

# がん臨床試験における腫瘍縮小効果の 検討に有用なグラフの作成 –SGPLOTプロシージャの最新機能を活用–

魚住 龍史<sup>1,2\*</sup> 浜田 知久馬<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻

<sup>2</sup> 日本化薬株式会社 医薬データセンター

Drawing the useful graphs for the tumor shrinkage  
assessment in cancer clinical trials

–Innovative uses of new features in PROC SGPLOT–

Ryuji Uozumi<sup>1,2\*</sup> and Chikuma Hamada<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Management Science, Tokyo University of Science

<sup>2</sup> Clinical Data Management and Biostatistics, Nippon Kayaku Co., Ltd

\**email* : ryuji.uozumi@nipponkayaku.co.jp

## 要旨:

V9.3からSG (Statistical Graphics) Proceduresに新たに追加された機能を用いて、腫瘍縮小効果の検討に有用なグラフを作成するプログラム及び出力結果を紹介する。

キーワード: Statistical Graphics; SGPLOT; Response Rate; Waterfall; SGANNO; Time-to-event; Cancer; Clinical Trials

本発表におけるSASプログラムの詳細はWebページに公開しております

# SG (Statistical Graphics) Procedures

- ★ SGPLOT → 2次元プロットを1枚に重ねて描く
- SGPANEL → 指定した分類変数の水準に基づき複数のグラフをパネル状に表示
- SGSCATTER → 複数の散布図を並べて1枚に描く
- ★ SGRENDER → Graph Template Language (GTL) でより詳細な設定を加えたグラフの作成

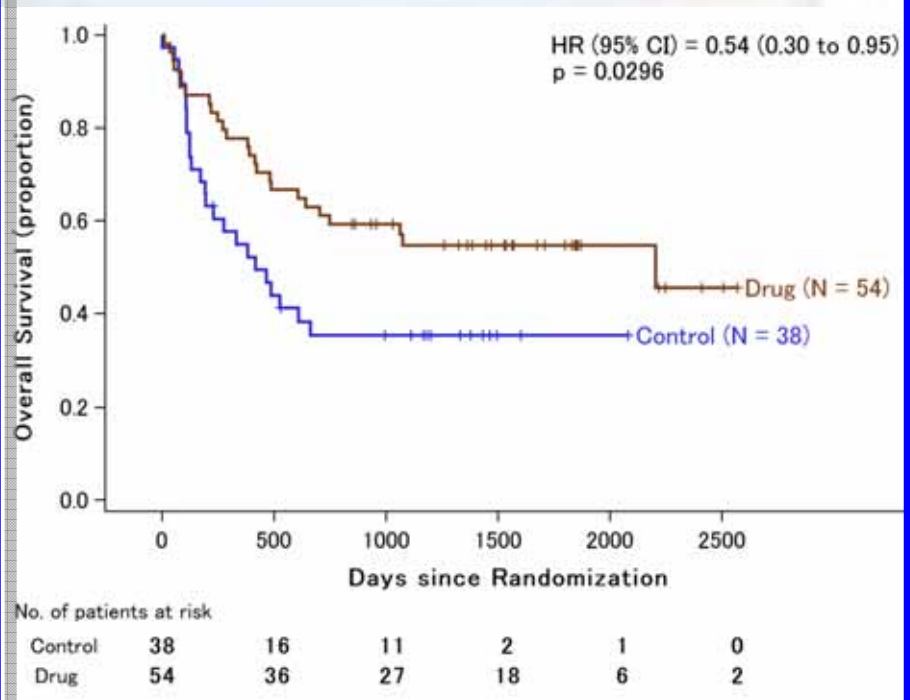
昨年の発表内容

魚住, 浜田 (2011)

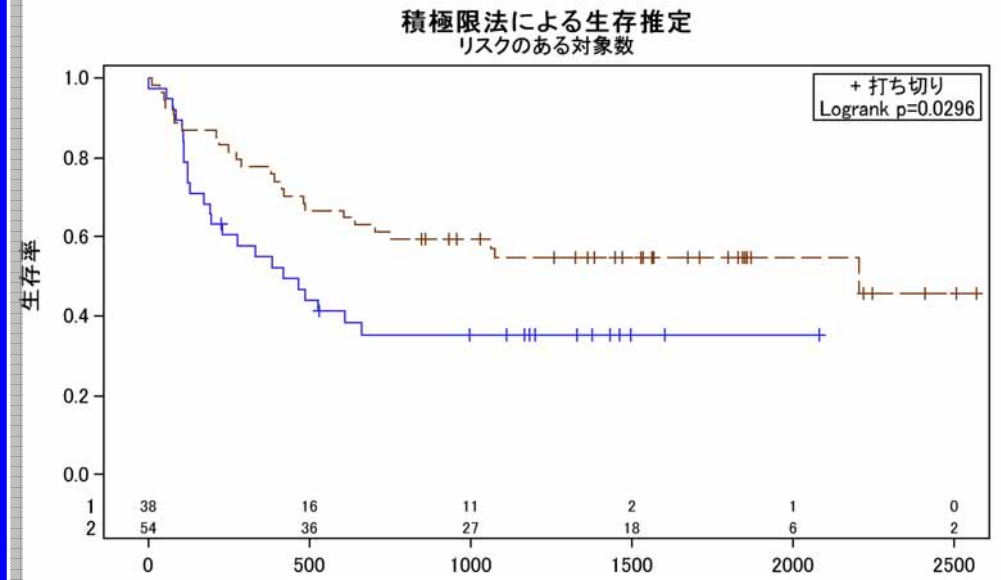
LIFETESTプロシジャによるODS統計グラフの出力よりも見栄えの良いKaplan-Meierプロットを作成

# SGRENDER プロシジャによるKaplan-Meierプロットの作成

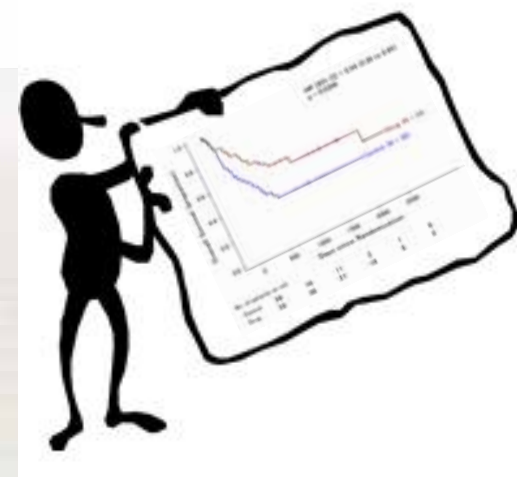
## ⇒ SGRENDER ★★ ★



## ⇒ LIFETEST



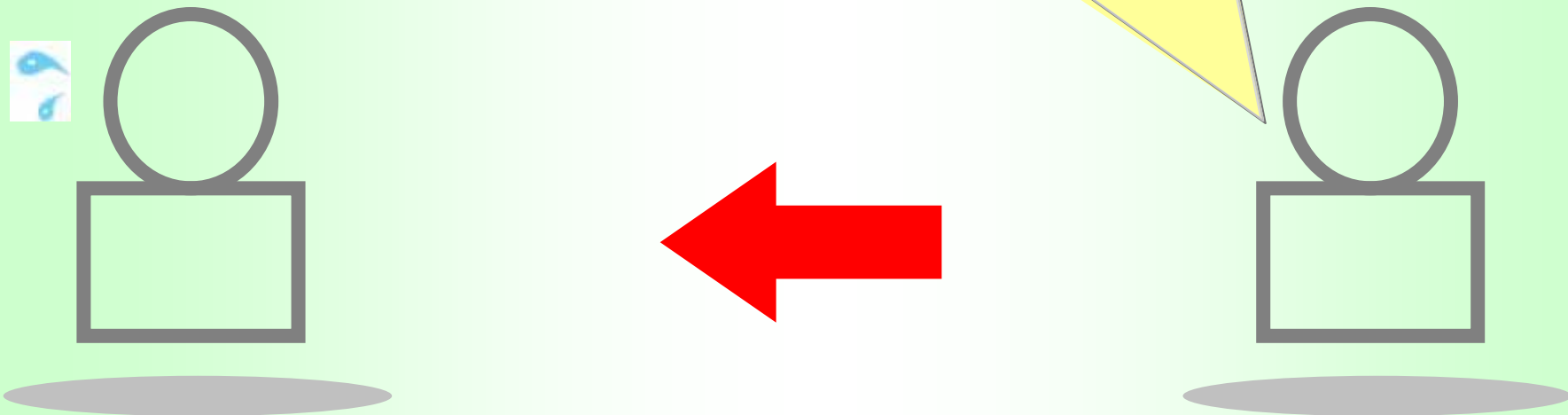
**解析報告を実施**



# 本発表の背景及び目的

- ⇒ 新たにグラフの作成を依頼されることに...

腫瘍縮小効果を考察するために追加でグラフを作成してもらいたいんだけど...!



## 本発表の目的

SGPLOTプロシジャを用いて、がん臨床試験における腫瘍縮小効果の検討に有用なグラフを作成

# 本発表のトピック

1. 奏効割合のプロット



2. Waterfallプロット

3. 複数のイベント発現までの期間のプロット

4. まとめ



# 本発表のトピック (1/4)

 1. 奏効割合のプロット

2. Waterfallプロット

3. 複数のイベント発現までの期間のプロット

4. まとめ

# 腫瘍縮小効果の評価方法



腫瘍縮小効果...奏効割合 (95%信頼区間) を示したグラフ!?



被験者ごとの最大の腫瘍縮小割合

一覧表

RECISTによる分類

CR

PR

SD

PD

奏効被験者数

FREQ

- 奏効割合 (95%信頼区間)  
46.15 [33.70 to 58.96]

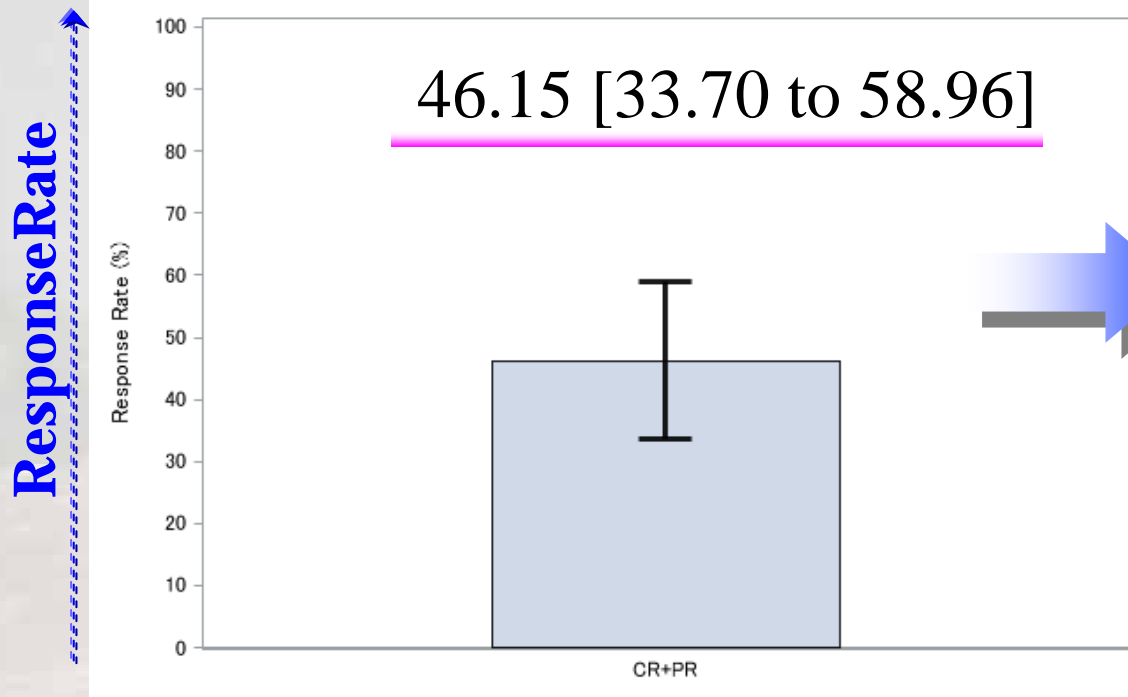




# VBARPARMステートメントによるプロットの作成

- ⇒ SASによる奏効割合 (%) [95%CI] のプロット **V9.3から利用可能**

```
proc sgplot data=ResponseRate;  
→ vbarparm category=Group response=ResponseRate  
  / limitlower=Lower limitupper=Upper;  
  xaxis display=(nolabel noticks);  
  yaxis label="Response Rate (%)" values=(0 to 100 by 10);  
run;
```



データセットResponseRate : サンプルデータ

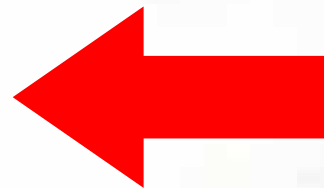
**解析報告を実施**



# Waterfallプロットの作成依頼

Waterfall...?  
滝プロット...??

奏効割合じゃなくて、被験者ごとの腫瘍  
縮小効果を考察したいんだ...!  
Waterfallプロットっていうのがよく使わ  
れてるみたいなんだけど...作れない?



# 本発表のトピック (2/4)

1. 奏効割合のプロット

 2. Waterfallプロット

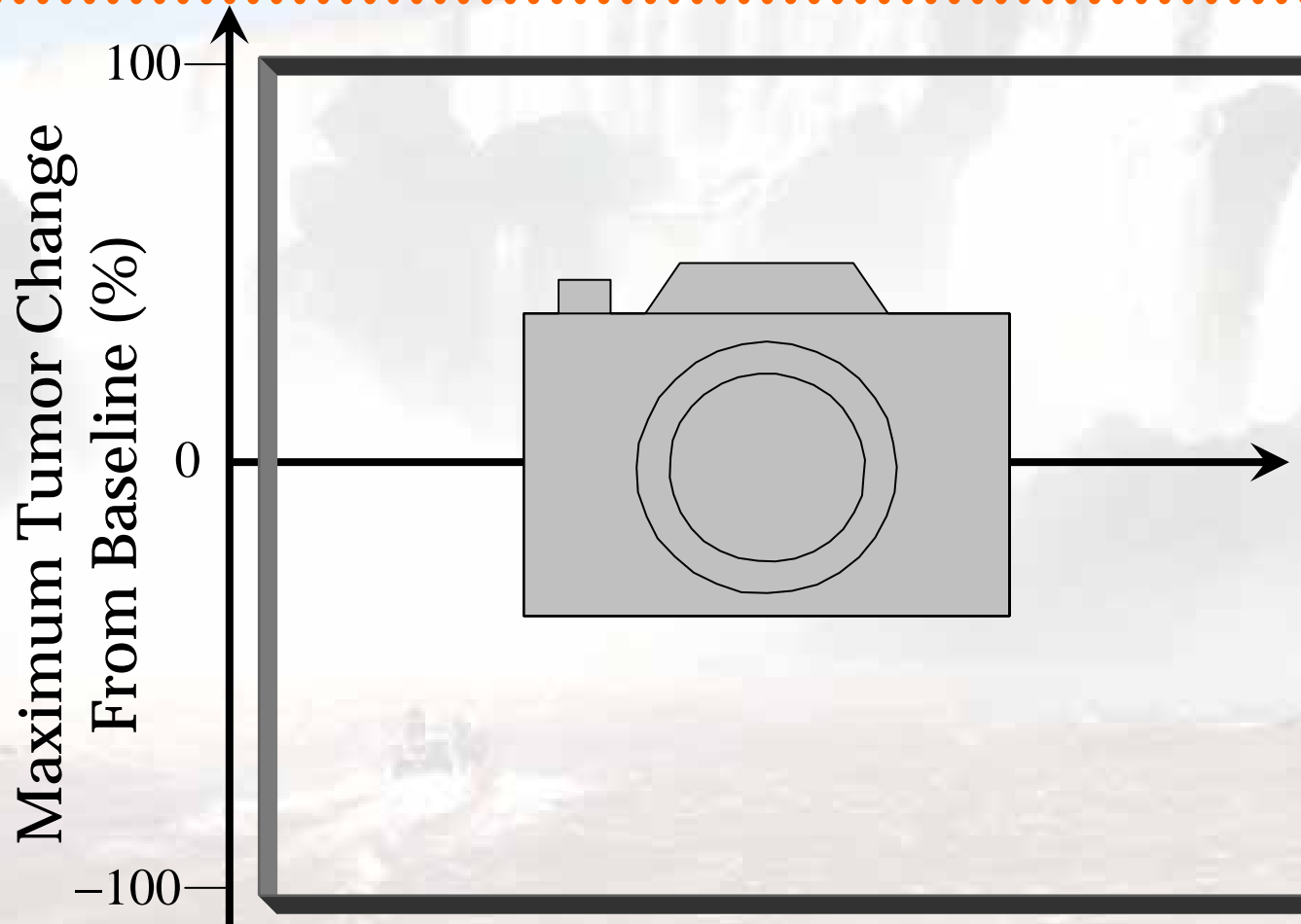
3. 複数のイベント発現までの期間のプロット

4. まとめ

# 論文公表されたWaterfallプロットの事例



調べてみると、これがWaterfallプロットというみたいだ...!



Nosov DA, et al. *J Clin Oncol* 2012; **30**(14): 1678–1685.

# Waterfallプロットの概要

腫瘍縮小効果 (%)

**TumorChange**

```
proc sgplot;
  vbar order / response=TumorChange;
run;
```

100

最大の腫瘍縮小割合を  
大きさ順にソートして出力

被験者

**order**

## プロットのステップ


1. 被験者ごとに最大の腫瘍縮小割合を求める
2. 最大の腫瘍縮小割合の順に被験者を並び替える
3. 横軸:並び替えた後の被験者, 縦軸:最大の腫瘍縮小割合をプロット
4. 0%から最大縮小割合まで垂直線を延ばす



# Waterfallプロット作成プログラム

## グループごとに色を変えて出力

```
proc sgplot data=waterfall noautolegend;  
  vbar order  
  / response=TumorChange barwidth=0.95  
  transparency=0.5 name='RECIST'  
  group=RECIST grouporder=ascending  
;  
axis display=(novalues nolabel noticks);  
yaxis label='Change from Baseline (%)' values=(-100 to 100 by 20);  
keylegend 'RECIST' / position=topright  
  location=inside  
  down=4 noborder  
;  
run;
```



Waterfallプロットの作成

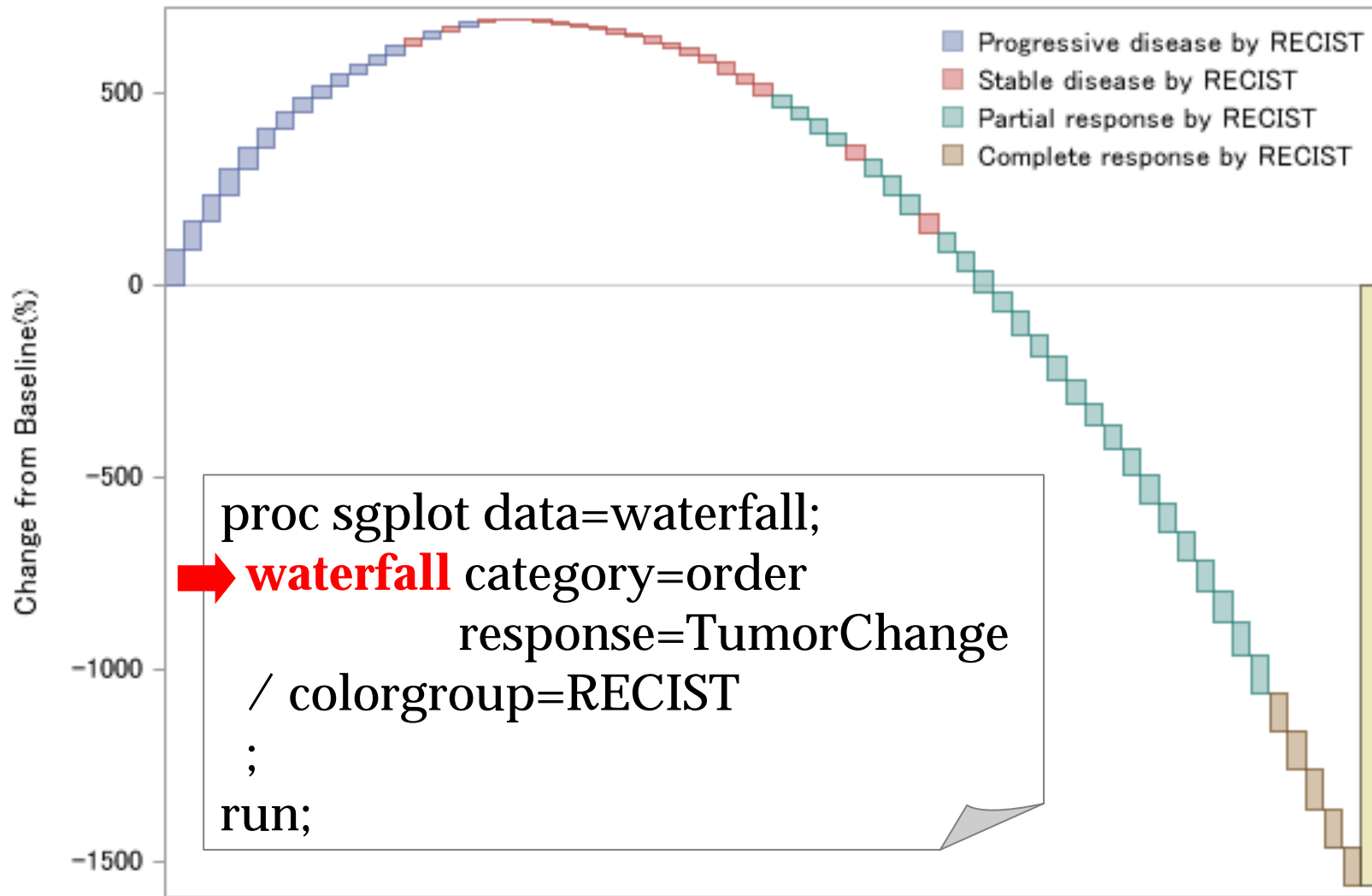
データセットWATERFALL : サンプルデータ



# SGPLOTプロシジャによるWaterfallプロット作成時の注意点

⇒ Waterfallチャート作成のためのステートメント

V9.3から評価版





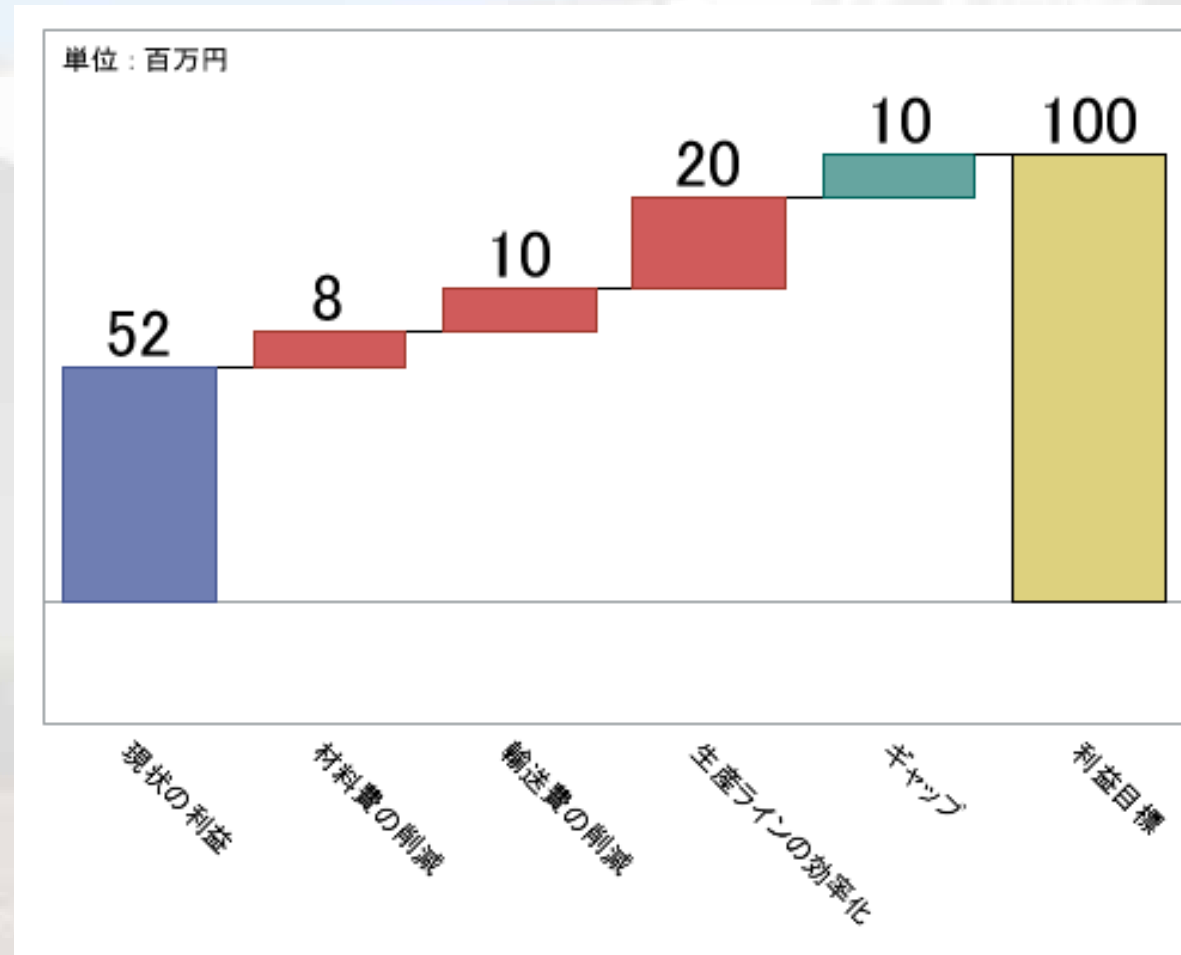
# Waterfallチャートの使用例

## WATERFALLステートメントにより作成

### ⇒ 企業の利益目標までの改善活動とギャップ

V9.3から評価版

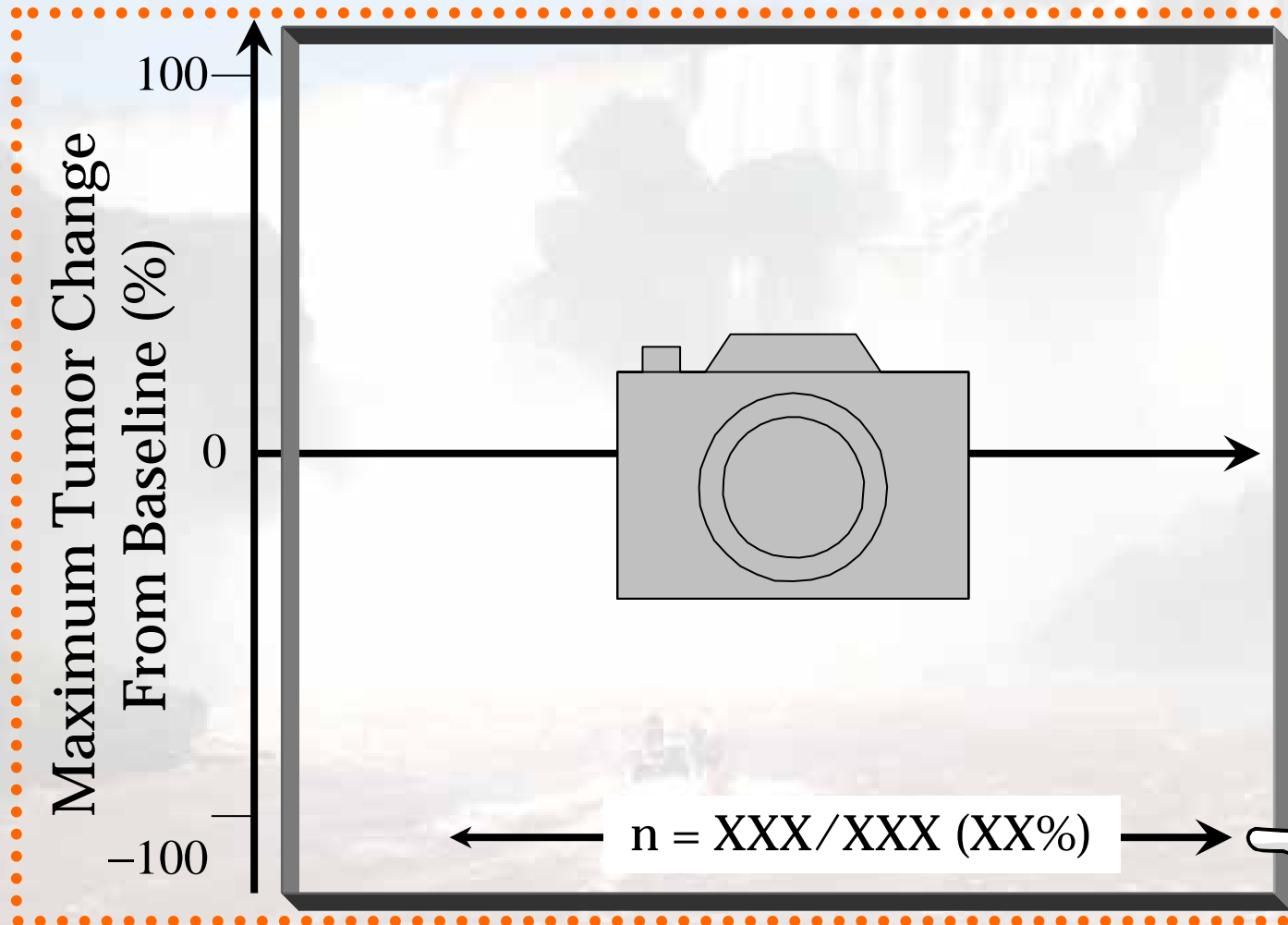
差異分析



週刊東洋経済 2012年6月9日号 57-58.

# 論文公表されたWaterfallプロットの事例 (1/2)

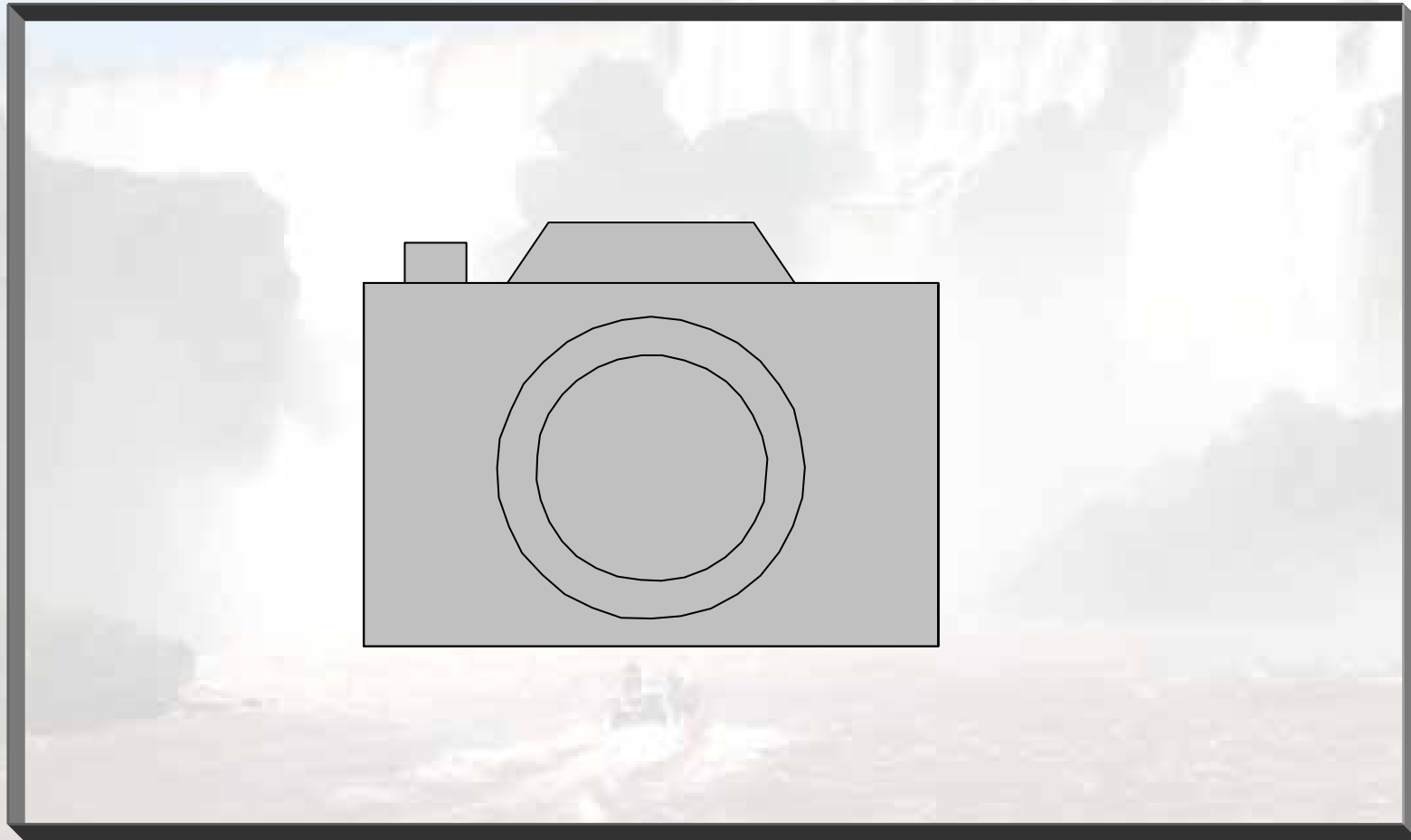
- 最大の腫瘍縮小割合 < 0 が得られた被験者数 (割合) を示したプロット



Nosov DA, et al. *J Clin Oncol* 2012; **30**(14): 1678–1685.

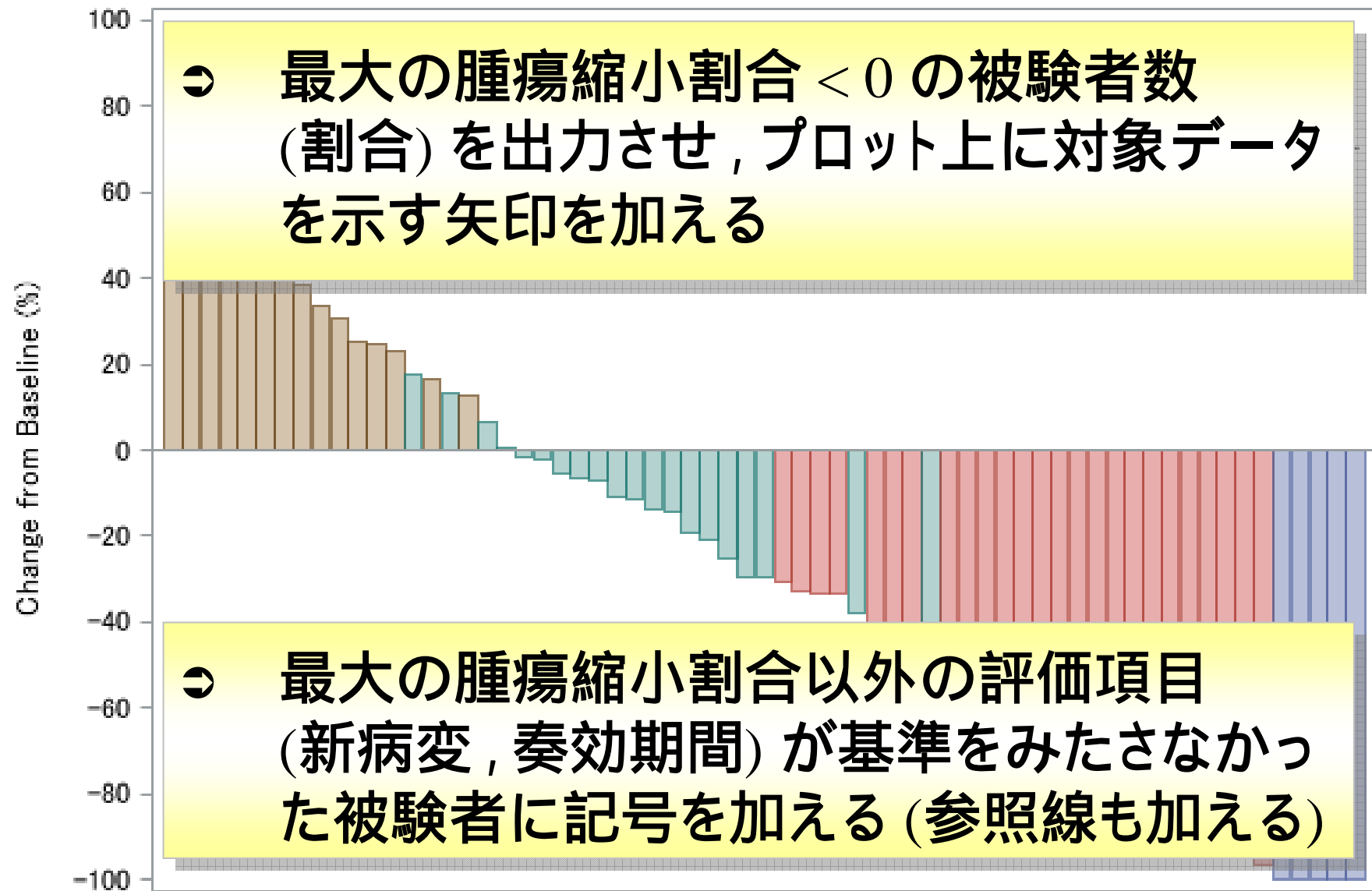
## 論文公表されたWaterfallプロットの事例 (2/2)

- 特定の被験者の結果に記号を示したプロット



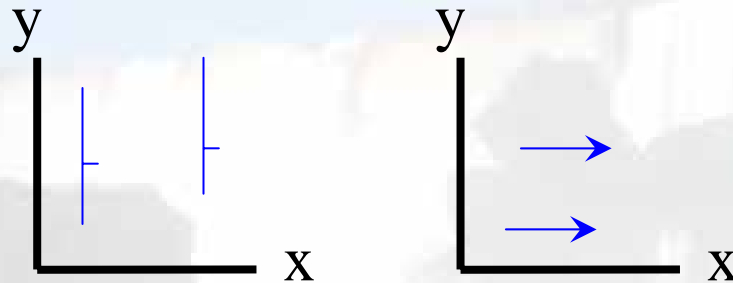
Stacchiotti S, et al. *J Clin Oncol* 2012; **30**(9): 914–920.

## SGPLOTプロシジャによるWaterfallプロットでアレンジさせたい内容



# SGPLOTプロシジャにおける矢印を描くステートメント

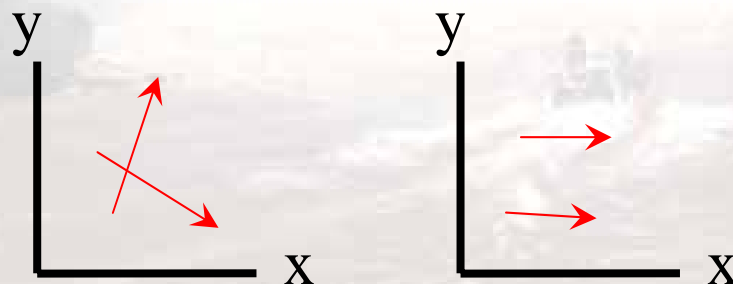
## ⇒ HIGHLOW V9.3から利用可能



x軸 or y軸に平行  
な直線の描写

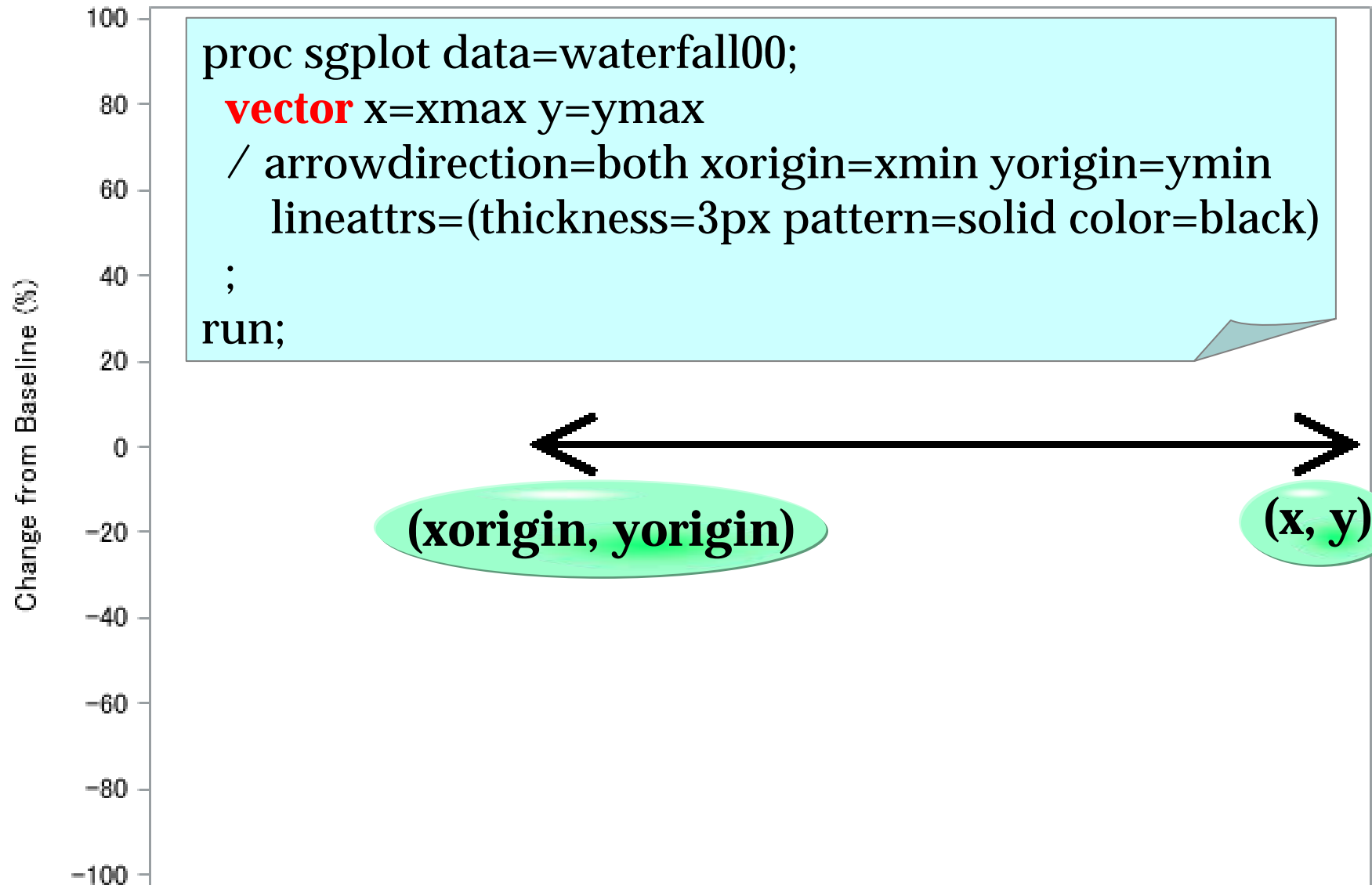
```
proc sgplot;
highlow high= low=
           y= <or x=>
/ type=line
  highcap= lowcap=
;
run;
```

## ⇒ VECTOR

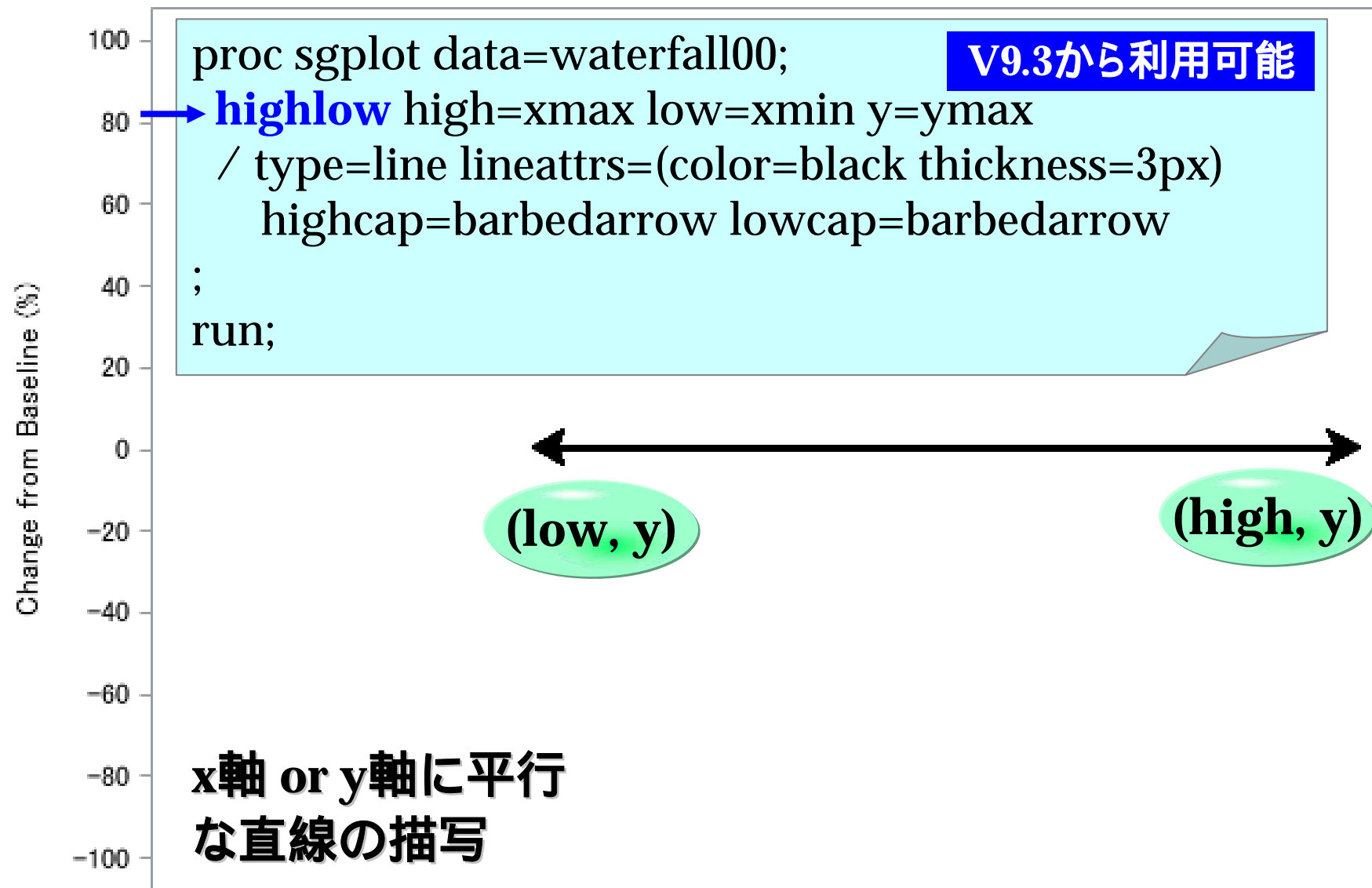


```
proc sgplot;
vector x= y=
/ arrowdirection=
  xorigin=
  yorigin=
;
run;
```

# VECTORステートメントによる矢印の作成



# HIGHLOWステートメントによる矢印の作成



# SGPLOTプロシジャの限界

```
proc sgplot data=waterfall00;  
  vbar order / response=TumorChange  
    group=RECIST  
;  
  vector x=xmax y=yymax  
  / arrowdirection=both xorigin=xmin yorigin=ymin  
    lineattrs=(thickness=3px pattern=solid color=black)  
;  
run;
```

重ね合わせることが  
できない組み合わせ

⇒ HIGHLOWステートメントも同様に  
重ね合わせることができない

ログ

ERROR: 互換性がないプロットまたは  
チャートを重ね合わせようとしています



# SGPLOTプロシジャにおけるANNOTATEオプション

SGPLOTプロシジャなのに重ね合わせることができないなんて...困ったな.....

V9.3からSGANNOっていうオプションが利用できるようになったみたいだよ!

## SGPLOTプロシジャにおけるSGANNOオプション

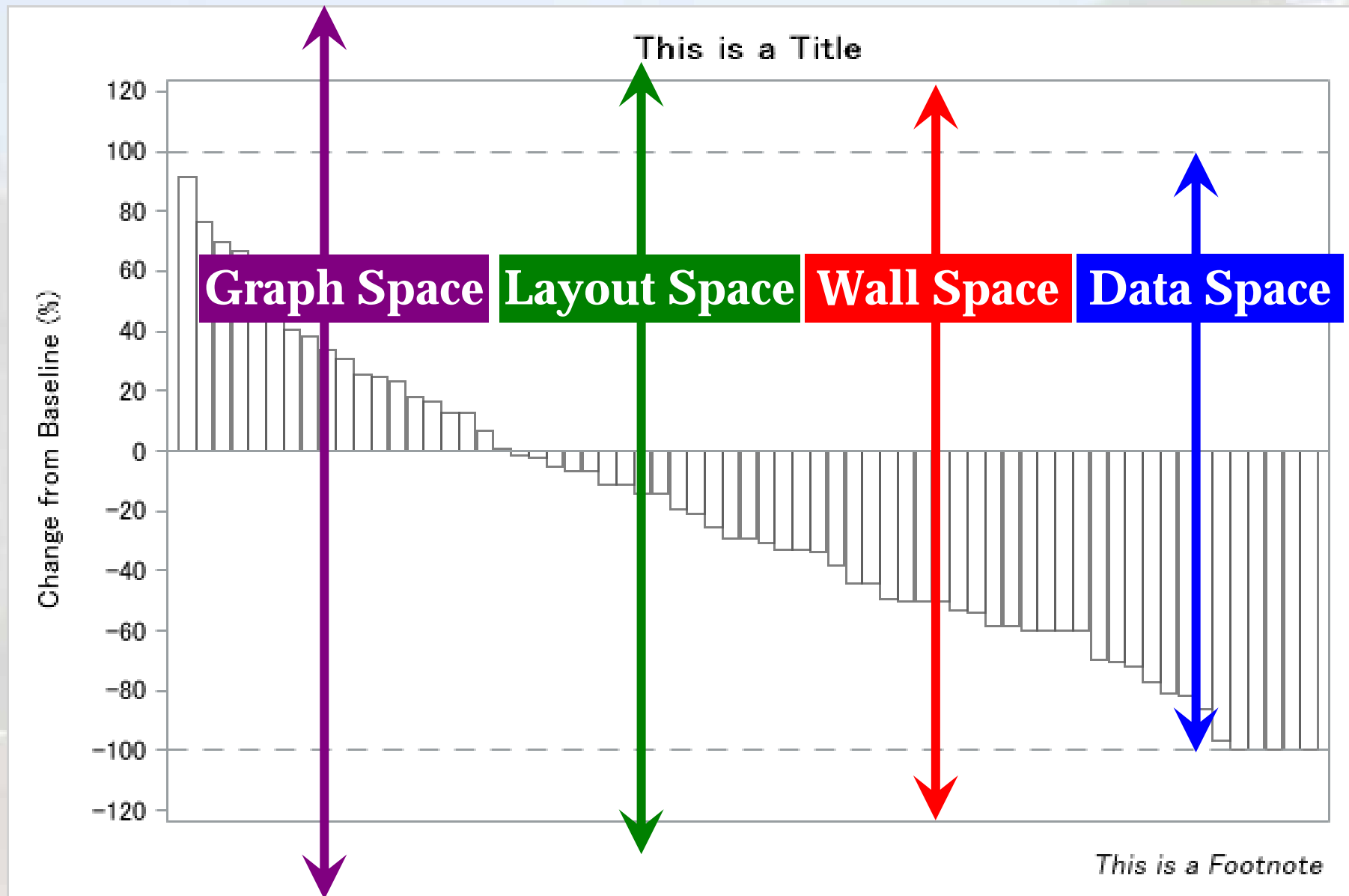
```
proc sgplot data=waterfall sganno=anno;  
  :  
  :  
run;
```

V9.3から評価版

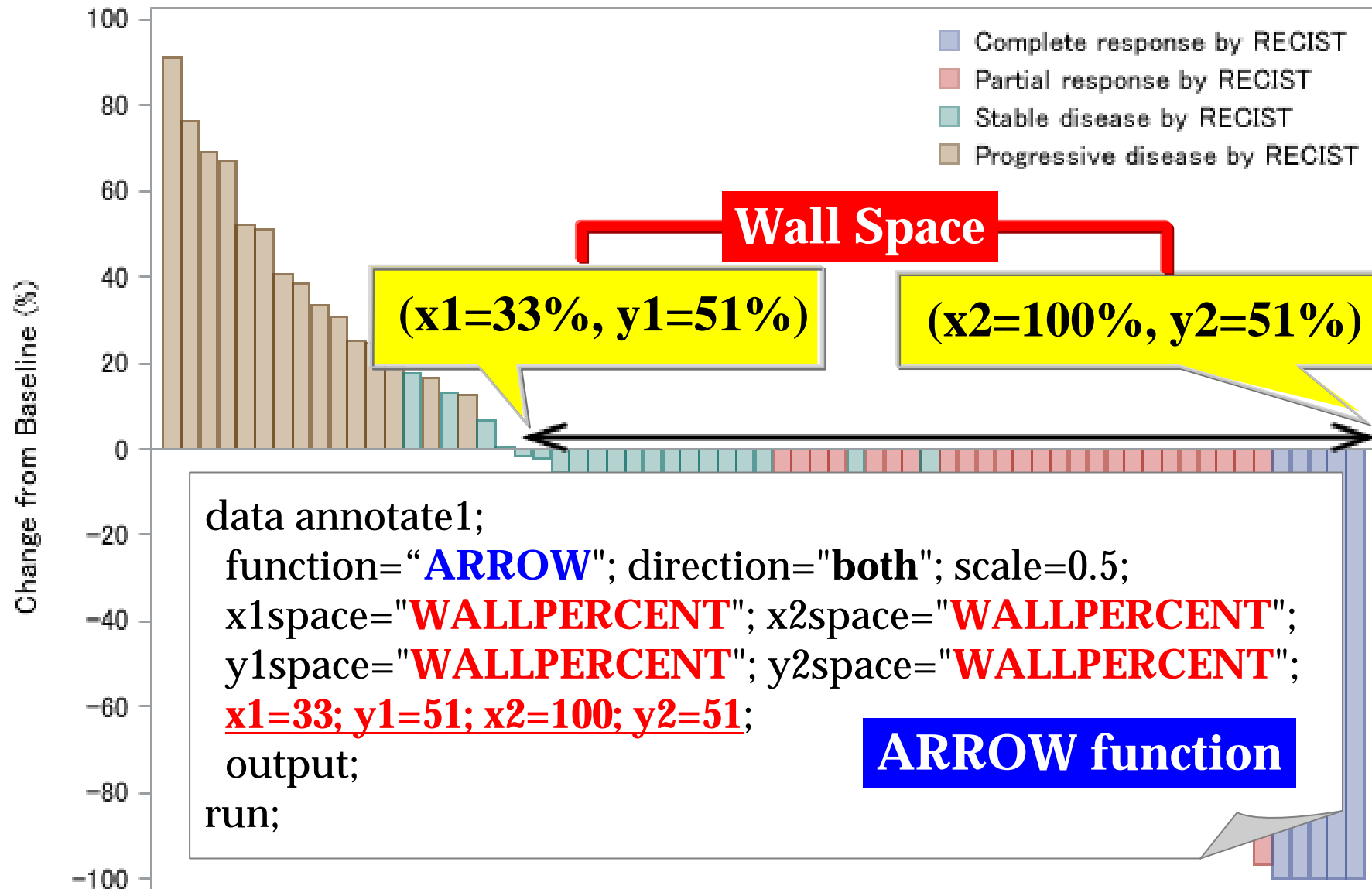
anno: ANNOTATE用データセット



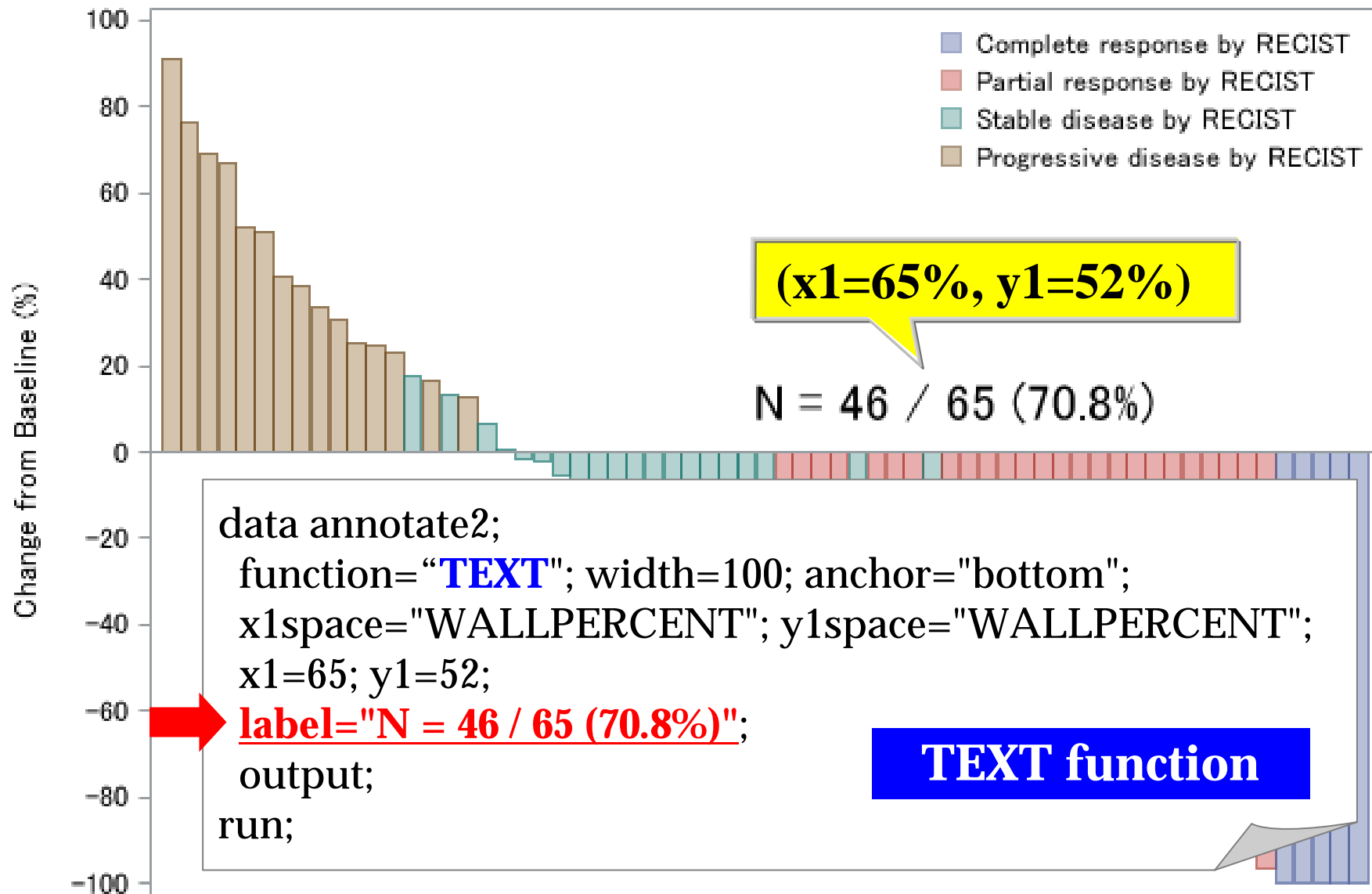
# SGANNOオプションにおける DRAWING SPACE



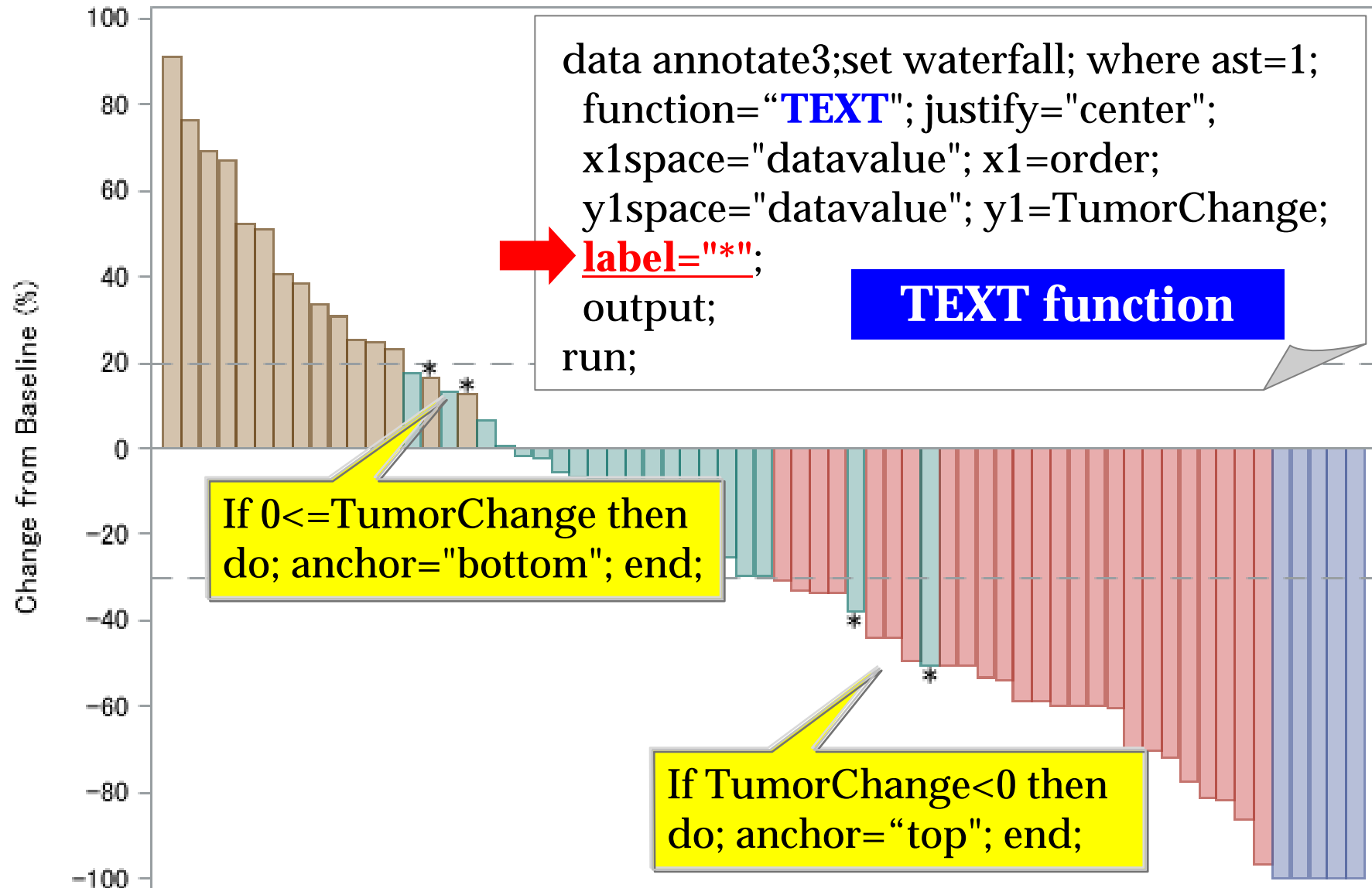
# ANNOTATEで矢印を作成するデータセットを作成



# ANNOTATEでテキストを作成するデータセットを作成



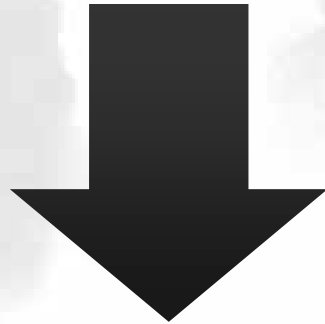
# ANNOTATEで記号を作成するデータセットを作成



# SGANNOオプションにおけるSGPLOTの作成

## SGANNOオプションに指定するデータセットの作成

```
data anno;  
  set annotate1 annotate2 annotate3;  
run;
```

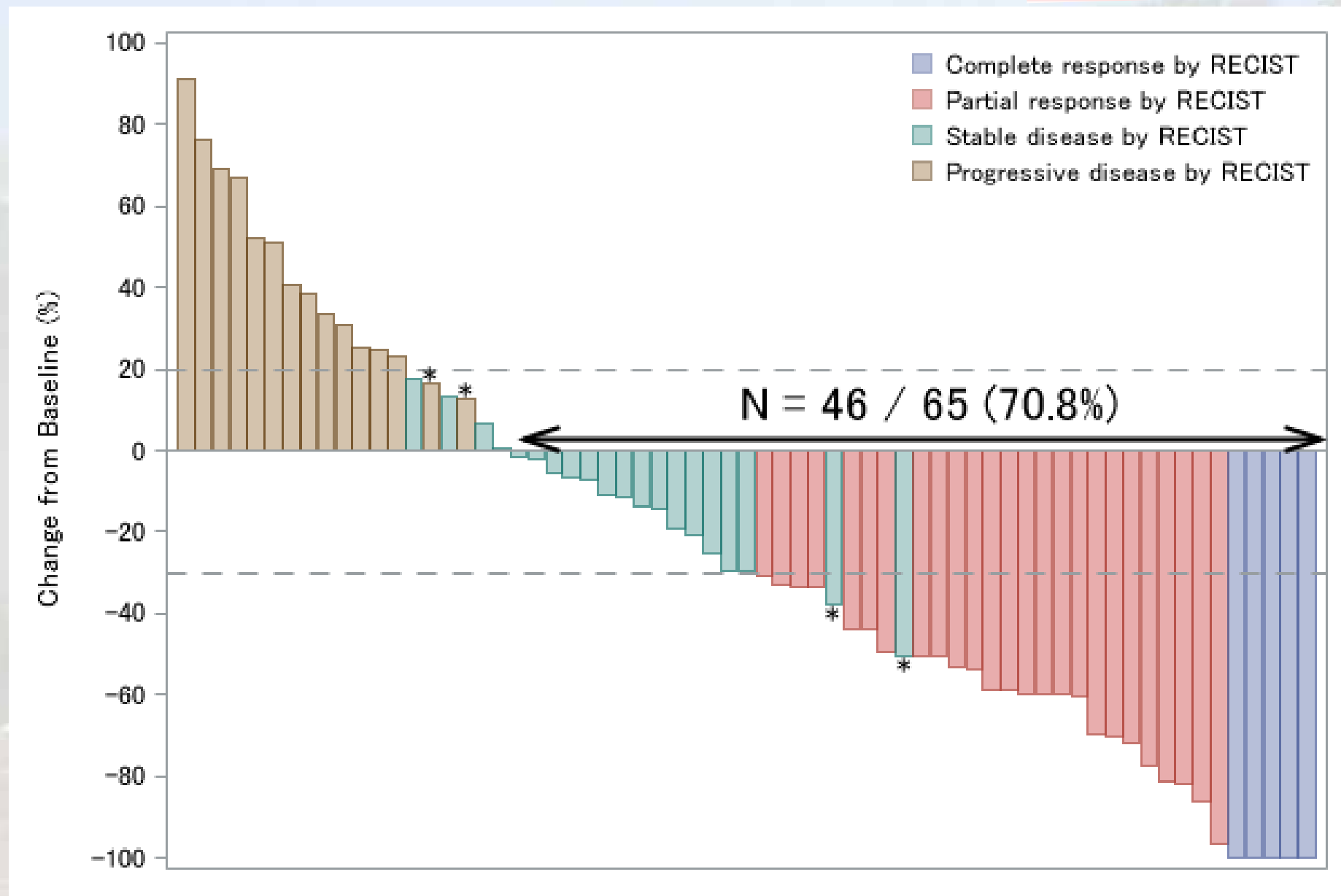


## REFLINEステートメント: 参照線

```
proc sgplot data=waterfall noautolegend sganno=anno;  
  vbar <vbar statement>;  
  :  
  refline -30 20 / axis=y lineattrs=(pattern=dash);  
  :  
run;
```

V9.3から評価版

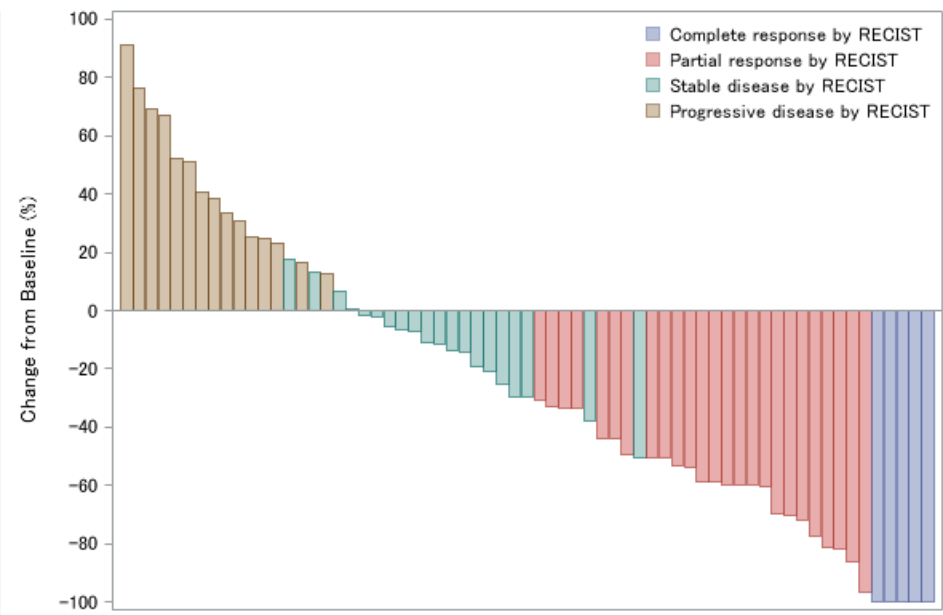
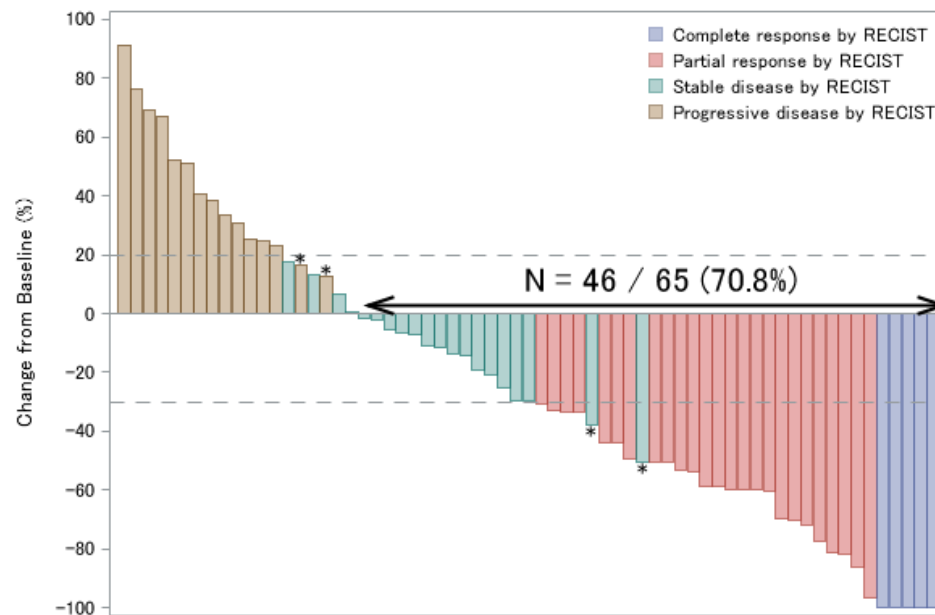
## SGANNOオプションによるアレンジを加えたWaterfallプロット



# SGPLOTプロシジャによる出力結果の比較

⇒ **SGANNOによる出力** ★★ ★

⇒ **標準的な出力** ★

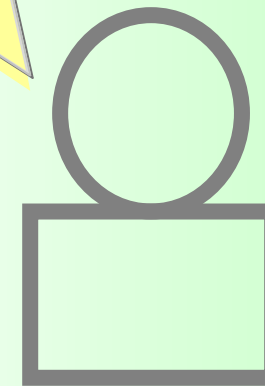
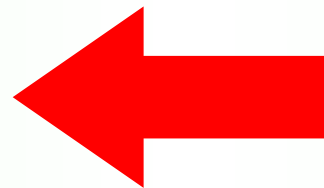
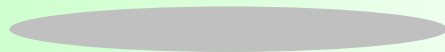
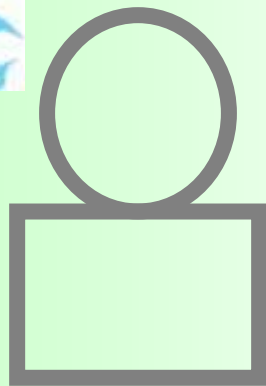


- ⇒ 最大の腫瘍縮小割合  $< 0$  の被験者数 (割合) を出力させ、プロット上に対象データを示す矢印を加えた
- ⇒ 最大の腫瘍縮小割合以外の評価項目 (新病変, 奏効期間) が基準をみたさなかった被験者に記号を加えた (参照線も加えた)



# 追加でグラフの作成を依頼

腫瘍縮小効果に加えて、生存時間なども一緒に考察できるようなグラフってない!??



# 本発表のトピック (3/4)

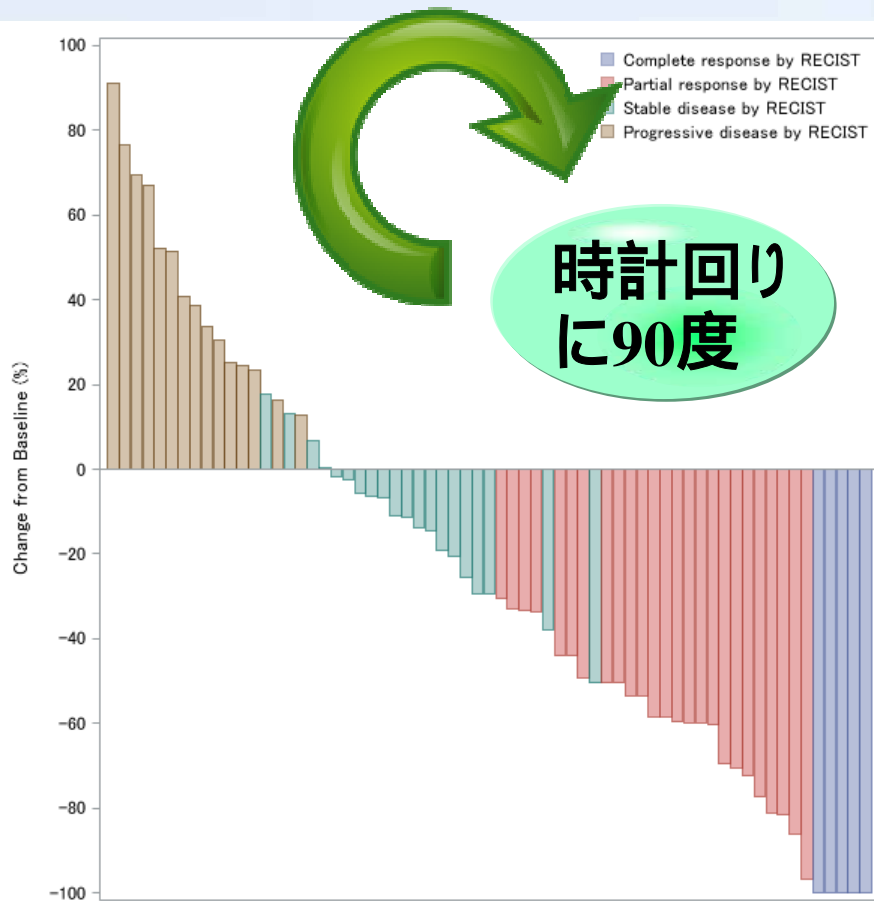
1. 奏効割合プロット

2. Waterfallプロット

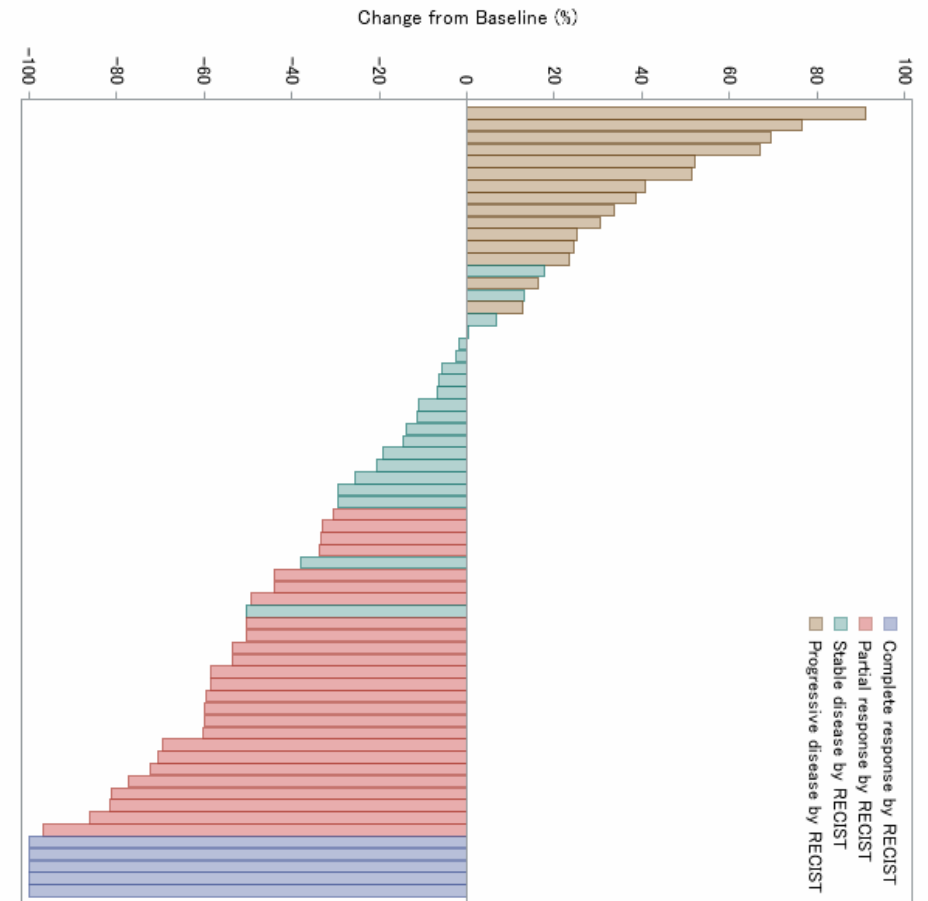
 3. 複数のイベント発現までの期間のプロット

4. まとめ

# Waterfallプロットを90度回転させたプロット



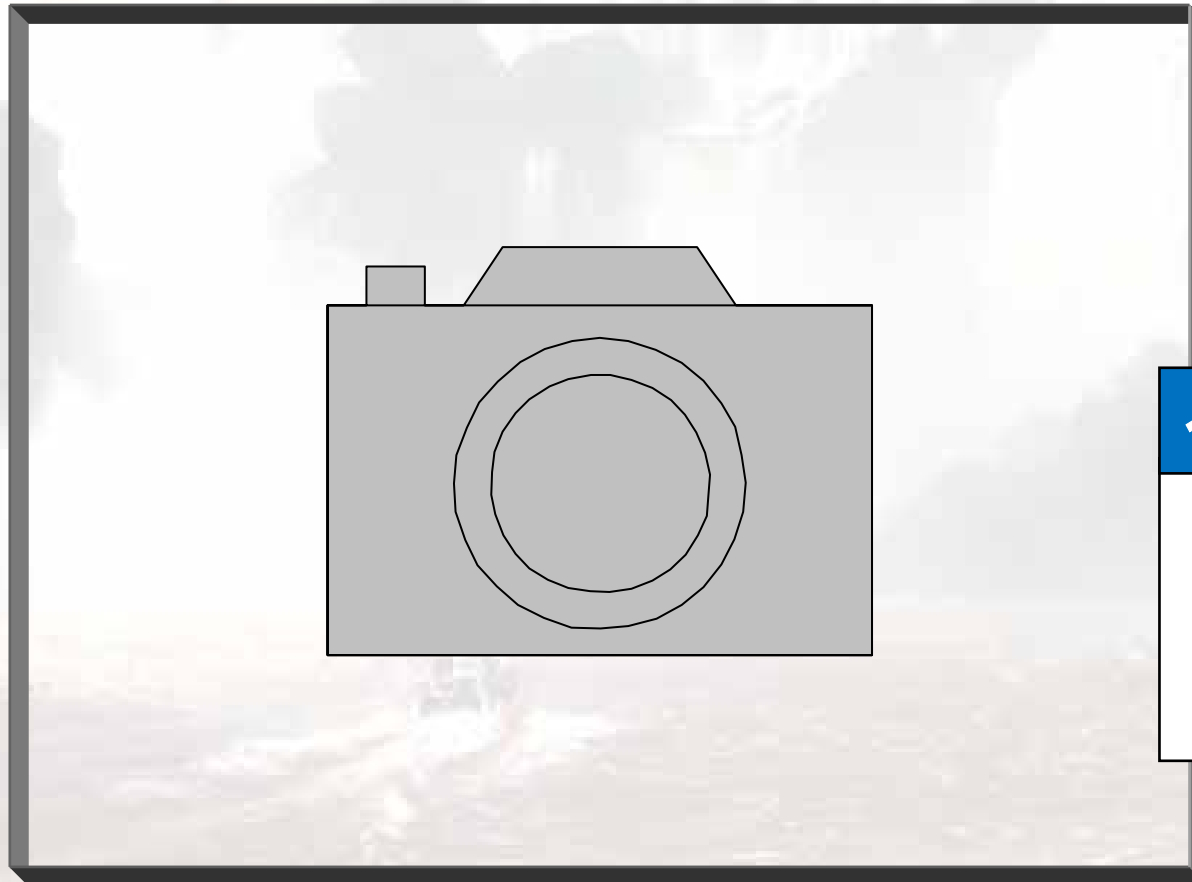
時計回りに90度



最大の腫瘍縮小割合を生存時間  
としたKaplan-Meierプロット

## 増悪 / 奏効 / 死亡までの期間のプロットの事例

このようにして、複数のイベント発現までの期間を示すのが良さそうだ...!



### イベント

- ⇒ 増悪
- ⇒ 奏効
- ⇒ 死亡

Sosman JA, et al. *N Engl J Med* 2012; **366**(8): 707–714.

# 複数のイベント発現までのプロット作成プログラム

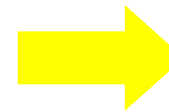
## VECTORステートメント / SCATTERステートメント による作成

```
proc sgplot data=TimeToEvent00 noautolegend;
```

```
  vector x=TTP y=order /
```

```
  noarrowheads yorigin=order
```

```
  lineattrs=(pattern=solid color=yellow)
```



増悪までの時間

```
;
```

```
  scatter x=OS0 y=order /
```

```
  markerattrs=(symbol=CircleFilled color=red)
```



死亡までの時間

```
;
```

```
  scatter x=TTR y=order /
```

```
  markerattrs=(symbol=DiamondFilled color=green)
```



奏効までの時間

```
;
```

```
  scatter x=TTP0 y=order /
```

```
  markerattrs=(symbol=TriangleRightFilled color=blue)
```



奏効の持続例

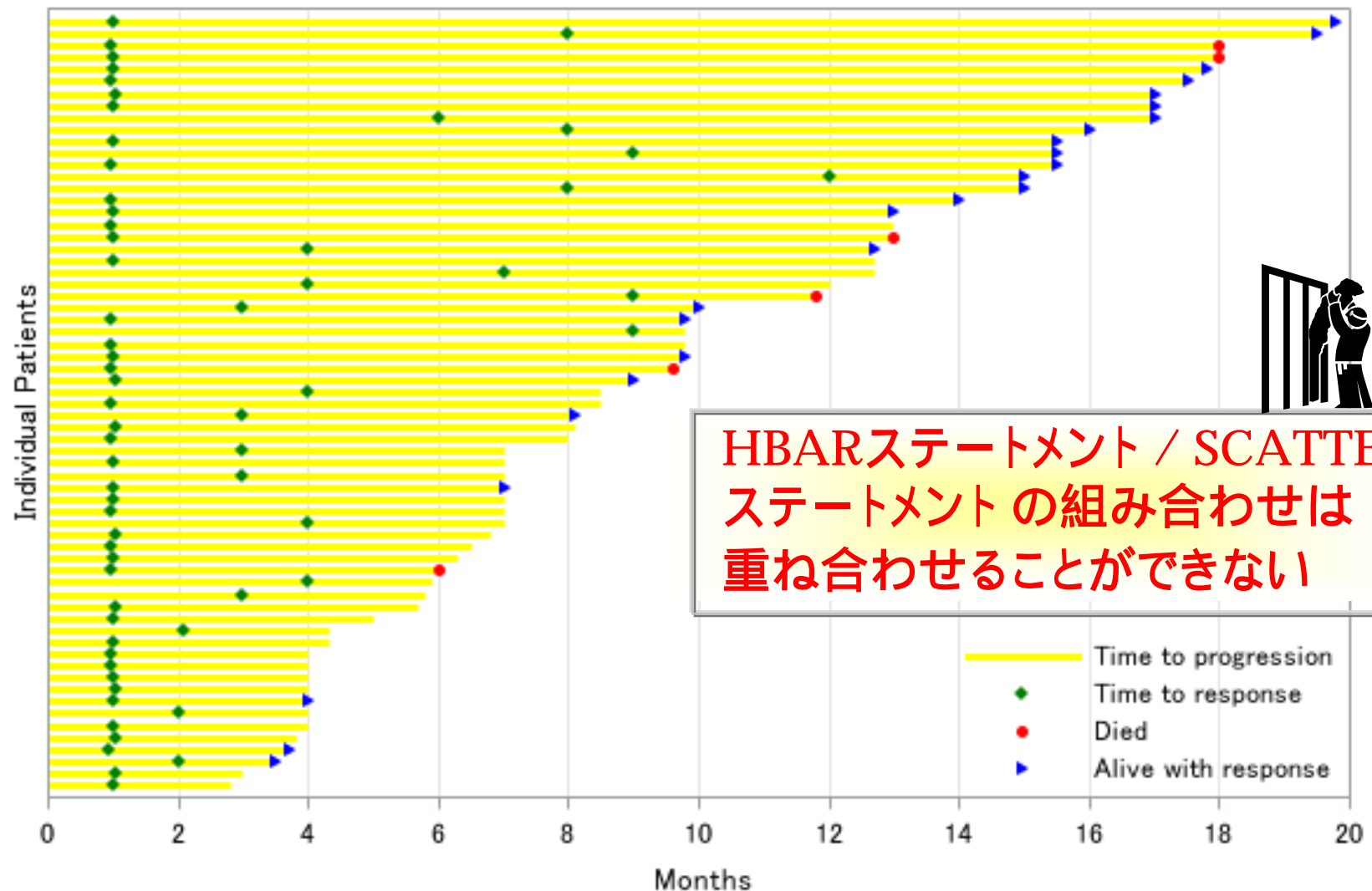
```
;
```

```
run;
```

データセットTimeToEvent00 : サンプルデータ

## SGPLOTプロシジャによる複数のイベント発現までの期間のプロット

## ⇒ 奏効被験者のみを抽出してプロット



HBARステートメント / SCATTER  
ステートメントの組み合わせは  
重ね合わせることができない

# 本発表のトピック (4/4)

1. 奏効割合プロット

2. Waterfallプロット

3. 複数のイベント発現までの期間のプロット

 4. まとめ

# まとめ

## SGPLOTプロシジャを用いて、がん臨床試験における腫瘍縮小効果の検討に有用なグラフを作成

- ⇒ SG Procedures によるグラフ作成のオーバービュー
- ⇒ V9.3から新たに追加されたSGPLOTプロシジャのステートメントを用いたグラフの作成
- ⇒ SGPLOTプロシジャによって、重ね合わせるできないステートメントの組み合わせ
- ⇒ V9.3から使用可能となったSGANNOオプションによるグラフのアレンジ方法

**注意：** どのグラフを用いるか、どのようなアレンジを行うかについては試験目的やがん腫によって異なる



# 主要参考文献

1. Delwiche LD, Slaughter SJ. Using PROC SGPLOT for Quick High-Quality Graphs. Proceedings of the SAS Global Forum. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2009. Available at <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings09/158-2009.pdf>.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: Revised RECIST Guideline (Version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45: 228-247.
3. Heath D. Secrets of the SG Procedures. Proceedings of the SAS Global Forum. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2009. Available at <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings09/324-2009.pdf>.
4. Heath D. Now You Can Annotate Your Statistical Graphics Procedure Graphs. Proceedings of the SAS Global Forum. Cary, NC: SAS Institute Inc., 2011. Available at <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings11/277-2011.pdf>.
5. Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al. Antitumor Activity and Safety of Tivozanib (AV-951) in a Phase II Randomized Discontinuation Trial in Patients With Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol 2012; 30(10): 1678–1685.
6. SAS Institute Inc. SAS/GRAPH(R) 9.2: Graph Template Language Reference, Second Edition. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc., 2010.
7. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. N Engl J Med 2012; 366(8): 707–714.
8. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II Study of Imatinib in Advanced Chordoma. J Clin Oncol 2012; 30(9): 914–920.
9. 魚住龍史, 浜田知久馬. SG (Statistical Graphics) Procedures によるKaplan-Meier プロットの作成. SASユーザー総会 論文集 2011, 185–199.
10. 特集 数字脳を鍛える. 週刊東洋経済 2012, 6月9日号.