

# Analysis Data Reviewer's Guide

JPMA Task Force 1 Theme 2

Sample 1: ADRG for ISS in an oncology project

# Analysis Data Reviewer's Guide

## Contents

1. Introduction.....	3
1.1 Purpose .....	3
1.2 Acronyms.....	3
1.3 Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset.....	3
1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation .....	3
2. Protocol Description .....	4
2.1 Protocol Number and Title .....	4
2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts.....	4
3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets.....	4
3.1 Comparison for Individual Studies and Integrated ADaM Dataset.....	4
3.2 Core Variables .....	4
3.3 Treatment Variables.....	5
3.4 Subject Issues that Require Special Analysis Rules .....	5
3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection.....	5
3.6 Imputation/Derivation Methods.....	5
4. Analysis Data Creation and Processing Issues .....	5
4.1 Split Datasets .....	5
4.2 Data Dependencies .....	6
4.3 Intermediate Datasets.....	6
4.4 Variable Conventions .....	6
5. Analysis Dataset Descriptions .....	7
5.1 Overview.....	7
5.2 Analysis Datasets.....	7
5.2.1 ADSL – Subject Level Analysis Dataset .....	7
5.2.2 ADAE – Adverse Event Analysis Dataset.....	7
5.2.3 ADDILI – DILI Reporting Analysis Dataset.....	8
5.2.4 ADLB – Laboratory Test Analysis Dataset .....	8
6. Data Conformance Summary.....	8
6.1 Conformance Inputs.....	8
6.2 Issues Summary .....	8
7. Submission of Programs .....	10

## 1. Introduction

### 1.1 Purpose

本文書は、統合解析のための解析データセットと用語のために、`define.xml` からの追加情報を提供した。また、本文書は ADaM の適合性確認の結果の概要を示している。個々の試験のデータセットの詳細について、本文書では記載していない。従って、必要に応じて個々の試験のデータガイドを参照とする。

### 1.2 Acronyms

Acronym	Translation
FPI	First Patient in

### 1.3 Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset

Standard or Dictionary	Versions Used
ADaM	ADaM Model Document 2.1 ADaM Implementation Guide v1.0 ADaM Data Structure for Adverse Event Analysis v1.0
Controlled Terminology	ADaM CT 2016-09-30
Data Definitions	Define.xml v 2.0
Medical Events Dictionary	MedDRA v19.0
Grading scale of Adverse Events and Laboratory test result	XX9999-01: NCI CTCAE v 4.02 XX9999-02: NCI CTCAE v 4.03

XX9999-01 試験の Medical Events Dictionary には MedDRA バージョン 18.0 を用いていたが、本統合解析のためにバージョン 19.0 に更新した。また本統合解析のために、統一した統制用語には ADaM CT 2016-09-30 を用いた。有害事象及び臨床検査値の CTCAE グレード分類に用いた辞書のバージョンは、臨床的な判断のない変換は適切ではないため、CSR 解析時に使用したバージョンのままとした。

### 1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation

統合解析用の ADaM データセットは、提出された個々の試験の ADaM データセットのみから作成されており、外部データはない。個々の試験の状況を以下に示す。

Protocol Number	Study Status	FPI Date	Cut-off Date
XX9999-01	Ongoing	2013SEP01	2015SEP01
XX9999-02	Ongoing	2014DEC20	2015DEC20

## 2. Protocol Description

### 2.1 Protocol Number and Title

統合された試験を以下に示す。

Protocol Number	Protocol Title	The Latest Protocol
XX9999-01	Study of ABCmab (XX9999) in Participants With Advanced Urothelial Cancer	Version 2
XX9999-02	A Phase III Randomized Clinical Trial of ABCmab (XX9999) versus Standard1, Standard2 or Standard3 in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer	Version 1

### 2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts

試験デザインに関連する ADaM 変数の定義は、それぞれ試験間で同じだった。

## 3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets

### 3.1 Comparison for Individual Studies and Integrated ADaM Dataset

- Are all subjects in individual study datasets included in integrated ADaM datasets?

いいえ。投与例のみが統合解析用の ADaM データセットに格納されている。

### 3.2 Core Variables

コア変数は全てもしくはほとんどの解析データセットに共通して含まれる変数である。これらの変数を以下に示す。

Variable Name	Variable Description
USUBJID	Unique subject identifier
STUDYID	Study identifier
SUBJID	Subject Identifier for the Study
SITENUM	Study Site Number
AGE	Age
AGEU	Age Units
SEX	Sex
RACE	Race
TRT01P	Planned Treatment for Period 01
TRT01PN	Planned Treatment for Period 01 (N)
TRT01A	Actual Treatment for Period 01

Variable Name	Variable Description
TRT01AN	Actual Treatment for Period 01 (N)
TRTFL	Treated Population Flag
RANDDT	Date of Randomization
TRTSDT	Date of First Exposure to Treatment

### 3.3 Treatment Variables

Use of ADaM Treatment Variables in Analysis

- Are both planned and actual treatment variables used in analyses?

いいえ。実際の治療変数のみ使用した。

### 3.4 Subject Issues that Require Special Analysis Rules

本統合解析のために特別な解析上の取り決めを必要とした症例はいない。

### 3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection

- Was windowing for ISS/ISE the same as each study?

はい。個々の試験と同じ取り扱いが統合解析にも適用された。ベースラインからの変化量の解析において、ADVS と ADLB に Visit ウィンドウを適応した。

- Was the use of unscheduled visits for ISS/ISE the same as each study?

はい。個々の試験と同じ取り扱いが統合解析にも適用された。規定外来院のデータも時点ごとの集計対象の採用候補とした。

### 3.6 Imputation/Derivation Methods

- If date imputation was performed specifically for ISS/ISE, were there rules that were used in multiple analysis datasets?

個々の試験の ADaM データセットから統合 ADaM データセットを作成するにあたり、補完もしくは導出はしていない。

## 4. Analysis Data Creation and Processing Issues

### 4.1 Split Datasets

分割されたデータセットはなかった。

## 4.2 Data Dependencies

統合解析用のデータ間に従属関係はなかった。統合されたデータセットは個々の試験の解析用データセットを単純結合して作られている。

## 4.3 Intermediate Datasets

統合解析用のデータ作成時に中間データセットは作成されなかった。

## 4.4 Variable Conventions

症例レベルの治療変数 (ex. TRT01A, TRT01AN) はコア変数として全ての解析用データセットに含まれる。しかし, XX9999-02 試験において治験薬投与期間の一部で誤った試験治療を受けた症例が3例いたため, レコードレベルの治療変数 (ex. TRTA, TRTAN) も含めることとし, これを時点ごとの安全性解析に使用した。

## 5. Analysis Dataset Descriptions

### 5.1 Overview

- Do the integrated ADaM datasets support all ISS/ISE analyses?

はい。

ADDILI は ABCmab の特徴的な事象である薬物性肝障害のデータが格納されている。ISS は TRTFL = “Y” の症例を対象に実施された。

### 5.2 Analysis Datasets

Dataset Dataset Label	Class	Efficacy	Safety	Baseline or other subject characteristics	PK/PD	Primary Objective	Structure
<a href="#">ADSL</a> Subject Level Analysis Dataset	ADSL			X			One observation per subject per study
<a href="#">ADAE</a> Adverse Event Analysis Dataset	OTHER		X				One observation per subject per event per study
<a href="#">ADDILI</a> DILI Reporting Analysis Dataset	BDS		X				One observation per subject per parameter per analysis time point per study
ADVS Vital Signs Analysis Dataset	BDS		X				One observation per subject per test per visit per study
<a href="#">ADLB</a> Laboratory Test Analysis Dataset	BDS		X				One observation per subject per event per study

#### 5.2.1 ADSL – Subject Level Analysis Dataset

全ての解析をサポートするのに加えて、ADSL にはベースライン時の特性や患者の内訳の解析に用いられる変数も含めた。ITTFL (Intent-to-Treat 集団のフラグ) は XX9999-01 試験にはなく、安全性解析には用いないので、ITTFL は ADSL には含めていない。

#### 5.2.2 ADAE – Adverse Event Analysis Dataset

特に注目する有害事象は MedDRA クエリを用いて特定し、変数 SMQ01NAM に格納した。全ての特に注目する有害事象に関連したレポートはサブセット化のためにこの変数を使った。AE のグレードは XX9999-01 試験では NCI CTCAE v4.02 を、XX9999-02 試験では NCI CTCAE v4.03 を用いてグレード分類をした。しか

し、ISS のために XX9999-01 試験についてバージョンアップは実施しなかった。有害事象は XX9999-01 試験では MedDRA バージョン 18.0 を、XX9999-02 試験では MedDRA バージョン 19.0 を用いてコーディングした。ISS のために XX9999-01 試験の用語は MedDRA バージョン 19.0 にバージョンアップした。

### 5.2.3 ADDILI – DILI Reporting Analysis Dataset

ADDILI は、薬物性肝障害に関するレポートに必要なデータを格納している。ADDILI は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの有効な測定結果をもつランダム化された症例を含む。ADDILI には、「Aminotransferase (ALT or AST)」、「Aminotransferase (ALT or AST) and Bilirubin」および「Aminotransferase (ALT or AST) and Bilirubin and Alkaline Phosphatase」の 3 つの導出パラメーターがある。これらは、ADDILI.PARAMCD に格納されている元の測定値の組み合わせから作成した。

### 5.2.4 ADLB – Laboratory Test Analysis Dataset

臨床検査値に対して、それぞれ XX9999-01 試験では NCI CTCAE v4.02 を、XX9999-02 試験では NCI CTCAE v4.03 を用いて CTCAE グレード分類をした。しかし、XX9999-01 試験について ISS のためのバージョンアップは実施しなかった。

## 6. Data Conformance Summary

### 6.1 Conformance Inputs

- Were the analysis datasets evaluated for conformance with CDISC ADaM Validation Checks?

はい。以下の Pinnacle 21 のバージョン等を用いて適合性を評価した。 :

Pinnacle 21:	Community version 2.1.3
CDISC Controlled Terminology Version:	2016-09-30
Configuration:	ADaM 1.0 (PMDA)

- Were the ADaM datasets evaluated in relation to define.xml?

はい。

- Was define.xml evaluated?

はい。以下の Pinnacle 21 のバージョン等を用いて適合性を評価した。 :

Pinnacle 21:	Community version 2.1.3
Configuration:	Define (PMDA)

### 6.2 Issues Summary

統合したデータセット固有の問題はなかった。以下の所見は個々の試験でも見られている。



<b>Dataset(s)</b>	<b>Diagnostic Message and/or Check ID</b>	<b>Severity</b>	<b>Count/ Issue Rate</b>	<b>Explanation</b>
ADSL	XXXXXX	Error	XX	XXXXXXXX

## 7. Submission of Programs

提出したプログラムの実行環境は SAS 9.3 for windows server 2008 x64 based である。プログラムは ASCII テキスト形式で提供している。

### Analysis Dataset Creation Programs

統合した ADaM データセットは、個々の試験の ADaM データセットの単純結合のため、プログラムは提出していない。

### Table Programs and Macros

ISS の出力を作成するプログラムとマクロだけが提出されている。

Program name	Output	Inputs	Macros used
iss_ae01_sas.txt	iss_ae01	adae, adsl,	None
iss_ae02_sas.txt	iss_ae02	adae, adsl,	None
...	...	...	...

# Analysis Data Reviewer's Guide

JPMA Task Force 1 Theme 2

Sample 2: ADRG for ISS in a cardiovascular project

# Analysis Data Reviewer’s Guide

## Contents

- 1. Introduction..... 3
  - 1.1 Purpose ..... 3
  - 1.2 Acronyms..... 3
  - 1.3 Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset..... 3
  - 1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation ..... 4
- 2. Protocol Description ..... 4
  - 2.1 Protocol Number and Title ..... 4
  - 2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts..... 5
- 3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets ..... 5
  - 3.1 Comparison for Individual Studies and Integrated ADaM Dataset ..... 5
  - 3.2 Core Variables ..... 5
  - 3.3 Treatment Variables..... 6
  - 3.4 Subject Issues that Require Special Analysis Rules ..... 6
  - 3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection ..... 6
  - 3.6 Imputation/Derivation Methods..... 7
- 4. Analysis Data Creation and Processing Issues ..... 7
  - 4.1 Split Datasets ..... 7
  - 4.2 Data Dependencies ..... 7
  - 4.3 Intermediate Datasets..... 7
  - 4.4 Variable Conventions ..... 7
- 5. Analysis Dataset Descriptions ..... 8
  - 5.1 Overview..... 8
  - 5.2 Analysis Datasets..... 8
    - 5.2.1 ADSL – Subject Level Analysis Dataset for ISS ..... 8
    - 5.2.2 ADAE - Adverse Event for ISS ..... 8
- 6. Data Conformance Summary..... 9
  - 6.1 Conformance Inputs..... 9
  - 6.2 Issues Summary ..... 10
- 7. Submission of Programs ..... 10
- 8. Appendix..... 10

## 1. Introduction

### 1.1 Purpose

本文書は、統合解析のための解析データセットと用語のために、define.xmlからの追加情報を提供した。また、本文書はADaMの適合性確認の結果の概要を示している。個々の試験のデータセットの詳細について、本文書では記載していない。従って、必要に応じて個々の試験のデータガイドを参照とする。

### 1.2 Acronyms

本文書では、標準的な医薬またはCDISC用語以外の略語は使用していない。

### 1.3 Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset

Standard or Dictionary	Versions Used
ADaM	ADaM Model Document 2.1 ADaM Implementation Guide v1.0 ADaM Data Structure for Adverse Event Analysis v1.0
Controlled Terminology (CT)	2016-09-30
Data Definitions	Define.XML v2.0
MedDRA	Version 19.0

統合されたデータセット内の Controlled Terminology（以下、「CT」とする）のバージョンを統一するために、JPMA99-p2b 試験及び JPMA99-p3 試験の CT を 2016-09-30 にバージョンアップした。結果として、統合されたデータセットの CT に変更はなかった。

Study	Original Controlled Terminology versions
JPMA99-p2b	2014-09-26
JPMA99-p3	2015-12-18
JPMA99-LT	2016-09-30

統合されたデータセット内の MedDRA のバージョンを統一するために、JPMA99-p2b 試験及び JPMA99-p3 試験の MedDRA を 19.0 にバージョンアップした。バージョンアップした結果、統合されたデータセット内の MedDRA の基本語が変更となった（詳細は Appendix を参照とする）。

Study	Original MedDRA version
JPMA99-p2b	Version 17.0
JPMA99-p3	Version 18.1
JPMA99-LT	Version 19.0

## 1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation

統合されたデータセットは、個々の試験（JPMA99-p2b 試験、JPMA99-p3 試験及び JPMA99-LT 試験）の SDTM 及び ADaM データセットから作成した。JPMA99-p2b 試験及び JPMA99-p3 試験の SDTM 及び ADaM データセットは最終固定されたデータベースより作成され、JPMA99-LT 試験は電子データ提出のために固定された中間データベースより作成された。

統合されたデータセットのソースデータとなった、個々の試験の SDTM 及び ADaM データセットを以下に示す。

Study	Used ADaM datasets	Used SDTM datasets
JPMA99-p2b	ADSL, ADAE	DM
JPMA99-p3	ADSL, ADAE	-
JPMA99-LT	ADSL, ADAE	-

## 2. Protocol Description

### 2.1 Protocol Number and Title

Protocol Number:	JPMA99-p2b
Protocol Title:	A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel Group, phase II dose response study to evaluate efficacy and safety of 12 weeks of JPMA99 administration in patients with hypercholesteremia
The latest Protocol Version:	1.0
Protocol Number:	JPMA99-p3
Protocol Title:	A randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel Group, phase III study to evaluate efficacy and safety of 12 weeks of JPMA99 administration in patients with hypercholesteremia
The latest Protocol Version:	1.0
Protocol Number:	JPMA99-LT

Protocol Title: An open label, long-term safety study to evaluate 52 weeks of JPMA99 administration in patients with hypercholesteremia

The latest Protocol Version: 2.0

## 2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts

個々の試験のデザインの詳細は、本セクションには記載しない。必要に応じて、個々の試験の ADRG を参考とする。

## 3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets

### 3.1 Comparison for Individual Studies and Integrated ADaM Dataset

- Are all subjects in individual study datasets included in integrated ADaM datasets?

はい。

### 3.2 Core Variables

統合されたデータセットに存在するコア変数を以下に示す。

Variable Name	Variable Description
USUBJID	Unique subject identifier
STUDYID	Study identifier used for this protocol
SITEID	Study Site Identifier
AGE	Age
AGEGR1	Age Group 1
AGEGR1N	Age Group 1 (N)
AGEGR2	Age Group 2
AGEGR2N	Age Group 2 (N)
SEX	Sex
RACE	Race
COUNTRY	Country
SAFFL	Safety Population Flag
TRT01A	Actual Treatment for Period 01
TRT01AN	Actual Treatment for Period 01 (N)
TR01AG1	Actual Pooled Treatment 1 for Period 01
TR01AG1N	Actual Pooled Trt 1 for Period 01 (N)

### 3.3 Treatment Variables

#### Use of ADaM Treatment Variables in Analysis

- Are both planned and actual treatment variables used in analyses?

いいえ、実際の治療変数のみ使用した。

統合されたデータセットの治療変数は、以下の表のように設定した。TRT01A 及び TRT01AN は個々の試験の ADSL からコピーした。TR01AG1 及び TR01AG1N は、ISS のために新規に作成した。

Study	TRT01A	TRT01AN	TR01AG1	TR01AG1N
JPMA99-p2b	Placebo	1	Placebo	1
	JPMA99 aa mg	2	JPMA99 aa mg	2
	JPMA99 bb mg	3	JPMA99 bb mg	3
	JPMA99 cc mg	4	JPMA99 cc mg	4
JPMA99-p3	Placebo	1	Placebo	1
	JPMA99	2	JPMA99 bb mg	3
	Active control	3	Active control	5
JPMA99-LT	JPMA99	1	JPMA99 bb mg	3

### 3.4 Subject Issues that Require Special Analysis Rules

ISS のために、特定の被験者に対する追加の取り扱いは無かった。JPMA99-p2b 試験において、割付間違いが 1 例あった（詳細は JPMA99-p2b 試験の ADRG を参照とする）。

### 3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection

- Was windowing for ISS/ISE the same as each study?

はい、ISS の解析は有害事象の解析のみであり、visit window は使用していない。

- Was the use of unscheduled visits for ISS/ISE the same as each study?

はい。ISS の解析は有害事象の解析のみであり、治験薬投与後の全てのデータを用いた。



### 3.6 Imputation/Derivation Methods

- If date imputation was specifically performed for ISS/ISE, were there rules that were used in multiple analysis datasets?

いいえ、ISSの解析において、新たなデータ補完は行わなかった。

## 4. Analysis Data Creation and Processing Issues

### 4.1 Split Datasets

該当なし。

### 4.2 Data Dependencies

個々の試験のADSLを縦に結合し、ISSのための「プールした実際の治療変数」を追加し、統合されたADSLを作成した。また同様に、個々の試験のADAEを縦に結合し、統合されたADSLから「プールした実際の治療変数」を取得し、統合されたADAEを作成した。

### 4.3 Intermediate Datasets

中間に生成したデータセットは無かった。

### 4.4 Variable Conventions

ISSのために、「プールした実際の治療変数 (TR01AG1, TR01AG1N)」を作成した。また、「年齢グループ2 (AGEGR2)」, 「有害事象の因果関係 (RELGR1)」を作成した。

## 5. Analysis Dataset Descriptions

### 5.1 Overview

- Do the integrated ADaM datasets support all ISS/ISE analyses?

はい、ISS 解析は統合データセットから作成した。

### 5.2 Analysis Datasets

Dataset Dataset Label	Class	Efficacy	Safety	Baseline or other subject characteristics	PK/PD	Primary Objective	Structure
<a href="#">ADSL</a> Subject Level Analysis Dataset	ADSL			X			One observation per subject per study
<a href="#">ADAE</a> Adverse Event Analysis Dataset	Other		X				One record per adverse event per onset date per subject per study

#### 5.2.1 ADSL – Subject Level Analysis Dataset for ISS

個々の試験の ADSL から統合された ADSL を作成した。ISS のため、個々の試験の「実際の治療変数 (TRT01A, TRT01AN)」から、「プールした実際の治療変数 (TR01AG1, TR01AG1N)」を作成した。また、「年齢グループ 2 (AGEGR2)」を作成した。JPMA99-p2b 試験では、ADSL に「国 (COUNTRY)」がなかったため、SDTM の DM ドメインより取得した。

#### 5.2.2 ADAE - Adverse Event for ISS

個々の試験の ADAE から、統合された ADAE を作成した。ISS のために、「プールした実際の治療変数 (TR01AG1, TR01AG1N)」は統合された ADSL から取得した。MedDRA のバージョンは 19.0 にバージョンアップした。

統合された ADAE において「有害事象の因果関係 (RELGR1)」の定義について以下に示した。

Study	AEREL	RELGR1
JPMA99-p2b	RELATED	RELATED
	POSSIBLY RELATED	RELATED
	UNLIKELY RELATED	RELATED
	NOT RELATED	NOT RELATED
JPMA99-p3	RELATED	RELATED
	NOT RELATED	NOT RELATED
JPMA99-LT	RELATED	RELATED
	NOT RELATED	NOT RELATED

## 6. Data Conformance Summary

### 6.1 Conformance Inputs

- Were the analysis datasets evaluated for conformance with CDISC ADaM Validation Checks?

はい。

以下のPinnacle 21のバージョン等を用いて適合性を評価した。 :

Pinnacle 21: Community version 2.1.3

CDISC Controlled Terminology Version: 2016-09-30

Configuration: ADaM 1.0 (PMDA)

- Were the ADaM datasets evaluated in relation to define.xml?

はい。

- Was define.xml evaluated?

はい。

以下のPinnacle 21のバージョン等を用いて適合性を評価した。 :

Pinnacle 21: Community version 2.1.3

Configuration: Define (PMDA)

## 6.2 Issues Summary

主要な問題はなかった。

## 7. Submission of Programs

以下のプログラムを提出した。

Program name	Inputs	Output	Remark
ADSL.sas	ADSL of each study DM of JPMA99-p2b	ADSL.xpt	ADSL for ISS
ADAE.sas	ADAE of each study	ADAE.xpt	ADAE for ISS
T2.7.4.1.sas	ADSL	Table 2.7.4.1	Summary of subject back ground in ISS
T2.7.4.2.sas	ADSL and ADAE	Table 2.7.4.2	Analysis result for adverse event in ISS
T2.7.4.7.1.sas	ADSL and ADAE	Table 2.7.4.7.1	Analysis result for adverse event by sex in ISS
T2.7.4.7.2.sas	ADSL and ADAE	Table 2.7.4.7.2	Analysis result for adverse event by age group (<50, >=50) in ISS
T2.7.4.7.3.sas	ADSL and ADAE	Table 2.7.4.7.3	Analysis result for adverse event by age group (<50, >=50-<65, >=65) in ISS

提出されたプログラムの実行環境は、Windows 7 及び SAS バージョン 9.4 である。

## 8. Appendix

MedDRA version up による基本語の変更一覧

Study	Original MedDRA Version	Original MedDRA		MedDRA Version 19.0	
		PT Code	PT Term	PT Code	PT Term
JPMA99-p2b	17.0	100XXXXXX	XXXXXXXX	100YYYYYY	YYYYYYY
...	...	...	...	...	...

# Analysis Data Reviewer's Guide

JPMA Task Force 1 Theme 2

Sample 3: ADRG for ISE in a cardiovascular project

# Analysis Data Reviewer’s Guide

## Contents

- 1. Introduction..... 3
  - 1.1 Purpose ..... 3
  - 1.2 Acronyms..... 3
  - 1.3 Study Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset..... 3
  - 1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation ..... 3
- 2. Protocol Description ..... 4
  - 2.1 Protocol Number and Title ..... 4
  - 2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts..... 4
- 3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets ..... 4
  - 3.1 Comparison for Individual Studies and Integrated ADaM Dataset ..... 4
  - 3.2 Core Variables ..... 4
  - 3.3 Treatment Variables..... 5
  - 3.4 Subject Issues that Require Special Analysis Rules ..... 5
  - 3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection ..... 6
  - 3.6 Imputation/Derivation Methods..... 6
- 4. Analysis Data Creation and Processing Issues ..... 6
  - 4.1 Split Datasets ..... 6
  - 4.2 Data Dependencies ..... 6
  - 4.3 Intermediate Datasets..... 6
  - 4.4 Variable Conventions ..... 6
- 5. Analysis Dataset Descriptions ..... 7
  - 5.1 Overview..... 7
  - 5.2 Analysis Datasets..... 7
    - 5.2.1 ADSL - Subject Level Analysis Dataset for ISE ..... 7
    - 5.2.2 ADEFF – Efficacy Analysis Dataset for ISE ..... 7
- 6. Data Conformance Summary..... 7
  - 6.1 Conformance Inputs..... 7
  - 6.2 Issues Summary ..... 8
- 7. Submission of Programs ..... 8

## 1. Introduction

### 1.1 Purpose

本文書は、統合解析のための解析データセットと用語のために、define.xmlからの追加情報を提供した。また、本文書はADaMの適合性確認の結果の概要を示している。個々の試験のデータセットの詳細について、本文書では記載していない。従って、必要に応じて個々の試験のデータガイドを参照とする。

### 1.2 Acronyms

本文書では、標準的な医薬またはCDISC用語以外の略語は使用していない。

### 1.3 Study Data Standards and Dictionary Inventory for Integrated Dataset

Standard or Dictionary	Versions Used
ADaM	ADaM Model Document 2.1 ADaM Implementation Guide v1.0
Controlled Terminology (CT)	2016-09-30
Data Definitions	Define.XML v2.0

統合されたデータセット内の Controlled Terminology（以下、「CT」とする）のバージョンを統一するために、個々の試験のCTを2016-09-30にバージョンアップした。結果として、統合されたデータセットのCTに変更はなかった。

Study	Original Controlled Terminology version
JPMA99-p2b	2014-09-26
JPMA99-p3	2015-12-18

### 1.4 Source Data Used for Analysis Dataset Creation

統合されたデータセットは、個々の試験（JPMA99-p2b試験及びJPMA99-p3試験）のADaMデータセットから作成した。個々の試験のADaMデータセットは最終固定されたデータベースより作成された。

## 2. Protocol Description

### 2.1 Protocol Number and Title

Protocol Number: JPMA99-p2b  
 Protocol Title: A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel Group, phase II dose response study to evaluate efficacy and safety of 12 weeks of JPMA99 administration in patients with hypercholesteremia  
 The latest Protocol Version: 1.0

Protocol Number: JPMA99-p3  
 Protocol Title: A randomized, double-blind, placebo and active controlled, parallel Group, phase III study to evaluate efficacy and safety of 12 weeks of JPMA99 administration in patients with hypercholesteremia  
 The latest Protocol Version: 1.0

### 2.2 Protocol Design in Relation to ADaM Concepts

個々の試験のデザインの詳細は、本セクションには記載しない。必要に応じて、個々の試験の ADRG を参照とする。

## 3. Analysis Considerations Related to Multiple Analysis Datasets

### 3.1 Comparison for Individual Studies and Integrated ADaM Dataset

- Are all subjects in individual study datasets included in integrated ADaM datasets?  
はい。

### 3.2 Core Variables

統合されたデータセットに存在するコア変数を以下に示す。

Variable Name	Variable Description
USUBJID	Unique subject identifier
STUDYID	Study identifier used for this protocol
SITEID	Study Site Identifier
AGE	Age
AGEGR1	Age Group 1
AGEGR1N	Age Group 1 (N)



Variable Name	Variable Description
SEX	Sex
RACE	Race
FASFL	Full Analysis Set Population Flag
TRT01P	Planned Treatment for Period 01
TRT01PN	Planned Treatment for Period 01 (N)
TR01PG1	Planned Pooled Treatment 1 for Period 01
TR01PG1N	Planned Pooled Trt 1 for Period 01 (N)

### 3.3 Treatment Variables

Use of ADaM Treatment Variables in Analysis

- Are both planned and actual treatment variables used in analyses?

いいえ、計画された治療変数のみ使用した。

統合されたデータセットの治療変数は、以下の表のように設定した。TRT01P 及び TRT01PN は個々の試験の ADSL からコピーした。TR01PG1 及び TR01PG1N は、ISE のために新規に作成した。

Study	TRT01P	TRT01PN	TR01PG1	TR01PG1N
JPMA99-p2b	Placebo	1	Placebo	1
	JPMA99 aa mg	2	NULL	null
	JPMA99 bb mg	3	JPMA99 bb mg	2
	JPMA99 cc mg	4	NULL	null
JPMA99-p3	Placebo	1	Placebo	1
	JPMA99	2	JPMA99 bb mg	2
	Active control	3	Active control	3

### 3.4 Subject Issues that Require Special Analysis Rules

ISE のために、特定の被験者に対する追加の取り扱いは無かった。JPMA99-p2b 試験において、割付間違いが 1 例あった（詳細は JPMA99-p2b 試験の ADRG を参照とする）。

### 3.5 Use of Visit Windowing, Unscheduled Visits, and Record Selection

- Was windowing for ISS/ISE the same as each study?  
はい、個々の試験で定義した window を使用した。
- Was the use of unscheduled visits for ISS/ISE the same as each study?  
はい。

### 3.6 Imputation/Derivation Methods

- If date imputation was specifically performed for ISS/ISE, were there rules that were used in multiple analysis datasets?  
いいえ、新たなデータ補完は行わなかった。

## 4. Analysis Data Creation and Processing Issues

### 4.1 Split Datasets

該当なし。

### 4.2 Data Dependencies

個々の試験の ADSL を縦に結合し、ISE のための「プールした計画された治療変数」を追加し、統合された ADSL を作成した。また同様に、個々の試験の ADEFF を縦に結合し、統合された ADSL から「プールした計画された治療変数」を取得し、統合された ADEFF を作成した。

### 4.3 Intermediate Datasets

中間に生成したデータセットは無かった。

### 4.4 Variable Conventions

ISE のために、「プールした計画された治療変数 (TR01PG1, TR01PG1N)」を作成した。

## 5. Analysis Dataset Descriptions

### 5.1 Overview

- Do the integrated ADaM datasets support all ISS/ISE analyses?

はい、SAPに記載された ISE 解析は統合データセットから作成した。

### 5.2 Analysis Datasets

Dataset Dataset Label	Class	Efficacy	Safety	Baseline or other subject characteristics	PK/PD	Primary Objective	Structure
<a href="#">ADSL</a> Subject Level Analysis Dataset	ADSL			X			One observation per subject per study
<a href="#">ADEFF</a> Efficacy Analysis Dataset	BDS	X				X	One record per parameter per date per subject per study

#### 5.2.1 ADSL - Subject Level Analysis Dataset for ISE

個々の試験の ADSL から統合された ADSL を作成した。ISE のため、個々の試験の「計画された治療変数 (TRT01P, TRT01PN)」から「プールした計画された治療変数 (TR01GP1, TR01GP1N)」を作成した。

#### 5.2.2 ADEFF – Efficacy Analysis Dataset for ISE

個々の試験の ADEFF から、統合された ADEFF を作成した。ISE のため、「プールした計画された治療変数 (TR01GP1, TR01GP1N)」は統合された ADSL から取得した。

## 6. Data Conformance Summary

### 6.1 Conformance Inputs

- Were the analysis datasets evaluated for conformance with CDISC ADaM Validation Checks?

はい。

以下のPinnacle 21のバージョン等を用いて適合性を評価した。 :

Pinnacle 21: Community version 2.1.3  
 CDISC Controlled Terminology Version: 2016-09-30  
 Configuration: ADaM 1.0 (PMDA)

- Were the ADaM datasets evaluated in relation to define.xml?

はい。

- Was define.xml evaluated?

はい。

以下のPinnacle 21のバージョン等を用いて適合性を評価した。 :

Pinnacle 21: Community version 2.1.3  
 Configuration: Define (PMDA)

## 6.2 Issues Summary

主要な問題はなかった。

## 7. Submission of Programs

以下のプログラムを提出した。

Program name	Inputs	Output	Remark
ADSL.sas	ADSL of each study	ADSL.xpt	ADSL for ISE
ADEFF.sas	ADEFF of each study	ADEFF.xpt	ADEFF for ISE
T2.7.3.1.sas	ADSL	Table 2.7.3.1	Summary of subject background in ISE
T2.7.3.2.sas	ADSL and ADEFF	Table 2.7.3.2	Analysis result for primary endpoint in ISE

提出されたプログラムの実行環境は、Windows 7 及び SAS バージョン 9.4 である。