyses in Clinical Trials (2014).  
[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9\\_R1\\_Final\\_Concept\\_Paper\\_October\\_23\\_2014.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/E9_R1_Final_Concept_Paper_October_23_2014.pdf)
3. Little, R. J., D'Agostino, R., Cohen, M. L. (2012). The prevention and treatment of missing data in clinical trials. *New England Journal of Medicine* 367: 1355-1360.
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on missing data in confirmatory clinical trials (2010).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/09/WC500096793.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/09/WC500096793.pdf)
5. 承認申請時の電子データ提出に関する基本的考え方について (2014).  
<https://www.pmda.go.jp/files/000159962.pdf>

## 参考文献

6. 承認申請時の電子データ提出に関する実務的事項について (2015).  
<https://www.pmda.go.jp/files/000204726.pdf>
7. 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて (2015).  
<https://www.pmda.go.jp/files/000204728.pdf>
8. ADaM Implementation Guide ver1.0 (2009).  
[http://www.cdisc.org/system/files/all/standard/application/pdf/adam\\_implementation\\_guide\\_v1.0.pdf](http://www.cdisc.org/system/files/all/standard/application/pdf/adam_implementation_guide_v1.0.pdf)
9. STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE (2015 (ver2.0), 2016 (ver3.0)).  
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/DataStandards/StudyDataStandards/UCM384744.pdf> (\*ver2.0は閲覧不可)
10. CDISC Define-XML Specification Version 2.0 (2013).  
[http://www.cdisc.org/system/files/members/standard/define\\_xml\\_2\\_0\\_releasepackage20140424.zip](http://www.cdisc.org/system/files/members/standard/define_xml_2_0_releasepackage20140424.zip)
11. CDISC Analysis Results Metadata v1.0 for Define-XML v2 (2015).  
<http://www.cdisc.org/system/files/members/standard/ARM-for-Define-XML.zip>



ご清聴ありがとうございました