2017/10/14 JCOGセミナー中級編

Patient Reported Outcome

JCOGデータセンター統計部門
柴田大朗

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PROに言及されている論文の年次公表数の推移

PubMedで「"patient reported outcome" OR "patient reported outcomes" OR PRO OR PROs」で検索した結果

営利目的でのご利用はご遠慮ください

従来拾い上げられていなかった情報

Basch E, The missing voice of patients in drug-safety reporting, NEJM 2010.

営利目的でのご利用はご遠慮ください

Patient Reported Outcomeとは？

- 臨床医や他の誰の解釈も介さず、患者から直接得られる患者の健康状態に関する報告（FDA Guidance for Industry [2009]*）

- 患者の症状、徴候、疾病の状態に関連する機能等を患者の視点から測定

- QOLはPROのひとつ
  - がん領域：FACT、EORTC QLQ-C30など
  - 疾患を限らない：EQ5Dなど（QALYの計算に活用可能）

- 近年、臨床試験での医療者によるアウトカム評価に加え、患者自身による主観的評価（Patient-Reported Outcome［PRO］の重要性が認識されてきた

*FDA guidanceの和訳は適宜ISPOR日本部会WGによるものを参考にした

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PROとがん領域の有害事象評価

- PRO-CTCAE ™(version 1.0) :
  - PROの考え方をがん臨床試験の有害事象評価に適用し、より正確度と精度の高いグレーディングを行う評価システム構築を目的に開発された（米国NCIの研究班 Dr.Ethan Baschらによる）
  - 東北大学、東京大学、JCOGにより日本語化（独立行政法人日本学術振興会科学研究費助成事業［学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)］課題番号2459059 主任研究者：山口拓洋先生［東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野］）
  - 2011年9月にJCOG運営委員会で承認された日本語版をJCOG.jpで公開している（日本語版は2017年2月よりNCIのWebsiteでも公開されている）

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO-CTCAE™(version 1.0)

- 既存のCTCAEを活かしつつPROの要素を導入

- 患者の自己評価にもとづいて有害事象を測定できるもの
http://outcomes.cancer.gov/tools/pro-ctcae.html

営利目的でのご利用はご遠慮ください

https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/instrument.html

NATIONAL CANCER INSTITUTE
Division of Cancer Control & Population Sciences

Print Page | E-mail Page

Search HDRP

Healthcare Delivery Research Program

Home | Data, Tools, and Initiatives | Funding Opportunities | Research Portfolio | Events and Media | About

Measurement Tools

- Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE™)
  - Overview
  - The PRO-CTCAE Measurement System
  - Instrument & Form Builder
    - Form Builder
  - Terms of Use
  - Development Team
  - PRO-CTCAE Scientific Leadership at NCI
  - Resources
  - Frequently Asked Questions

Data, Tools, and Initiatives > Measurement Tools > Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE™) > Instrument & Form Builder

PRO-CTCAE Instrument & Form Builder

Use of the PRO-CTCAE is subject to NCI's Terms of Use. Download the full instrument below, or use our Form Builder to produce a custom PRO-CTCAE form in any available language for your study. Form Builder is quick, easy to use, and eliminates the potential for cutting and pasting errors.

- Item Library (PDF, 179 KB) (English only)
- English (PDF, 199 KB)
- Danish (PDF, 444 KB)
- German (PDF, 443 KB)
- Italian (PDF, 1.1 MB)
- Japanese (PDF, 672 KB)
- Korean (PDF, 708 KB)
- Spanish (PDF, 582 KB)
- In development and testing: Chinese, Czech, Dutch-Flemish, French, Greek, Hungarian, Polish, Portuguese, Russian, and Swedish.

Certificates of translation are available.

Form Builder

Use Form Builder to generate a custom built form for your study.

Home | Data, Tools, and Initiatives | Research Portfolio | Funding Opportunities | Events and Media | About

Last Updated: 08 Jun 2017

Search | Contact Us | Accessibility | Viewing Files | FOIA | Policies

US Department of Health & Human Services | National Institutes of Health | National Cancer Institute | USA.gov

NIH... Turning Discovery Into Health®

https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese

ファイル(F) 編集 移動(G) お気に入り(A) ヘルプ(H)

ページ(P) セーフティ(S) ツール(O)

80の事象名、124の質問
＋
「その他の症状」記載欄

NCI- PRO-CTCAE™ ITEMS

Item Library Version 1.0

がんの治療を受けている方は、しばしば異なる症状や薬の副作用を経験いたします。それぞれの質問事項について、過去７日間にそれぞれの症状を経験されたかどうか、また経験された方は、その症状がどの程度だったか、もっとも自分の症状に適していると思われる回答に　×印をつけてください。

1. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
この７日の間で、口の中の乾きは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度

2. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Difficulty swallowing				
食べ物が飲み込みにくい				
この７日の間で、食べ物が飲み込みにくいことは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度

3. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Mouth/throat sores				
口の中や喉の痛み				
この７日の間で、口の中や喉の痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度
この７日の間に、口の中や喉の痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
O 全然ならなかった	O 少し	O ある程度	O かなり	O ものすごく

営利目的でのご利用はご遠慮ください

主な質問形式 - 一段階の質問

5. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Voice quality changes	
声の変化	
この７日の間で、声の変化がありましたか？	
O はい	O いいえ

2. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Difficulty swallowing				
食べ物が飲み込みにくい				
この７日の間で、食べ物が飲み込みにくいことは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度

36. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Radiation skin reaction					
放射線治療による日焼けや、やけどのような症状は–この質問は放射線治療を受けた方への質問です。受けていない方は、最後の「私には当てはまらない質問です」にチェックしてください。					
この７日の間で、放射線治療による日焼けや、やけどのような症状は一番ひどい時でどの程度でしたか？					
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度	O 私には当てはまらない質問です

68. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Decreased libido						
性欲減退						
この７日の間で、性欲減退は一番ひどい時でどの程度でしたか？						
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度	O 性行為はしていない	O 回答辞退

営利目的でのご利用はご遠慮ください

主な質問形式 - 多段階の質問

39. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Numbness & tingling				
手足の痺れやピリピリ感				
この７日の間で、手や足の痺れやピリピリ感は一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度
この７日の間に、手や足の痺れやピリピリ感はどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
O 全然ならなかった	O 少し	O ある程度	O かなり	O ものすごく

55. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Discouraged				
何をしても気分が晴れない				
この７日の間で、何をしても気分が晴れないと感じることはありましたか？				
O なかった	O ほとんどなかった	O ときどき	O 頻繁に	O ほとんどいつも
この７日の間で、何をしても気分が晴れないと感じることは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度
この７日の間に、何をしても気分が晴れないと感じることはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
O 全然ならなかった	O 少し	O ある程度	O かなり	O ものすごく

営利目的でのご利用はご遠慮ください

主な質問形式 – その他

OTHER SYMPTOMS	
JAPANESE TRANSLATION OF "OTHER SYMPTOMS" その他の症状	
Do you have any other symptoms that you wish to report? 上記以外で、何か報告したいと思う症状などがありますか？	
O Yes	O No
O はい	O いいえ
他にも症状がありましたら列記してください。	
1.	In the last 7 days, what was the SEVERITY of this symptom at its WORST? 過去 7 日間で、この症状が最もひどい時に、その程度はどのくらいでしたか？ O None O Mild O Moderate O Severe O Very Severe O そういうことはなかったO 軽度O 中等度O 高度O 極めて高度

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

CTCAEとの比較①

1. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
この７日の間で、口の中の乾きは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度

CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語【注釈】
胃腸障害	**Dry mouth**	口内乾燥	症状があるが，顕著な摂食習慣の変化がない（例: 口内乾燥や唾液の濃縮）；刺激のない状態での唾液分泌量が＞0.2 mL/min	中等度の症状がある; 経口摂取に影響がある（例: 多量の水, 潤滑剤, ピューレ状かつ/または軟らかく水分の多い食物に限られる）；刺激のない状態での唾液分泌量が0.1-0.2 mL/min	十分な経口摂取が不可能; 経管栄養またはTPNを要する; 刺激のない状態での唾液分泌量が＜0.1 mL/min	-	-	口腔内の唾液分泌の低下

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ICRweb臨床研究入門 http://www.icrweb.jp

CTCAEとの比較②

54. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Anxious				
不安感				
この７日の間に、不安を感じましたか？				
O 感じなかった	O ほとんど感じなかった	O ときどき	O 頻繁に	O ほとんどいつも
この７日の間で、不安が最も強かったときで、どの程度でしたか？				
O そういうことはなかった	O 軽度	O 中等度	O 高度	O 極めて高度
この７日の間に、不安を感じることがどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
O 全然ならなかった	O 少し	O ある程度	O かなり	O ものすごく

・・・このような対応があるわけではない

CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語【注釈】
精神障害	**Anxiety**	不安	軽度の症状がある; 治療を要さない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要さない	生命を脅かす; 入院を要する	死亡	明確に特定できる刺激とは関連しない情動不安、緊張、頻脈、呼吸困難を伴う危機感や恐怖感

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO-CTCAE™の利用方法①
NCIより示されている運用方法の案

- 80の有害事象項目からなる124問のうち、試験毎に目的に応じて部分的に利用可能

- 患者さんに症状を振り返ってもらう期間（リコール期間）は7日間と定められている
  - 測定誤差を小さくするためにも7日を超えることは推奨されない

- 欠損値や研究者・患者の負担を考慮し、一般的に治療開始前の評価20分未満、治療開始後の評価10～15分未満で終了できる項目数を選択することが推奨される

http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.html

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO-CTCAE™の利用方法②
NCIより示されている運用方法の案

- 評価のタイミングは、毒性や試験の目的を反映させたものにすれば良く、具体的な評価期間が定められているわけではない
  - 試験の鍵となる期間（例えば、早期の相の試験における最初の2コースなど）では週ごとの評価を考慮することが推奨される

- PRO-CTCAE評価項目に対応するCTCAE項目を同時期に評価・報告することが推奨される

- 使用に際してNCIおよびJCOGの許可は不要。引用の際はPRO-CTCAEのwebsite参照
（https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/）

営利目的でのご利用はご遠慮ください

FDA PRO Guidance 2009

- Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims, 2009, FDA/CDER/CBER/CDRH
  - https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm193282.pdf

- 米国における医薬品/医療機器の承認申請の際に、企業が主観的な健康アウトカムの情報を添付文書に反映させたい場合に参考にすべきguidance

- ドラフト版 2006年2月発行
- International Society forPharmacoeconomics and Outcomes Research（ISPOR）（国際医薬経済・アウトカム研究学会）と、International Society for Quality of Life Research（ISOQOL）（国際QOL研究学会）でパブリックコメントの募集
- 2009年12月に正式版発行

営利目的でのご利用はご遠慮ください

FDA PRO Guidanceでの論点

- 検証的臨床試験の登録開始前に尺度の測定特性を十分確立しておくことが勧められる
  - PRO-CTCAEではvalidationが、言語毎に行われている
- PRO尺度が全般的な概念を測定するために開発されている場合であっても、それに伴う効能が実証できないこともある
- PRO尺度で検出された全ての有害事象は報告書に含める
- 盲検化とランダム化
  - 主観的な評価であるため、盲検化がなされていないことによるバイアスの影響大
  - ランダム化がなされていないと比較可能性が損なわれる
- 欠測データの取り扱い　など
  - 単なる記載もれによる欠測に留まらず、状態悪化に伴う欠測（無視することが不適切な欠測）が生じる可能性が大きい

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO開発プロセス

図 3. PRO 尺度の開発：繰返しプロセス

i. 概念枠組みの仮定
- 仮定された概念および考えられる表示内容を概説する
- 対象集団を決定する
- 適応範囲/特徴（スコアの種類、実施の方法および頻度）を決定する
- 文献/専門家レビューを実施する
- 仮の概念枠組みを開発する
- PRO を予備的エンドポイントモデルに当てはめる
- 予備的な尺度の開発を文書化する

ii. 概念枠組みの調整および尺度の草案策定
- 患者意見を収集する
- 新規項目を作成する
- 想起期間、回答方法、およびフォーマットを選択する
- 実施/データ回収の方法を選択する
- 患者の認識に関する面接調査を実施する
- 尺度のパイロット試験を実施する
- 内容の妥当性を文書化する

iii. 概念枠組みの確認および他の測定特性の評価
- スコアリング規則に基づいて概念枠組みを確認する
- スコアの信頼性、構成概念妥当性、および変化の検出能力を評価する
- 尺度の内容、フォーマット、スコアリング、手順、および研修教材を確定する
- 測定法の開発を文書化する

iv. データの収集、解析、および解釈
- プロトコルおよび統計学的解析計画書（最終的なエンドポイントモデルおよび奏効例の定義）を策定する
- データを収集および解析する
- 累積分布および奏効例の定義を使用して治療に対する反応を評価する
- 効能に関する治療ベネフィットの解釈を文書化する

v. 尺度の修正
- 項目、対象集団、回答方法、想起期間、または実施/データ回収の方法の表現を変更する
- 他の言語に翻訳し、文化的に適応するようにする
- 修正が適切なことを確認する
- すべての変更を文書化する

*ISPOR日本部会WGによる和訳より引用 http://ispor-jp.org/html/kankou.html

営利目的でのご利用はご遠慮ください

FDA審査時に考慮されるPROの測定特性

- 信頼性（Reliability）
  - Test-retest信頼性 or 面接調査担当者内（intra-interviewer）信頼性*
  - 内的整合性（Internal consistency）
  - 面接調査担当者間信頼性（Inter-interviewer reproducibility）**そのような測定がなされる場合のみ
- 妥当性（Validity）
  - 内的妥当性（Content validity）（意図する測定概念等が適切か）
  - 構成概念妥当性（Construct validity）（尺度の項目、ドメイン、概念構造等が他の測定スコアと同様であるか否か）
- 変化検出能力（Ability to detect change）
  - 測定しようとしているものに変化が生じた場合に、患者個人あるいは集団でその経時的な変化を検出できるか否か

営利目的でのご利用はご遠慮ください

CONSORT声明の患者報告アウトカムへの拡張

- 2013年にPRO報告を念頭においたCONSORT声明の拡張がなされた
- 対象
  - PROが主要エンドポイントあるいは、重要な副次的エンドポイントの試験
- 主な拡張点
  - PROは抄録において主要あるいは副次的アウトカムとして同定
  - PROの仮説を記載し、該当する場合は関連領域を同定
  - PRO手段の妥当性と信頼性のエビデンスを示すor引用
  - PROの欠測値の扱いに関する（事前に特定された）統計学的手法は明確に記載
  - PRO特有の一般化可能性と診療に関する限界と意義

「小出宏、津谷喜一郎,『ランダム化試験における患者報告アウトカムの報告：CONSORT声明の患者報告アウトカムへの拡張』の解説, in 中山健夫、津谷喜一郎 編著, 臨床研究と疫学研究のための国際ルール集Part2, ライフサイエンス出版, 2016」をもとに、一部変更して引用した

営利目的でのご利用はご遠慮ください

臨床試験計画時の論点の変化

臨床試験計画の
考え方の変化

- (A)薬理学的な効果の存在の証明
  - プラセボに優れば良い
  - **価値中立的**な議論、**科学的真理**の探究

- (B)臨床的な有用性の存在の証明
  - プラセボではなく既存のベストな治療に優ることが必要
  - **価値観を含めた**議論、技術評価・**判断根拠**の探究
    <価値の判断主体の変化>
    (1) **医療者の目から見た有用性**
    →これまで広く行われてきた臨床試験・一部の治験
    (2) **患者＆医療者の目から見た有用性**
    →Patient reported outcome（QOL）を求める考え方
    (3) **患者、医療者＆一般の方の目から見た価格に見合った有用性**
    →高額な価格の裏付け・根拠情報を求める考え方

①
②
③

営利目的でのご利用はご遠慮ください

まとめ

- 近年、医療者の視点だけでなく、患者の視点による評価も求められるようになってきた
  - FDA等の薬事規制の観点
  - 医療行為の「臨床的意義」「価値」の評価主体の広がりという観点

- がん領域ではCTCAEを患者の視点から評価するPRO-CTCAEがあり、既に利用可能
  - PRO-CTCAEはCTCAEに置き換わるものでは無い

営利目的でのご利用はご遠慮ください

参考資料

- JCOG.jpで得られる情報
  - 研究者・医療関係者の皆さん→ガイドライン・各種規準
    - PRO-CTCAE
    - http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.html
  - JCOGの基本情報→JCOGポリシー
    - 30 QOL調査
    - http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_30.pdf

営利目的でのご利用はご遠慮ください