SDTM アルツハイマー拡張　解説

SDTM 本文を読まずにアルツハイマー標準を理解しようだなんて、
そんなの絶対おかしいよ

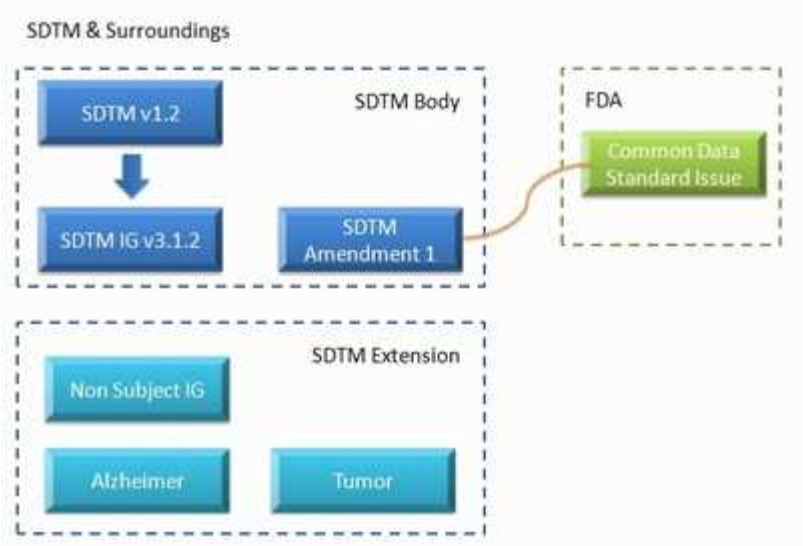
注意：本文書はとあるサークルが作成した私家的なメモです。内容には意図しない誤りが存在する可能性があります。本文書の使用は自己責任にて行って下さい。本文書の使用にて発生したあらゆる損害に対して、当サークルは一切の責任を負いません。また、本文書に関する質問に対して当サークルは基本的に回答いたしません。しかしながら、コメントや提案を歓迎しております。

現バージョンの公開は以下のサイトに限定しています。
http://doubledealer989.blog74.fc2.com/blog-category-14.html

1 アルツハイマー拡張を理解するためのポイント

この文書は、CDISC 標準の一つ「Alzheimer's Disease-specific Theraputic Area Supplement to SDTM UG」の内容を解説するものです。CDISC は製薬業界のデータ標準を策定している団体です。CDISC の発表しているデータ標準は多岐に渡ります。ここでは、SDTM という標準に関する拡張ルール……アルツハイマー領域に特化したルールを取り扱います。

アルツハイマー領域用の標準を解説する前に、アルツハイマー標準を理解する上で重要となる前提に触れておきましょう。SDTM 本体とアルツハイマー標準の関係です[†1]。SDTM は単独の文書ではありません。中心となる SDTM とそれを取り巻く複数の文書から構成されています。



上図で、SDTM Body と記載された枠が SDTM の本体です。2012 年 2 月の時点では、SDTM・SDTM IG、そして 1 つの Amendment から構成されています。3 つの文書は互いを補完する関係にあります。そのため、SDTM の理解にはこれら 3 つの文書に目を通すことが必要です。この SDTM Body は全ての中心に位置しています。

これに追加して拡張標準群が存在します。上図では、これを SDTM Extension と記載 しています。SDTM 本体は安全性情報を中心的に取り扱っています。一方、拡張規格は有効

性や特別な事例を対象としています。全ての拡張規格は「SDTM 本体の規格に反しない範囲で」作成されています。すなわち拡張規格が SDTM の根本的なルールをオーバーライド、否定することはありません。この厳密な上下関係を理解して下さい。

話を元に戻しましょう。この文書で取り扱うアルツハイマー標準は、拡張規格群の一つです。したがって、アルツハイマー標準も上記の関係を満たしています。そして、このルールを遵守するために、独特の文書形式を取っています。まず、**章の構成が SDTM と完全に一致**しています。そして、SDTM の記述に対する追加事項がある場合に限り、それを記述しています。記述がない部分は SDTM 本文を参照します。必要に応じて SDTM IG も閲覧することでしょう。すなわち、**アルツハイマー標準はそれ自身で完結する存在ではありません**。あくまでも SDTM の本文を前提とした補遺や追加説明です。

アルツハイマー標準には、SDTM 以外にもう一つ別の参照文書があります。**Non-Subject Data IG（NSIG）という別の SDTM 拡張規格**がそれです。したがって、アルツハイマー標準を理解するためには、SDTM・SDTM IG・NSIG の 3 つの文書を把握しておく必要があります。

†1：ここから先を読み進めるためには、SDTM を読了している必要があります。もし、あなたが SDTM を読んでいないのなら、すぐにこの文章を読むのを止めましょう。そして、より重要な SDTM に目を通して下さい。読んだことはあるけれど詳細を忘れてしまったという方は、必要に応じて関連箇所を読み直して下さい。

2 アルツハイマー拡張標準

2-1 DM ドメイン

被験者背景情報の格納に関して、アルツハイマー独自の詳細な取り決めが設定されています。具体的には、RFSTDTC・RFENDTC の使い方の指定です。SDTM 本文では、この 2 つの変数の取り扱いにはある程度の幅が認められています。例えば、治験薬の投与期間を格納してもよいですし、治験期間を格納してもよいことになっています。

アルツハイマー標準では、より明確な規定がなされました。「RFSTDTC・RFENDTC は、治験薬投与期間を格納する。ウォッシュアウト期間の薬剤投与や Run-in 期間の薬剤投与は除外して考える」となっています[†2]。

†2：SDTM Amendment 1 では、DM ドメインに RFXSTDTC・RFXENDTC の二つの変数が追加されました。この変数は「治験薬の投与期間を示す」ものと定義されています。そのため、アルツハイマー領域では、RFSTDTC＝RFXSTDTC・RFENDTC＝RFXENDTC という関係が成立すると予測されます。

2-2 MH ドメイン

既往歴・合併症のドメインにおいてもアルツハイマー向けの拡張がなされています。多くの場合、基礎疾患であるアルツハイマー病の状態を調査するはずです。MH ドメインの拡張は、この部分に重点を置いたものです。具体的には以下の点です[†3]。

- 対象疾患名を MHTERM へ格納する
- 対象疾患の発現日を調査することが予想される。これは MHSTDTC に格納する
- 対象疾患のコード化データ(MHDECOD)のデータ値はなくてもよい
- MHCAT 変数に次の値を設定し、対象疾患を明確に区別する
  対象疾患の場合「PRIMARY DIAGNOSIS」
  その他の疾患では「GENERAL」か「空欄」とする

PRIMARY DIAGNOSIS・ GENERAL は正式な Terminology である

- アルツハイマー疾患について詳細を調査することがある。それらの情報は SUPPMH へ格納する

†3：当サークルは、この拡張を示唆に富んだ重要なものと考えています。なぜならば、アルツハイマーに限らず他の領域にも適用可能なコンセプトだからです。糖尿病領域における病歴・家族歴の調査などに同様のコンセプトを適用することができるでしょう。

2-3 NSMH ドメイン

アルツハイマー病では遺伝的な要素が重要です。そのため、本人の遺伝子スクリーニング実施や家族の病歴を合わせて調査することが多いでしょう。家族の病歴については、NSIG の概念が適用できます。アルツハイマー標準では、NSIG の適用についてシンプルなルールを取り決めています。

- 家族歴の場合、MHCAT には「FAMILY HISTORY」と設定。これは Terminology として登録されている

2-4 LB ドメイン

アルツハイマー拡張において、LB ドメインに特別な取り決めはほとんどありません。SDTM 本文の規定がそのまま適用されます。唯一、注意を払うべき事項は、アルツハイマーのバイオマーカーの検査結果に関するルールです。

- バイオマーカーの検査項目の場合、LBCAT に「BIOMARKER」という値を設定する。これは Terminology として登録されている
- LBTEST・LBTESTCD の値は CDISC の Terminology を必ず参照する。詳しくは、NCI EVS[†4] を参照する

†4：http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/terminologyresources

2-5 QS ドメイン

アルツハイマー標準において、QS ドメイン向けの特殊仕様はありません。SDTM の規格がそのまま適用となります。しかしながら、アルツハイマー領域で利用される質問票の”標準コード表”が策定中です（http://www.cdisc.org/content2909）。こちらを定期的にチェックしておくと良いでしょう。

2-5-1 QS ドメインの補遺

アルツハイマー標準の本体に、QS ドメインの詳細な事例は表記されていません。しかしながら、ADAS-Cog(Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive)の実装について触れた文書†s1が存在します。この文書では、ADAS-Cog データを SDTM で表現した具体例が解説されています†s2。

†s1：CDISC SDTM ADAS-Cog Questionnaire Supplement (Version 1.0)

†s2：ここから先を読み進めるためには、ADAS-Cog テストの詳細を知っている必要があります。

ADAS-Cog では、2 種類の結果が得られます。具体的には「個々のテスト結果」とその結果を評価して得られる「スコア」です。このため、以下に示す 2 種類のデータ収集法法が考えられます。

- 評価結果を均一にするため、中央判定により「スコア」を評価する。スコアのみがスポンサーに報告される
- 「個々のテスト」結果を回収し、スポンサーで「スコア」を算出する

後者の場合、スポンサーが「スコア」を計算します。従って、このデータの--DRVFL 変

数は'Y'になります。前者の場合、スポンサーは最終的な結論である「スコア」のみを入手します。「スコア」は直接手に入れた情報です。このとき--DRVFL 変数はブランクとなります。同じ「スコア」を示すデータですが、収集方法により SDTM での実装方法が異なります。

中央判定を用いた例。--DRVFL 変数は空となります。

USUBJID	QSTESTCD	QSTEST	QSCAT	QSORRES	QSSTRSC	QSDRVFL
HTT-01	ADCRL	Word Recall	ADAS-COG	2	2	
HTT-01	ADCOF	Naming Objects and Fingers	ADAS-COG	0-2 items incorrect	0	
HTT-01	ADCCMD	Commands	ADAS-COG	5 Commands Correct	0	

個々のデータを回収し、スコアを計算した例。スコアには「Y」の値が設定されます。

USUBJID	QSTESTCD	QSTEST	QSCAT	QSORRES	QSSTRSC	QSDRVFL
HTT-01	ADCRL	Word Recall	ADAS-COG	2	2	Y
HTT-01	ADCRL	Word Recall: Word [1]	ADAS-COG	RECALLED	RECALLED	
HTT-01	ADCRL	Word Recall: Word [2]	ADAS-COG	NOT RECALLED	NOT RECALLED	
…	…	…	…	…	…	

類似した事例として「テスト未実施の理由」の実装があります。被験者の痴呆が進んでいるため、または別の要因により、テストが実施できない場合があります。被験者の認知の問題でテストが完了しなかった事例を、上記のシナリオに沿って SDTM に実装してみましょう。

中央判定を用いた例。図形を描くテストで、被験者が指示を理解できずに検査が完了しませんでした。ADAS-Cog の指針では、スコアは 5（最も悪い）と判定されます。これは--

STRSC 変数に格納されています。一部のデータがない状態で判断されたことを示すために、--ORRES 変数の値はヌル値です†s3。また、--STAT 変数に NOT DONE と記載されています。

USUBJID	QSTESTCD	QSTEST	QSORRES	QSSTRSC	QSDRVFL	QSSTAT	QSREASND
HTT-01	ADCRL	Word Recall	2	2			
HTT-01	ADCCP	Constructional Praxis		5		NOT DONE	Cognitive Reasons
HTT-01	ADCIP	Ideational Praxis	Difficulity to perform 1 task	1			

個々のデータを回収し、スコアを計算した例。判定したスコアの--ORRES 変数, --STRSC 変数の値は先ほどと同じです。しかし、--STAT 変数は空欄です。代わりに被験者が完遂できなかったテストに対して--STAT 変数が NOT DONE とされています。

USUBJID	QSTESTCD	QSTEST	QSORRES	QSSTRSC	QSDRVFL	QSSTAT	QSREASND
HTT-01	ADCCP	Constructional Praxis		5	Y		
HTT-001	ADCCP01	Constructional Praxis: Circle	INCORRECT	INCORRECT			
HTT-01	ADCCP02	Constructional Praxis: Cube				NOT DONE	Cognitive Reasons
…	…	…	…	…		…	…

このように、データの収集の仕方によって、SDTM の実装が変化します†s4。

また、ADAS-Cog の質問項目に対する用語集が規定されています。実運用時には必ず抑えていくべき情報でしょう。

†s3：特徴的な考え方です。このアプローチが他の領域（例えば Mayo スコアなど）に応用できるのか非常に興味深い所です。

†s4：データ収集方法がデータセットの構造に影響を与えるという理解は非常に重要です。SDTM IG の実装例を無反省に適用するべきではありません。事例は規格の仕組みを理解する助けとなりますが、良い参考例に過ぎないのです。ここで示したように、この原則は ADAS-Cog の補足文書でも見られます。

2-6 SC ドメイン

アルツハイマー領域に特徴的な SC ドメインの使い方は、遺伝子スクリーニングの結果の格納です。遺伝子情報は生涯変わらない被験者固有の性質です。臨床検査（すなわち LB ドメイン）と扱う可能性もあります。しかし、アルツハイマー標準では、これを SC ドメインに格納します。

- 遺伝子検査の結果用に、標準コードが作成されています。詳細については NCI EVS を参照します。

3 あとがき

アルツハイマー標準がリリースされたので、当サークルでも解説書を作成しました。あっけなく読み終えられる文書ですが、その前提・必要とされる予備知識の量が多いという点において非常にトリッキーな規格でもあります。この解説書では、その辺りを強調してみました。上手く伝わっていればよいのですが……

構成担当：TKD

このたびは、本文書をお手にとっていただきありがとうございました。今回は軽めの文書（でも、実は相当に重たい）の勝手解説文書です。相変わらず、SDTM 本体について解説をしていません。ここは読者の皆さんが自らの力で超えないとどうしようもない箇所です。頑張って読んでみて下さい！

2012 年 3 月、春の足音が聞こえる秋葉原にて

執筆担当：SMZ

（追記あとがき）

QS ドメインの補足文書の内容を追記しました。少しではありますが、有用性が増していれば幸いです。

2012 年 5 月、風薫る秋葉原にて

執筆担当：TKD+SMZ

SDTM アルツハイマー拡張　解説

2012, Circle TKD+SMZ, all rights reserved.