|  |
| --- |
| 症例及びデータ取扱い基準 |

治験課題名：

治験実施計画書番号：

自ら治験を実施する者：

版数：第1.0版

作成日：20XX年XX月XX日

目次

[1． 定義 3](#_Toc89030031)

[2． 解析対象集団について 3](#_Toc89030032)

[2.1 有効性解析対象集団 3](#_Toc89030035)

[2.2 安全性解析対象集団 3](#_Toc89030036)

[3． 症例取扱い基準（○：採用、×：不採用） 4](#_Toc89030037)

[3.1 GCP不遵守例 4](#_Toc89030038)

[3.2 登録違反例 4](#_Toc89030039)

[3.3 未介入例 4](#_Toc89030040)

[3.4 評価項目未観察例 4](#_Toc89030041)

[3.5 不適格例（選択基準、除外基準の違反） 5](#_Toc89030042)

[3.6 プロトコル治療及び評価の不遵守例 6](#_Toc89030043)

[3.7 治験実施方法違反例 6](#_Toc89030044)

[3.8 併用治療違反例（併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行） 6](#_Toc89030045)

[3.9 その他 7](#_Toc89030046)

[4． 測定値の取扱い及び採否 7](#_Toc89030047)

[5． 症例及びデータの取扱いの検討、決定 7](#_Toc89030048)

[5.1 症例及びデータの取扱いの検討 7](#_Toc89030049)

[5.2 症例及びデータの取扱い検討への参加者 7](#_Toc89030050)

[5.3 症例及びデータの取扱いの決定 8](#_Toc89030051)

[6． 症例及びデータの取扱い決定の独立性 8](#_Toc89030052)

[7． 症例及びデータの取扱い検討の記録、保管 8](#_Toc89030053)

[8． 改訂履歴 8](#_Toc89030054)

# 定義

本「症例及びデータ取扱い基準」（以下、「本基準」）は、有効性及び安全性解析対象集団に含まれる症例及びデータの採否を特定する。

# 解析対象集団について

1.
2.

## 有効性解析対象集団

有効性の解析に対して、最大の解析対象集団（Full Analysis Set、FAS）と治験実施計画書適合症例（Per Protocol Set、PPS）を設ける。

* FASの定義

治験薬が1回以上投与され、治験薬投与開始後の有効性に関するデータが得られた被験者とする。また重大な選択／除外基準違反がある症例をFASから除くこともある。この場合には、治験薬投与後の情報を用いることなく、かつ同様の症例が存在する場合には、FASから除かれることを確認する必要がある。ただし、必要に応じて治験薬投与開始後の有効性データが存在しない症例も解析対象集団に含むことがある。がん領域等においては治験実施計画書に記載の症例登録の手順に従って登録された患者のうち、重複登録※や誤登録を除いた集団は全登録例と呼ばれる。非ランダム化試験の場合は“All registered”、ランダム化試験の場合には“All randomized subject(ARS) ”とすることがある。

※重複登録例とはすでに登録されている症例の2回目以降に登録された症例のことである。すなわち最初の症例は解析から除かれない。

* PPSの定義

必要に応じてPPSを設定する。PPSは治験の結果による症例の選択が生じるので強いバイアスが生じ得ることに注意すること。FASの結果の安定性を評価するためには感度分析を行う必要があり、PPSによる結果とFASが類似していることをもって結果の安定性を論じることには限界がある。

PPSを構成する場合には、選択基準／除外基準と評価項目の関係から、重要な治験実施計画書違反の内容を定義すべきである。これらは本治験のデータ仮固定後かつデータ固定前（統計解析の前）に実施される症例及びデータの取扱い検討において、再確認されるべきである。

* 治験薬の用法・用量、投与方法が適切に行われなかった被験者
* 本治験開始後に選択基準又は除外基準に違反していることが判明した被験者
* 重要な治験実施計画書違反を認めた被験者

## 安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され、治験薬投与開始後の安全性に関するデータが1つ以上得られた被験者とする。

# 症例取扱い基準（○：採用、×：不採用）

## GCP不遵守例

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| 適切なインフォームドコンセントが得られていない | × | × | × | Y |
| 治験審査委員会の審査を受けていない、又は実施医療機関の長の実施承認を得ていない | × | × | × | Y |
| 自ら治験を実施する者の所属機関（治験調整事務局の設置機関）と実施医療機関間で治験実施契約が締結されていない | × | × | × | Y |
| 本治験への参加について本人又は代諾者から文書による適切な同意が得られていない | × | × | × | Y |
| 各実施医療機関の契約締結前に同意取得等の治験に関する行為が開始された | × | × | × | Y |

## 登録違反例

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| 症例登録前に治験薬の投与が行われた | 〇 | × | 〇 | Y |

## 未介入例

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| 治験薬を全く服薬しなかった | × | × | × | N |

## 評価項目未観察例

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| スクリーニング及び開始時のデータがひとつもない | × | × | 〇 | Y |
| 有効性評価項目で解析上採用されるデータがひとつもない | × | × | 〇 | Y |
| 安全性評価項目で解析上採用されるデータがひとつもない | 〇 | 〇 | × | Y |

## 不適格例（選択基準、除外基準の違反）

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| DSM-5において統合失調症又は統合失調感情障害のいずれも該当しない | × | × | 〇 | Y |
| 対象が未成年の場合、代諾者から文書同意が得られていない | × | × | × | Y |
| 同意取得日において18歳未満であった | 〇 | △1) | 〇 | Y/N |
| 同意取得日において65歳を超えていた | 〇 | △1) | 〇 | Y/N |
| 妊婦、又は妊娠を予定していた | 〇 | 〇 | 〇 | Y/N |
| 臨床的に問題となる神経系、肝臓（中等度から重度の肝機能障害（Child-Pugh分類B又はC））、腎臓、代謝系、血液系、免疫系、心血管系、肺、又は消化器系の疾患を有する（ただし、病状が軽微又はコントロール良好であり、安全性及び有効性の評価が妨げられないと考えられる場合は除く） | 〇 | △2) | 〇 | Y/N |
| スクリーニング検査時のHbA1cが国際標準値6.5%（JDS値6.1%）以上である | 〇 | 〇 | 〇 | N |
| スクリーニング検査時に以下の臨床検査値を有する* 血小板数：75000/mm3 (/μL)以下
* ヘモグロビン：9 g/dL以下
* 好中球絶対数：1000/mm3以下
* AST：正常範囲上限の2倍より多い
* ALT：正常範囲上限の2倍より多い
* CPK：正常範囲上限の3倍より多い
* クレアチニン：2 mg/dL以上
 | 〇 | △2) | 〇 | Y/N |
| ●●●●の禁忌に該当する* 昏睡状態
* バルビツール酸誘導体、及び麻酔剤等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある
* ●●●●の成分に対し過敏症の既往歴のある
 | 〇 | △3) | 〇 | Y/N |
| 強いCYP3A4阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン等）を併用している | 〇 | △3) | 〇 | Y/N |
| CYP2D6の活性が欠損していることが判明している | 〇 | △3) | 〇 | Y/N |
| 過去に●●●●を服薬したことがある | 〇 | × | 〇 | Y |

1. 年齢、合併症等から個別症例毎に検討する。
2. 状態により個別症例毎に検討する。
3. 内容に応じて個別症例毎に検討する。

## プロトコル治療及び評価の不遵守例

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| ●●●●の過量投与があった | 〇\* | △1) | 〇 | Y |
| 中止が必要な有害事象（妊娠が判明した場合を含む）が発生したが、治験を中止しなかった | 〇 | × | 〇 | Y |
| 前回の規定された来院から今回の規定された来院で、●●●●の服薬率が70%未満であったが、治験を中止しなかった | 〇 | × | 〇 | Y |

1. 投与量を考慮して個別症例毎に検討する。

＊：症例の取扱いに関しては〇であるが、データの取扱いでは△の場合もあり得る。

　　統計解析責任者に相談することを推奨する。

## 治験実施方法違反例

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| 割りつけられた群と異なる群で実施した | NA | NA | NA | NA |

## 併用治療違反例（併用禁止薬の使用、併用禁止療法の施行）

| 事項 | 有効性 | 安全性 | 重要な逸脱 |
| --- | --- | --- | --- |
| FAS | PPS |
| 併用禁止薬（●●●●）を使用した | 〇\* | △1) | 〇 | Y/N |
| 併用禁止療法（●●●●）を施行した | 〇 | △1) | 〇 | Y/N |
| 同意取得日30日以上前から服薬している薬剤の用法・用量を変更した | 〇 | △1) | 〇 | Y/N |
| 同意取得日30日以上前から施行している併用療法の内容、頻度を変更した | 〇 | △1) | 〇 | Y/N |

1. 内容に応じて個別症例毎に検討する。

＊：症例の取扱いに関しては〇であるが、データの取扱いでは△の場合もあり得る。

　　統計解析責任者に相談することを推奨する。

## その他

自ら治験を実施する者は、本基準で定めていない項目であって、評価に大きな影響を与えると思われる事象が新たに発生した場合あるいは本基準の取扱いに問題があると考えられた場合は、変更理由を記録したうえで本基準を改訂する。但し、データ固定後には改訂しない。

# 測定値の取扱い及び採否

各測定・検査項目の取扱いは、以下の表のとおりとする。

ただし、以下の条件を考慮する。

* 検査実施日不明及び検査値不明のデータは除外する。
* 同一被験者、同一測定・検査項目で、同一時期の採用範囲内に候補データが複数存在する場合は、不明のデータを除き、基準日に最も近い日付のデータを採用する。基準日の前後で、同一日数差のデータがある場合は、後の日付のデータを採用する。
* 中止日のデータは採用範囲に入る時期として集計する。

| 解析上の時期 | 基準日 | 採用範囲 |
| --- | --- | --- |
| ベースライン | 治験薬投与開始日 | スクリーニング検査日から治験薬投与開始日までの治験薬投与開始直前のデータ |
| 12週後 | 治験薬投与開始84日後 | 治験薬投与開始71日後から治験薬投与開始98日後 |
| 24週後  | 治験薬投与開始168日後 | 治験薬投与開始155日後から治験薬投与開始182日後 |
| 最終投与時  | 治験薬投与終了日 | 治験薬投与開始2日後から治験薬投与開始182日後 |

治験薬投与終了日から7日後以降のデータは採用しない。

# 症例及びデータの取扱いの検討、決定

## 症例及びデータの取扱いの検討

自ら治験を実施する者は、症例ごとの評価対象としての採否や個々の観測値の評価対象としての採否を、本基準に従い決定する。自ら治験を実施する者の採否の判定について、医学的観点及び統計的な観点からの妥当性、一貫性を確認することを目的として、症例及びデータの取扱いの検討を行う。なお、本検討は、会議体又はメールベースでの協議も可とする。

## 症例及びデータの取扱い検討への参加者

症例及びデータの取扱い検討への必須参加者は、自ら治験を実施する者、統計解析責任者、データマネジメント責任者、モニタリング責任者、及びプロジェクトマネジャーとする。なお、自ら治験を実施する者及びプロジェクトマネジャーを除く責任者は、自身の参加が難しい場合は、代理として担当者を参加させることは可とする。

## 症例及びデータの取扱いの決定

自ら治験を実施する者は、症例報告書に記載された情報、又は採否の決定の補助情報となる資料（作成された場合）に基づいて、医学的観点から採否の判定の妥当性及び一貫性を確認し、採否を決定する。また、統計解析責任者は、治験の目的に対して採否判定が妥当性であるかを確認する。採否の決定において、その結論が統計解析責任者、データマネジメント責任者、モニタリング責任者、及びプロジェクトマネジャーの見解と異なる場合には、自ら治験を実施する者は、統計解析責任者、データマネジメント責任者、モニタリング責任者、及びプロジェクトマネジャーとその評価について協議する。最終的に、自ら治験を実施する者が採否の決定を行うが、その協議内容は議事録に記録する。

# 症例及びデータの取扱い決定の独立性

症例及びデータの取扱い検討における協議及び採否の決定は、データ仮固定後かつデータ固定前に行う。また、採否の決定の補助情報となる資料（作成された場合）は、登録番号で匿名化された被験者個別データにより確認を行うため、どの医療機関の、どの治験責任医師・治験分担医師の症例であるかは特定できない形式で作成する。なお、解析に用いられる主要評価変数は資料に表示してはならない。

# 症例及びデータの取扱い検討の記録、保管

症例及びデータの取扱い検討の記録として、その協議内容を踏まえ、症例及びデータの取扱いの決定事項を記載した議事録を作成し、保管する。

# 改訂履歴

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 版番号 | 改訂日 | 改訂理由／内容 |
| 第1.0版 | ― | 新規作成 |

以上