

CTQ要因の検討及び特定に関するガイダンス 補足資料：医薬品の特定臨床研究の事例

クリニカルクエスチョン (Clinical Question)

クリニカルクエスチョン (Clinical Question; CQ)	子宮腺筋症患者に対して、GnRHアンタゴニストとGnRHアゴニストのどちらを用いるのがよいだろうか？
気付いたきっかけ/背景	GnRHアンタゴニストの内服薬、GnRHアゴニストの注射薬があり、臨床現場において、適応外*で使用されている。 内服薬の方が投与しやすいことから、臨床現場において、GnRHアンタゴニストを使用することが多い。 しかし、子宮腺筋症患者において、症状のコントロール、病変の縮小に関して、GnRHアンタゴニスト又はGnRHアゴニストのどちらが良い分かっていない。

* 子宮腺筋症に対する効能又は効果は有していないが、類似疾患である子宮内膜症に関する効能又は効果は有している。

注) 特定臨床研究の事例について、ガイダンスの説明のために、実際の特定臨床研究の内容を、一部変更している。

PICOを用いて

リサーチクエスチョン (Research Question) に構造化

PICOを用いて

リサーチクエスチョン(Research Question)に構造化

RQ	P(対象者)
	GnRHアンタゴニスト/アゴニストの投与対象となる子宮腺筋症患者
	I/ E(介入/曝露)
	GnRHアンタゴニスト A mgを1日1回12週間経口投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
	C(比較)
	4週に1回、GnRHアゴニストBmgを皮下投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
	O(アウトカム)
	<主要>月経困難症スコアの改善 <重要な副次>子宮体積の縮小



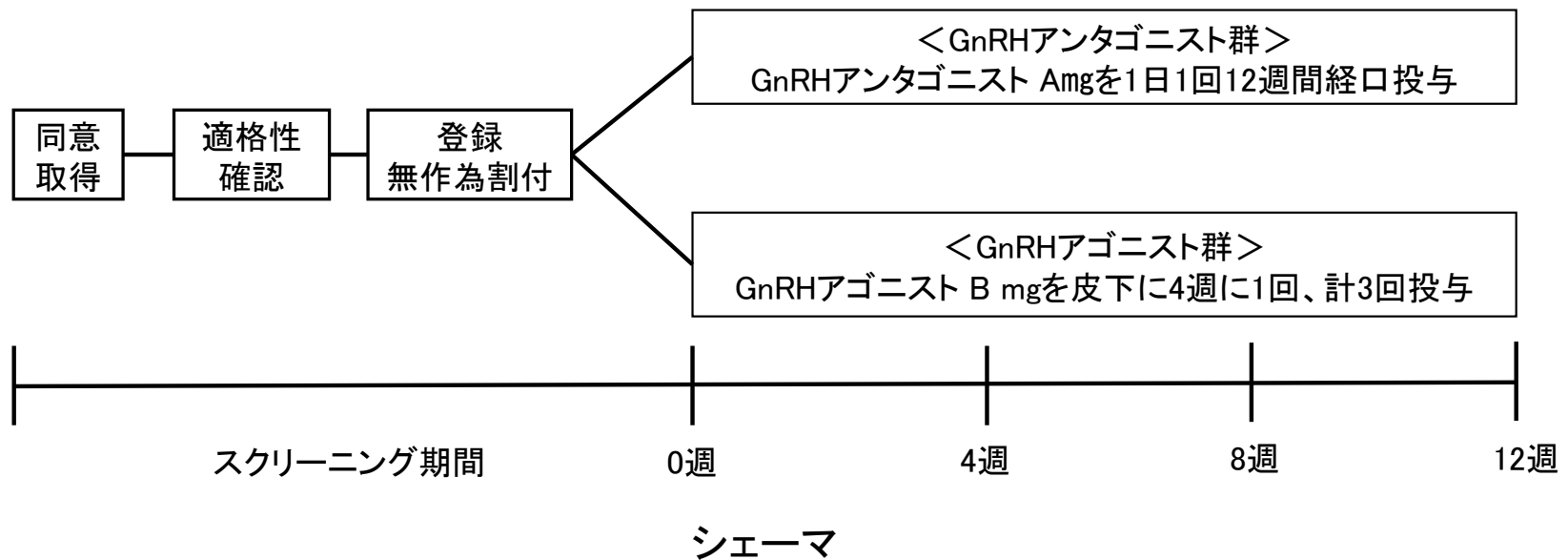
子宮腺筋症患者を対象に、GnRHアンタゴニスト経口投与による疼痛改善をGnRHアゴニスト皮下注と比較する

リサーチクエスチョン(Research Question)に構造化

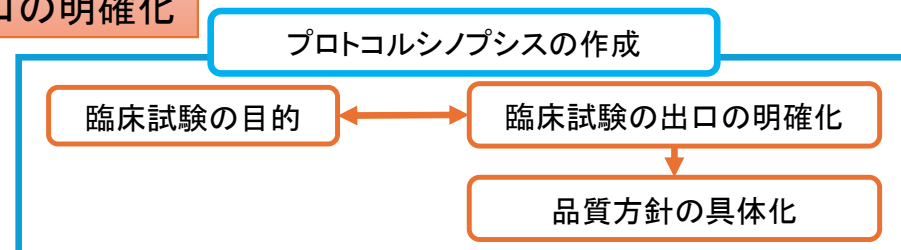
↓
プロトコルシノプシスの作成

研究課題名

月経困難症を伴う子宮腺筋症患者を対象にGnRHアンタゴニストの有効性及び安全性をGnRHアゴニストと比較する多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験（特定臨床研究）



4.1 臨床試験の目的・出口の明確化



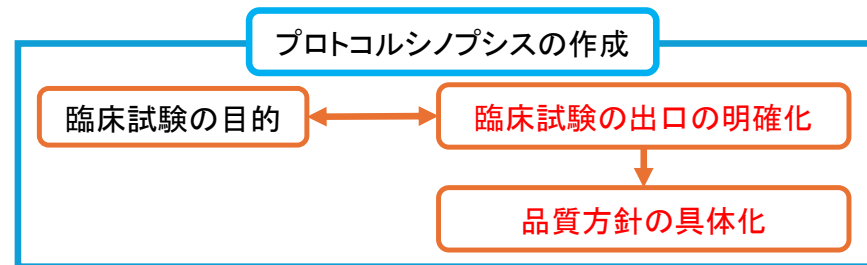
<臨床試験の意義(Purpose of Trial)>

- 子宮腺筋症患者に対して、産婦人科診療ガイドラインにおいて、子宮体積の縮小と症状の軽減が得られる薬剤としてGnRHアゴニストが挙げられている。
- 一方、GnRHアンタゴニストが子宮内膜症に対して、日本で承認を取得した後、臨床現場で使用可能となり、子宮腺筋症に対しても、適応外であるものの、使用されている。GnRHアゴニストは皮下注射であり、GnRHアンタゴニストは経口投与であること等から、GnRHアンタゴニストの経口投与を選択されることがある。
- しかしながら、GnRHアゴニストの皮下注射とGnRHアンタゴニストの経口投与の有効性及び安全性を直接比較した臨床試験成績はなく、有効性及び安全性の差異は明確になっていない。
- したがって、GnRHアンタゴニスト/アゴニスト投与対象となる子宮腺筋症患者を対象に、GnRHアンタゴニスト経口投与とGnRHアゴニスト皮下注射の有効性及び安全性を比較することは重要である。

<臨床試験の目的>

GnRHアンタゴニスト/アゴニストの投与対象となる子宮腺筋症患者を対象に、GnRHアンタゴニストの経口投与による疼痛改善をGnRHアゴニストの皮下注射と比較することを目的とする。

4.1 臨床試験の目的・出口の明確化



<臨床試験の出口>

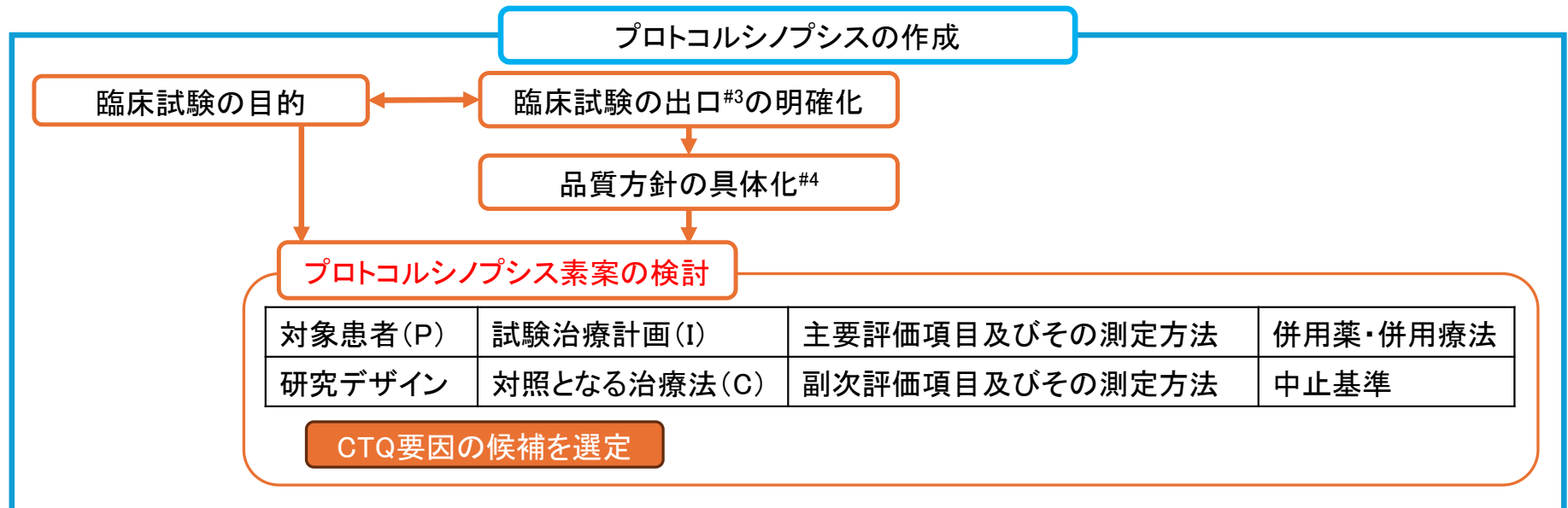
産婦人科 診療ガイドラインにおいて、GnRHアゴニストに関して、記載されているが、GnRHアンタゴニストについては記載されていないことから、GnRHアゴニスト及びアンタゴニストを比較した臨床試験成績を論文化して、ガイドラインに引用されることを出口として目指す



<品質方針の具体化>

GnRHアゴニスト及びアンタゴニストは、子宮腺筋症に対する効能または効果を有していないこと(適応外)から、特定臨床研究に該当するため、臨床研究法を準拠して実施

4.2 プロトコルシノプシス素案の検討



4.2 プロトコルシノプシス素案の検討

対象患者 (Patient)

<選択基準>

1. 同意取得日の年齢が満18歳以上であり、閉経前の患者。
2. スクリーニング期間の月経周期における月経困難症スコア合計点が3点以上の患者。
3. スクリーニング期間の経腔超音波断層法検査及び磁気共鳴法検査により子宮腺筋症と診断された患者。

<除外基準>

1. 診断のつかない異常性器出血を認める患者、あるいは子宮内膜増殖症を有する患者。
2. 本研究で規定した患者日誌を記録することが困難である可能性のある患者。
3. 肉眼的に、子宮腫大に起因すると考えられる腹部膨満が認められると研究責任医師/分担医師が判断する患者。子宮腺筋症以外の疾患に起因する中等度以上の疼痛を有する患者。
4. 同意取得日前4週以内に次の薬剤を投与された患者。
 - GnRHアナログ、テストステロン誘導体
 - 黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤
 - 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤
5. 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。

4.2 プロトコルシノプシス素案の検討

研究デザイン	実薬対照、無作為化、非盲検、並行群間比較
試験治療計画 (Intervention)	GnRHアンタゴニストAmgを1日1回食前に12週間経口投与する。 なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
対照となる治療法 (Comparison)	4週に1回GnRHアゴニストBmgを皮下に投与する。なお、初回投与は月経周期1～5日目に行う。
併用薬・併用療法	併用薬：なし 併用禁止薬：Gn-RHアナログ、テストステロン誘導体 黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤
中止基準	- 研究対象者より研究参加辞退の申し出や同意撤回があった場合 - 登録後、適格性を満たさないことが判明した場合 - 有害事象の発現など研究責任/分担医師が研究の継続を困難と判断した場合

主要評価項目 及びその測定方法	投与12週後の月経困難症スコア合計のベースラインからの変化量 「月経困難症の程度」及び「鎮痛薬の使用状況」を患者日誌を用いて収集
副次評価項目 及びその測定方法	主な副次評価項目 ・ 月経困難症に対するVAS(評価シート): 月経が発来しない場合は、VAS値＝「0」とする。 ・ 子宮体積(MRI) ・ 子宮筋層最大厚(MRI) ・ 低エストロゲン症状の発現率(問診) ・ 血中エストラジオール濃度

月経困難症スコア

項目	程度	内容	スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

4.2.1 CTQ要因の候補の選定

<試験結果の信頼性と解釈の観点>

- 計画している臨床試験における特に重要なデータは何か？
- そのデータの取得において、特に鍵となるプロセスは何か？

<参加者の保護>

- 遵守しないと参加者の安全性に重大な影響を及ぼすプロセスは何か？
- データとして取得しておかないと参加者の安全性を担保できないデータは何か？

「試験結果の信頼性と解釈」及び「参加者の保護」の観点に関するPIの考え・見解を確認した上で、CTQ要因の候補を選定

<試験結果の信頼性と解釈の観点>

- ◆ 本臨床試験において、GnRHアゴニスト/アンタゴニスト投与により、症状のコントロールが同程度であるかを検討したいことから、月経困難症のスコアが重要なデータであり、正確に収集できることが最も重要。
- ◆ GnRHアゴニスト/アンタゴニストの作用機序を踏まえると、子宮内膜の肥厚が薄くなり、子宮が縮小することも重要。

<参加者の保護>

- ◆ 異常性器出血を認めている患者に対する投与はリスクがあり、投与を避けるべきである。
- ◆ GnRHアゴニスト/アンタゴニストの投与により、低エストロゲン症状を発現することから、骨密度を測定することは、参加者の安全性を担保する上で必要。

4.2.1 CTQ要因の候補の選定

<試験結果の信頼性と解釈の観点>

- ◆ 本臨床試験において、GnRHアゴニスト/アンタゴニスト投与により、症状のコントロールが同程度であるかを検討したいことから、月経困難症のスコアが重要なデータであり、正確に収集できることが最も重要。
- ◆ GnRHアゴニスト/アンタゴニストの作用機序を踏まえると、子宮内膜の肥厚が薄くなり、子宮が縮小することも重要。

【CTQ要因の優先順位の検討】

- 日常診療とは、異なるプロセスであるか？
- 日常診療では、取得しないデータであるか？
- これまでに経験した試験においても同様のプロセスを実施したか？
- 当該疾患領域の試験では一般的に取得されているデータであるか？



【CTQ要因の候補】

<試験結果の信頼性と解釈の観点>

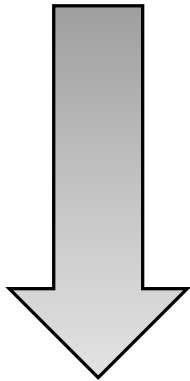
- 月経困難症スコア及びその収集方法
- 子宮体積(MRI)及び体積の計算方法

4.2.1 CTQ要因の候補の選定

【CTQ要因の候補】

＜試験結果の信頼性と解釈の観点＞

- 月経困難症スコア及びその収集方法
- 子宮体積(MRI)及び体積の計算方法



CTQ要因の候補の優先順位

- ① 月経困難症スコア及びその収集方法
- ② 子宮体積(MRI)及び体積の計算方法

【CTQ要因の優先順位の検討】

- ・ 日常診療とは、異なるプロセスであるか？
- ・ 日常診療では、取得しないデータであるか？
- ・ これまでに経験した試験においても同様のプロセスを実施したか？
- ・ 当該疾患領域の試験では一般的に取得されているデータであるか？

- ・ 月経困難症スコアについて、月経困難症の程度を問診で確認しているが、スコアとして、算出はしていない。
- ・ 治験においては、月経困難症スコアは使用されている。
- ・ 主要評価項目の予定

- ・ 診断の際、MRI撮像するが、子宮体積の計算をしないことが多い。
- ・ 治験においては、子宮体積の測定は、中央で実施されることが多い。
- ・ 副次評価項目の予定。

以下の点を踏まえて、「月経困難症スコア」の優先順位を1位とした。

- 日常診療において、スコアとして算出していない
- 月経困難症スコアを評価するための患者日誌を、普段は記載していない

4.2.1 CTQ要因の候補の選定

<参加者の保護>

- ◆ 異常性器出血を認めている患者に対する投与はリスクがあり、投与を避けるべきである。
- ◆ GnRHアゴニスト/アンタゴニストの投与により、低エストロゲン症状を発現することから、骨密度を測定することは、参加者の安全性を担保する上で必要。



【CTQ要因の候補】

<参加者の保護>

- 異常性器出血が認められる患者
- 骨密度の測定及びその頻度

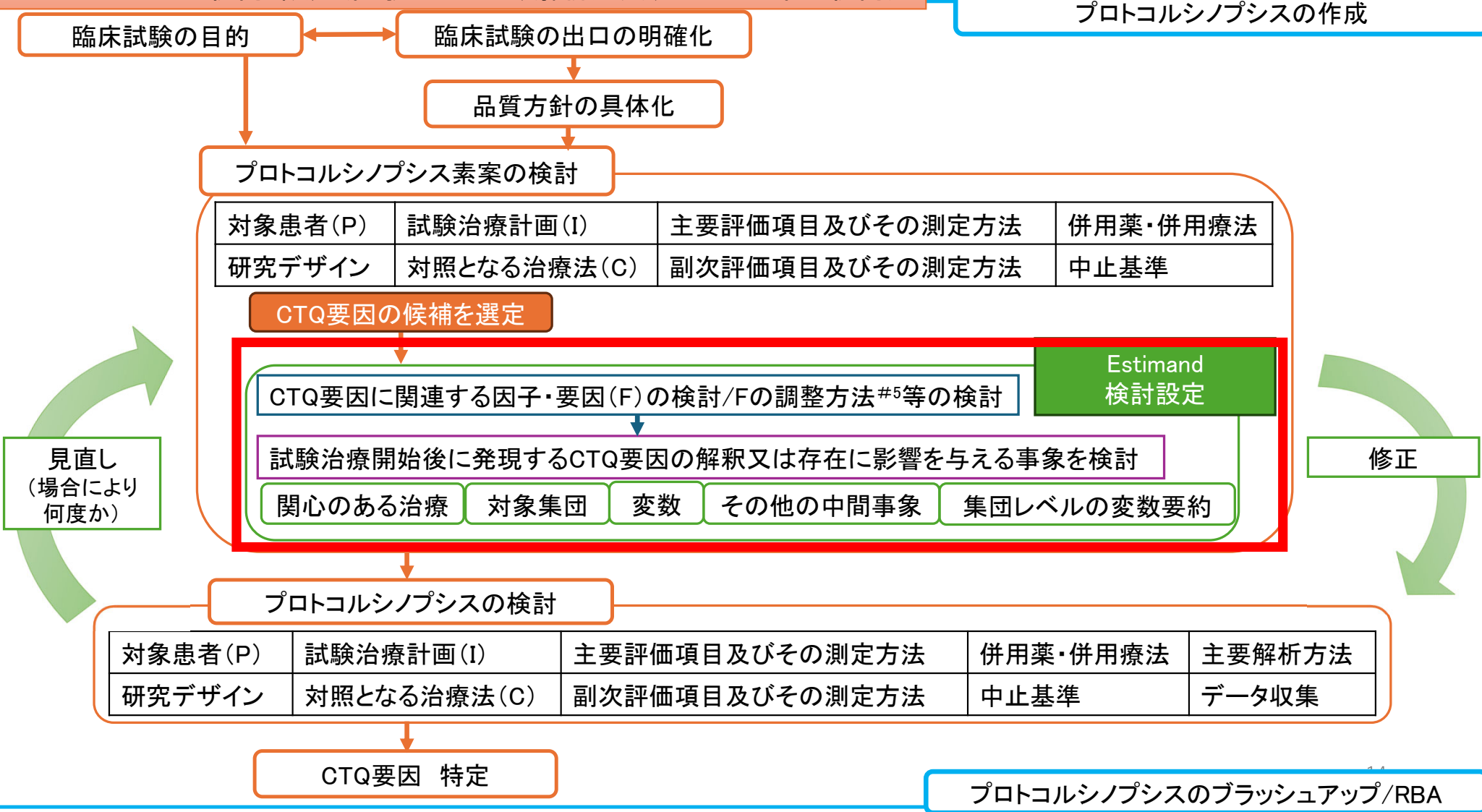


除外基準に設定している

「骨密度」は、GnRHアゴニスト/アンタゴニスを投与する場合、通常診療においても測定しており、本研究でも測定予定

CTQ要因とする必要なし

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

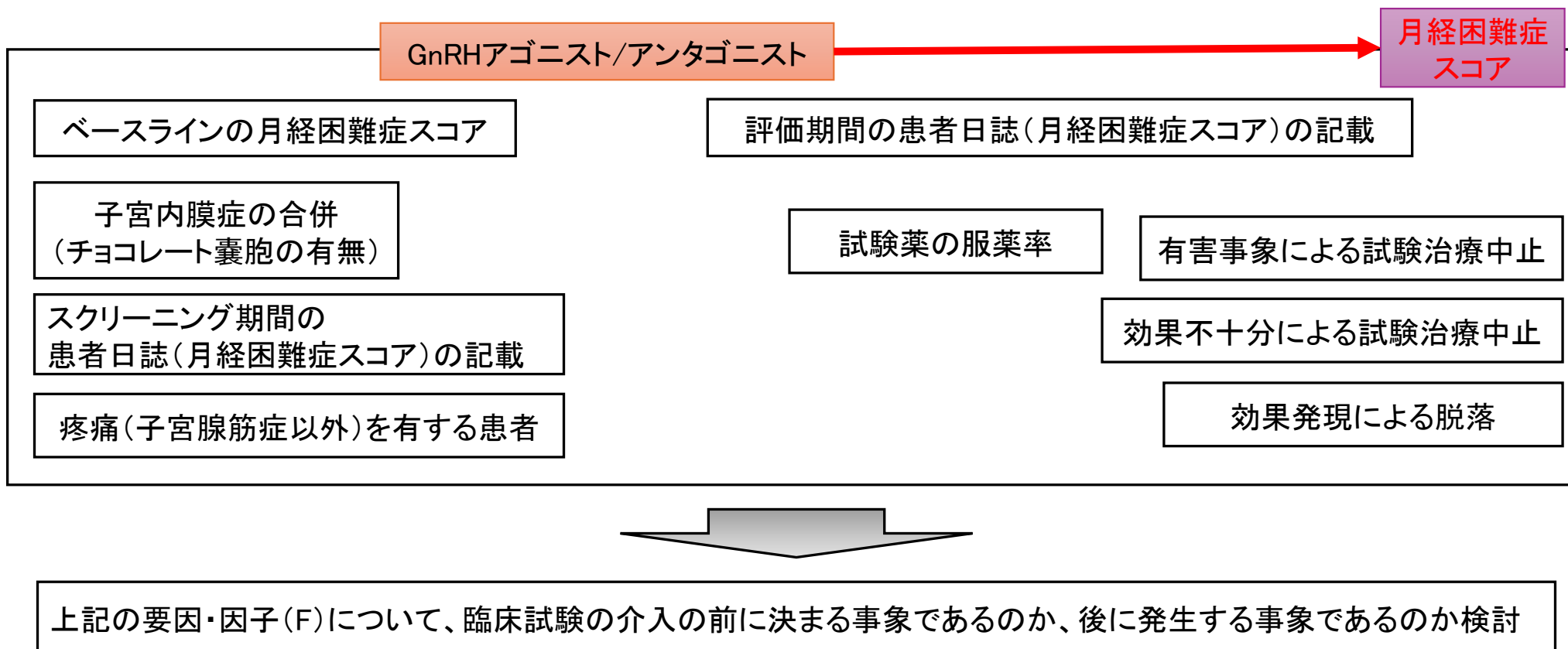


補足：PICOとEstimandの5要素の関係

PICOの要素	Estimand の5要素	内容の説明
P (Patient)	対象患者(集団)	臨床的な疑問が適用される患者集団(適格基準)
I (Intervention) / C (Comparison)	関心のある治療	比較対照となる治療(対照群)を含む、具体的な治療内容
O (Outcome)	変数(エンドポイント)	患者の属性や状態を評価するための指標(例: 血圧値、生存期間)
	集団レベルの変数要約	集団全体での治療効果をどう数値化するか(例: 平均値の差、リスク比)
PICO全てに関わる要素	中間事象の取扱い	臨床試験中に生じる「解析を困難にする事象」への対処法

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

CTQ要因に関連する因子・要因(F)を列挙:CTQ要因「月経困難症スコア及びその収集方法



4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

介入前に決まる事象について、臨床試験のデザイン(ランダム化、選択・除外基準等)で調整を検討

因子・要因(F)	デザインによる調整	具体的な調整方法
介入前に決まる事象		
ベースラインにおける月経困難症スコア	☐ ランダム化 ■適格基準 ☐ その他	選択基準において、月経困難症スコア合計点が3点以上を設定済み
ベースラインにおける月経困難症スコア	■ランダム化 ☐ 適格基準 ☐ その他	割付因子として、3・4点/5・6点を設定
子宮内膜症の合併 (チョコレート嚢胞の有無)	☐ ランダム化 ■適格基準 ☐ その他	チョコレート嚢胞を有する患者を除外基準に規定
スクリーニング期間の患者日誌(月経困難症スコア)の記載	☐ ランダム化 ■適格基準 ☐ その他	スクリーニング期間の日誌の記載状況を選択基準で規定
疼痛(子宮腺筋症以外)を有する患者	☐ ランダム化 ■適格基準 ☐ その他	除外基準に、子宮腺筋症以外の中等度以上の疼痛を設定

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

介入後に発現する事象について、対応方法を検討

因子・要因(F)	対応方法	具体的な対応方法
介入後に決まる事象		
評価期間の患者日誌(月経困難症スコア)の記載	☐ データ収集方法 ☒ 解析方法 ☐ オペレーション ☐ その他	日誌の記載状況による解析対象集団から除外
試験薬の服薬率	☐ データ収集方法 ☒ 解析方法 ☐ オペレーション ☐ その他	服薬率が十分でない(80%未満)患者を解析対象集団から除外
有害事象による試験治療中止	☒ データ収集方法 ☐ 解析方法 ☐ オペレーション ☐ その他	試験治療中止までデータを収集し、その後のデータは取得しない
効果不十分による試験治療中止	☒ データ収集方法 ☐ 解析方法 ☐ オペレーション ☐ その他	試験治療中止までデータを収集し、その後のデータは取得しない
効果発現による脱落	☒ データ収集方法 ☐ 解析方法 ☐ オペレーション ☐ その他	脱落時までデータを収集し、その後のデータは取得しない

＜中間事象＞ 治療開始後に発現し、関心のある変数の解釈又は存在に影響を与える事象

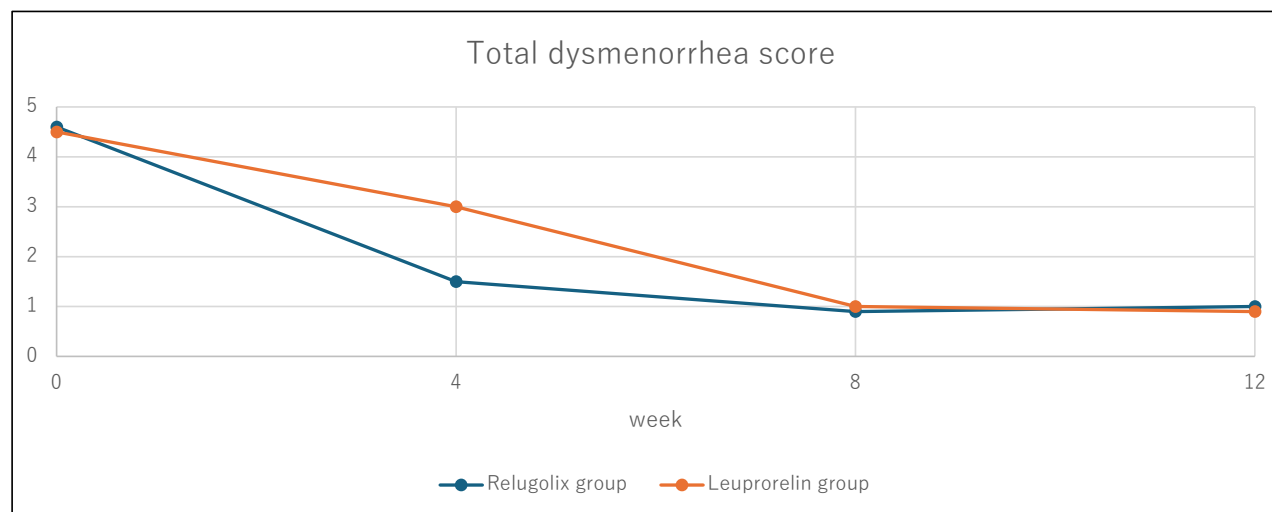
一般的な中間事象

- ・ 治療中止(有効性の欠如、毒性による中止等、理由によって複数の異なる中間事象として区別される場合がある)
- ・ 追加又は代替治療の使用(基礎療法又は併用療法の変更、治療のスイッチ等、治療の種類や理由により区別される場合がある。また試験においては、これらはレスキュー治療又は禁止治療と表示することもある。)
- ・ 死亡及びその他の終末事象

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

中間事象	治療開始後に発現し、関心のある変数の解釈又は存在に影響を与える事象
------	-----------------------------------

中間事象	理由を問わない試験治療の中止
------	----------------



8週以降の月経困難症スコアの低下は、一定であることが推測される。

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

	Estimandの構成要素	思考の方向性	定義の方向
1	関心のある治療	どのような治療効果を？	どのような介入条件の効果を評価対象とするか？
2	対象集団	どのような患者に対して？	治療効果を推定する具体的な患者集団は誰か？
3	変数	どのような評価尺度で？	臨床的な結果をどの測定指標(アウトカム)で捉えるか？
4	その他の中間事象	どのようにそのほかの中間事象を扱う？	中間事象が発生した場合に、患者のデータをどのように扱うかの方針は何か？
5	集団レベルの変数要約	どのように要約するか？	定義した治療効果をどのような統計的指標を用いて、どのような集団レベルで要約し、比較するのか？



関心のある治療	GnRHアゴニスト皮下投与に対するGnRHアンタゴニスト経口投与の12週間投与時の治療効果
対象集団	研究計画書に規定された選択・除外基準を満たす、GnRHアンタゴニスト/アゴニストの投与対象となる月経困難症の合計スコアが3以上の子宮腺筋症患者
変数	月経困難症スコア合計のベースラインから投与12週後までの変化量
その他の中間事象	中間事象の発現までの治療に対して(治療下ストラテジー)
集団レベルの変数要約	治療条件間での平均値の差で要約する。

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

5つの構成要素に沿う試験デザイン、データ収集、解析手法の選択

試験デザイン	実薬対照、無作為化、非盲検、並行群間比較
データ収集	試験治療終了まで、または中間事象発現までのデータを収集
症例/データの取扱い	評価変数に欠損値が存在する場合は、その時点までに取得された最後の測定値を代入する(LOCF)。 検査、観察項目の中で、検査、観察が一度もなされなかった項目については、欠測として取り扱う。 なお、研究計画書に適合した対象集団(PPS)において、主要評価項目について、欠損が少なくとも1つある場合、除外となるが、副次評価項目に欠損がある場合にはLOCFにより補完して解析を行う。

試験デザインについて、変更の必要なし

4.2.2 Estimandの検討・設定(試験デザイン、解析方法、データ収集の検討)

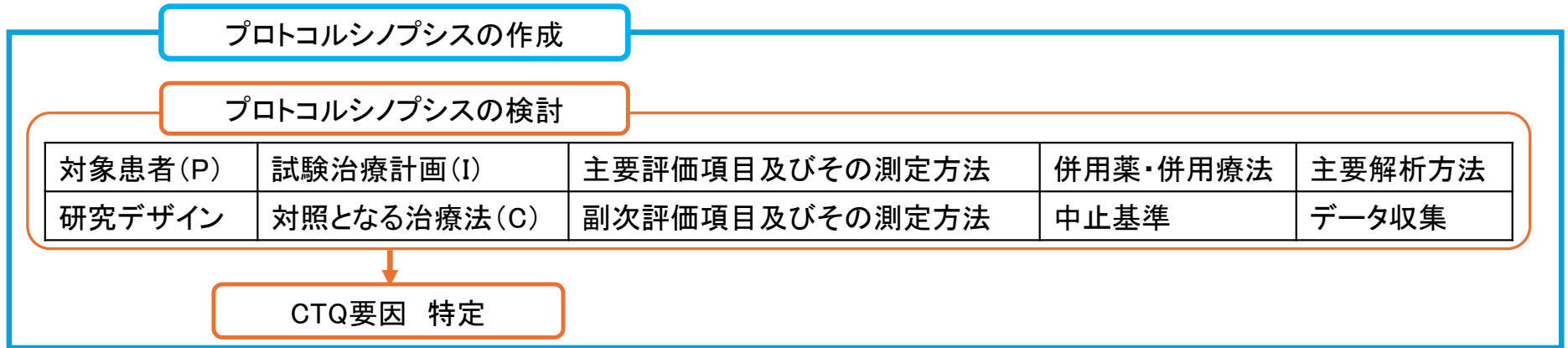
解析対象集団の定義	最大の解析対象集団(FAS): 無作為化され、研究薬が少なくとも1回以上投与された研究対象者のうち、以下のいずれにも該当しない症例集団をFASとする。 - 文書による同意が得られていない - 評価データが全くない 研究計画書に適合した対象集団(PPS): FASのうち、以下のいずれにも該当しない症例集団をPPSとする。 - 主要評価項目について、研究治療期に許容範囲違反または欠損が少なくとも1つある - 服薬率が80%未満である - その他、重大な研究計画書違反がある 安全性解析対象集団: 無作為化され、研究薬が少なくとも1回以上投与された研究対象者
主要解析方法	ベースライン時点から投与12週後の月経困難症スコアの合計の変化量の平均値についてGnRHアンタゴニスト群とGnRHアゴニスト群の差の95%信頼区間を算出する。 95%信頼区間の下限が-1(非劣性マージン)を超えた場合にGnRHアゴニスト群に対するGnRHアンタゴニスト群の効果の非劣性を認める。

Estimandの設定により解析対象集団が定まり、
 今後は、FAS、PPS等、従来の対象集団の定義は不要となると考えられる。

検討結果を踏まえて、プロトコルシノプシスの「試験デザイン」、「データ収集」、「解析手法」以外の部分も修正

対象患者 (Patient)	＜選択基準＞ 1. 同意取得日の年齢が満18歳以上であり、閉経前の患者。 2. スクリーニング期間の月経周期における月経困難症スコア合計点が3点以上の患者。 3. スクリーニング期間の経腔超音波断層法検査及び磁気共鳴法検査により子宮腺筋症と診断された患者。 4. スクリーニング期間において、患者日誌の記載状況から、患者日誌の記載を問題なく実施できると研究責任医師/分担医師が判断できる患者。 ＜除外基準＞ 1. スクリーニング期間の経腔超音波断層法検査及び子宮腺筋症の診断に用いた磁気共鳴法検査の結果により、チョコレート嚢胞を有すると診断された患者。 2. 診断のつかない異常性器出血を認める患者、あるいは子宮内膜増殖症を有する患者。 3. 本研究で規定した患者日誌を記録することが困難である可能性のある患者。 4. 肉眼的に、子宮腫大に起因すると考えられる腹部膨満が認められると研究責任医師/分担医師が判断する患者。子宮腺筋症以外の疾患に起因する中等度以上の疼痛を有する患者。 5. 本研究期間前から、月経困難症による骨盤痛(下腹部痛・腰痛)の緩和以外の治療目的で鎮痛薬をほぼ毎日服用しており、本研究期間中も継続して常用する可能性のある患者(頓用は可)。 6. 同意取得日前4週以内に次の薬剤を投与された患者。 ● Gn-RHアナログ、テストステロン誘導体 ● 黄体ホルモン又は卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤 ● 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤 7. 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者。
-------------------	---

4.3 CTQ要因の特定



CTQ要因の候補であった「月経困難症スコア及びその収集方法」及び「子宮体積(MRI)及び体積の計算方法」

⇒「試験結果の信頼性と解釈」、「参加者の保護」の観点から、試験の質にとって極めて重要な(Criticalな)要因であるか、
当該観点に関するPIの考え・見解を踏まえて、再検討

⇒「月経困難症スコア及びその収集方法」「子宮体積(MRI)及び体積の計算方法」がCTQ要因として特定