

「CDISC標準に準拠した心血管疾患臨床試験データモデルの構築」

実施報告書

目次

1. イントロダクション

1.1 背景

1.2 目的

2. 実施方針と実装計画

2.1 実施方針

2.2 実装の全体像

2.3 実装の進め方

3. 実装時に発生した課題と解決策

3.1 課題

3.2 解決策

3.2.1 CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフの解決策

3.2.2 データベース構造はCDISC標準の定義対象外の解決策

3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策

4. 考察

5. 結論

1. イントロダクション

1.1 背景

先端医療振興財団 臨床研究情報センター (TRI) では、CDISC Japanの協力の下に、「CDISC標準推進プロジェクト」サイト (<http://www.tri-kobe.org/cdisc/index.html>) を開設し、そこからCDISC標準へのデータ交換実証実験やCDISC Glossary日本語版等に関する情報を発信中である。

2009年度の活動としては、CDISC標準を考慮していないサンプルプロトコルとサンプルCRFを用いて、CDASH、SDTMに準拠したデータセットを作成する実証実験プロジェクトを実施した。

こうした活動の中、従来のCDISC標準では、治療領域特有的な有効性データに対する標準規約は定められていなかったが、2010年に心血管疾患臨床試験のエンドポイントに関するデータ要素の規約案が提示された。

1.2 目的

治療領域特有的な有効性データに対する標準規約は、今後徐々に発表されると予想される。そのため、TRIでは2010年度の活動として、治験領域特有的な有効性データをCDISC標準で実装することにより、実用化する上での課題とその解決策を見出すことを目的として実証実験を行い、今後の道標とした。

2. 実施方針と実装計画

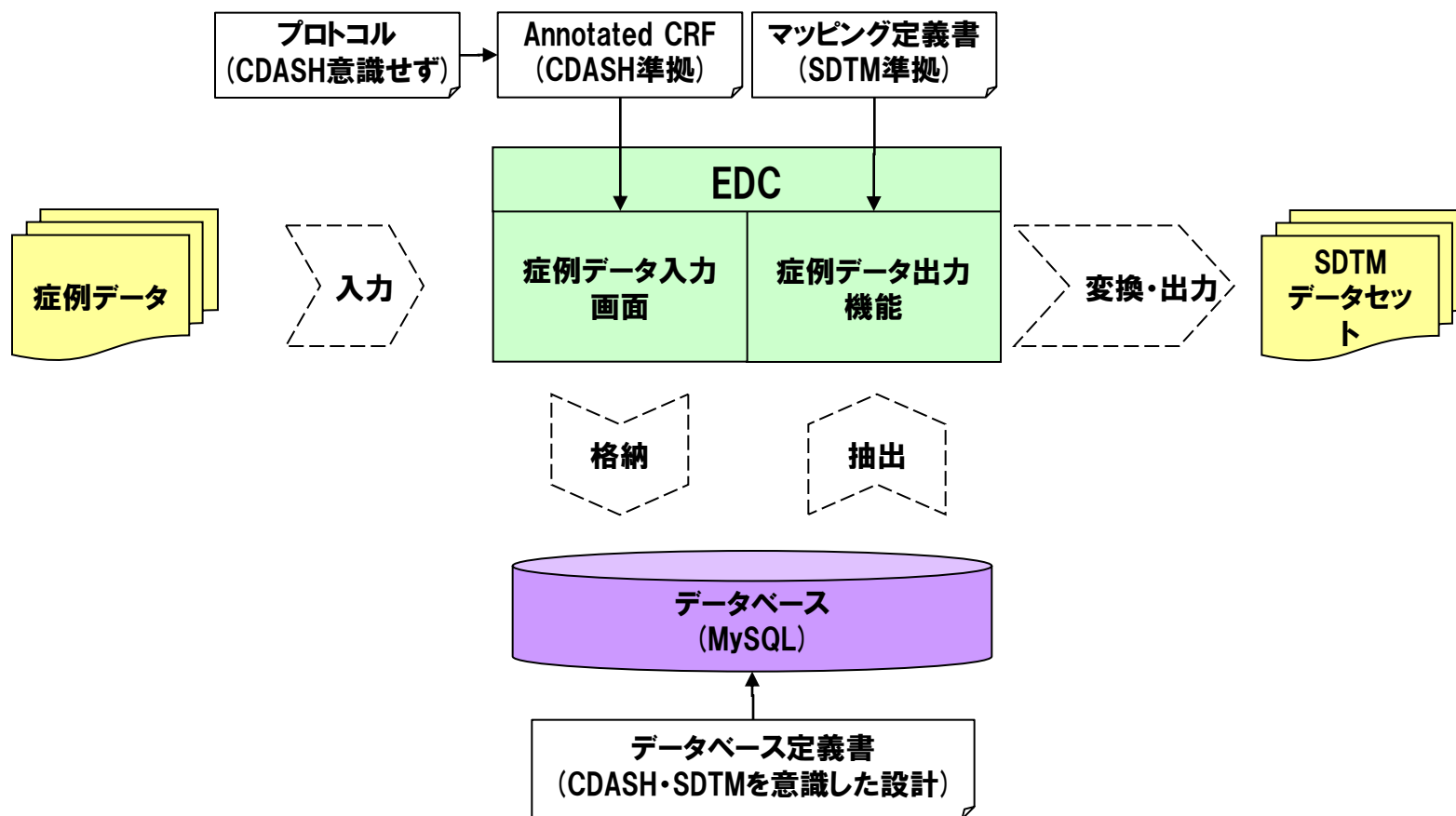
2.1 実施方針

本実証実験では、立上げ時に唯一エンドポイントに関するデータ要素の規約案が発表されていた心血管疾患(以下、CV)を対象とすることとし、その一例として「慢性重症虚血性心疾患(心筋梗塞・狭心症)に対する抗血小板薬の進展抑制効果に関する研究」というプロトコル(以下、サンプルプロトコル)を用いて、CVのエンドポイントに関する情報をSDTM形式で出力することにした。

また、2009年度の実証実験では、CDASHに準拠していない紙媒体のサンプルCRFを使用していたが、本実証実験では、サンプルプロトコルを基にCDASHに準拠したCRFを作成することにした。また、昨今のEDCの普及を勧案し、CRFはEDC上に実装することにした。

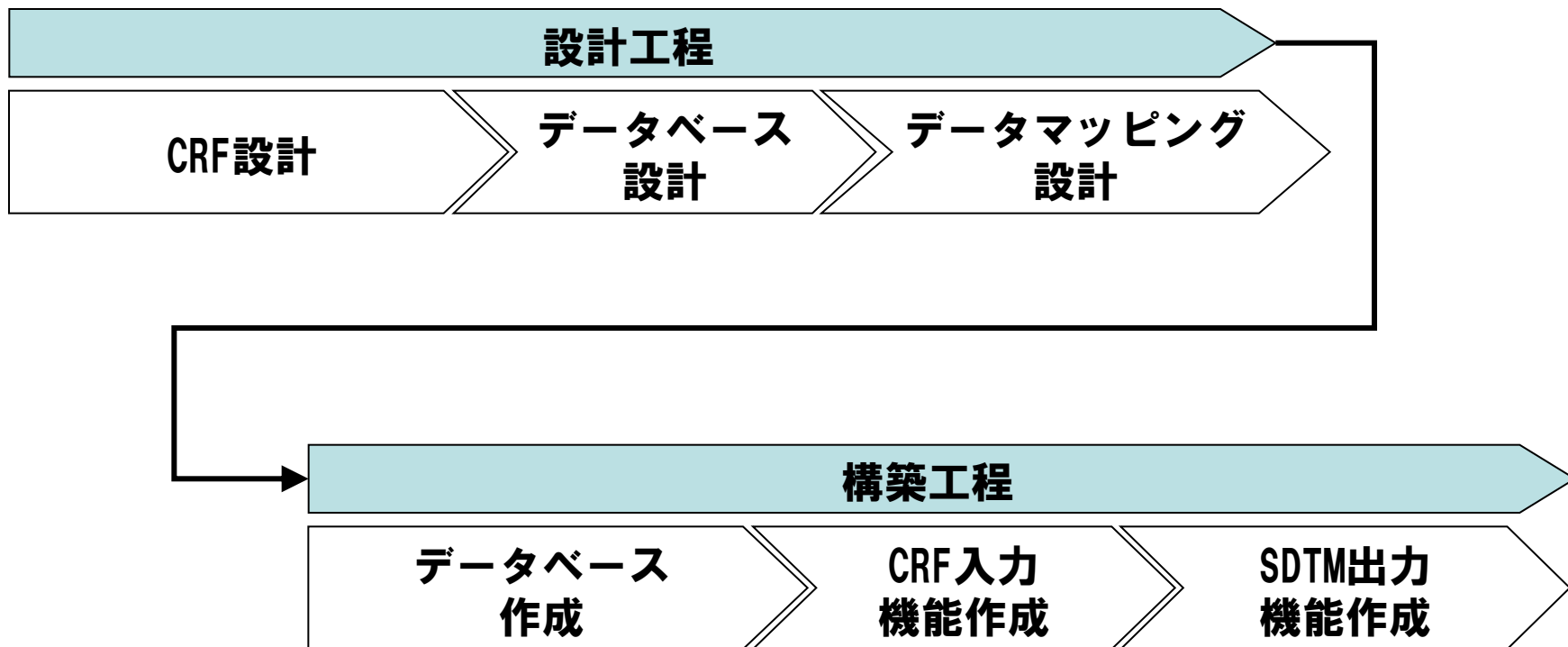
2.2 実装の全体像

1. 症例データ入力画面は、CDASHに準拠して作成したAnnotated CRFを基に実装する。
2. 症例データを格納するためのデータベースは、CDASH・SDTMを意識して実装する。
3. 症例データ出力機能は、SDTMに準拠して作成したマッピング仕様書を基に実装する。



2.3 実装の進め方 1/3

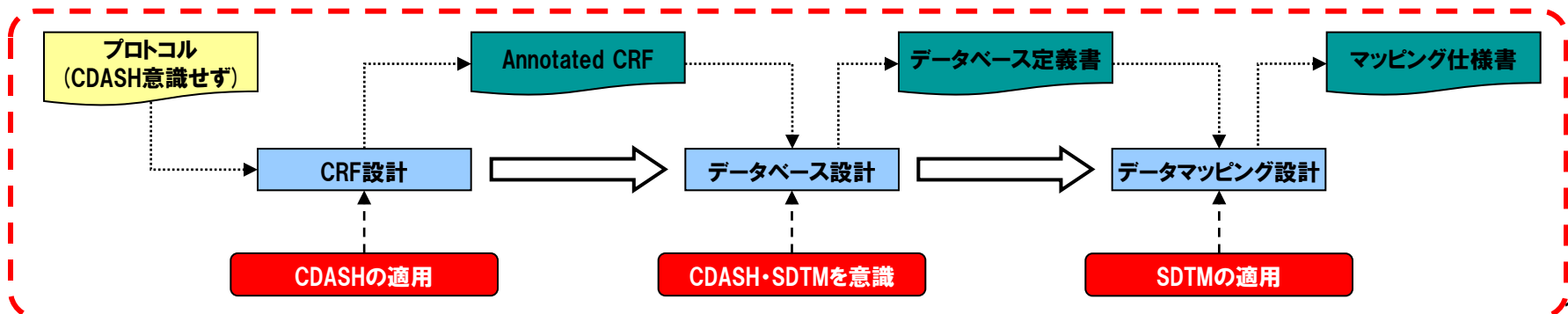
本実証実験の実装の工程は、以下に示す流れで進めた。



2.3 実装の進め方 2/3

設計工程は以下の手順で進めた。

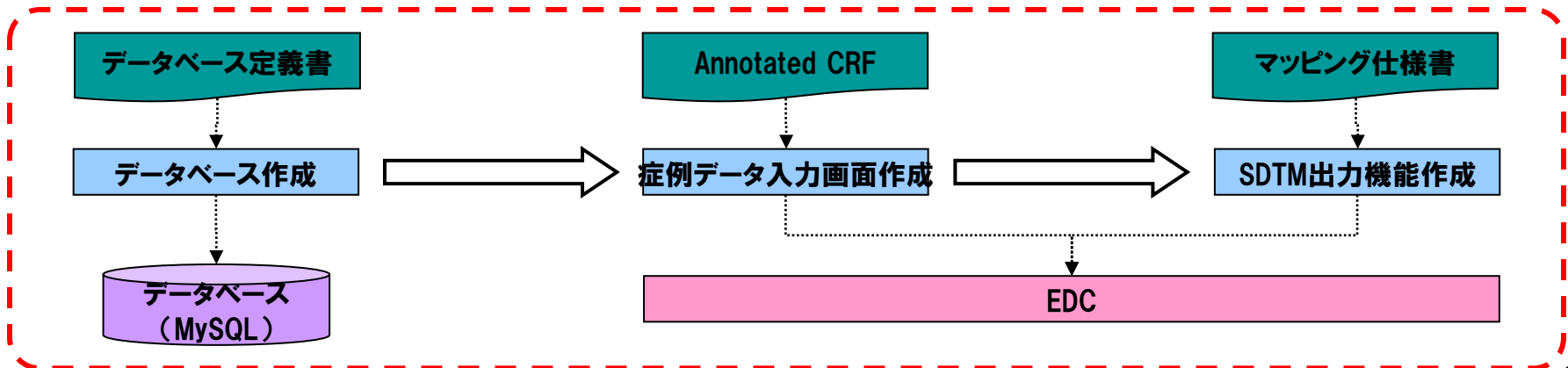
1. CRF設計 (Annotated CRF)
CDASHを特に意識していないプロトコルから収集項目を抽出し、CDASHを適用したCRFを設計した。そのCRFに対して、CDASHに準拠した変数との対応付けを定義したAnnotated CRFを作成した。
2. データベース設計 (データベース定義書)
Annotated CRFに従い収集したデータを格納するデータベースの定義書を、CDASH及びSDTMを意識して作成した。
3. データマッピング設計 (マッピング仕様書)
データベースからSDTMデータセットを出力するためのデータの抽出、変換、導出仕様を定義するマッピング仕様書を作成した。



2.3 実装の進め方 3/3

構築工程は、設計工程の成果物を基に以下の手順で進めた。

1. データベース作成 (データベース)
データベース定義書に従いデータベースを作成した。
2. 症例データ入力画面作成 (EDC)
Annotated CRFに従いデータを収集するCRF画面と収集データをデータベースに格納する機能をEDCに作成した。
3. SDTM出力機能作成 (EDC)
マッピング仕様書に従いデータベースからデータを抽出、変換、導出してSDTMデータセットを出力する機能をEDCに作成した。



3. 実装時に発生した課題と解決策

3.1 課題

本実証実験において、以下の課題が生じた。

- **CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフ**
 - 収集項目の配置をCDASHのドメイン構造に完全に一致させると、再利用性は高まるが、実用性は低くなる。逆に、一致させないと、再利用性は低くなるが、実用性は高まる。そのため、再利用性と実用性のトレードオフを検討する必要があった。
- **データベース構造はCDISC標準の定義対象外**
 - CDISC標準では、症例データを格納するためのデータベース構造については、定義対象外となっているため、本実証実験にて使用するデータベース構造を検討する必要があった。
- **CVのSDTMIGが未発表**
 - 本実証実験期間中に、CVの有効性データに対応するドメインを定義しているSDTMIGが発表されなかったため、CDISC標準に従うことができなかった。

3.2 解決策

「3.1 課題」に挙げた課題は、以下のように解決した。

- **CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフ**
 - 実用性を考慮したCRFデザインと、ドメイン構造に準拠したデータベース構造とすることで、再利用性と実用性を両立させた。
- **データベース構造はCDISC標準の定義対象外**
 - CDASHとSDTMを意識したデータベース構造を検討し設計した。
- **CVのSDTMIGが未発表**
 - CVの有効性データに対応するドメインを検討し、独自ドメインを作成した。

3.2.1 CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフに対する解決策 1/3

CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフに対する解決策として、CRFデザインとCDASHのドメイン構造との関係及びデータベース構造とCDASHのドメイン構造との関係という2つの観点から検討した。

CRFデザインをCDASHのドメイン構造と一致させるか否かに応じて以下の3パターンが考えられる。

	利点	問題点
①ドメイン構造を考慮しない	<ul style="list-style-type: none">・ 実用性が高い	<ul style="list-style-type: none">・ 再利用性が低い・ 収集しなければならないデータが漏れる可能性がある
②ドメイン構造をベースに実用性(入力し易さ)を考慮する	<ul style="list-style-type: none">・ 再利用性と実用性のバランスを取ることができる	
③ドメイン構造に準拠する	<ul style="list-style-type: none">・ 再利用性が高い	<ul style="list-style-type: none">・ 実用性が低い

上記の3パターンのCRFのサンプルは以下を参照。

- ① ドメイン構造を考慮しないCRFのAnnotatedCRF.xls
- ② ドメイン構造をベースに実用性を考慮したCRFのAnnotatedCRF.xls
- ③ ドメイン構造に準拠したCRFのAnnotatedCRF.xls

3.2.1 CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフに対する解決策 2/3

データベース構造をCDASHのドメイン構造と一致させるか否かに応じて以下の2パターンが考えられる。

	利点	問題点
①ドメイン構造を考慮しない		<ul style="list-style-type: none">・ 再利用性が低い・ SDTMへの変換が容易でない
②ドメイン構造に準拠する	<ul style="list-style-type: none">・ 再利用性が高い・ SDTMへの変換が容易	

3.2.1 CRFデザインの再利用性と実用性のトレードオフに対する解決策 3/3

CRFデザインとデータベース構成の組み合わせによって以下の6種類が考えられる。

		CRFデザイン		
		①ドメイン考慮なし	②実用性考慮	③ドメイン準拠
データベース構造	①ドメイン考慮なし	I	II	III
	②ドメイン準拠	IV	V	VI

再利用性、実用性、SDTM出力を勘案すると、パターン「V」が最良であると考えられる。

ただし、データベース構造をユーザが任意に設計できるEDCを採用するか否かによって採用できるパターンは限定される。本実証実験で採用したEDCは、データベース構造をユーザが任意に設計できるEDCであったため、パターン「V」を採用した。

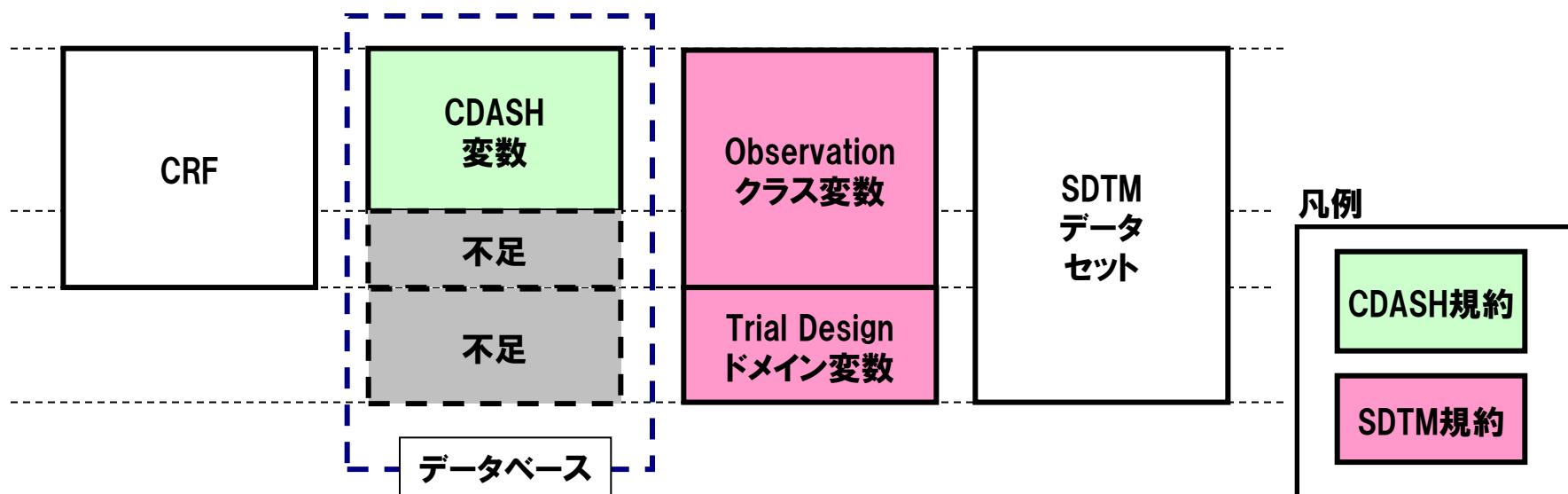
なお、データベース構造をユーザが任意に設計できないEDCだった場合は、パターン「I」、「II」、「VI」のいずれかを採用せざるを負えない。

3.2.2 データベース構造はCDISC標準の定義対象外の解決策

CDISC標準では、症例データを格納するためのデータベース構造については、定義対象外となっているため、本実証実験にて使用するデータベース構造を以下のように検討した。

データベース構造をCDASHに準拠しようとした場合に、CDASH変数では、CRFに入力される全ての症例データには対応できない。そのため、不足する変数は、SDTMのObservationクラス変数で補うこととした。また、SDTMデータセットを出力する場合、SDTMのObservationクラス変数に加え、SDTMのTrial Designドメイン変数が必要となった。そのため、SDTMのTrial Designドメイン変数をデータベース構造に含めることとした。

上記の観点に基づき、データベース構造を設計した。



3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策 1/6

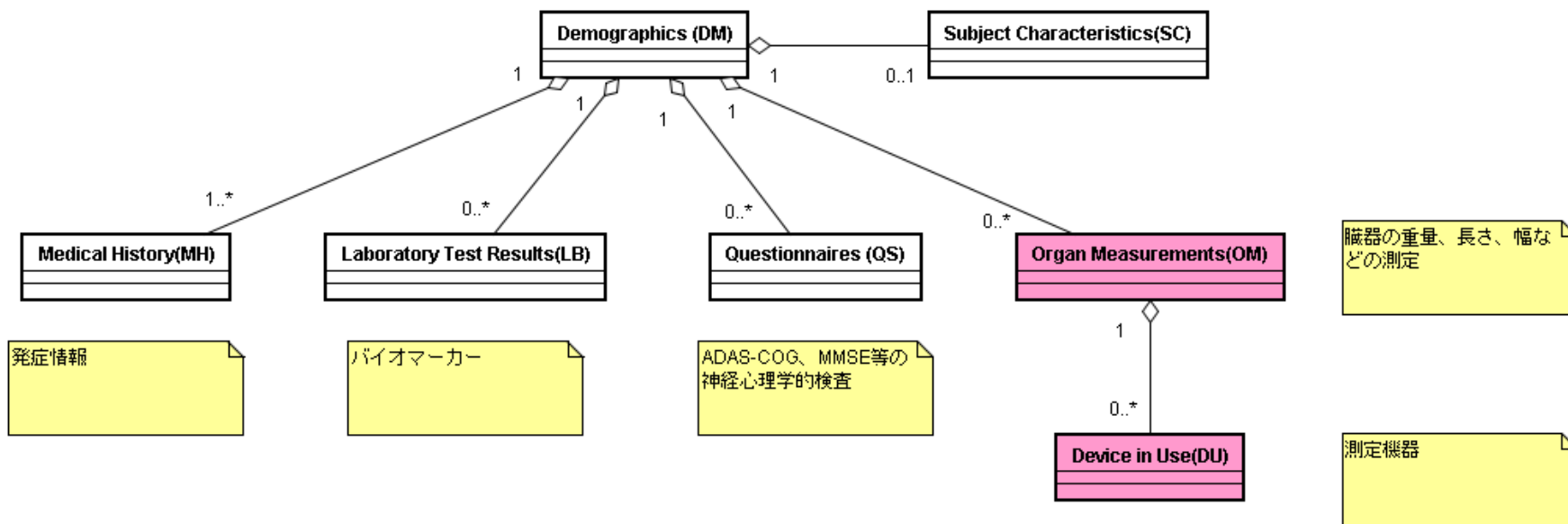
CVの有効性データに対するドメイン構造を検討するに当たり、以下に示すドラフト資料を参考にした。

正式名	略称	ドラフト発行日
Alzheimer's Disease-specific Therapeutic Area Supplement to the Study Data Tabulation Model Implementation Guide	AD-SDTMIG	2010年11月30日
Oncology Disease-specific Therapeutic Area Supplement to the Study Data Tabulation Model Implementation Guide	OD-SDTMIG	2011年1月30日
Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Trials	CV Endpoint定義書	2010年10月20日

3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策 2/6

AD-SDTMIGで定義されているドメイン構造は以下の通りである。

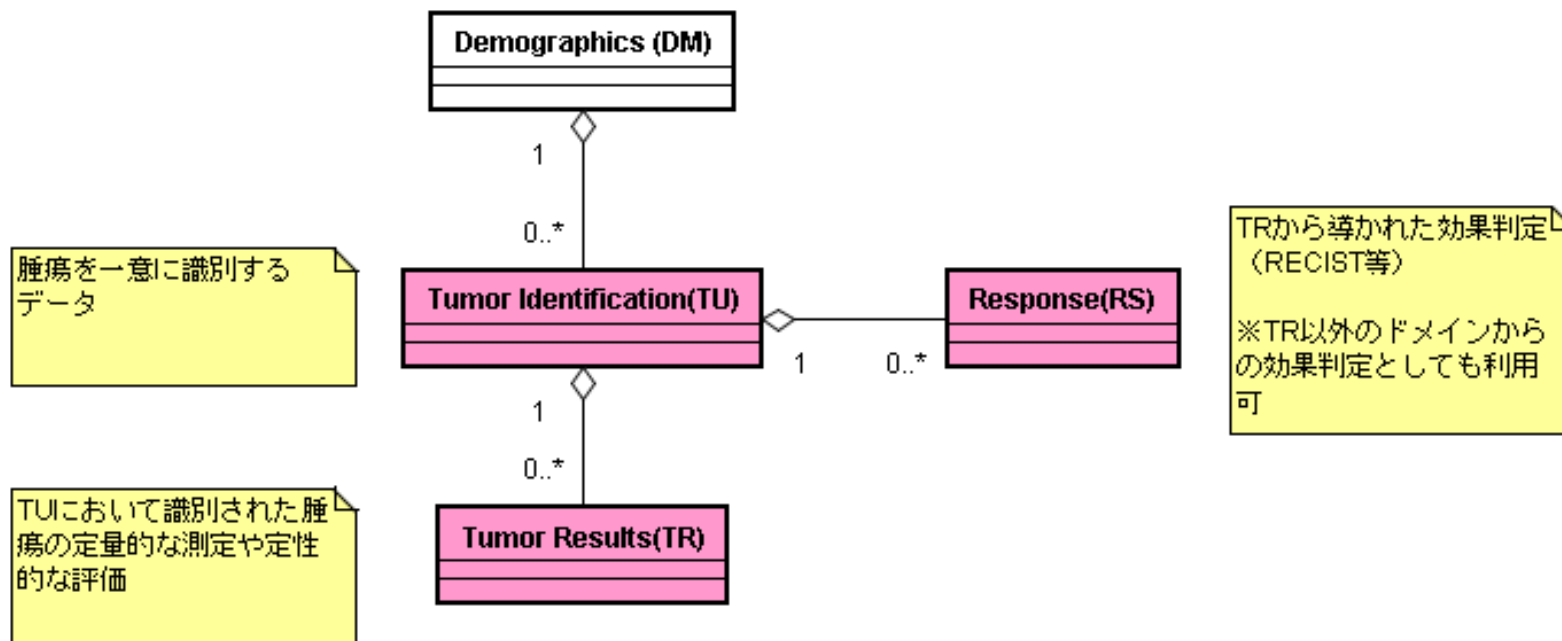
既存ドメイン(MH、LB、QS)+新ドメイン(OM、DU)



3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策 3/6

OD-SDTMIGで定義されているドメイン構造は以下の通りである。

新ドメイン(TU、TR、RS)



3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策 4/6

本プロジェクトのプロトコルにおいて収集するエンドポイントは下記の7項目である。

- ① 日常生活自立度 (modified Rankin Scale)
- ② 発症病型
- ③ 評価対象狭窄性病変の部位
- ④ 責任病巣の大きさ
- ⑤ 責任病巣の血管領域
- ⑥ 評価対象狭窄性病変の程度
- ⑦ 診断根拠

上記の7項目を分類すると以下のように2つに分類できた。

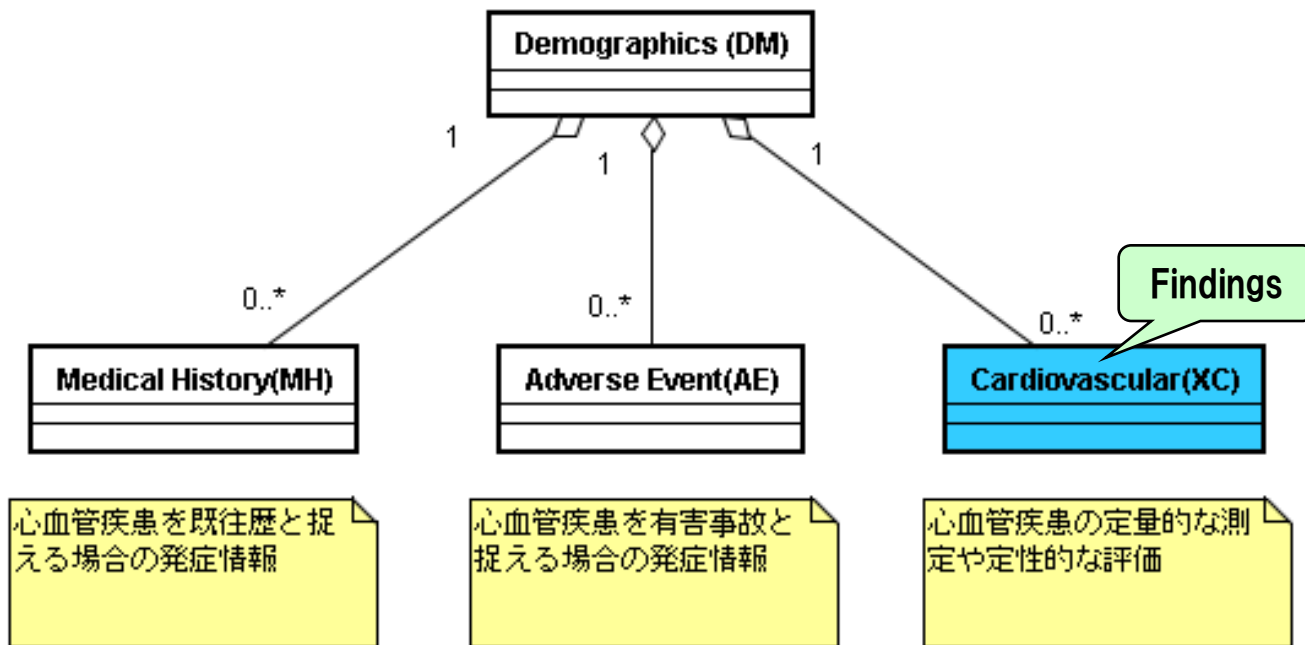
- ・ ①及び⑦は医師の診断
- ・ ②～⑥は検査結果

以上の結果から、2つの分類とも所見であると考えられるため、Findingsクラスが必要であると考えた。

3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策 5/6

AD-SDTMIG及びOD-SDTMIGで定義されているドメイン構造、CV Endpoint定義書及び本プロジェクトのプロトコルにおいて収集するエンドポイントが、Findingsクラスに該当することから、以下のようなドメイン構造を採用した。

既存ドメイン(MH、AE)+ 独自ドメイン(XC)



3.2.3 CVのSDTMIGが未発表の解決策 6/6

XCDメインを作成したが、収集項目によってプライマリーキーが2つに分類されることが判明した。そのため、SDTMIG標準で定義されている規則に従い、XCDメインを分割することにした。さらに、収集項目の種類も考慮することにより、以下に示す3つのドメインに分割することにした。

なお、分割されたドメインに合わせて、データベース内のテーブルも分割した。

ドメイン名	ドメイン名語源	説明	プライマリーキー
XCRS	Cardiovascular - modified Rankin Scale	心血管疾患 - modified Rankin Scale	・ 被験者ID ・ Visit番号 ・ 所見名
XCIS	Cardiovascular - Ischaemic Stroke	心血管疾患 - 虚血 性脳卒中	・ 被験者ID ・ 所見名
XCFI	Cardiovascular - Myocardial Infarction	心血管疾患 - 心筋 梗塞	・ 被験者ID ・ 所見名

本実証実験では、XCDメインを3つのドメインに分割したが、その3つに合わせてドメイン構造を定義することも可能であった。

しかしながら、CDISCから発表されるCVの有効性データに対応するドメイン構造では、どのようなドメイン構成が採用されるかは不明である。

4. 考察

4.1 CRFデザインの再利用性と実用性

本実証実験において、CVの有効性データは、有害事象が発生した際にのみ収集される。すなわち、CVの有効性データは、有害事象と親・子の関係となる。よって、再利用性と実用性のトレードオフを考慮し、CRFデザインを親と子を同一ページ上に配置するか、別のページ上に配置するか検討する必要があった。

本実証実験では、親と子を同一ページ上に配置するCRFデザインとした。

実装した後、再利用性と実用性について以下のように評価した。

評価事項	評価
再利用性	同一の治療領域ではCRFデザイン設計が不要となるため、同一のCRFデザインを採用することにより、再利用性が高まる
実用性	有害事象とCVの有効性データの入力項目が、それぞれ近い箇所に配置されているため、別ページに遷移するなどの手間が省け、入力効率が高まる

4.2 独自ドメインの作成手順

本実証実験において、CVの有効性データに対応するドメインとして、独自ドメインであるXCドメインを作成することになった。

XCドメインの作成においては、SDTMIGに則り、Findingsクラス、Eventsクラス又はInterventionsクラスから、Findingsクラスを選択した。その後、SDTMに定義されているFindingsクラスの変数一覧から、必要な変数を取捨選択し、ドメイン構造を確定した。また、収集項目の制約により、ドメインを分割する必要が生じたため、SDTMIGに則り、分割を行った。

上記手順について以下のように評価した。

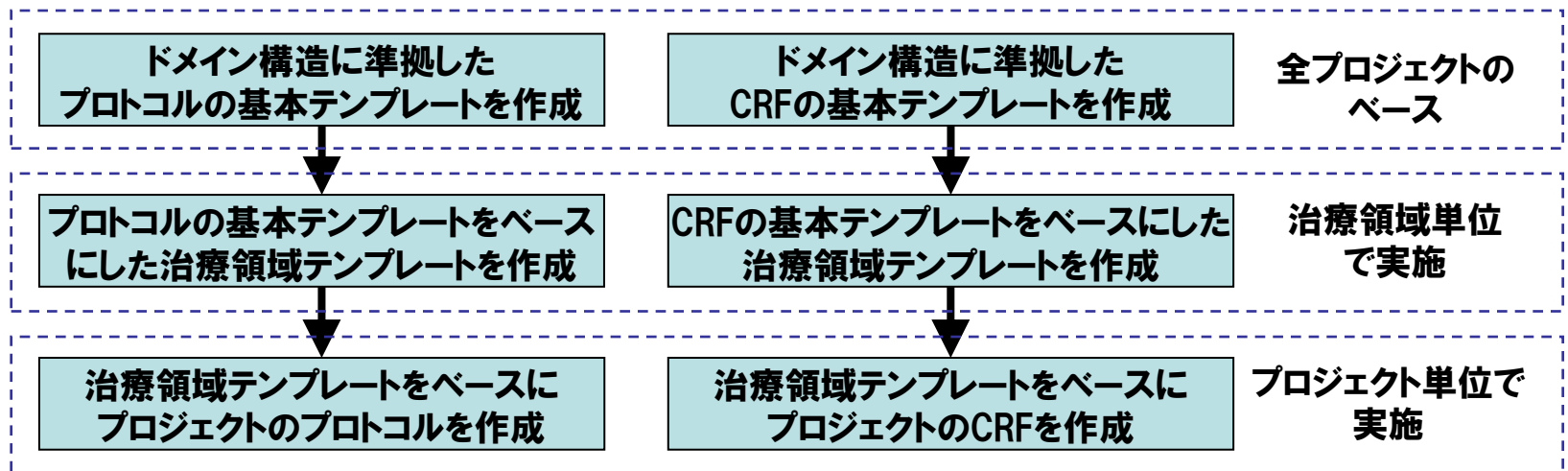
他の治療領域特有的な有効性データに対応するドメインを独自ドメインとして作成する場合においても、同様の手順で問題なく作成できると思われる。

5. 結論

5. 結論

本実証実験において、以下の2つの結論を導き出した。

- ① 治療領域特有的な有効性データに関するプロトコル及びCRFの流用性を高め、構築の効率化を図るには、以下の手順に従いテンプレート化し、利用していくことが望ましいと考えられる。



- ② EDCの選定条件には、データベース構造をユーザが任意に設計できることを含めることが良いと考えられる。

その理由としては、データベース構造をユーザが任意に設計できないEDCの場合、下記のどちらかを取捨選択する必要があるためである。

- ・CRFデザインにおいて、親子環境を持つ収集項目を同一ページ上に配置できること
- ・データベース構造は、CDASH及びSDTMを意識したデータベース構造とすること