

ISS/ISE 用 ADRG の Tips 集及び記載例

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会
平成 28 年度 タスクフォース 1 テーマ 2

2017 年 5 月

目次

本文書の目的	3
本文書の構成	4
略語/用語	5
Tips 集	7
別添資料：ISS/ISE 用 ADRG の記載例	13

本文書の目的

2016年10月から開始された承認申請時の電子データ提出では、統合解析（以下、ISS/ISE）に関する電子データの提出は治験相談においてその要否をPMDAに相談することが推奨されている。相談の結果、提出が必要となった場合には、原則としてADaMによる解析データセットをデータガイド（いわゆる Analysis Data Reviewer's Guide（以下、ADRG））と共に提出する。ADRG作成の参考及び一例として、PhUSEはADRGのTemplate, Analysis Data Reviewer's Guide Completion Guidelines（以下、ADRG CG）及びそれらを用いたSamplesを公開している。これは個々の試験のADaMデータセットに対するデータガイドの作成を前提としているが、ISS/ISE用のADaMデータセットに対するデータガイドの作成においても参考にできる。このことから、PhUSEのADRG CGをベースにISS/ISE用のADRGの作成時に活用できるTips集（以下、Tips集）及び3つのISS/ISE用のADRGの記載例を作成した。

本文書は以下のような読者を想定している。

- ISS/ISE, 及びCDISCに関する一定の知識がある
- PhUSEのADRG関連文書（Template, Completion Guidelines及びSamples）に一通り目を通したことがある
- 以下にあげる通知/ガイドなどを読んでいる
 - ・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（薬食審査発0620第6号）
 - ・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（薬食審査発0427第1号）
 - ・「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」の一部改定について（薬機次発第0824001号）
 - ・申請電子データに関するFAQ

従って、本文書は「ISS/ISEとは」や「ADaMとは」、「ADRGとは」といった一般的な内容は含まれていない。また、ADRG以外のPMDAにISS/ISE用の電子データを提出する際に必要となるものや、ADaMデータセットの作成方法、Pinnacle 21の使用法やレポートといった内容は本文書の範囲外であることを、あらかじめご承知おきいただきたい。

本文書が、ISS/ISE用のADRGの作成者の一助となることを期待する。

本文書の構成

本文書は、ADRG CG をベースに、ISS/ISE 用の ADRG の作成時に活用できる Tips 集を掲載した。また、「別添資料」として以下の 3 つの ISS/ISE 用の ADRG の記載例を作成した。

Sample 1: ADRG for ISS in an oncology project

Sample 2: ADRG for ISS in a cardiovascular project

Sample 3: ADRG for ISE in a cardiovascular project

Tips 集は、本文書の作成者が考える ISS/ISE 用の ADRG 作成時の留意事項及び補足情報をまとめている。ADRG CG のセクション構成に倣い、留意事項及び補足情報が必要と考えたセクションにおいてのみ、対応する【提案】《例示》[補足]を掲載した。

【提案】では、ISS/ISE 用の ADRG の構成及び記載すべき内容について作成者からの提案を掲載した。

《例示》では、「別添資料：ISS/ISE 用の ADRG の記載例」では想定していない状況での回答例を、本文書の作成者が作成し掲載した。

[補足]では、ISS/ISE 用の ADRG の作成に関して留意すべき当局規制などの補足情報を掲載した。

「別添資料：ISS/ISE 用の ADRG の記載例」は癌領域及び循環器領域を例に、それぞれ ISS/ISE の対象となる試験を複数持つ仮想 project を設定した。癌領域では ISS、循環器領域では ISS 及び ISE 用の ADaM データセットを提出することを想定した。それぞれの仮想 project において、個々の試験の ADaM データセットから ISS/ISE 用の ADaM データセットを作成することを想定した。また、個々の試験においても ADRG が提出されていると想定した。

略語/用語

略語/用語	説明
ADaM	Analysis Data Model http://www.cdisc.org/adam
ADRG CG	Analysis Data Reviewer's Guide Completion Guidelines http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer's_Guide
CDISC	Clinical Data Interchange Standards Consortium http://www.cdisc.org
define.xml	Data Definition Document http://www.cdisc.org/define-xml
ISE	Integrated Summary of Effectiveness
ISS	Integrated Summary of Safety
JPMA	Japan Pharmaceutical Manufacturers Association：日本製薬工業協会
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
PhUSE	Pharmaceutical Users Software Exchange
Pinnacle 21 (ツール名)	主に CDISC conformance check に用いられるソフトウェアであり、validator, define.xml generator などの機能を有する。Community 版、Enterprise 版などが存在する。 http://www.pinnacle21.net/
SAP	Statistical Analysis Plan：統計解析計画書
SDTM	Study Data Tabulation Model http://www.cdisc.org/sdtm
統制用語	Controlled Terminology http://www.cdisc.org/terminology
基本的通知	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 (平成 26 年 6 月 20 日 薬食審査発 0620 第 6 号) http://www.pmda.go.jp/files/000159962.pdf
実務的通知	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 (平成 27 年 4 月 27 日 薬食審査発 0427 第 1 号) http://www.pmda.go.jp/files/000204726.pdf
技術的ガイド	「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」の一部改正について (平成 28 年 8 月 24 日 薬機次発第 0824001 号) http://www.pmda.go.jp/files/000213558.pdf

ISS/ISE 用 ADRG の Tips 集及び記載例

本文書を使用する際は、以下の点にご留意ください。

- ・ ISS/ISE 用 ADRG の Tips 集及び記載例（以下、本文書）は日本製薬工業協会（以下、JPMA）が参照文書として作成しました。
- ・ ADRG CG は 2017 年 5 月時点で以下からダウンロードすることができます。
http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer's_Guide
- ・ PhUSE には本文書の作成を連絡していますが、内容のレビューは行っていません。
- ・ 本文書の作成者は全ての内容に関し、正確で忠実となるように努めましたが、作成者/JPMA/PhUSE は本文書を保証するものではありません。
- ・ 本文書の作成者及び JPMA は本文書の使用又は閲覧に起因するいかなる損害（金銭の損失や支払いを含む）に対し、一切の責任を負いません。

Disclaimer

- ・ Tips and Samples for ISS/ISE ADRG (hereinafter called “this document”) are created by Japanese Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) for reference purposes only.
- ・ The ADRG CG can be downloaded at http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer's_Guide as of May 2017.
- ・ PhUSE recognizes this document, however, its content has not been reviewed by them.
- ・ Although the authors of this document have striven for all contents of this document to be accurate and complete, the authors/JPMA/PhUSE make no warranty or guarantee of this.
- ・ The authors of this document and JPMA are exempt from all responsibility for any damages (including losses and payment of expenses) resulting from use or viewing of this document.

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会
タスクフォース 1 テーマ 2
2017 年 5 月

Tips 集

General Consideration

【提案】

- ✓ ISS/ISE 用の ADRG は、ISS/ISE 用の ADaM データセットの説明に重点を置き、個々の試験に関しては、個々の試験の ADRG 等を参照する。
- ✓ ISS/ISE の特性を考慮して、ADRG Template のセクションタイトル及び質問文を変更する。
- ✓ ISS/ISE において記載すべき内容が無いと判断した質問文は削除する。

1. Introduction

1.1 Purpose

【提案】「個々の試験の詳細は本文書では記載していないため、必要に応じて個々の試験の ADRG を参照する。」旨を記述する。

1.3 Study Data Standards and Dictionary Inventory

【提案】

- ✓ タイトルを”Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset”と変更する。
- ✓ 提出した ISS/ISE 用の ADaM データセットに用いた統一バージョンを記述する。

[補足] 「技術的ガイド 4.1.3 使用する標準のバージョンについて」に、「複数の臨床試験の統合解析のデータセットについては、各臨床試験のデータセットが従うバージョンが異なっている場合であっても、統一したバージョンに従い作成すること。」と記載されている。

1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation

【提案】

ポイント 1：ISS/ISE 用の ADaM データセットのソースデータについてのみ記述する。
個々の試験のソースデータについては説明しない。

ポイント 2：ISS/ISE 用の ADaM データセットの元となったデータセットにおける MedDRA, 統制用語等のバージョンについて記述する。また、バージョンの統一による用語の変更、留意した点があった場合、簡単に説明する。

[補足] 「技術的ガイド 4.1.3 使用する標準のバージョンについて」に、「バージョン統一に際して選択したバージョンの選択理由、異なるバージョンからの変換にあたり留意した点等については、データガイドに記載すること。」と記載されている。

2. Protocol Description

【提案】個々の試験の ADRG の内容を転記すると冗長になるため、最小限の記載に留める。

2.1 Protocol Number and Title

【提案】

- ✓ 試験番号，試験名，最終の治験実施計画書の版数のみを列挙する。
- ✓ 表形式での提示も見やすいと考える。

2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts

【提案】

- ✓ ISS/ISE では治療変数や時期変数に個々の試験とは異なる定義をする場合があるが，その場合，時期変数については「3.1 Comparison of SDTM and ADaM Content」に，治療変数については「3.3 Treatment Variables」に説明する。
- ✓ それ以外の場合には，個々の試験の ADRG を参照する旨のみ記述する。

3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets

3.1 Comparison of SDTM and ADaM Content

【提案】 上記セクションタイトルを”Comparison for individual studies and integrated ADaM Dataset”に変更する。

- Are data for screen failures, including data for run-in screening (for example, SDTM values of ARMCD='SCRNFAIL', or 'NOTASSGN') included in ADaM datasets?

【提案】

- ✓ 上記質問文を” Are all subjects in individual study datasets included in integrated ADaM datasets?”に変更する。
- ✓ 個々の試験のデータセットから一部の症例を除いて ISS/ISE 用の ADaM データセットを作成した場合，詳細を記述する。

- Are data taken from an ongoing study?

【提案】 上記質問文を削除する。個々の試験が進行中かどうかは「1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation」に記述する。

3.3 Treatment Variables

【提案】 ISS/ISE 用の ADaM データセットで用いられている治療変数については「3.3 Treatment Variables」に説明する。必要に応じて，個々の試験の定義との対比を含めて説明する。

ARM versus TRTxxP

- Are the values of ARM equivalent in meaning to values of TRTxxP?

ACTARM versus TRTxxA

- If TRTxxA is used, then are the values of ACTARM equivalent in meaning to values of TRTxxA?

【提案】 上記質問文は SDTM と ADaM の関係について説明するものであり，ISS/ISE 用の ADaM データセットを個々の試験の ADaM から作成した場合は上記質問文を削除する。

3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection

- Was windowing used in one or more analysis datasets?

【提案】

- ✓ 上記質問文を”Was windowing for ISS/ISE the same as each study?”に変更する。
- ✓ 個々の試験のルールは異なるが統一せずに ISS/ISE に適応させた場合、又は個々の試験のルールが同一であり ISS/ISE で変更しなかった場合、その旨を記述する。
- ✓ 一部又は全ての試験のルールをそのまま ISS/ISE に適応しなかった場合、統一したルールを含めて、その詳細を記述する。

- Were unscheduled visits used in any analyses?

【提案】

- ✓ 上記質問文を”Was the use of unscheduled visits for ISS/ISE the same as each study?”に変更する。
- ✓ 個々の試験のルールは異なるが統一せずに ISS/ISE に適応させた場合、又は個々の試験のルールが同一であり ISS/ISE で変更しなかった場合、その旨を記述する。
- ✓ 一部又は全ての試験のルールをそのまま ISS/ISE に適応しなかった場合、統一したルールを含めて、その詳細を記述する。

3.6 Imputation/Derivation Methods

- If date imputation was performed, were there rules that were used in multiple analysis datasets?

【提案】

- ✓ 上記質問文を”If date imputation was specifically performed for ISS/ISE, were there rules that were used in multiple analysis datasets?”に変更する。
- ✓ ISS/ISE のために適応したルールがある場合、その詳細を記述する。

4 Analysis Data Creation and Processing Issues

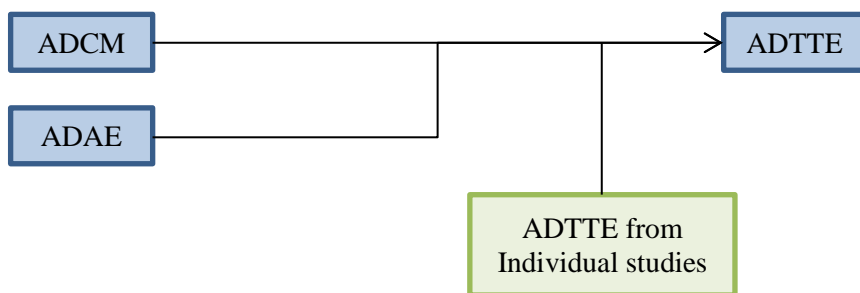
4.1 Split Datasets

[補足] 複数試験を統合した場合、臨床検査値の ADaM データセットなどはファイルサイズが大きくなることが予想される。PMDA への承認申請においては、「技術的ガイド 3.4 申請電子データ等のファイルサイズ」で「データセットについては、1つのファイルサイズが5ギガバイト以上の場合、事前に PMDA に相談すること。」とされており、サイズの制約の理由で分割することは記載されていない。

4.2 Data Dependencies

【提案】 ISS/ISE 用の ADaM データセット間に従属関係がある場合、記述する。

《例示》 ISS/ISE 用の ADTTE は、各試験の ADTTE と ISS/ISE 用の ADCM, ADAE から作成された。ISS/ISE 用の ADaM データセット間の従属関係を以下に図示する。



4.3 Intermediate Datasets

【提案】 個々の試験のデータセット又は他の ISS/ISE 用の ADaM データセットから、ISS/ISE 用の ADaM データセットを作成する時に中間に作成された解析データセットがある場合、その詳細を記述する。

4.4 Variable Conventions

【提案】 複数の ISS/ISE 用の ADaM データセットに適用され、個々の試験と異なる又は新しいルールを記述する。

《例示》 ANLzzFL について、要約統計量の解析には ANL01FL，投与終了時点の解析には ANL02FL，最悪値の解析には ANL03FL を用いた。

5 Analysis Dataset Descriptions

5.1 Overview

- Do the analysis datasets support all protocol- and statistical analysis plan-specified objectives?

【提案】

- ✓ 上記質問文を”Do the integrated ADaM datasets support all ISS/ISE analyses?”に変更する。
- ✓ 質問文に対して回答する。必要に応じて SAP があればそれを参照する。

5.2 Analysis Datasets

【提案】 ISS/ISE 用の ADaM データセットの一覧を表にて記述する。

5.2.1 ADSL – Subject Level Analysis Dataset

【提案】 ISS/ISE 解析のための ADSL について、ソースデータの統合方法及び抽出条件、又は追加作成した変数について記述する。

5.2.x Dataset - Dataset Label

【提案】

- ✓ ISS/ISE 用の各 ADaM データセットを作成した際に、加工した内容について記述する。単純なデータの縦結合の場合も記述する。

- ✓ ソースデータから部分的な情報のみを抜き出している場合には、使用した変数を含め説明する。
- ✓ ISS/ISE のために追加した変数がある場合は記述する。

《例示》 ADAE – Adverse Events

個々の試験では最終投与日+30 日までに発現した有害事象を集計したが、ISS においては、非重篤な有害事象に関しては最終投与日+30 日までに発現した事象、重篤な有害事象に関しては最終投与日+90 日までに発現した事象を集計した。ISS で集計対象となる事象は、TRTEMFL = ‘Y’で特定できる。

6 Data Conformance Summary

6.2 Issues Summary

【提案】ISS/ISE 用の ADaM データセット及び define.xml に対する適合性確認の結果を表形式でまとめる。

[補足] ISS/ISE 用の ADaM データセットに対しても、PMDA は個々の試験と同様の適合性確認を実施する。

別添資料：ISS/ISE 用 ADRG の記載例

Sample 1: ADRG for ISS in an oncology project

Sample 2: ADRG for ISS in a cardiovascular project

Sample 3: ADRG for ISE in a cardiovascular project

資料作成者

タスクフォース 1 テーマ 2 (社名五十音順)

山田 大志	アストラゼネカ株式会社	(テーマ 2 Project Manager)
池澤 弘貴	エーザイ株式会社	(テーマ 2 Chief Editor)
鈴木 正人	MSD 株式会社	(テーマ 2 Technical Lead)
内海 啓介	グラクソ・スミスクライン株式会社	(タスクフォースリーダー)
小出 紀子	サノフィ株式会社	
月田 あづさ	サノフィ株式会社	(タスクフォースリーダー)
重乃 広宇	千寿製薬株式会社	
浅見 由美子	第一三共株式会社	(タスクフォースリーダー)
淡路 直人	中外製薬株式会社	(タスクフォースリーダー)
三沢 秀敏	ファイザー株式会社	(タスクフォースリーダー)