

# 臨床試験におけるADaMを使った統計解析 の事例紹介

鈴木正人

MSD株式会社  
生物統計部

## Introduction of analysis examples using ADaM in clinical studies

Masato Suzuki

Biostatistics & Research Decision Sciences Dept  
MSD KK

## 要旨:

Analysis Data Model (ADaM) は自由度の高いモデルであるため、効率的にADaMとその定義書 (Define.xml) を作成することが解析プロセスの単純化やSASプログラムのマクロ化に重要である。  
実際の臨床試験におけるADaMを使った解析事例を紹介しながら、ADaM作成の留意点を解説する。

キーワード: ADaM, ADEFF, Traceability

## 発表内容(BDSデータのみ)

### □ 連続値データ

#### □ 降圧剤の二重盲検比較試験

LDA法を使った有効性解析の事例

cLDA法を使った有効性解析の事例

#### □ 抗アレ剤の2x2クロスオーバー比較試験

ANCOVAを使った有効性解析の事例

### □ イベントデータ

#### □ 抗がん剤の無作為化比較試験

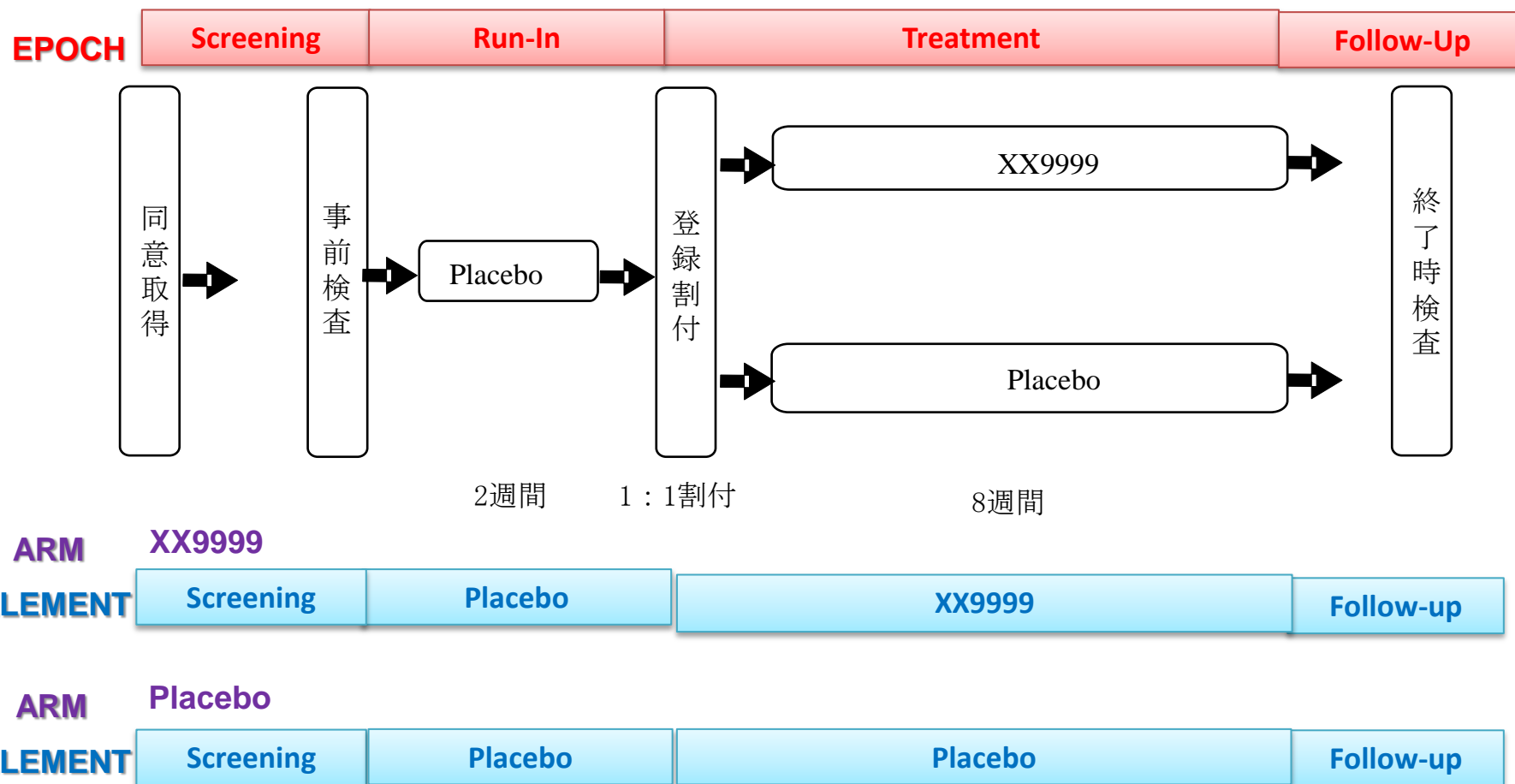
生存時間解析を使った有効性解析の事例

### □ 薬物動態と腫瘍縮小データ

#### □ 抗がん剤のPhase I 試験

腫瘍縮小とPKのプロットの事例

# 事例① 降圧剤の二重盲検比較試験

1  
降圧剤の二重盲検比較試験

## 有効性データ:ADEFF定義ファイルの抜粋

変数名	ラベル	コード/コメント	本来は英語ですが、発表用に日本語に翻訳した
SUBJID	症例番号	ADSL.SUBJIDと同じ	
TRTAN	実際の治療群 (数値)	実際の治療群コード: 1=Placebo, 2= XX9999	TRTPでもOKですが、今回はTRTAを使用する
TRTA	実際の治療群 (コード)	実際の治療群:Placebo, XX9999	
AVISIT	測定時期	測定時期:Baseline, Week2, Week4, Week8	
AVISITN	測定時期 (数値)	測定時期コード:0=Baseline, 1=Week2, 2=Week4, 3=Week8	
PARAM	測定項目	測定項目: 収縮期血圧, 拡張期血圧	
PARAMCD	測定項目 (コード)	測定項目コード: SYSBP=収縮期血圧, DIABP=拡張期血圧	
PARAMN	測定項目 (数値)	測定項目 (数値) :1=収縮期血圧, 2=拡張期血圧	
AVAL	測定値	導出するルールを記載する: Accessment window等の定義	
BASE	ベースライン値	ベースライン値: ABLFL=Yの時のAVAL.	
CHG	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量AVAL-BASE.	
PCHG	ベースラインからの変化率	ベースラインからの変化率 $100*(CHG/BASE)$ * ベースラインが0か欠測ではない時	
ABLFL	ベースラインフラグ	ベースラインかどうかを判定するフラグ: Y= ベースラインの値, null = ベースライン以外の値	
FASFL	FASのフラグ	FAS解析対象集団のフラグ: Y= FAS採用, N=FAS不採用	



## ADEFFデータのサンプル

AVISITNの持たせ方が重要: 0,2,4,8でも悪くはないが・・・使用する統計モデルを考慮して定義した方が良い

SUBJID	TRTA	TRTAN	PARAMCD	AVISIT	AVISITN	AVAL	BASE	CHG	ABLFL	FASFL
00001	Placebo	1	DIABP	Baseline	0	91	91		Y	Y
00001	Placebo	1	DIABP	Week2	1	78	91	-13		Y
00001	Placebo	1	DIABP	Week4	2	76	91	-15		Y
00001	Placebo	1	DIABP	Week8	3	75	91	-16		Y
00002	XX9999	2	DIABP	Baseline	0	100	100		Y	Y
00002	XX9999	2	DIABP	Week2	1	95	100	-5		Y
00002	XX9999	2	DIABP	Week4	2	85	100	-15		Y
00002	XX9999	2	DIABP	Week8	3	78	100	-22		Y

cLDA法で使う応答変数

LDA法で使う応答変数

# LDAの解析プログラム

```
data a; set adef; by subjid avisitn;  
    if fasfl='Y'; if paramcd='DIABP'; if chg>.;  
run;  
proc mixed data=a;  
    class subjid trtan avisitn ;  
    model chg = base avisitn trtan trtan*avisitn / residual s noint ddfm=kr;  
    repeated avisitn / subject=subjid type=un;  
    lsmeans trtan*avisitn / pdiff cl e alpha=0.05 om;  
run;
```

FAS集団の拡張期血圧の  
データを選択

応答変数はベースライン  
からの変化量

Kenward Rogerを指定  
Satterthwaiteと変わらないが、若干保守的



# cLDAの解析プログラム

```
data a; set adeff; by usubjid avisitn;  
    if fasfl='Y'; if paramcd='DIABP'; if aval>.;  
run;  
data a2; set a;
```

比較の対比を作成  
ここでAVISITN(0,1,2,3)を使う

```
array t{4} t0-t3; * avisitn indicator variables;  
array tt{4} tt0-tt3; * avisitn by treatment indicator variables;  
** define week times treatment indicator variables;  
do i = 1 to 4; t{i} = (avisitn=(i-1)); tt{i} = t{i}*(trtan=2); end; drop i;
```

```
run;
```

```
proc mixed data=a2;
```

応答変数はベースライン  
を含む測定値

```
class subjid avisitn; ** subjid is the patient id number **;  
model aval=avisitn tt1 tt2 tt3/ddfm=kr;  
repeated avisitn / subject=subj type=un;  
estimate 'T1 Diff (X-P)' tt1 1;  
estimate 'T2 Diff (X-P)' tt2 1;  
estimate 'T3 Diff (X-P)' tt3 1;
```

主要評価項目の  
8週時の群間差の推定

```
estimate 'T1 Placebo LSM' avisitn -1 1 0 0;  
estimate 'T2 Placebo LSM' avisitn -1 0 1 0;  
estimate 'T3 Placebo LSM' avisitn -1 0 0 1;  
estimate 'T1 XX9999 LSM' avisitn -1 1 0 0 tt1 1;  
estimate 'T2 XX9999 LSM' avisitn -1 0 1 0 tt2 1;  
estimate 'T3 XX9999 LSM' avisitn -1 0 0 1 tt3 1;
```

```
run;
```

# 主要評価項目 (拡張期血圧)の解析結果

## LDAによる解析結果

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Change from Baseline at Week 8		
				Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)
Placebo	150	99.8 ( 5.6)	95.8 (8.5)	-4.0 (6.8)	-3.6 (0.6)	(-4.8, -2.5)
XX9999	150	99.2 ( 5.4)	90.3 (9.1)	-8.9 (8.3)	-8.7 (0.6)	(-9.9, -7.6)
Pairwise Comparison				Difference in LS Means (95% CI)	p-Value	
XX9999 vs. Placebo				-5.1 (-6.8, -3.4)	<.001	

Large sampleならLDAとほとんど変わらない

## cLDAによる解析結果

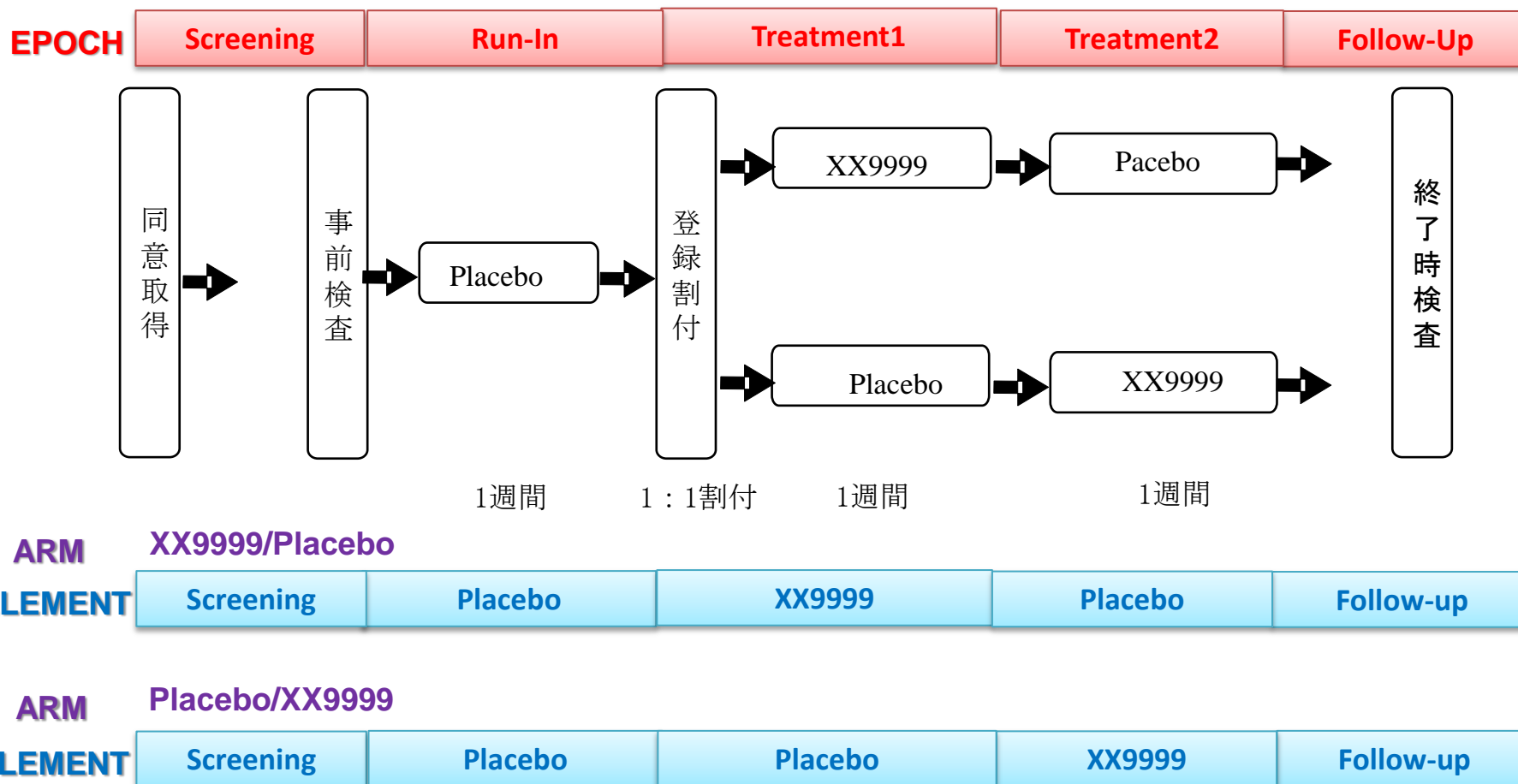
群間比較の結果

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Change from Baseline at Week 8		
				Mean (SD)	LS Mean (SE)	(95% CI)
Placebo	150	99.8 ( 5.6)	95.8 (8.5)	-4.0 (6.8)	-3.6 (0.6)	(-4.8, -2.5)
XX9999	150	99.2 ( 5.4)	90.3 (9.1)	-8.9 (8.3)	-8.8 (0.6)	(-10.0, -7.7)
Pairwise Comparison				Difference in LS Means (95% CI)	p-Value	
XX9999 vs. Placebo				-5.2(-6.9, -3.3)	<.001	

群間比較の結果

## 事例② 抗アレ剤の2x2クロスオーバー比較試験

## 抗アレ剤の2x2クロスオーバー比較試験



## 有効性データ:ADEFF定義ファイルの抜粋

変数名	ラベル	コード/コメント
SUBJID	症例番号	ADSL.SUBJIDと同じ
TRTAN	実際の治療群 (数値)	実際の治療群コード: 1= XX9999, 2=Placebo
TRTA	実際の治療群 (コード)	実際の治療群:Placebo, XX9999
AVISIT	測定時期	測定時期:Avisit 1, Avisit 2, Avisit 3, Avisit 4, Avisit 5, Avisit 6,
AVISITN	測定時期 (数値)	測定時期コード:1=Avisit 1, 2=Avisit 2, 3=Avisit 3, 4=Avisit 4, 5=Avisit 5, 6=Avisit 6,
PARAM	測定項目	測定項目:鼻症状合計スコア, 重み付鼻症状合計スコア,
PARAMCD	測定項目 (コード)	測定項目コード: TNSS=鼻症状合計スコア, WTNSS=重み付鼻症状合計スコア
PARAMN	測定項目 (数値)	測定項目 (数値):1=鼻症状合計スコア, 2=重み付鼻症状合計スコア
APERIOD	ピリオド (数値)	'0: "Screening, 1: "Period 1", 2: "Period 2"
TRTSEQA	順序	XX9999/Placebo, Placebo/XX9999 ADSL.TRSEQAと同じ
AVAL	測定値	<u>導出するルールを記載する:</u>
BASE	ベースライン値	ベースライン値: ABLFL=Yの時のAVAL. Only AVISIT=4 or 6. At other visit, this is null.
CHG	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量AVAL-BASE. Only AVISIT=4 or 6. At other visit, this is null.
ABLFL	ベースラインフラグ	ベースラインを判定するフラグ:Y=ベースラインの値, null = ベースライン以外の値 Only AVISIT=4 or 6. At other visit, this is null.
FASFL	FASのフラグ	FAS解析対象集団のフラグ: Y= FAS採用, N=FAS不採用

クロスオーバーなので、ピリオドと順序が入っている

## ADEFFデータのサンプル

スコアの日内の平均を取っているので  
DTYPEはAVERAGEを指定  
測定値は使わないので、ここでの表示は  
省略した

SUBJID	TRTSEQA	TRTA	PARAMCD	APERIOD	AVISITN	BASE	CHG	FASFL	DTYPE
00001	Placebo/XX9999	Placebo	TNSS	Period 1	4	0.0	1.0	Y	AVERAGE
00001	Placebo/XX9999	XX9999	TNSS	Period 2	6	0.0	1.5	Y	AVERAGE
00002	Placebo/XX9999	Placebo	TNSS	Period 1	4	0.0	2.0	Y	AVERAGE
00002	Placebo/XX9999	XX9999	TNSS	Period 2	6	1.0	1.8	Y	AVERAGE
00003	XX9999/Placebo	XX9999	TNSS	Period 1	4	0.0	0.5	Y	AVERAGE
00003	XX9999/Placebo	Placebo	TNSS	Period 2	6	2.0	0.8	Y	AVERAGE
00004	XX9999/Placebo	XX9999	TNSS	Period 1	4	0.0	0.6	Y	AVERAGE
00004	XX9999/Placebo	Placebo	TNSS	Period 2	6	0.0	1.6	Y	AVERAGE

クロスオーバーなのでTRTSEQAも使う

クロスオーバーなのでAVISITNでなく  
APERIODを使う



# ANCOVAの解析プログラム

```
data a; set adeff; by trtan subjid;  
    if fasfl='Y';if paramcd='TNSS'; if chg>.;  
run;  
proc mixed data=a;  
    class subjid trtseqa trta aperiod;  
    model chg = base trtseqa trta aperiod / residual s noint ddfm=kr;  
    lsmeans trta / pdiff cl e alpha=0.05;  
    random subjid;  
run;
```

FAS集団のTNSSのデータ  
を選択

標準的なクロスオーバーのモデル

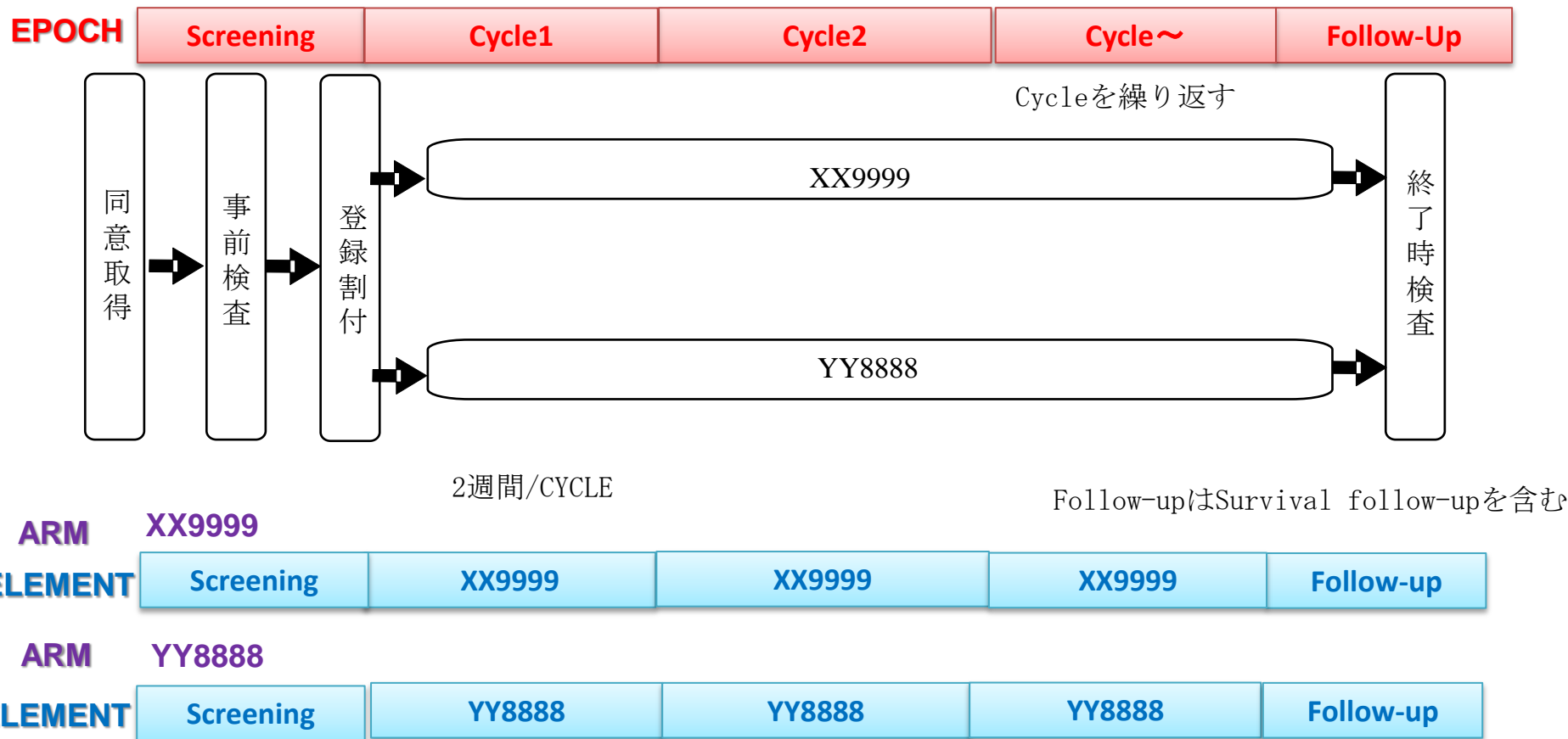
# 主要評価項目 (TNSS)の解析結果

## ANCOVAによる解析結果

Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Post Mean (SD)	Change from Baseline	
				Mean (SD)	LS Mean (95% CI)
Placebo	200	0.11 ( 0.40)	1.31 (1.10)	1.19(1.10)	1.19 (1.04, 1.32)
XX9999	199	0.10 ( 0.41)	1.32 (1.21)	1.22 (1.21)	1.21 (1.06, 1.35)
Pairwise Comparison				Difference in LS Means (95% CI)	p-Value
XX9999 vs. Placebo				-0.02 (-0.09, 0.07)	0.800

## 事例③ 抗がん剤の無作為化比較試験

## 抗がん剤の無作為化比較試験



## 有効性データ:ADPFS定義ファイルの抜粋

変数名	ラベル	コード/コメント
SUBJID	症例番号	ADSL.SUBJIDと同じ
TRTAN	実際の治療群 (数値)	実際の治療群コード: 1=YY8888, 2= XX9999
TRTA	実際の治療群	実際の治療群:YY8888, XX9999
AVISIT	測定時期	測定時期:Screening, Cycle1, Cycle2, Cycle3, ...
AVISITN	測定時期 (数値)	測定時期コード:100=Screening, 10=Cycle1, 20=Cycle2, 30=Cycle3, ...
PARAM	測定項目	測定項目: RECIST 1.1による無増悪期間, irRCによる無増悪期間
PARAMCD	測定項目 (コード)	測定項目コード: T2PFSREC , T2PFSIRC
PARAMN	測定項目 (数値)	測定項目 (数値) :1=T2PFSREC, 2=T2PFSIRC
AVAL	測定値	<u>導出するルールを記載する:</u>
EVNTDESC	イベントと打ち切りの定義	イベントと打ち切りの定義を記載する
CNSR	打ち切り (数値)	0 = event (PD or death), 1 = censor (no PD nor death)
ITTFL	ITTのフラグ	ITT対象集団のフラグ: Y= 採用, N=不採用

生存時間解析ではAVISITとAVISITNは使用しないが、作成はしておく。

イベントと打ち切りの定義を明確に記載しておくのが重要。

## ADPFSデータのサンプル

PFSは複数の種類があるので注意  
(RECIST 1.1とirRC)

オンコロジー領域では割り付けされた症例なのでFASでなくITT集団を選択

SUBJID	TRTA	TRTAN	PARAMCD	AVAL	EVNTDESC	CNSR	ITFL
00001	YY8888	1	T2PFSREC	285	CENSORED AT TIME OF LAST ASSESSMENT	1	Y
00002	YY8888	1	T2PFSREC	300	CENSORED AT TIME OF LAST ASSESSMENT	1	Y
00003	YY8888	1	T2PFSREC	249	CENSORED AT TIME OF LAST ASSESSMENT	1	Y
00004	YY8888	1	T2PFSREC	78	DOCUMENTED PROGRESSION	0	Y
00005	XX9999	2	T2PFSREC	97	DEATH	0	Y
00006	XX9999	2	T2PFSREC	235	CENSORED AT TIME OF LAST ASSESSMENT	1	Y
00007	XX9999	2	T2PFSREC	64	DOCUMENTED PROGRESSION	0	Y
00008	XX9999	2	T2PFSREC	228	CENSORED AT TIME OF LAST ASSESSMENT	1	Y

無増悪期間(日)

0:イベント発生  
1:打ち切り



# 主要評価項目 (無増悪期間)の解析結果

## Log-rankとCox回帰による解析結果

Treatment	N	Number of Event (%)	Peron-Month	Median PFS (Month) (95% CI)	PFS Rate At Month 6 in % (95% CI)	Treatment vs Control	
						Hazard Ratio (95% CI)	p-Value
YY8888	285	190 (64.4)	915.5	3.0 (3.0,3.1)	93.7 (8.6)	0.58 (0.46,0.72)	<.001
XX9999	285	159(55,4)	1340.9	5.6(3.5, 7.0)	88.2 (9.2)		

オンコロジー領域の標準マクロで出力

ハザード比の信頼区間はPhregで出力

検定結果はLifetestで出力

## 事例④ 抗がん剤のPhase I 試験

## 抗がん剤のPhase I 試験



## 腫瘍縮小データ:ADTL定義ファイルの抜粋

変数名	ラベル	コード/コメント
SUBJID	症例番号	ADSL.SUBJIDと同じ
TRTAN	実際の治療群 (数値)	実際の治療群コード: 1= XX9999
TRTA	実際の治療群	実際の治療群:XX9999
AVISIT	測定時期	測定時期:Screening, Cycle1, Cycle2, Cycle3, ...
AVISITN	測定時期 (数値)	測定時期コード:-100=Screening, 10=Cycle1, 20=Cycle2, 30=Cycle3, ...
PARAM	測定項目	測定項目: "Sum of Target Lesions in Longest Diameter", "Sum of Product of Diameter of Index Lesion"
PARAMCD	測定項目 (コード)	測定項目コード: INVSUMTL if PARAMN=1, INVSUMIX if PARAMN=2
PARAMN	測定項目 (数値)	測定項目 (数値) :1:"Sum of Target Lesions in Longest Diameters", 2:"Sum of Product of Diameter of Index Lesion"
AVAL	測定値	<u>導出するルールを記載する:</u>
CHG	ベースラインからの変化量	ベースラインからの変化量AVAL-BASE.
PCHG	ベースラインからの変化率	ベースラインからの変化率100*(CHG/BASE) *ベースラインが0や欠測でない時
ITTFL	ITTのフラグ	ITT対象集団のフラグ: Y= 採用, N=不採用

データの形はBDSなので、血圧の連続値データADEFFと変わらない

## ADTLデータのサンプル

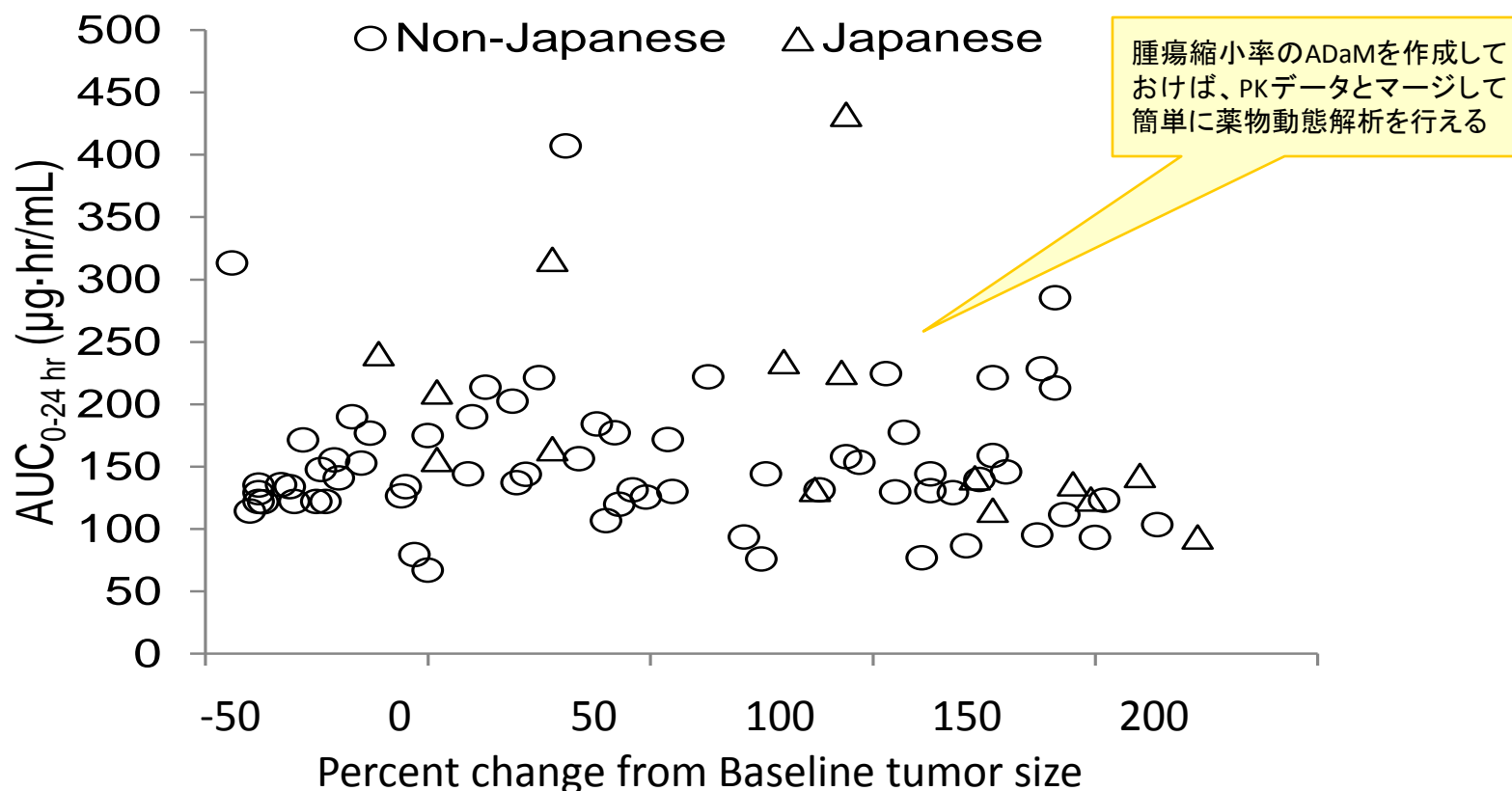
指標となる腫瘍の長  
径の積を今回は使う

腫瘍サイズの変化率  
を使う

SUBJID	TRTA	TRTAN	PARAMCD	AVISIT	AVISITN	AVAL	BASE	PCHG	ABLFL
00001	XX9999	1	IINVSUMIX	Screening	-100	2534	2534	0.0	Y
00001	XX9999	1	IINVSUMIX	Cycle11	110	403	2534	-84.1	
00001	XX9999	1	IINVSUMIX	Cycle14	140	460	2534	-81.8	
00001	XX9999	1	IINVSUMIX	Cycle17	170	654	2534	-74.2	
00002	XX9999	1	IINVSUMIX	Screening	-100	2349	2349	0.0	Y
00002	XX9999	1	IINVSUMIX	Cycle3	30	3029	2349	28.9	
00002	XX9999	1	IINVSUMIX	Cycle6	60	2663	2349	13.4	
00002	XX9999	1	IINVSUMIX	Cycle9	90	2985	2349	27.1	

画像の測定時期は  
症例毎に違う

# Percent change in tumor size vs AUC





## ADaM作成の留意点

ADaMは自由度が高いため

- フラグ等 (ABLFL, ANLFL, DTYPE) で工夫すれば、ADaMデータセットの数を減らすことができる。
- TraceabilityとReviewer (PMDA, FDA, EMA等) の効率を考えると、可能な限り単純なデータ構造にしたほうがよい。



上手にADaMを作成すれば

- Proc xxxに入れるだけなのでTraceabilityとValidationが容易である。
- 治療領域毎に有効性解析のマクロ化も簡単にできる。

製薬企業の統計担当とプログラマーは、CROに依頼するときは、統計モデルだけでなく、最終出力物をイメージしてADaMの定義書または仕様書をレビューしましょう。

おまかせ・丸投げはNG！

ご静聴ありがとうございました

## cLDA法の対比

subjid	trt	avisitn	aval	t0	t1	t2	t3	tt0	tt1	tt2	tt3
11	1	0	150	1	0	0	0	0	0	0	0
11	1	1	149	0	1	0	0	0	0	0	0
11	1	2	148	0	0	1	0	0	0	0	0
11	1	3	147	0	0	0	1	0	0	0	0
12	2	0	160	1	0	0	0	1	0	0	0
12	2	1	150	0	1	0	0	0	1	0	0
12	2	2	140	0	0	1	0	0	0	1	0
12	2	3	130	0	0	0	1	0	0	0	1