

# ある実務担当者が考えるADaM開発 アプローチと標準の紹介

○坂上 拓

(株式会社 中外臨床研究センター バイオメトリクス部  
データサイエンスグループ)

Introduce ADaM development  
approach and standards considered by  
a certain person responsible for ADaM  
development.

Taku Sakaue

Chugai Clinical Research Center Co., Ltd.  
Biometrics Dept. Data Science Group

## Disclaimer

- 本発表内容は演者の個人的な見解であり、所属する組織の方針を代表するものではありません。

## 要旨：

ある実務担当者の考えるADaMの開発アプローチや、標準として検討しているADaMの一例を紹介する。

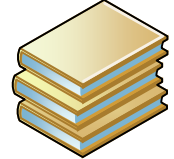
キーワード：ADaM, 開発アプローチ, 標準

# Agenda

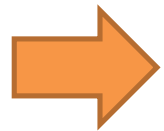
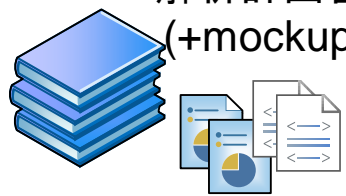
- ADaM開発アプローチ
  - 試験デザイン
  - 解析要件
  - 出力レイアウト
- ADaMの標準を管理する上で考慮する点

# ADaM開発アプローチ

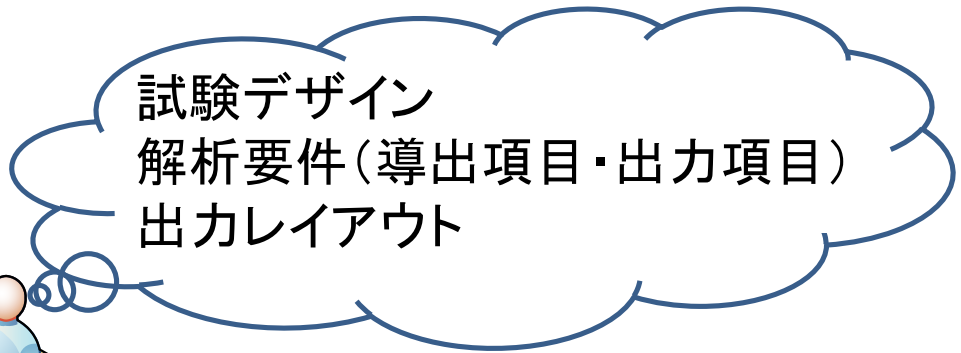
治験実施計画書



解析計画書  
(+mockup)



プログラマ



試験デザイン  
解析要件(導出項目・出力項目)  
出力レイアウト

追加変数

データ構造  
(ADSL, BDS, OCCDS,  
non-ADaM, ADaM Other)



データ構成  
(データセットの分割, 中間データ)

TAUG

# ADaM開発アプローチ

- 試験デザイン
  - 試験デザインによって、作成すべき変数が異なる



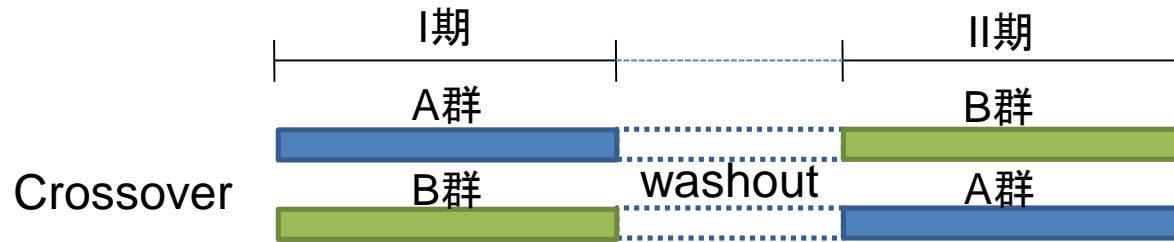
## ADSL

STUDYID	USUBJID	TRT01P	TRTSDT	TRTEDT
SAS2017	SAS2017-01-001	A	2017-08-03	2017-12-24
SAS2017	SAS2017-01-002	B	2017-08-03	2017-09-18
SAS2017	SAS2017-01-003	A	2017-08-03	2018-01-03

## BDS

STUDYID	USUBJID	PARAMCD	AVISIT	TRTP
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	SCREENING	A
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 1	A
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 2	A
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	ALB	SCREENING	B
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	ALB	DAY 1	B
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	ALB	DAY 2	B

# ADaM開発アプローチ



## ADSL

Row	STUDYID	USUBJID	TRT01P	TRT02P	TRTSDT	TRTEDT	TR01SDT	TR02SDT
1	SAS2017	SAS2017-01-001	A	B	2017-08-03	2017-09-16	2017-08-03	2017-09-13
2	SAS2017	SAS2017-01-002	B	A	2017-08-03	2017-09-14	2017-08-03	2017-09-13
3	SAS2017	SAS2017-01-003	A	B	2017-08-03	2017-08-03	2017-08-03	

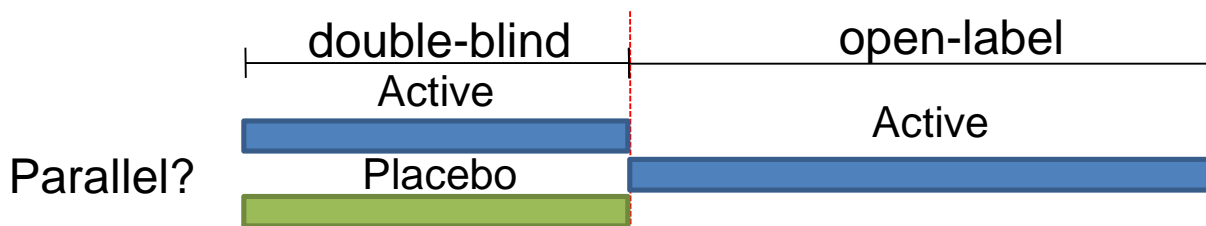
  

Row	TR01EDT	TR02EDT	AP01SDT	AP01EDT	AP02SDT	AP02EDT	EOT01STT	EOT02STT
1	2017-08-06	2017-09-16	2017-08-03	2017-08-20	2017-09-13	2017-09-18	COMPLETED	COMPLETED
2	2017-08-06	2017-09-14	2017-08-03	2017-08-20	2017-09-13	2017-09-18	COMPLETED	DISCONTINUED
3	2017-08-06		2017-08-03	2017-08-20			DISCONTINUED	

## BDS

STUDYID	USUBJID	PARAMCD	AVISIT	TRTP	APERIOD
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	SCREENING	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 1	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 2	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 3	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 4	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 42	B	2
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 43	B	2
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 44	B	2

# ADaM開発アプローチ



## ADSL

STUDYID	USUBJID	TRT01P	TRT01A	TRT02P	TRTSDT	TRTEDT
SAS2017	SAS2017-01-001	Active	Active	Active	2017-08-03	2017-12-24
SAS2017	SAS2017-01-002	Placebo	Placebo	Active	2017-08-03	2017-09-18
SAS2017	SAS2017-01-003	Placebo	Active	Active	2017-08-03	2018-01-03

## BDS

STUDYID	USUBJID	PARAMCD	AVISIT	TRTP	APERIOD
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	SCREENING	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 1	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 2	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 3	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 2	A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 42	B	2
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 43	B	2
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 44	B	2

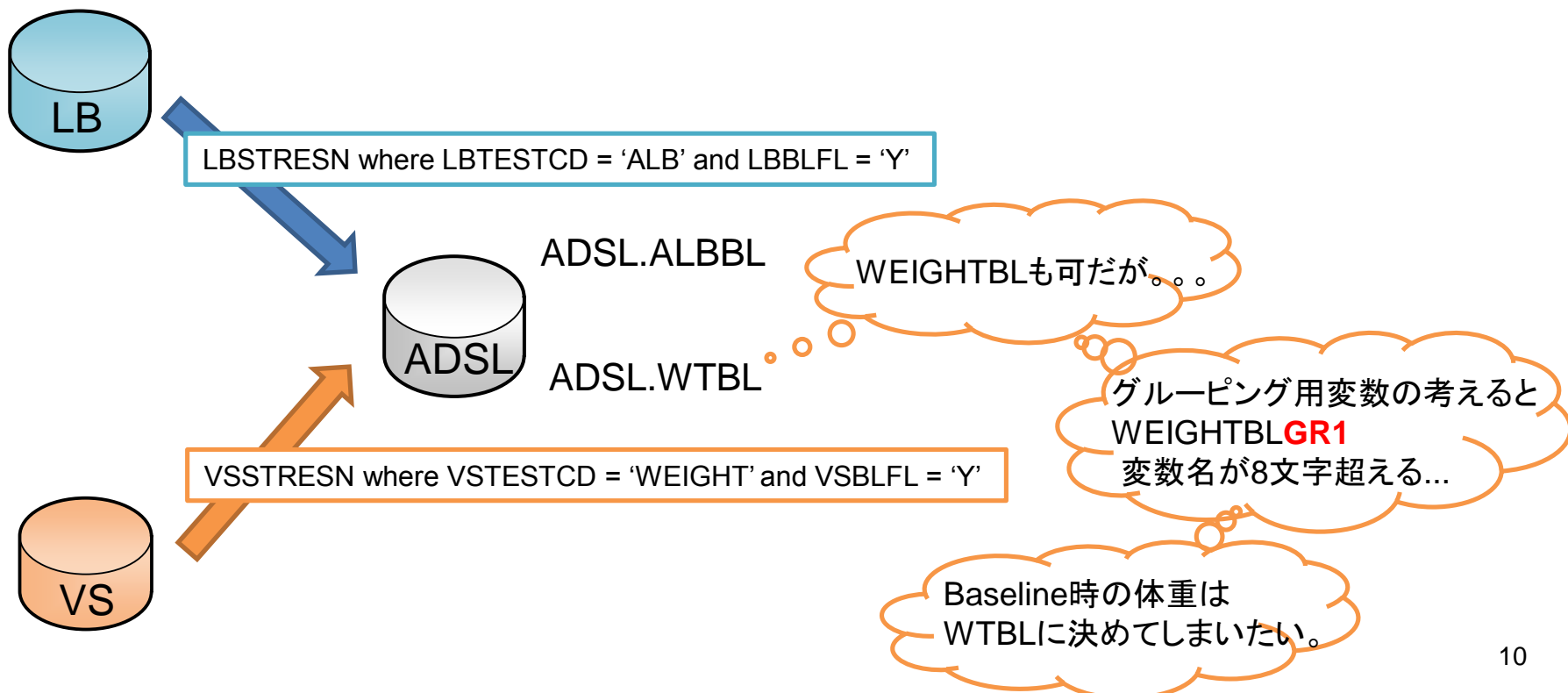


# ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - 解析要件に応じて作成するADaMの構成や、開発工程が異なる
    - Example 1
      - ベースライン値や有効性評価時点での測定結果をADSLする場合
        - » SDTMで格納されている時点をそのまま採用するか、時点を再割当するかで、データの構成が変わる
    - Example 2
      - Study dayのanchor dateが2ポイント設定する場合

# ADaM開発アプローチ

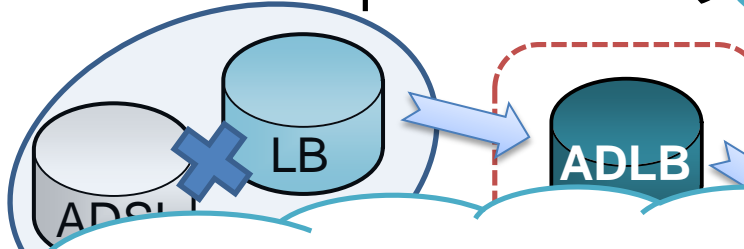
- 解析要件
  - Example 1. ベースライン特性 ~ 時点再割り当てをしない場合



# ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - Example 1. ベースラ

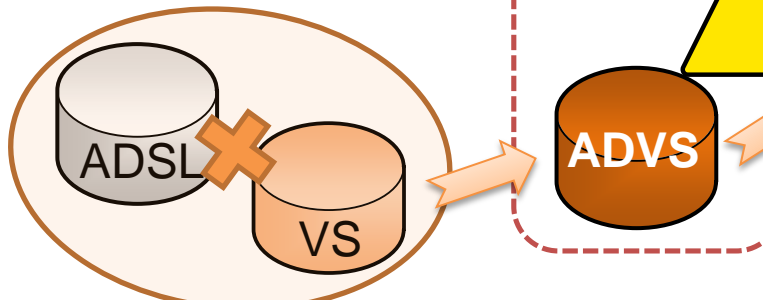
ADLBやADVSの時点再割当した中間テーブルを最初に作成してADSLにベースライン値や有効性評価時点の結果を格納した後、再度、ADLBとADVSを作成するのは非効率



ADSL由来の採否フラグ、共変量、他のパラメータのベースライン値、投与群や日付情報は欲しい。

PARAMCD = 'ALB' and ABBLFL = 'Y'

ADSL.ALBBL  
ADSL.WTBL



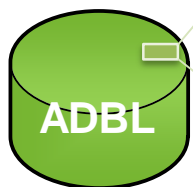
PARAMCD = 'WEIGHT' and ABLFL = 'Y'

# ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - Example

をする場合

各検査項目のベースライン  
情報を集約したデータ



AVAL  
AVAL

Variable	Parameter Identifier	Method
USUBJID	*ALL*	DM.USUBJID
AVISIT	*ALL*	Assign to 'BASELINE'.
AVAL	ABL BILI AST ALP	Set to LBSTRESN where LBTESTCD = '<Parameter Identifier>' as the last value on or before first treatment date.
AVAL	WEIGHT DBP SBP	Set to VSSTRESN where VSTESTCD = '<Parameter Identifier>' as the last value on or before first treatment date.
AVAL	MMSE	Set to QSSTRESN where QSTESTCD = 'MMSE' as the last value on or before first treatment date.
AVAL	QTCF	Set to EGSTRESN where EGTESTCD = 'QTCF' as the last value on or before first treatment date.
SRCDOM	ABL BILI AST ALP	Assign to 'LB'.
SRCDOM	WEIGHT DBP SBP	Assign to 'VS'.
SRCDOM	MMSE	Assign to 'QS'.
SRCDOM	QTCF	Assign to 'EG'.
SRCVAR	ABL BILI AST ALP	Assign to 'LBSTRESN'.
SRCVAR	WEIGHT DBP SBP	Assign to 'VSSTRESN'.
SRCVAR	MMSE	Assign to 'QSSTRESN'.
SRCVAR	QTCF	Assign to 'EGSTRESN'.

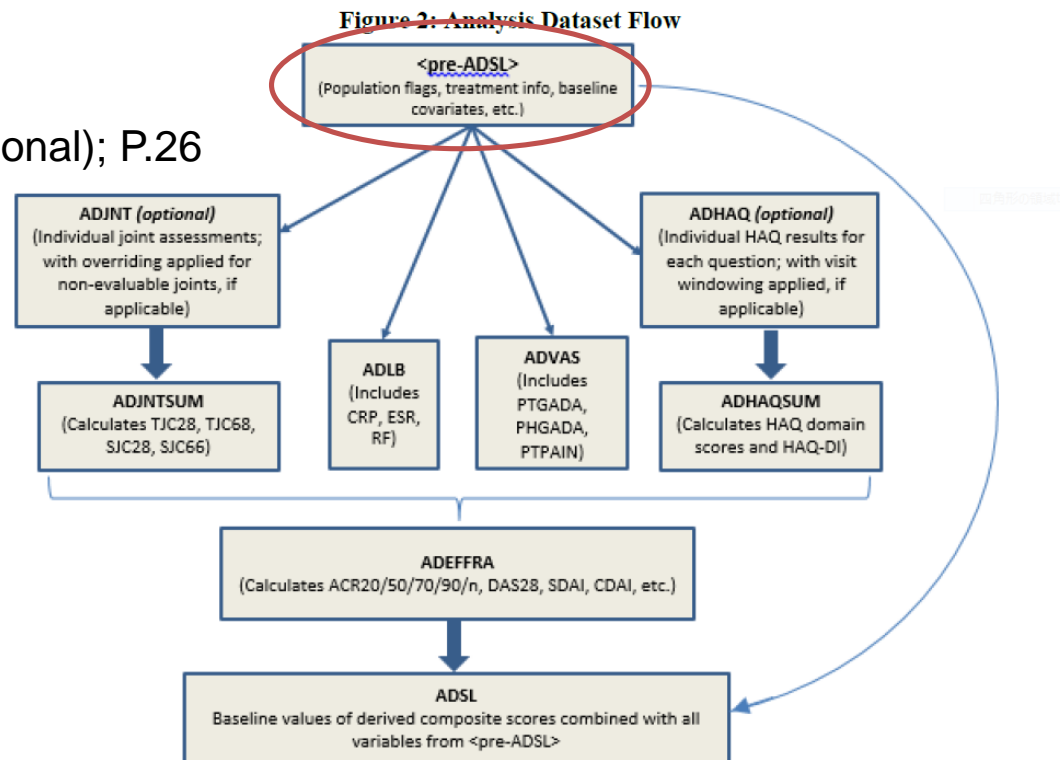
	SRCVAR	SRCSEQ
	LBSTRESN	8
	LBSTRESN	6
	LBSTRESN	13
	LBSTRESN	14
	VSSTRESN	6
	VSSTRESN	1
	VSSTRESN	2
	QSSTRESN	23
	QSSTRESN	8

# ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - Example 1. ベースライン特性 ~ 時点再割り当てをする場合

TAUGの活用

TAUG-RA ver. 1.0 (provisional); P.26



## ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - ADSLに限りなく追加される日付情報

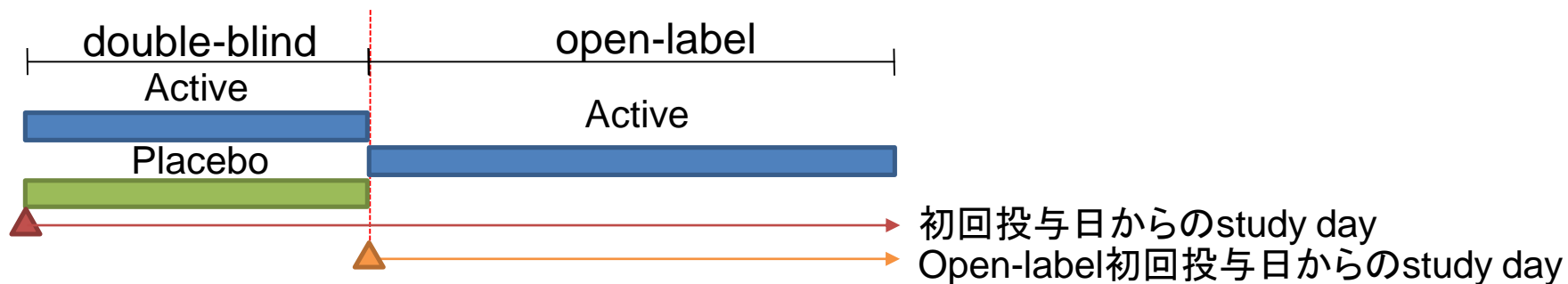
ADDATES (ADaM Other) TAUG PrCa ver. 1.0 (provisional); P.97

*addates.xpt*

Row	STUDYID	USUBJID	ASEQ	ADT	ADTDESC	ADTDESCD	ADY
1	ABC-123	ABC-123-001	1	03MAR2014	Date of Randomization	RANDDT	1
2	ABC-123	ABC-123-001	2	15OCT2014	Change in Anti-Cancer Therapy	RXCHGDT	227
3	ABC-123	ABC-123-001	3	15SEP2014	Date of Last Tumor Assessment with No PD	LNOPDDT	197
4	ABC-123	ABC-123-001	4	03DEC2014	Date Last Known Alive	LSTALVDT	276
5	ABC-123	ABC-123-001	5	01NOV2014	Date of Analysis Cut-off	CUTOFFDT	244
6	ABC-123	ABC-123-002	1	16MAY2014	Date of Randomization	RANDDT	1
7	ABC-123	ABC-123-002	2	08JUL2014	Date of Last Tumor Assessment with No PD	LNOPDDT	49
8	ABC-123	ABC-123-002	3	03AUG2014	Date of Tumor Assessment with PD	PDDT	85
9	ABC-123	ABC-123-002	4	01NOV2014	Date of Analysis Cut-off	CUTOFFDT	87
10	ABC-123	ABC-123-003	1	16APR2014	Date of Randomization	RANDDT	1
11	ABC-123	ABC-123-003	2	08SEP2014	Date of Last Tumor Assessment with No PD	LNOPDDT	146
12	ABC-123	ABC-123-003	3	08DEC2014	Date of Missing Tumor Assessment	MISEXDT	237
13	ABC-123	ABC-123-003	4	01DEC2014	Date of Toxicity Leading to Discontinuation	TOXICDT	230
14	ABC-123	ABC-123-003	5	09DEC2014	End of Study Date	EOSDT	238
15	ABC-123	ABC-123-003	6	10DEC2015	Date Lost to Follow-Up	LOSTFUDT	604
16	ABC-123	ABC-123-004	1	01JUN2014	Date of Randomization	RANDDT	1
17	ABC-123	ABC-123-004	2	09SEP2014	Date of Last Tumor Assessment with No PD	LNOPDDT	101
18	ABC-123	ABC-123-004	3	08NOV2014	Date of Death	DTHDT	161

## ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - Example 2. Study Dayのanchor dateを2ポイント指定する場合

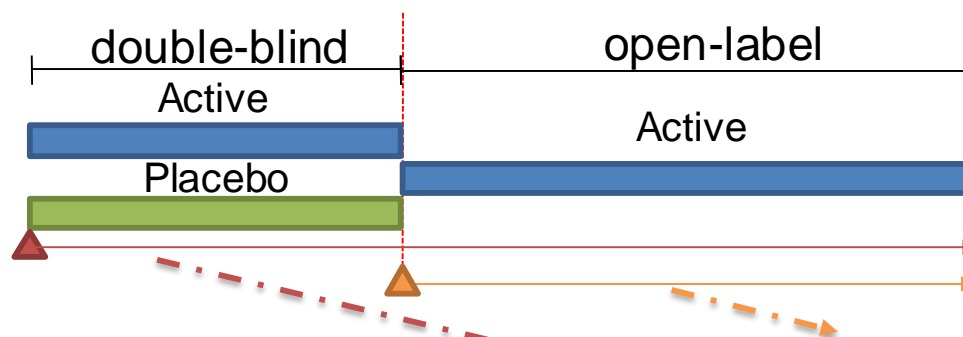


ADSL

STUDYID	USUBJID	TRT01P	TRT01A	TRT02P	TR01SDT	TR02SDT
SAS2017	SAS2017-01-001	Active	Active	Active	2017-08-03	2017-09-13
SAS2017	SAS2017-01-002	Placebo	Placebo	Active	2017-08-05	2017-09-15
SAS2017	SAS2017-01-003	Placebo	Active	Active	2017-08-14	2017-09-24

# ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - Example 2. Study Dayのanchor dateを2ポイント指定する場合



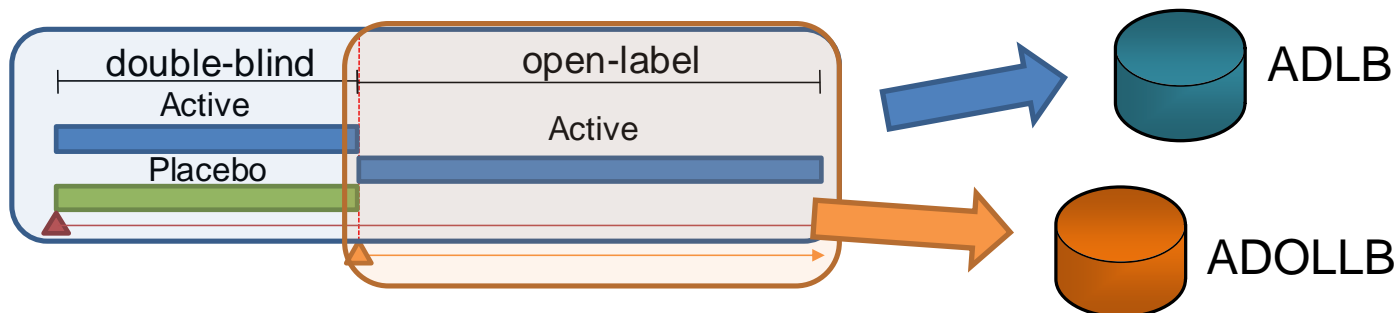
STUDYID	USUBJID	PARAMCD	AVISIT	ADY	AOPDY	TRTP	APERIOD
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	SCREENING	-2		A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 1	1		A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 2	2		A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 3	3		A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 4	4		A	1
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 42	42	1	B	2
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 43	43	2	B	2
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	DAY 44	44	3	B	2



# ADaM開発アプローチ

- 解析要件
  - Example 2. Study Dayのanchor dateを2ポイント指定する場合
    - Change from Baseline

STUDYID	USUBJID	PARAMCD	LBSEQ	AVISIT	AVAL	ADY	AOPDY	APERIOD	CHG	BASE	ABLFL	BASETYPE
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	1	SCREENING	4.6	-2		1		4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	2	DAY 1	4.7	1		1	0	4.7	Y	DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	3	DAY 2	5.2	2		1	0.5	4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	4	DAY 3	5.1	3		1	0.4	4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	5	DAY 4	5.0	4		1	0.3	4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	6	DAY 42	4.6	42	1	2	-0.1	4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	7	DAY 43	4.7	43	2	2	0	4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	8	DAY 44	4.8	44	3	2	0.1	4.7		DOUBLE-BLIND
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	6	DAY 42	4.6	42	1	2	0	4.6	Y	OPEN-LABLE
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	7	DAY 43	4.7	43	2	2	0.1	4.6		OPEN-LABLE
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	ALB	8	DAY 44	4.8	44	3	2	0.2	4.6		OPEN-LABLE



# ADaM開発アプローチ

- 出力レイアウト
  - 有害事象・副作用の集計

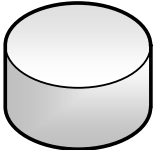
System Organ Class Preferred Term	Treatment A N = XX n (%)	Treatment B N = XX n (%)
Number of subjects reporting at least one TEAE	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<System Organ Class 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<System Organ Class 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<System Organ Class 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)

AOCCEF = 'Y'

AOCCEF = 'Y'

AOCCEF = 'Y'

AOCCEF = 'Y'



ADaE

有害事象集計

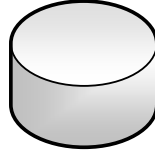
System Organ Class Preferred Term	Treatment A N = XX n (%)	Treatment B N = XX n (%)
Number of subjects reporting at least one ADR	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<System Organ Class 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<System Organ Class 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<System Organ Class 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)

AOCCEF = 'Y'

AOCCEF = 'Y'

AOCCEF = 'Y'

AOCCEF = 'Y'



ADaR

副作用集計

# ADaM開発アプローチ

- 出力レイアウト
  - 有害事象・副作用の集計

STUDYID	USUBJID	AEDECOD	ADBODSYS	Treatment A N = XX				Treatment B N = XX		
				AEREL	AOCCFL	AOCCSFL	AOCCPFL	AOCC11FL	AOCC12FL	AOCC13FL
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	VOMITING	GASTROINTESTINAL DISORDERS	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	PHARYNGITIS	INFECTIONS AND INFESTATIONS			Y	Y			
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Y		Y	Y		Y	Y
SAS2017-01-001	SAS2017-01-001	CONSTIPATION	NERVOUS SYSTEM DISORDERS			AE	Y		ADR	
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	HERPES	INFECTIONS AND INFESTATIONS			Y	Y			
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	HYPOTENSION	VASCULAR DISORDERS			Y	Y			
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
SAS2017-01-001	SAS2017-01-002	HEADACHE	NERVOUS SYSTEM DISORDERS							

<System Organ Class 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)

AOCC11FL

副作用

1: 被験者別, 2: SOC別, 3: PT別

<System Organ Class 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 1>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 2>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 3>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)
<Preferred Term 4>	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)	XX (XX.X)

## ADaM標準を管理する上で考慮する点

- 試験デザイン、解析要件、解析出力に応じてパターン化
  - 特に安全性解析
- 変数追加、レコード追加の方針を決めておく
- TAUGの活用
- Analysis flag (ANLzzFL, AOCCzzFL, etc.)に付与する番号と格納する値は固定しておく
- ADSLではSub-populationの抽出等不使用しないような変数は極力格納しない(格納する変数を極力少なくする)
- (解析帳票のレイアウトは、ADaMデータ構造を考慮する)

## Reference

- CDISC  
<https://www.cdisc.org>
- TAUG RA  
<https://www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas/rheumatoid-arthritis>
- TAUG PrCa  
<https://www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas/prostate-cancer>
- Common Misunderstandings about ADaM Implementation  
<https://www.pharmasug.org/proceedings/2012/DS/PharmaSUG-2012-DS16.pdf>
- 堀田真一, 宮浦千香子 (2015) 「ADaM 関連提出物の留意点(1)」申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ  
[http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/symposium/pdf/20150918/20150918\\_12.pdf](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/symposium/pdf/20150918/20150918_12.pdf)