

ADaM Spec を効率よく作成するための SAP の書き方

作成年月日：2018/12/27

1	はじめに.....	3
2	背景.....	3
2.1	承認申請時の電子データ提出.....	3
2.2	CDISC	3
2.3	申請電子データ提出における統計解析に関連する提出資料	4
2.4	ADaM spec.....	4
2.5	問題提起.....	5
3	検討.....	5
3.1	ADaM IG に定義されている変数のうち、関連する変数は同一箇所で定義...	5
3.2	ADaM IG に定義されている変数のうち、Core が「req」ではない変数を ADaM に含める場合	13
3.3	ADaM IG に定義されていない変数を新規に導出する必要がある場合	14
3.4	ADaM IG に明示されていない解析上の取り扱いの必要がある場合	17
3.5	ADaM spec を作成しづらい具体例.....	17
3.6	検討内容のまとめ.....	21
4	おわりに.....	21
5	参考文献.....	21
6	資料作成者	22

1 はじめに

本資料は CDISC Japan User Group ADaM（以下、CJUG ADaM）に所属する担当者が、統計解析計画書（以下、SAP: Statistical Analysis Plan）の執筆者、またはそれに関与している人を対象として、Analysis Data Model^{[1], 2)}（以下、ADaM）に含まれる変数やデータ構造等の定義書（以下、ADaM spec）を作成しやすい SAP の記載方法を示すことを目的とした資料である。なお、本書では各製薬会社における SAP へ記述すべき内容の認識の違いを考慮して、SAP を「SAP 及びそれに準ずる仕様書（プログラマーのための仕様書）」という定義で用いることとする。

本資料は、2 章にて本資料の作成に至った背景を述べる。3 章にて ADaM spec を作成しやすい SAP の記載方法についての検討内容を示し、4 章で考察を述べる。

2 背景

2.1 承認申請時の電子データ提出

本邦において、「健康・医療戦略」における 3 つの基本理念（健康長寿社会の実現、経済成長への寄与、世界への貢献）を実現するための戦略の 1 つとして、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の強化が挙げられており、規制当局である PMDA 自らが臨床データ等を活用した解析や研究を推進することが求められている^[3]。それを受けて、平成 26 年 6 月 20 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長より発出された「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）^[4]」により、医薬品の承認申請時に臨床試験データの提出が求められることになった。同通知では、電子データは「Clinical Data Interchange Standards Consortium Standards Consortium の規格（以下「CDISC 標準」という。）に準拠した形式で提出すること」、「解析データセットとして ADaM に基づくデータセット及びその定義ファイル（Define.XML 等）並びに ADaM データセット作成用のプログラムを提出すること」等が申請者（製薬企業、アカデミア等）に求められている。

2.2 CDISC

CDISC は「医学研究とヘルスケアの関連分野を改善するために、情報システムの相互的な運用を可能とするグローバルでプラットフォームに依存しないデータ標準を開発し、サポートする」ことをミッション^[5]として 1997 年に設立された非営利団体である。CDISC が定める規格は、2018 年現在で Study Data Tabulation Model（以下、SDTM）や ADaM 等のデータ標準を示す Foundational、Define-XML や DataSet-XML 等のデータ輸送標準を示す Transport、疾患領域別のデータ標準を示す Therapeutic Areas など、多岐に渡る。また、PMDA だけでなく Food and Drug Administration（以下、FDA）も承認申請時の臨床試験データの形式に CDISC を指定しており、CDISC 規格に準拠した臨床試験データ作成の重要性が世界的に高まっている。

2.3 申請電子データ提出における統計解析に関連する提出資料

臨床試験におけるデータ収集から Clinical Study Report（以下、CSR）作成までの一般的なフローを図 2.1 に示す。

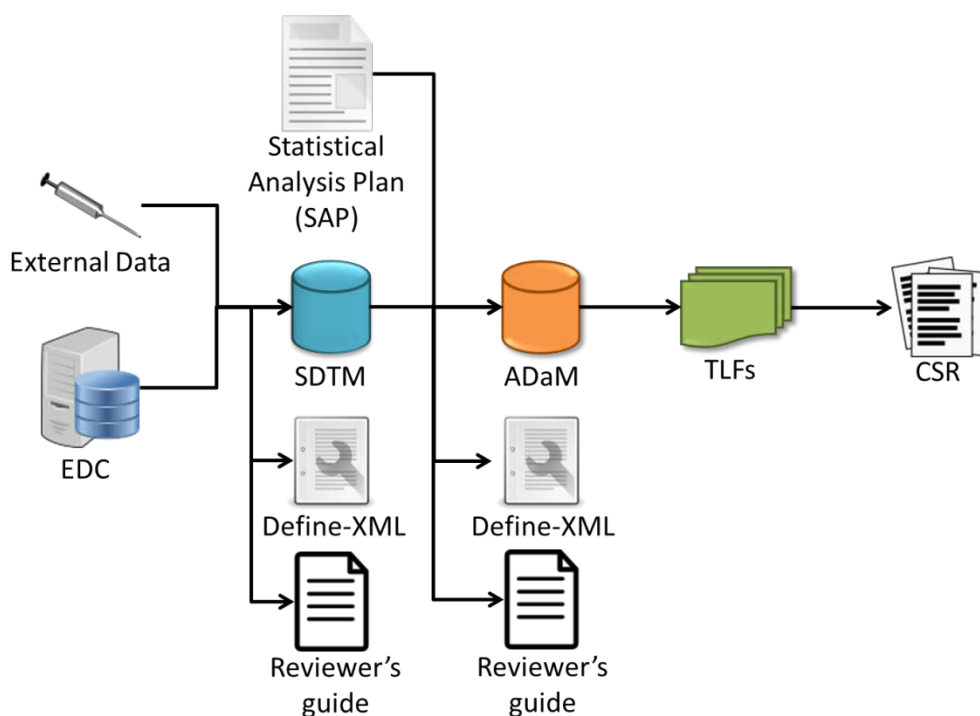


図 2.1 臨床試験におけるデータ収集から CSR 作成までの一般的なフロー

平成 27 年 4 月 27 日に厚生労働省医薬食品局審査管理課長より発出された「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）^[6]」により、申請電子データ提出における統計解析に関連する提出資料は図 2.1 のうち、SAP、ADaM、ADaM に対する Define-XML（Analysis Results Metadata（以下、ARM）を含む）、ADaM を作成するためのプログラム、ADaM から Tables, Listings and Figures（以下、TLFs）を作成するためのプログラムである。

2.4 ADaM spec

ADaM spec とは、ADaM ver2.1^[1]に定義されている Analysis Datasets Metadata、Analysis Variable Metadata、Analysis Value-Level Metadata、Analysis Results Metadata、Controlled Terminology等を定義した文書のことを指す。また、作成された ADaM spec は、SAS プログラムや各種ツールを用いて Define-XML に変換するために用いられる。

2.5 問題提起

ADaM を作成する上で、ADaM spec の作成が最も時間を要する。なぜなら、ADaM spec は入力する情報が多岐に渡ること、また、変数名やデータセット構造のルールが決められているものの、詳細な設定はスポンサーに委ねられているからである。SAP を参考に ADaM spec を考えるが、どの情報をどの変数に格納するか、Core 変数以外の変数をどこまで使用するかといった判断は難しい。また、様々な解析に使用することが考えられる変数は、SAP の一部を読み取るだけでは定義できない場合もある。その他にも ADaM spec の作成が容易ではない以下のような事例が存在すると考えられる。

- どのような ADaM データセット（中間データセットも含む）が必要か
- SAP だけでは必要な変数が決められない
- 導出が複雑な変数の定義
- ADaM IG に記載された変数では定義できない
- 欠測の取り扱い

クロスオーバー試験や二重盲検期と非盲検期から成る長期投与試験といった治験デザイン、欠測を考慮した解析や複数の変数を取り扱う解析のように用いる手法が複雑になるにつれて、ADaM の構造も複雑になることは容易に想像がつく。また、SAP 作成者と ADaM spec 作成者が異なる場合には、ADaM spec 作成者が SAP から想定した解析を行うための情報が上手く汲み取れず、適切な ADaM spec の作成に余計な工数をかけてしまうかもしれない。

このように ADaM spec の作成には苦勞する点が多く、SAP 作成段階から ADaM spec を考慮した計画を立てることは、品質、効率の観点から検討する価値があると考えられる。

そこで、CJUG ADaM では、CJUG ADaM 内で収集した各企業の意見を元に、ADaM Spec を効率よく作成するための SAP の書き方を検討した。

3 検討

3.1 ADaM IG に定義されている変数のうち、関連する変数は同一箇所で定義

ADaM IG では関連する変数（demographic, population indicator 等）がグループとして定義されている。そのため、SAP でもそのグループを意識して定義することで、ADaM spec の作成効率及び品質の向上が期待できる。

【事例①】 AVISIT 関連変数は表形式で定義する

解析時期の許容範囲が「6±2 日」と記載されているとき、Analysis Visit Windowing Variables のいずれを ADaM に格納すればよいか、【AWRANGE=4-8 DAYS】も必要なのかわかりにくいので、表 3.1 のように採択範囲に関わる ADaM 変数を定義すると ADaM spec 作成の助けとなる。

【SAP 記載】

・ 解析時期の許容範囲

各評価時期の許容範囲内に複数回測定された場合は基準日に最も近い測定日のデータを採用するが、基準日の前後で同日数のデータが存在した場合は基準日前のデータを採用する。また、同日に複数回、測定された場合は最初に実施された測定のデータを採用する。

なお、解析に使用するデータを抽出するためには、AVISIT と最も優先順位の高い時期区分を特定する ANLzzzFL を使用する。

・ 欠測値の取り扱い

終了時のデータが欠測あるいは不採用となった場合、上述の解析時期で採用された測定データのうち、治験薬投与後で最も遅い評価時期のものを採用する。

表 3.1 AVISIT 関連変数を表形式で定義する際の実例

Analysis Visit 【AVISIT】	Period 【APERIOD】	Derivation Type 【DTYPE】	Analysis Window Target 【AWTARGET】 (DAYS)	Analysis Window Beginning Timepoint 【AWLO】 (DAYS)	Analysis Window Ending Timepoint 【AWHI】 (DAYS)	Baseline Record Flag 【ABLFL】	Analysis Flag zz 【ANLzzFL】
BSLN(DB)	1		1	-30	1	Y	Y
VISIT1(DB)	1		8	6	10		Y
BSLN(OP)	2		15	13	17		Y
VISIT1(OP)	2		22	20	24		
VISIT1(OP)	2	LOCF*					Y

※欠測の補完を行う場合は、新たにレコードを発生させる。

【解説】

AVISIT 関連の変数名や変数ラベルを表形式でまとめて一覧し、ADaM 作成時に分かりにくい点を補足することで ADaM spec 作成の助けとなる。また、3.2 項の解決策にもなっている。AVISIT 関連の変数名や変数ラベルを表形式でまとめて一覧し、ADaM 作成時に分かりにくい点を補足することで ADaM spec 作成の助けとなる。

【事例②】作成すべき ADaM データセット (ADxx)

解析対象集団で欠測の補完方法が異なる場合

解析の都合上、内容が類似した複数のデータセットに分割したい場合、作成すべきデータセットの種類や、格納すべき評価項目を伝えないと、ADaM spec 作成者には分かりにくい場合がある。

【SAP 記載】

解析対象集団 (FAS/PPS) ごとに以下の通りデータセットを作成する。なお、FAS では欠測値補完するため DTYPE を格納するが、PPS では実施しない。

表 3.2 ADEFF - Analysis Dataset for Efficacy on FAS

Parameter Code 【PARAMCD】	Parameter 【PARAM】	Derivation Type 【DTYPE】
xxx	xxx	LOCF/WOCF*

※欠測の補完を行う場合は、新たにレコードを発生させる。

表 3.3 ADEFP - Analysis Dataset for Efficacy on PPS

Parameter Code 【PARAMCD】	Parameter 【PARAM】
xxx	xxx

【事例③】解析対象集団ごとにベースライン値が異なる

症例採否やデータ採否を適用後、Baseline 等を導出する場合、FAS と PPS で Baseline が異なる可能性があるため、データセットを分けた方が良い場合がある。その際、症例採否やデータ採否を適用後に Baseline を算出する旨を SAP に明記することで、ADaM Spec 作成者は SAP に記載されたロジックを基に Spec を作成できる。

【SAP 記載】

・解析対象集団

治験実施計画書からの逸脱について、症例検討会にて症例の採否を決定する。

➤ 有効性解析対象集団

- 1) FAS 【FASFL】
(各試験における FAS の定義を記載する)
- 2) PPS 【PPROTFL】
(各試験における PPS の定義を記載する)

・データの採否

- 集計から除外するデータの取り扱い

以下の表に従い、xxRFL を作成する。各データの採否の基準に該当する場合（下表にて×となっている場合）は、xxRFL がブランクとなる。

表 3.4 データ採否の基準

データの採否の基準	FASRFL	PPROTFL
データの採否の基準 1	×	×
データの採否の基準 2		×

- Baseline 値の定義

解析対象集団及びデータの採否の取り扱いを適用後、Baseline 値を算出する。FAS と PPS 間で、症例採否及びデータ採否が異なる場合があるため、FAS と PPS 各々に対して Baseline 値を算出する。

有効性の集計における Baseline を投与開始日とし、投与開始日に得られた値を Baseline 値とする。また、評価項目 xxxx については、投与開始前 3 日間の平均値を Baseline 値とする【DTYPE = AVERAGE】。

【解説】

以下の場合において、データセットを分けて作成することが有用であることもある。

- ・感度解析ごとのデータセットを作成する場合
- ・BASETYPE 変数を用いずにベースラインごとにデータセットを作成する場合(事例③表 3.5、表 3.6 に提示)
- ・異なる評価者（中央判定、医師判定）ごとのデータセットを作成する場合
- ・解析対象集団別に異なる解析を実施する場合（事例②に提示）

【ADaM Spec の記載例】

表 3.5 ADEFF

Variable Name	Variable Label	Derivation Rules etc.
FASRFL	Full Analysis Set Record-Level Flag	Stored from external_database.
ABLFL	Baseline Record Flag	If FASRFL = “Y” and FASFL = “Y”, set to “Y” for the last non-missing record before the first drug administration. if PARAMCD = “xxx” and FASFL = “Y” and FASRFL = “Y”, set to “Y” for the record of the average value over the last 3 days before the study drug application;
BASE	Baseline Value	AVAL where ABLFL = “Y” for the same subject.;

表 3.6 **ADEFP**

Variable Name	Variable Label	Derivation Rules etc.
PPROTRFL	Per-Protocol Record-Level Flag	Stored from external_database.
ABLFL	Baseline Record Flag	If PPROTRFL = “Y” and PPROTFL = “Y”, set to “Y” for the last non-missing record before the first drug administration. if PARAMCD = “xxx” and PPROTFL = “Y” and PPROTRFL = “Y”, set to “Y” for the record of the average value over the last 3 days before the study drug application;
BASE	Baseline Value	AVAL where ABLFL = “Y” for the same subject.;

【事例④】 PARAM 関連変数は表形式で定義する

ADLB をはじめとする Basic Data Structure (BDS)タイプの ADaM データセット作成時には、PARAMCD をはじめ、パラメータに関連するいくつかの変数を同データセット内に作成す

ることが一般的である。その際に、臨床検査項目とパラメータに関連する各変数及び内容が表形式で併記されていると、ADaM Spec の作成が効率的になると考えられる。

また、パラメータを導出する場合、ADaM 変数における変数名等の情報が定義されていると良い。

【SAP 記載】

・臨床検査に関する評価項目の定義

臨床検査に関する評価項目を以下に定義する。また、好酸球数は以下の式により導出する。

$$\text{好酸球数} = \text{白血球数} \times \text{好酸球} (\%) / 100$$

表 3.7 臨床検査に関する評価項目の定義

項目名	ADaM 変数名			
	Parameter Category 1 【PARCAT1】	Parameter Category 1 (N) 【PARCAT1N】	Parameter 【PARAM】	Parameter Code 【PARAMCD】
AST	BIOCHEMISTRY	1	AST (U/L)	AST
ヘモグロビン量	HEMATOLOGY	2	Hb (g/dL)	HGB
好酸球数	HEMATOLOGY	2	Eosino (absolute)	EOS

【解説】

ADLB を作成することを例に、臨床検査値（一部）を表形式にて定義したものである。また、導出項目についても、同様の形式にて定義した。

【事例⑤】 Toxicity and Range Variables (AyLO 等)

ある範囲に対して高値（あるいは低値、範囲内）を示す値を集計する際、対象となる基準値を ADaM に含めたい場合がある。その際には、関連する変数 (AyHO, AyLO, AyIND, ByIND 等) がパラメータとともに同一箇所定義されていると ADaM Spec が効率よく作成できることが期待できる。また、表形式で変数名や変数ラベルが併記されているとなおよい。

【SAP 記載】

例 1 :

各評価項目の基準範囲を以下に示す。

表 3.8 評価項目の基準範囲の定義

Parameter 【PARAM】	Parameter Code 【PARAMCD】	Analysis Range 1 Upper Limit 【A1HI】	Analysis Range 2 Upper Limit 【A2HI】	Analysis Range 3 Upper Limit 【A3HI】
QTcF Interval, Aggregate(msec)	QTCFAG	450	480	500

【解説】

QT が >450, >480, >500 であるのかを検討する際にその値を ADaM 変数に持たせるという ADaM IG (Table 4.7.2.1) の AyHI 変数の説明に記載されている内容を表にしたものである。

例 2 :

各評価項目の Toxicity を以下に示す。

表 3.9 各評価項目の Toxicity の定義

Parameter 【PARAM】	Parameter Code 【PARAMCD】	Analysis Toxicity Grade 【ATOXGR】	Criteria
Alanine Aminotransferase (IU/L)	ALT	-	-
		1	>ULN - 3.0 x ULN
		2	>3.0 x ULN - 5.0 x ULN
		3	>5.0 x ULN - 20.0 x ULN
		4	>20.0 x ULN
Potassium (HYPO) (mmol/L)	K	-	-
		1	-
		2	<LLN - 3.0
		3	<3.0 - 2.5
		4	<2.5
Potassium (HYPER) (mmol/L)	K_H	-	-
		1	>ULN - 5.5
		2	>5.5 - 6.0
		3	>6.0 - 7.0
		4	>7.0

ULN: (施設) 基準値上限

LLN: (施設) 基準値下限

【解説】

ATOXGR 変数の定義を表形式で示した例である。

3.2 ADaM IG に定義されている変数のうち、Core が「req」ではない変数を ADaM に含める場合

ADaM IG に定義されている変数のうち、Core が「req」ではない変数を ADaM に含める場合、その定義を SAP に記載しておくことと ADaM に必要なことがわかるため、ADaM Spec を作成する際に有用である。SAP 中の導出項目等を定義する項に記載すると良い。

【事例①】各被験者の Disposition を解析に用いる場合は、Subject-Level Trial Experience Variables で定義される変数を定義する。

【SAP 記載】

被験者への投与の最終状態を End of Treatment Status (EOTSTT) と定義し、COMPLETED、DISCONTINUED に分類する。

【事例②】2 値データは、Y or N のようにレコードを導出することを明記する

2 値データの解析をする場合、Y or N の値を持つ変数が全被験者にあると Analysis-ready である。値が欠測となっている被験者についてはレコードを導出することを明記しておくことでデータセットの構造に悩むことがなくなり、ADaM Spec の作成効率がよくなることが期待される。

【SAP 記載】

例 1 :

XXXXX がベースラインから 30%以上減少した症例を Responder、30%以上減少していないまたは欠測の症例を Non-Responder として扱う【CRIT1= Percent Change from Baseline in XXXXX =< -30】。

【解説】

測定値をカテゴリー化して 2 値データとして解析する場合に CRITy 変数で基準を示し CRITyFL/CRITyFN を用いて解析することを示唆する例を示した。なお、AVAL/AVALC を欠測 (null) とした上で【DTYPE = PHANTOM】のレコードを追加する方法が ADaM IG 4.9.1 に記載されているので、あわせて参照されたい。また、これらの定義は表形式にするとさらに作成効率がよくなることが期待される (3.1 項 事例③参照)。

例 2)

XXXXX がベースラインから 30%以上減少した症例を Responder、30%以上減少していないまたは欠測の症例を Non-Responder として扱う【PARAM=XXXX Responder】。

【解説】

例 1 とは別の実装方法として、AVAL/AVALC 自体が 2 値データを持つ新規パラメータを導出することを示唆する場合の記載例である。これらの定義は表形式にするとさらに効率がよくなることが期待される（3.1 項 事例③参照）。

3.3 ADaM IG に定義されていない変数を新規に導出する必要がある場合

【事例①】 社内標準でも存在しないような新規変数の変数名やラベルの追加

一般的に ADSL データセットに含まれる、試験実施計画書に記載される全ての共変量を含む核となる変数があるが、ADaM IG に規定されず、疾患固有の項目は社内標準でも全てをカバーできない。

【SAP 記載】

- ・人口統計学的及び他の基準値の特性

以下のベースライン時の患者背景及び疾患特性を治療群別に、連続パラメータは基本統計量を算出し、カテゴリカルパラメータはカテゴリーに従って頻度集計を行う。

表 3.10 人口統計学的及び他の基準値の特性の定義

No.	項目（単位）【変数名】	カテゴリー
1	Age (YEAR) 【AGE】	
2	Pooled Age Group 1 【AGEGR1】	<65、65-80、>80
3	Baseline BMI (kg/m^2) 【BMIBL】	
4	Pooled Baseline BMI Group 1 【BMIBLGR1】	<25、25-<30、>=30
5	Baseline Height (cm) 【HEIGHTBL】	
6	Baseline Weight (kg) 【WEIGHTBL】	
7	Years of Education 【EDUCLVL】	
8	Total Treatment Duration (Months) 【TRTDURM】	
9	Pooled Disease Duration Group 1 【TRTDUGR1】	<12、>=12
10	MMSE Total 【MMSETOT】	

【解説】

SAP で必要な変数名や変数ラベルを併記しておくといよい。すべての ADaM に格納する Core 変数に加えるべき項目を明示しておく ADaM spec 作成の助けとなる。

【事例②】 Traceability が複雑な変数の導出

服薬率の計算が複雑な場合、算出過程で使用した変数を ADEX に格納する方が Traceability の観点で良い。また、SAP に服薬率算出過程を詳細に規定することで、ADaM Spec 作成者の理解及び作業が容易になると考えられる。よって、服薬率等、複雑な変数を導出する場合は、算出式を明確にし、Traceability が容易となるように表形式で変数及びその具体例を記載すると良い。

【SAP 記載】

例：服薬率及び曝露期間の導出

・服薬率の算出

- 各 Visit の服薬すべき錠数 【ECFRQ1 = xxxxx】
- EOT (End of Treatment) までの服薬すべき錠数 【ECFRQ1 = xxxxx】
- 各 Visit の休薬期間 【WITHDR = xxxxx】
- EOT までの休薬期間 【WITHDR = xxxxx】
- 各 Visit の服薬回数 【ECFRQ2 = xxxxxxx】
- EOT までの服薬回数 【ECFRQ2 = xxxxx】
- 各 Visit の服薬率 【IPARATE = xxxxxxx】
- EOT までの服薬率 【IPARATE = xxx】

・曝露期間の算出

- EOS (End of Study) までの投与不完全日数 【INCOMDY = xxxxx】
- EOS までの曝露すべき期間 【ECDAYS1= xxxxx】
- EOS までの曝露期間 (日) 【EPIP DUR = xxxxx】

表 3.11 服薬率及び曝露期間の導出

Visit Name 【VISIT】	Category of Treatment 【ECCAT】	Analysis Visit 【AVISIT】	Number of Planned Frequency of Admin 【ECFRQ1】	Duration of Drug Withdrawal 【WITHDR】	Number of Actual Frequency of Admin 【ECFRQ2】	Rate of IP Application (%) 【IPARATE】	Number of Planned Days of Admin 【ECDAYS1】	Incomplete Days (Day) 【INCOMDY】	Exposure Period of IP (Day) 【EIPDUR】
Visit 3	FIRST TO LAST DOSE INTERVAL	Visit 2 to Visit 3							
Visit 3	EXCEPTI ON DOSE	Visit 2 to Visit 3							
Visit 3	EXCEPTI ON DOSE	Visit 2 to Visit 3							
		Visit 2 to Visit 3	12	0	10	83.3			
...									
		Visit 2 to EOT	100	3	90	0.9			
		Visit 2 to EOS					200	4	196

【解説】

服薬率の算出に必要な変数を ADEX に格納することを例に挙げ、Traceability を意識した SAP の記載及びそれに対応する ADaM 変数を表形式で提示した。また、各 AVISIT に対して該当する変数が分かるように、具体的な数値例を提示した。

3.4 ADaM IG に明示されていない解析上の取り扱いの必要がある場合

【事例①】 検査値に文字が入る場合の取り扱い

検査値に文字が入る場合に、文字を除いた数値部分や、定量限界値を解析に用いたいのであれば規定しておかないと、AVAL の格納方法が分かりにくい。

【SAP 記載】

・ 定量限界値の取り扱いの例示①

薬物濃度が BLQ である場合は“0”として取り扱う。

その他の測定値が定量下限未満あるいは定量上限を超える場合、計量値データとしての集計・解析には定量限界値を用いる。

・ 定量限界値の取り扱いの例示②

測定値が定量下限未満あるいは定量上限を超えるなど不等号を含む場合、計量値データとしての集計・解析からは除外する。

【解説】

例示①では薬物濃度が BLQ の場合、AVAL には 0 を格納すること、また、臨床検査結果が定量下限未満“<10.0”の場合 AVAL には 10.0 を格納することの明示となる。

例示②では測定値に文字が含まれる場合、AVALC はそのまま格納し、AVAL は空白とすることの明示となる。

3.5 ADaM spec を作成しづらい具体例

【事例①】 測定値の欠測を Single Imputation により値の補完する場合の記載方法

欠測の取り扱いが文章のみで表現されている場合、行間を理解する必要がある。また、その記載内容によっては意図が理解しにくい場合がある。そのため、レスキュー投与、試験中止、Visit が一部欠測している場合等、Imputation すべき状況を明確に定義する必要がある。なお、DTYPE の Controlled Terminology が参照できない場合は、SAP 内に DTYPE の情報を定義することも ADaM spec 作成のために有用と考えられる。

【SAP への記載方針】

欠測値の補完については、以下の表に従う。

表 3.12 欠測値の補完方法の定義

補完方法	処理	DTYPE	対象
LOCF (Last Observation Carried Forward)	連続値の評価項目においては LOCF により欠測値を補完する。 対象の Visit が欠測の場合、直前の欠測でない値を該当の Visit に補完する。	LOCF	試験中止、Visit が一部欠測している場合。 臨床検査値の連続値。
No Response Imputation	2 値変数 (1「効果あり」、0「効果なし」) の場合、対象の Visit が欠測の場合、0「効果なし」として補完する。	NRI	試験中止、Visit が一部欠測している場合。 有効性評価項目のうち 2 値変数の項目。

【事例②】 PK-PD 解析、Concentrate-QT 等の 2 変量解析を実施するための ADaM の変数構成

ADaM IG にも記載されている通り、BDS は 2 変量解析を想定していないため、2 変量解析を実施する際にどのように ADaM を構成するかが明確ではない場合がある。2 変量解析を実施する手順と、そのための ADaM の変数について SAP に定めることが ADaM spec を作成するために有用と考えられる。

【SAP 記載】

以下の項目を用いて、XXXXXX (PK-PD 解析、Concentrate-QT 等) の解析を実施する。

項目	内容	変数名
xx	xxxxxxx	ADxx. AVAL
xx	xxxxxxxxxxx	ADxx. AVAL2

【事例③】 有効数字の指定

Define.xml に有効数字を格納する場所は存在しないが、帳票作成時に有効数字を考慮させたい場合がある。各項目の有効数字を SAP に記載しておくことで、帳票作成時に有効数字を考慮させることが可能と考えられる。その際に、各 PARAMCD の有効数字を表す変数名も定義すると、ADaM spec 作成のために有用であると考えられる。

【SAP への記載方針】

各検査項目とそれらに対する有効数字を以下の通りに定義する。

PARCAT1	PARAM	PARAMN	PARAMCD	新規変数 (有効数字)
HEMATOLOGY	Hemoglobin (g/L)	1	HGB	3
HEMATOLOGY	Erythrocytes (10 ¹² /L)	2	RBC	3
HEMATOLOGY	Leukocytes (10 ⁹ /L)s	3	WBC	4
HEMATOLOGY	Platelets (10 ⁹ /L)	4	PLAT	3
CHEMISTRY	Calcium (mmol/L)	5	CA	3
CHEMISTRY	Potassium (mmol/L)	6	K	2
URINALYSIS	pH	7	PH	2

【事例④】 解析方法の記載だけでは必要な変数が一意に定まらない場合

SAP の記載だけでは、ADaM に必要な変数が一意に定まらないことがある。例として、SAP に”シフトテーブルを作成する”としか記載されていない場合を考える。シフトテーブルには、“Normal to High”のように時点間の変化をカテゴリー化して集計する場合と ANRIND×BNRIND のクロス集計表の形で結果を示す場合の 2 パターンが考えられる。前者の場合、SHIFTy 変数が必要になるのに対し、後者の場合、SHIFTy 変数は必須ではない。このように、SAP の記載だけでは ADaM に必要な変数が一意に定まらないことがあるため、SAP に解析方法を具体的に記載し、必要な変数を読み取ることができるようにする必要がある。

【SAP 記載】

例 1：連続量の臨床検査値について、評価時点ごとのシフトテーブルを作成する。シフトテーブルは、ベースライン時の基準値判定と、当該評価時点での基準値判定を組み合わせたカテゴリー（SHIFTy）を用いて作成する。

例 2：（SAP には詳細を記載せず。TLFs Shells に変数名を付けた TLFs Annotated Shells を用意する。）

【事例⑤】 有害事象の発現時期別の集計を実施するための ADaM の変数構成

有害事象の時期別の集計について、解析計画書の記載されている文章からは時期が一意に特定できない等、帳票作成時に必要な変数の詳細な定義が必要になることがある。そのため、解析手法の記載とともに変数の定義を併記すると ADaM spec 作成に有用と考える。以下に ADaM spec 作成の観点から、発現時期別の有害事象を集計するために必要と考えられ

る情報を挙げる。

- ・ 集計に用いる時期を、変数名を使って表記する
- ・ 時期は日数なのか、試験デザインで定義されているピリオドなのかを明記する
- ・ 解析対象となる有害事象の識別方法について、変数名を使って表記する

実際に使用されると考えられる変数を表 3.13に示す。

表 3.13 ADaM IG に定義されている変数のうち、使用されると考えられる変数

Variable	Label	Code	Notes
PREFL	Pre-treatment Flag	Char Y	pre-treatment AEs
FUPFL	Follow-up Flag	Char Y	follow-up AEs
TRTEMFL	Treatment Emergent Analysis Flag	Char Y	Treatment emergent AEs.
AOCCFL	1st Occurrence within Subject Flag	Char Y	The first treatment emergent record for each subject.
AOCCSFL	1st Occurrence of SOC Flag	Char Y	The first treatment emergent record for each body system for each subject.
AOCCPFL	1st Occurrence of Preferred Term Flag	Char Y	The first treatment emergent record for each preferred term for each subject.
AOCCzzFL	1st Occurrence of ...	Char Y	Additional flag variables as needed for analysis.
ANLzzFL	Analysis Record Flag zz	Char Y	ANLzzFL flag is useful in many circumstances;

【SAP記載】

有害事象の初回発現時期別の有害事象を以下の通りに実施する。集計する対象の有害事象は被験者ごとの初発のSOC、PT（SOC: AOCCSFL=Y, PT: AOCCPFL=Y）として、発現時期については、発現までの日数ASTDY（Analysis Start Relative Day）を用い、下記の通り定義する。

~24週まで ANL01FL : 1<ASTDY=<168,

24週超~48週まで ANL02FL : 168<ASDTY=<336

48週超~52週まで ANL03FL : 336<ASDTY=<364

52週超~ ANL04FL : 364<ASDTY

3.6 検討内容のまとめ

ADaM Spec を効率よく作成するための SAP の書き方を検討するために、CJUG-ADaM 等で収集した ADaM spec の作成が困難だった具体的な事例を挙げ、ADaM spec を作成するうえでの問題点や必要な情報を解説したうえで、ADaM spec が作成しやすいと考えられる SAP の記載方法を示した。また、具体的な事例を 3.1 項から 3.5 項までのカテゴリに分類することで、ADaM spec の作成が困難な事例にも一定の規則性があることを示した。なお、3.1 項から 3.5 項までのカテゴリは事例によって複数の項に該当することもあるが、資料作成者の判断により、最もよく該当する項へ分類している点に注意されたい。

4 おわりに

3.6 項でも述べたが、3.1 項から 3.5 項の規則性を理解することで、SAP 作成者は本書に記載されていないような解析計画においても ADaM spec が作成しやすい SAP が作成できると考える。また、本書で示されている ADaM spec が作成しやすいと考えられる SAP の記載は一例であり、必ずしも従う必要はない。ADaM spec を作成するために必要な情報を理解し、それらの情報を漏れなく SAP へ記載することが最も重要であると考ええる。

SAP の作成者が ADaM spec を作成するために必要な情報を理解し、その情報を意識した SAP を作成するようになることで、質の高い ADaM spec が効率的に作成できるようになることを期待する。

5 参考文献

- 1) Analysis Data Model (ADaM)
URL:https://www.cdisc.org/system/files/all/standard/application/pdf/analysis_data_model_v2.1.pdf
- 2) Analysis Data Model Implementation Guide Version 1.1
URL:https://www.cdisc.org/system/files/members/standard/foundational/adam/ADaMIG_v1.1.pdf
- 3) 健康・医療戦略（平成 29 年 2 月 17 日 一部変更）（最終閲覧日：2018/10/22）
URL:<https://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/suisin/ketteisiryou/kakugi/170217senryaku.pdf>
- 4) 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（最終閲覧日：2018/12/27）
URL:<http://www.pmda.go.jp/files/000159962.pdf>
- 5) CDISC（最終閲覧日：2018/12/27）
URL: <https://www.cdisc.org/>
- 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（最終閲覧日：2018/12/27）
URL:<https://www.pmda.go.jp/files/000204726.pdf>

6 資料作成者

渥美淳 東レ株式会社

大内喜海 協和発酵キリン株式会社

保田郁子 アッヴィ合同会社

山崎広徳 大正製薬株式会社

山田佳奈 日本たばこ産業株式会社

米田茂広 株式会社大塚製薬工場

(五十音順)