

4 CJUG (CDISC 日本グループ) の活動と今後 2) ADaM (Analysis Data Model)

CJUG ADaM リーダー (第一三共株式会社)

浅見由美子

はじめに

CDISC Analysis Data Model (ADaM) とは、医薬品の規制当局への承認申請に用いる標準統計解析データの形式のことである^{1,2)}。一般的な例として、Electric Data Capture (EDC) など収集された臨床試験データから、申請臨床試験データモデル Study Data Tabulation Model (SDTM) を経て、ADaM データセットが作成される。そして ADaM データセットを用いて統計解析結果が生成される (図1)。Analysis Data Model version 2.1 (以下、ADaM ガイダンス)¹⁾によると、ADaM には承認申請という目的だけでなく、以下のようなメリットがある。

- ・臨床試験データのトランスファー：ベンダー (中央測定機関、CRO など)、共同開発パートナー、スポンサー間の臨床試験データの相互利用が可能になる。
- ・解析プログラムの再利用：解析プログラムのマクロ化、アプリケーション化がしやすくなる。
- ・ソースデータから解析までのトレサビリティ：収集された臨床試験データから解析結果までの流れを追跡することができる。

CJUG ADaM グループには、主に医薬品に関わる統計解析担当者や、解析プログラミング担当者が多く所属しており (2013 年 2 月現在、約 30 名)、日本における ADaM の普及を目的のひとつとして活動をしている。

本稿では、ADaM の概略、日本における ADaM の

状況・問題、ならびに CJUG ADaM の活動について述べる。

1 ADaM の概略

1) ADaM とは

臨床試験で収集されたデータから統計解析帳票を作成する一般的なプロセスにおいて、ソースデータに存在しないが統計解析に必要な変数やレコード (例：臨床検査値のベースラインからの変化量や臨床評価スコアの合計値など) を作成し、他の統計解析に必要であるデータとともに解析データセットに格納する。そして、別途作成した統計解析帳票作成プログラムに、解析データセットを読み込んで統計解析帳票を生成する³⁾。このようなプロセスにおいて、解析データセットの形式が標準化されていない場合、解析データセットの形式に合わせて統計解析帳票作成プログラムも個別に作成する必要が出てくる。このことは、統計解析帳票作成のプログラミングに必要な時間やリソースを増大させるだけでなく、統計解析結果のバリデーションを煩雑にする可能性がある。

また、規制当局への承認申請資料である Common Technical Document (CTD) のための Summary of Integrated Safety (ISS) および Summary of Integrated Efficacy (ISE) 解析⁴⁾を実施する際に、臨床データパッケージに含まれる臨床試験データの併合が必要となる。臨床データパッケージ内に含まれる各臨

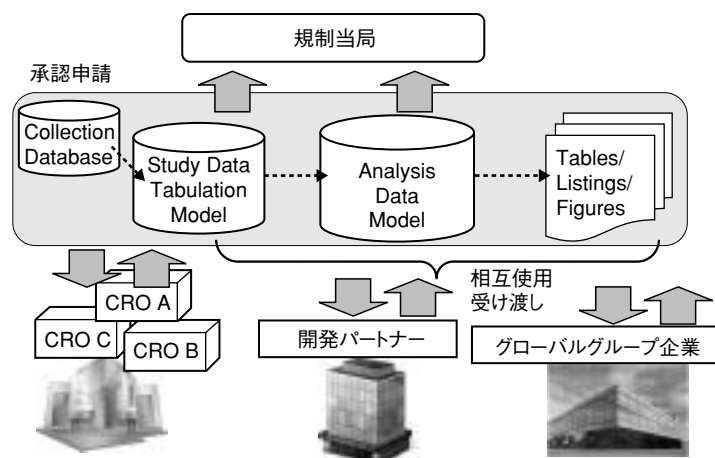


図 1 CDISC データセットを用いた統計解析フローの例
(Asami Y, Currie A. CDISC Interchange Japan, 2012)

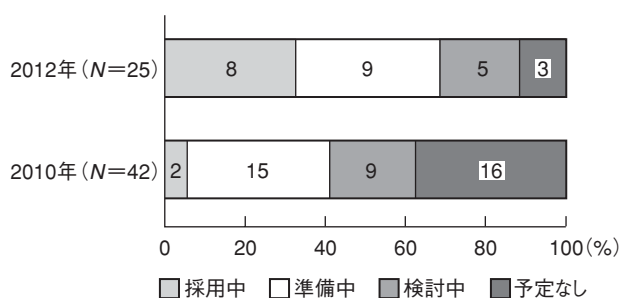


図 2 ADaM 実装に関する現状：日本の製薬企業、CRO、アカデミアにおける CDISC ADaM に関するアンケート（2010 年と 2012 年の 2 回実施）

(Tsutsumi Y, et al. CDISC Interchange Japan, 2012 より一部改変)

床試験データは収集された時代が異なることも多く、標準化をしていない場合、解析データセットの構造や変数が試験間で異なることがある。複数の企業・組織での共同開発の場合は、実施したスポンサーが異なる臨床試験の解析データセットの併合が必要な場合もある。これらの理由により、データ併合の前に、試験間でデータセット構造や変数の整合性をとる作業が発生すると、データ併合は多くの時間やリソースを必要とする作業となる⁵⁾。

そこで、解析データセットの標準化が重要になる。FDA の推奨もあり、ADaM ガイダンス^{1,2)}に基づき標準化された解析データセット（ADaM データセット）を採用する会社・組織が急激に増加している。日本の製薬企業、CRO、アカデミアを対象に実施した CDISC 化に関するアンケート（図 2）から、日

本においても ADaM を採用する会社・組織が急激に増加していることがうかがい知れる。

なお、解析データセットの明瞭なやり取りのためには、データセットに関する情報が不可欠である。そのような情報（データ）は「メタデータ」とよばれる。ADaM ガイダンスには ADaM におけるメタデータの形式も定められている。以下に、ADaM データセットならびに ADaM メタデータの概要を示す。

2) ADaM データセット

ADaM データセットには、統計解析やレポートに使用される派生（加工）データや、統計解析やトレスビリティーに使用されるソースデータが含まれる。

ADaM データセットの構造としては、以下のものがある。

- Subject-Level Analysis Dataset (ADSL)：被験者レベル解析データセット

ADSL は 1 症例 1 レコードの構造（試験デザイン問わず）のデータセットであり、被験者に関する重要な情報が格納される。CDISC に基づく FDA 申請の場合、ADSL の提出は必須である。なお、データセット名は「ADSL」とする（データセット名を変更することはできない）。格納される情報としては、以下のようなものがある。

- 被験者 ID、試験 ID
- 被験者背景情報

- ・投与群の情報
- ・共変量 など

(詳細については、文献 1,2) を参照のこと)

・ Basic Data Structure (BDS) : 基本データ構造

BDS は、被験者、解析パラメータ、解析時点ごとに 1 もしくは複数レコードをもつデータセット構造である。BDS 構造は以下のような統計解析にも使用できる。

- ・ ANOVA
- ・ ANCOVA
- ・ カテゴリカル解析
- ・ ロジスティック回帰
- ・ Cochran-Mantel-Haenszel 検定
- ・ ウィルコクソン順位和検定
- ・ Time-to-event など

3) ADaM メタデータ

ADaM メタデータには、ADaM データセットや統計解析結果をサポートするためのものが含まれる。

以下の 4 種類がある。

- ・ 解析データセットメタデータ (Analysis Dataset Metadata)
- ・ 解析変数メタデータ (Analysis Variable Metadata)
- ・ 解析パラメータ値レベルメタデータ (Analysis Parameter Value-Level Metadata)
- ・ 解析結果メタデータ (Analysis Results Metadata)

ADaM メタデータにより、解析変数・レコードとソースデータの関係性を明白にすることができる。また、解析結果に使用された解析変数を特定することができる。結果として、ソースデータから解析結果までの流れの追跡や、再現が可能となる。

2 日本における ADaM の状況と問題

「国際共同治験に関する基本的考え方」⁶⁾が発行され、日本が参画する国際共同試験の数が急激に増加している。現状、PMDA への承認申請では ADaM の提出は要求されないが、世界各国が参画する国際共同臨床試験、グローバル承認申請の増加により、日本でも ADaM 実装が必要な場面が増加している。CDISC ADaM 実装における環境およびモチベーションの日米の違いを表 1 に示す。このように、

表 1 CDISC ADaM 実装に関する環境とモチベーション
(Asami Y, Currie A. CDISC Interchange Japan, 2012 より一部改変)

ADaM 実装に関する環境/ モチベーション	日本	米国
規制当局へのデータセット提出	PMDA への提出不要	必要—SDTM のみ 現在 ADaM は推奨のみ
規制当局への症例一覧表提出	多くの症例一覧表が必要	最小限にすることが可能
国際共同臨床試験での相互利用	各国でのデータセット作成が不要	各国でのデータセット作成が不要
CDISC に関するコンサルタント/ ベンダー	不十分	利用可
言語	英語の壁	問題なし
マクロプログラムおよび関連事項の 再利用促進	再利用可	再利用可

ADaM にはさまざまなメリットがある。しかし、先述の日本における CDISC 化に関するアンケート (図 2) によれば、日本独自の問題も存在する。以下にその代表的なものを示す。

1) 言語の壁

- ・ ADaM に関するガイダンスはすべて英語で書かれているため、内容を正確に理解するのに時間がかかる。
- ・ 日本ローカルの臨床試験では、データを日本語で収集する場合が多い。一方、CDISC データセット (SDTM/ADaM) は一般的に英語であるため、日本ローカルの臨床試験データを CDISC 化する場合は、いったん英語に翻訳してからデータセットに格納することもある。

2) 情報の壁

- ・ 日本から CDISC の正確な情報を得るには時間がかかる場合がある。

3) リソース不足

- ・ 日本における CDISC に関するコンサルタントやベンダーの数が十分ではない。

4) 日本の承認申請における壁

- ・ 参考として、米国における承認申請の際、スポンサーは FDA CDER/CBER に電子的臨床試験データセットを提出する。FDA CDER/CBER

表 2 「はじめての ADaM」より一部抜粋

(Tsutsumi Y, et al. CDISC Interchange Japan, 2012 より一部改変)

2. 解析データモデルの概要

ADaM の基本原則

解析データセットとそれに関連するメタデータは：

明確で曖昧さのない情報交換がしやすいようにする

解析データセットとソースデータ (SDTM) 間のトレサビリティを提供する

一般的に利用可能なソフトウェアツールによって簡単に使用できる

解析データセットは：

メタデータで関連づけられている

Analysis-ready (すぐに解析可能) である

正しいトレサビリティによってレビューアが確認できること

- ・ソースとなった SDTM にもともと存在している情報がどれか。
- ・ADaM の解析データセットで導出、補完された情報がどれか。
- ・実施した導出、補完の方法がどんなものだったのか。
- ・解析に使用された変数がどれであるか。

メタデータとは？

- ・データセットまたは解析結果に関する情報を記録したデータ。ADaM には以下の 4 レベルのメタデータがある。

- ・解析データセットメタデータ
- ・解析変数メタデータ
- ・解析パラメータ値レベルメタデータ
- ・解析結果メタデータ

- ・メタデータはソースデータ (SDTM) からどのように解析結果、データセットまたは変数が作成されたかを説明する情報を提供する。

- ・メタデータはコンピュータで読み取れる形式であることが望ましい。

- ・FDA 申請には define ファイルとして XML 形式で作成したメタデータの提出が必要である。

Analysis-ready (すぐに解析可能) とは？

- ・レコードの選択や変数のソート (並べ替え) のような最低限のプログラミングを実行するだけで、またはデータハンドリングなしで解析できること。

は必要に応じ、提出されたデータセットを用いて、解析結果の再現性の確認や、ツールを用いた症例データのレビューなどを実施する。

- ・一方、日本における承認申請の際、PMDA はスポンサーに電子的臨床試験データセットの提出を要求せず、代わりに欧米に比して多くの症例一覧表・部分集団解析を要求する。国際共同試験を承認申請に使用する場合、これらの解析を日本の承認申請のためだけに追加で実施する必要がある。また、日本においても国際共同試験の増加等により、CDISC 対応が必要な場面が増加している。その結果、日本においては CDISC 対応と症例一覧表・部分集団解析の両方の対応が必要となる場合もあり、日本における承認申請時期に影響を与えることがある。

3 CJUG ADaM の活動

CJUG ADaM では、「言葉の壁」の解消のため、ADaM ガイダンス¹⁾をベースに、ADaM 初心者のためのハンドブックである「はじめての ADaM」(表 2)を日本語で作成した。

並行して「情報の壁」を取り払うために、定期的に CDISC ADaM Standard Team との電話会議を实

施している。「はじめての ADaM」作成にあたっては、米国の CDISC ADaM Standard Team のレビューも受けている。

4 CJUG ADaM の今後の展望

CJUG では、ADaM による標準化を応用した、統計解析データセット・統計解析帳票作成プロセス全体の最適化として、以下のことを検討している。

①統計解析結果の表示方法の標準化：臨床試験の総括報告書や、承認申請資料に含まれる統計解析結果を読み手に正しく理解させ、解釈の誤りを防ぐ。

②併合解析プロセスの工数削減：一般的に工数がかかる傾向にあるデータ併合プロセスを効率化し、早期の承認申請をサポートする。

③標準化統計解析プロセスにおける品質マネジメントの合理化：解析プログラムの作成や解析結果の検証にかかる工数を削減し、臨床試験デザインや統計解析計画の立案に時間をかけられるようにする。

CJUG ADaM では、①の活動として、標準統計解析結果レイアウトを作成中である。標準レイアウトには、ADaM の標準変数名を付与し、標準解析プログラムの作成や、解析結果のトレサビリティをサポートする予定である。②、③の活動も合わせ、成

果物を一般に公開することにより、日本における「リソース不足」をフォローできるようにする。

おわりに

PMDA の承認申請において、CDISC 形式の電子的データセットの提出は要求されていない。そのことが、日本の企業、組織における CDISC 化の推進の妨げになっている場合もある。CJUG ADaM では、本稿でまとめた問題の解決、ならびに、日本における ADaM のさらなるメリットとして、日本独自のガイダンスで要求されている統計解析（国際共同試験における日本人集団の部分集団解析⁶⁾、CTD フォーマット⁷⁾に基づく解析等）の ADaM による効率化を提案することにより、統計担当者のみならず、臨床試験に関連する人々に ADaM に関する理解と協力を促し、日本における ADaM の実装を推進していきたいと考えている。

【謝辞】 順天堂大学大学院医学研究科先導的がん医療開発研究センターがん生涯教育センター・大津洋先生、CJUG

ADaM の元リーダー渡辺寿恵氏、事務局担当堤雄亮氏、メンバーの皆様、CJUG, J3C の皆様に感謝申し上げます。

文 献

- 1) CDISC Analysis Data Model Team. Analysis Data Model (ADaM) version 2.1 ; 2009.
- 2) CDISC Analysis Data Model Team. Analysis Data Model (ADaM) Implementation Guide version 1.0 ; 2009.
- 3) Matthews CI, Shilling B. Validating Clinical Trial Data Reporting with SAS, 2008.
- 4) 21 CFR 314.50 (d) (5) (v) (ISE), 21 CFR 314.50 (d) (5) (vi) (a) (ISS).
- 5) Schwartz DN, Umen MJ, Nomides K, Vanderhoof M. Understanding the Differences and Effectively Transitioning Between the US Integrated Summaries of Effectiveness and Safety (ISE/ISS) and the CTD Summaries of Clinical Efficacy and Safety (SCE/SCS). Drug Information Journal 2010 ; 44 : 641-8.
- 6) 薬食審査発第 0928010 号. 国際共同治験に関する基本的考え方 ; 2007.
- 7) 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡. 新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて ; 2011.