

社内標準策定でのCDISC標準の利用

坂上 拓

株式会社 中外臨床研究センター
バイOMETRIX部 データサイエンスグループ

Standardization of statistical analysis
process based on CDISC standard

Taku Sakaue

Biometrics Dept. Data Science Group, Chugai Clinical Research Center., LTD

要旨：

標準を導入することの最大のメリットは、業務の効率化、アウトプットの品質の向上、また関係者間で同じ言葉も用いることによるコミュニケーションの向上などが考えられる。

承認申請時のCDISC標準に準拠した臨床電子データの提出義務化を控え、我々がCDISC標準を導入する際、承認申請対応という目的と共に、如何に標準を導入することで得られる恩恵を享受するかが、導入の大きなポイントとなる。

本発表では、当社でCDISC標準のADaMを導入と共に検討された業務プロセスを元に、我々の統計解析業務にADaMを導入することで想定される効果（効率面、品質面、コミュニケーション）と、その標準の維持・管理について紹介する。

キーワード：CDISC標準, ADaM, 統計解析業務プロセス

はじめに

- ADaMの特徴

CDISC標準の一つであるADaM (Analysis Result Model)は、臨床研究データの統計解析と、それに続く統計的な検討を行うためのデータモデル。

- － 問題点

作成されるデータセット数やそのデータ構造、作成される変数は、解析要件(仕様、解析帳票のレイアウト)によって多様に変化し、標準として扱いづらい。

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (1)

Parameters	Visit	Shift	Baseline					
			Group A N=xx			Group B N=xx		
			Low	Normal	High	Low	Normal	High
NEUTROPHILS	WEEK2	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	WEEK3	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)

臨床検査値のシフトテーブル (2)

Parameters	Shift	Group A N=xx	Group B N=xx
NEUTROPHILS	Low/Normal to High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	High/Normal to Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (1)

Parameters	Visit	Shift	Baseline					
			Group A N=xx			Group B N=xx		
			Low	Normal	High	Low	Normal	High
NEUTROPHILS	WEEK2	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	WEEK3	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)

ADLB

Baseline時点の施設基準値
からの逸脱判定結果

各時点の施設基準値
からの逸脱判定結果

USUBJID	TRTA	PRAMCD	PARAM	ABLFL	AVISIT	BNRIND	LBNRIND
TEST-01	Group A	NEUT	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	NORMAL	NORMAL
TEST-01	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK2	NORMAL	LOW
TEST-01	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK3	NORMAL	NORMAL
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	NORMAL	NORMAL
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK2	NORMAL	LOW
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK3	NORMAL	NORMAL
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK4	NORMAL	HIGH

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (1)

USUBJID	TRTA	PRAMCD	PARAM	ABLFL	AVISIT	BNRIND	LBNRIND
TEST-01	Group A	NEUT	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	NORMAL	NORMAL
TEST-01	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK2	NORMAL	LOW
TEST-01	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK3	NORMAL	NORMAL
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	NORMAL	NORMAL
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK2	NORMAL	LOW
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK3	NORMAL	NORMAL
TEST-02	Group A	NEUT	NEUTROPHILS		WEEK4	NORMAL	HIGH

			Baseline								
			Group A N=xx			Group B N=xx					
PARAM	Visit	Shift	Low	Normal	High	Low	Normal	High	BNRIND		
NEUTROPHILS	WEEK2	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)			
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)			
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)			
	WEEK3	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)			
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)			
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)			

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (1)

		Baseline								
PARAM	Visit	Shift	Group A N=xx			Group B N=xx			BNRIND	
			Low	Normal	High	Low	Normal	High	Low	High
NEUTROPHILS	WEEK2	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	WEEK3	Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		Normal	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
		High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)

クロス集計
(BNRIND X LBNRIND)
by PARAM and AVISIT



転置
by PARAM and AVISIT



Reporting

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (2)

Parameters	Shift	Group A N=xx	Group B N=xx
NEUTROPHILS	Low/Normal to High	XXX (xxx.x)	
	High/Normal to Low	XXX (xxx.x)	

関心のある変動(N/L ⇒ H, N/H ⇒ L)が発生した場合のみ、値を格納

USUBJID	TRTA	PARAM	ABLFL	AVISIT	VAL	UNIT	ND	DTYPE	SHIFT1		
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	4.2	1	1				
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		WEEK2	1.7	1	1				
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		WEEK3	2.3	4.2	-1.9	NORMAL	NORMAL		
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MINIMUM	1.7	4.2	-2.5	NORMAL	LOW	MINIMUM	High/Normal to Low
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MAXIMUM	2.3	4.2	-1.9	NORMAL	NORMAL	MAXIMUM	
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	7.5	7.5	0	NORMAL	NORMAL		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		WEEK2					SH		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		WEEK3					SH		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		WEEK4					W		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MINIMUM	1.7	7.5	-5.8	NORMAL	LOW	MINIMUM	High/Normal to Low
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MAXIMUM	9.1	7.5	1.6	NORMAL	HIGH	MAXIMUM	Low/Normal to High

当該被験者のpost-baseline
測定結果の最小値を設定

当該被験者のpost-baseline
測定結果の最大値を設定

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (2)

USUBJID	TRTA	PARAM	ABLFL	AVISIT	AVAL	BASE	CHG	BNRIND	LBNRIND	DTYPE	SHIFT1
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	4.2	4.2	0	NORMAL	NORMAL		
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		WEEK2	1.7	4.2	-2.5	NORMAL	LOW		
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		WEEK3	2.3	4.2	-1.9	NORMAL	NORMAL		
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MINIMUM	1.7	4.2	-2.5	NORMAL	LOW	MINIMUM	High/Normal to Low
TEST-01	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MAXIMUM	2.3	4.2	-1.9	NORMAL	NORMAL	MAXIMUM	
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS	Y	WEEK1	7.5	7.5	0	NORMAL	NORMAL		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		WEEK2	8.2	7.5	0.7	NORMAL	HIGH		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		WEEK3	9.1	7.5	1.6	NORMAL	HIGH		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		WEEK4	1.7	7.5	-5.8	NORMAL	LOW		
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MINIMUM	1.7	7.5	-5.8	NORMAL	LOW	MINIMUM	High/Normal to Low
TEST-02	Group A	NEUTROPHILS		POST-BASELINE MAXIMUM	9.1	7.5	1.6	NORMAL	HIGH	MAXIMUM	Low/Normal to High

PARAM

Parameters

NEUTROPHILS

Shift

 Low/Normal to High
 High/Normal to Low

SHIFT1

LYMPHOCYTES

 Low/Normal to High
 High/Normal to Low

 Group A
 N=xx

XXX (xxx.x)

XXX (xxx.x)

 Group B
 N=xx

XXX (xxx.x)

XXX (xxx.x)

XXX (xxx.x)

XXX (xxx.x)

XXX (xxx.x)

XXX (xxx.x)

解析要件とADaM・データ処理の関係

臨床検査値のシフトテーブル (2)

PARAM Parameters	Shift	Group A	Group B
		N=xx	N=xx
NEUTROPHILS	Low/Normal to High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	High/Normal to Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
LYMPHOCYTES	Low/Normal to High	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	High/Normal to Low	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)

SHIFT1の各カテゴリ
頻度集計
by PARAM



Reporting

他の頻度集計と同じルーティンで処理もできる

Parameters	Result	Group A	Group B
		N=xx	N=xx
PROTEIN URIA	-	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	+ -	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	+	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	2+	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	3+	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)
	4+	XXX (xxx.x)	XXX (xxx.x)

解析要件とADaM・データ処理の関係

解析要件によってADaMやデータ処理は多様に変化する



解析要件をある程度固定できれば、
ADaMやデータ処理も固定できる部分が多い

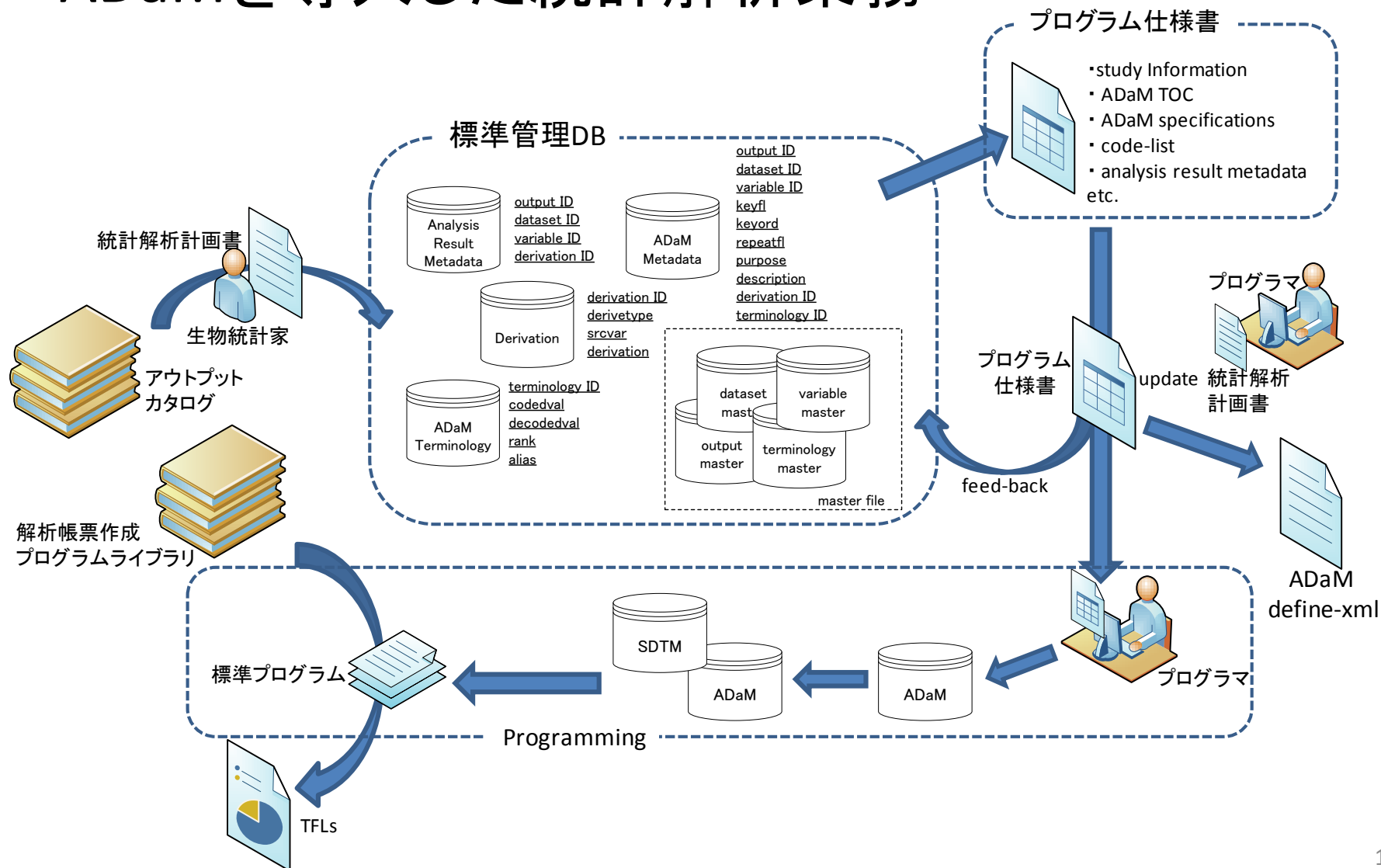


ADaMを標準として活用しやすくなる



業務効率・品質向上への期待

ADaMを導入した統計解析業務

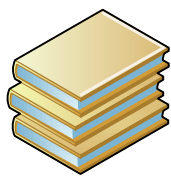


ADaMを導入した統計解析業務

- アウトプットカタログ

- どの試験でも概ね作成されるような解析帳票の解析要件を固定してカタログ化したもの

- レイアウト名とそのレイアウトが対になるように管理されていることが望ましい



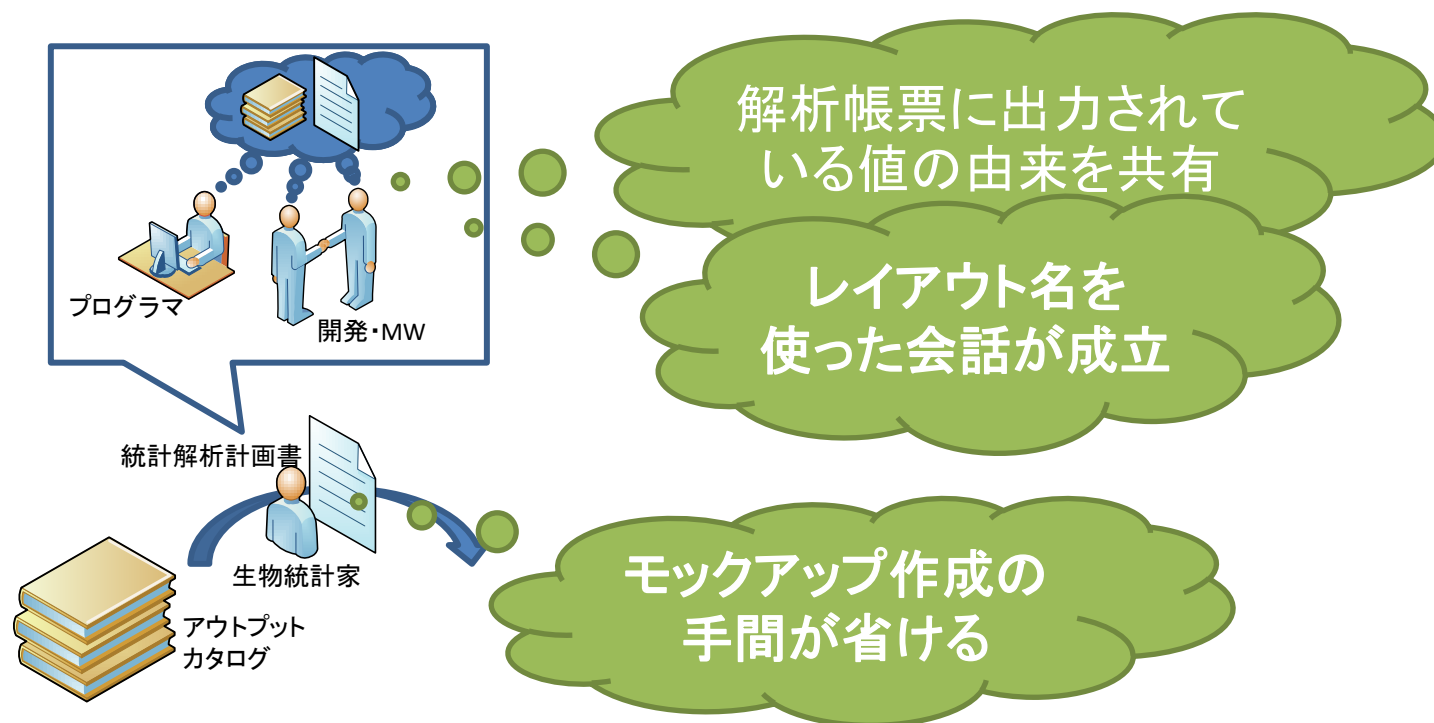
アウトプット
カタログ

ID	Title		
01	Listing of Treatment Withdrawals		
02	Patients Withdrawn by Any Reason		
03	Disposition of Patients		
04	Listing of Patients Excluded	System Organ Class	Group A
05	Analysis Populations	Preferred Term	Group B
06	Protocol Deviations by CRTN	n (%)	n (%)
07	Patient Allocation by CRTN	Subjects with Any TEAEs	XX (XXX.X)
08	Listing of Demographic Data		XX (XXX.X)
09	Summary of Demographic Data	CARDIAC DISORDERS	XX (XXX.X)
71	Adverse Events	SINUS BRADYCARDIA	XX (XXX.X)
72	Related Adverse Events	MYOCARDIAL INFARCTION	XX (XXX.X)
73	Adverse Events by Intensity	ATRIAL FIBRILLATION	XX (XXX.X)
74	Related Adverse Events by Intensity		
75	Serious Adverse Events	EXTRASYSTOLES	XX (XXX.X)
		VENTRICULAR EXTRASYSTOLES	XX (XXX.X)

ADaMを導入した統計解析業務

- アウトプットカタログ

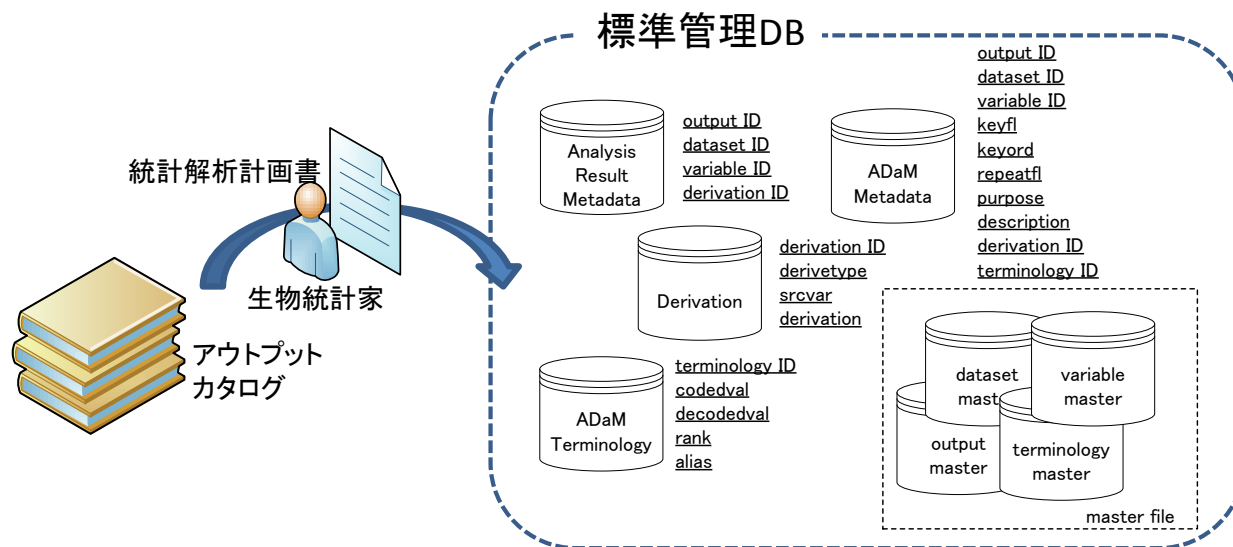
- アウトプットカタログで定義したものから、解析に必要な帳票を選択して統計解析計画書を作成する。



ADaMを導入した統計解析業務

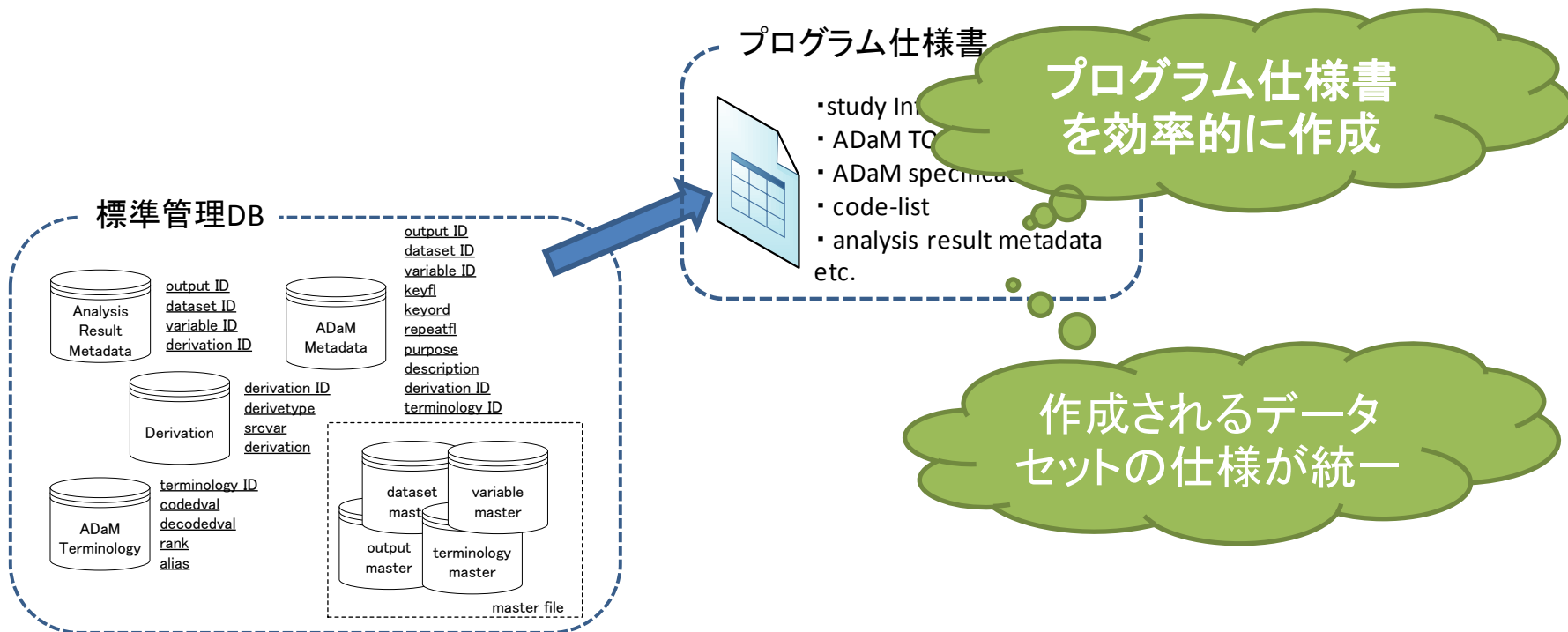
- 標準管理DB

- アウトプットカタログにある解析帳票を実現するために必要な、ADaMのデータセットとそのメタデータ(変数属性や導出ルール、ターミノロジー等)、解析帳票のプログラム仕様を管理したもの。



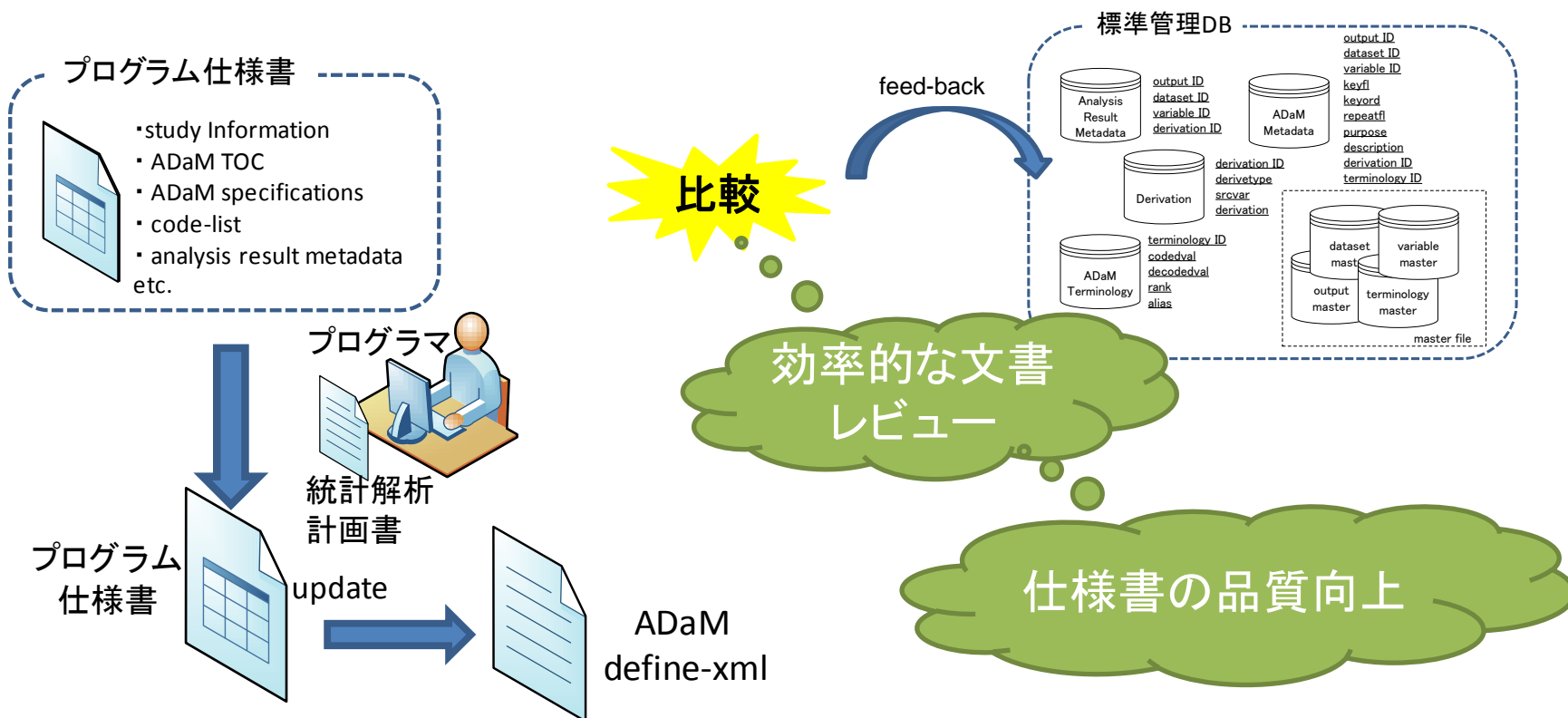
ADaMを導入した統計解析業務

- プログラム仕様書とdefine.xml
 - 統計解析計画書で計画されたレイアウト名を元に、標準管理DBから自動的に生成する



ADaMを導入した統計解析業務

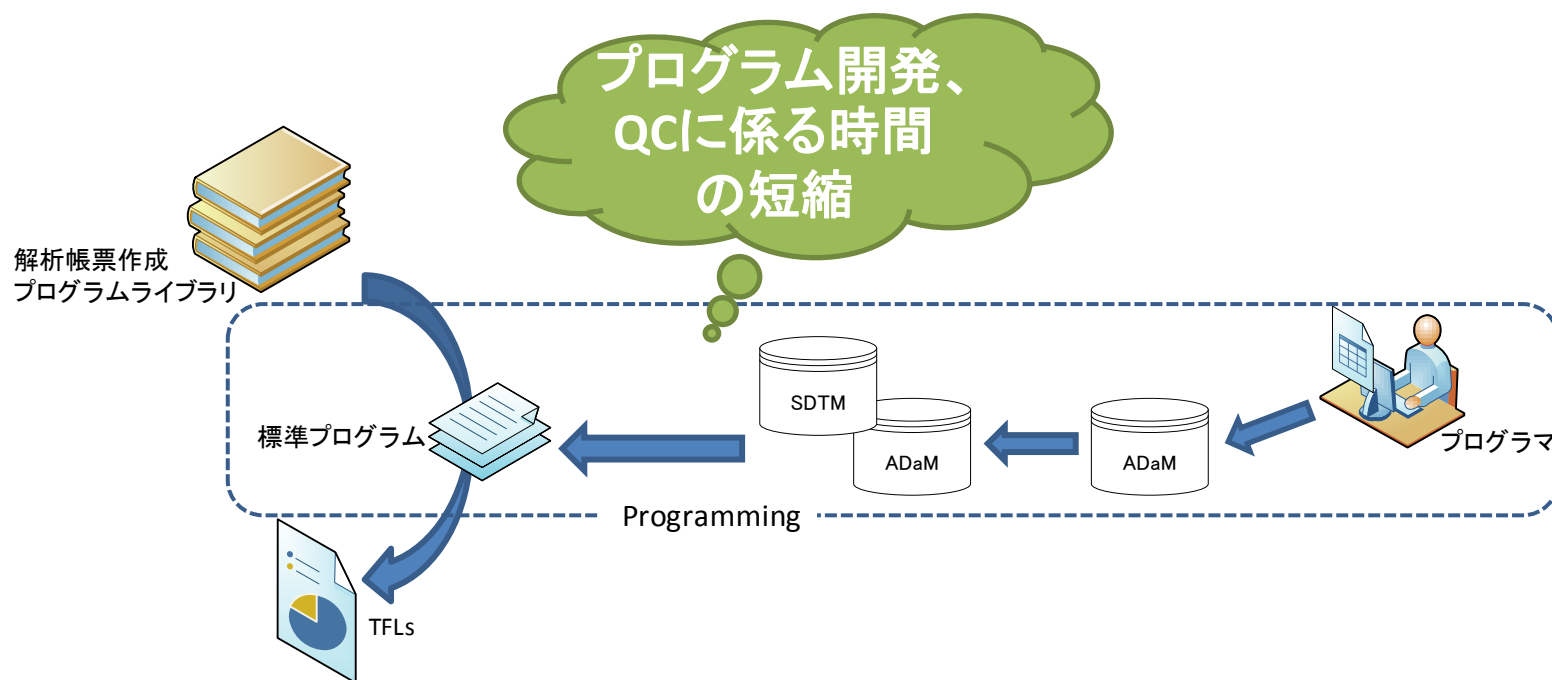
- プログラム仕様書とdefine.xml
 - DBから作成されたプログラム仕様書では、統計解析計画書の解析要件を満たさないため、プログラム仕様書を更新する。



ADaMを導入した統計解析業務

- プログラミングと品質保証

- 解析帳票は、アウトプットカタログと標準DBを元に作成する解析帳票作成プログラムライブラリにあるものを用いて作成する。



まとめ

- ADaMを標準として活用するには、まず導入する標準を元にプロセスを再構築し、標準を維持・管理していくための仕組みが必要と考える。

