

日本医療研究開発機構 革新的がん医療実用化研究事業
科学的根拠に基づくがんの支持・緩和医療の開発に関する研究（領域5-3）
研究課題名：がん患者における患者報告アウトカム尺度開発に関する研究
21ck0106498h0003

2021年度AMED清田班シンポジウム
《PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験をやってみよう》

がんの臨床試験でPRO/QOL評価がなぜ必要か

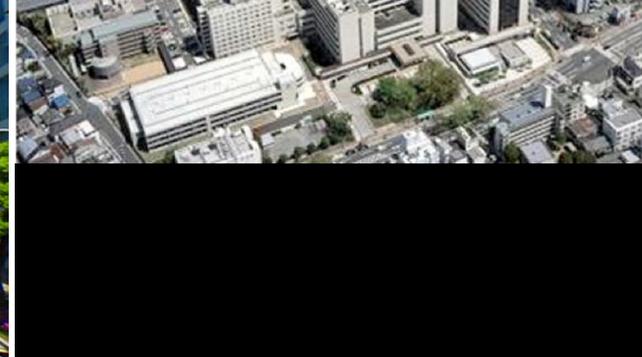
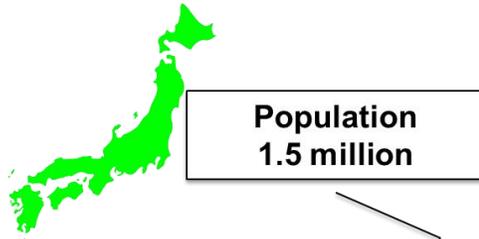
研究開発代表者
神戸大学医学部附属病院腫瘍センター
清田尚臣

自己紹介



- 清田尚臣 : Naomi Kiyota, MD, PhD
 - 神戸大学医学部附属病院腫瘍センター一通院治療室長
 - 専門 : 臨床腫瘍学、抗悪性腫瘍薬治療開発
 - AMED本研究班研究開発代表者
 - JCOG PRO/QOL研究委員会委員長

<http://www.jcog.jp/basic/org/committee/proqol.html>



AMED清田班シンポジウム

- 2020年：がん患者に対するPRO/QOL研究の現状と未来
- 2021年：PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験の実践

**がん患者に対する
PRO/QOL研究の現状と未来**
「'missing voice' を聞くために我々ができること」

日時：令和2年 11月3日（火）13：00～17：25
場所：ZOOMによるweb形式のシンポジウムです。
対象：PRO/QOL研究に関心のある方
参加費：無料

お申込み用
QRコード

次第：
13:00～13:05 開会の挨拶
清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）

13:05～13:35 基調講演
下妻 晃二郎（立命館大学 生命科学部 生命医科学科）

13:40～13:55 がん臨床試験におけるPRO/QOL研究の展望
清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）

14:00～15:00 AMED清田班におけるPRO/QOL研究の紹介
寺田 参省（国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門）
木川 雄一郎（関西医科大学附属病院 乳腺外科）
石木 寛人（国立がん研究センター中央病院 緩和医療科）
水澤 純基（国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門）

15:00～16:10 PRO/QOLを日常臨床にどうかすか？
木川 雄一郎（関西医科大学附属病院 乳腺外科）
眞島 喜幸（パンキャンジャパン 理事長）
ガテリエ ローリン（NPO法人脳腫瘍ネットワーク 理事長）

16:10～17:20 特別講演：EORTCにおけるPRO/QOL研究のこれから
Andrew Bottomley (EORTC Quality of Life Department)
Madeline Pe (EORTC Quality of Life Department)

17:20～17:25 閉会の挨拶
清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）

主催：日本医療研究開発機構 20ck0106498h0002 代表者：清田尚臣
「がん患者における患者報告アウトカム尺度開発に関する研究」班
後援：がんプロフェッショナル養成プラン「7大学連携個別化がん医療実践者養成プラン」

**PRO/QOL評価を組み込んだ
臨床試験をやってみよう！！**

日時：令和3年11月23日（火）13：00～17：45
場所：ZOOMによるweb形式のシンポジウムです。
対象：PRO/QOL研究に関心のある方
参加費：無料
お申込みURL：https://zoom.us/join/zoom/register/WN_hnZYPESPQuWVqoJ5ocZsIQ

お申込み用
QRコード

次第：
13:00～13:05 開会の挨拶
清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）

第一部
座長：木川 雄一郎（関西医科大学附属病院 乳腺外科）

13:05～13:30 がんの臨床試験でPRO/QOL評価がなぜ必要か
清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）

13:30～14:00 プロトコル作成のTIPS
石木 寛人（国立がん研究センター中央病院 緩和医療科）

14:10～14:40 PRO/QOL調査票は何を使うのがいいの？
木川 雄一郎（関西医科大学附属病院 乳腺外科）

14:40～15:10 臨床試験におけるPRO/QOLデータの評価方法
山口 拓洋（東北大学大学院 医学統計学分野）

15:20～15:50 PRO/QOL評価を医療の費用対効果にどう生かすか
若谷 胤生（国立がん研究センター東病院 乳腺外科）

15:50～16:20 PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験の実践
平 成人（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科 乳腺・内分泌グループ）

第二部 海外特別講演
座長：清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）

17:00～17:40 Implementing PRO Evaluations in Cancer Clinical Trials
Alexandra Gilbert (Leeds Cancer Center, UK)

主催：日本医療研究開発機構 21ck0106498h0003 代表者：清田尚臣
「がん患者における患者報告アウトカム尺度開発に関する研究」班
共催：JCOG PRO/QOL研究委員会

PRO/QOL とは

- WHOの健康の定義（1948）
 - A state of complete physical, mental and social well-being, and not merely the absence of disease
- QOL (Quality of Life)
 - 患者に限らず健常人も含めた概念
 - 身体的、心理的、社会的観点など複数の要素を含む（**multi-dimensional** : 多面的）
 - 人の生活や生命の質全般を表す
- HRQOL(Health-related Quality of Life: 健康関連QOL)
 - QOLの中でも、疾患による影響を受けたり、医療行為によって改善が期待できる領域に限定
 - 一般に我々が臨床試験などで用いるQOLはこちらを指す
- PRO(Patient reported outcome: 患者報告アウトカム)
 - 臨床研究のアウトカムのうち、患者自身が病気や治療などに関する評価を行うもの
 - 医師などの他のものが別の解釈を加えないもの

PRO/QOL とは

- PROとHRQOLの関係
 - JCOG PRO/QOL研究ポリシー
 - How you measure: どのように測定するか (PRO)
 - What you measure: 実際に測定されるもの (HRQOL)
 - HRQOLはPROの一部とする考えもある

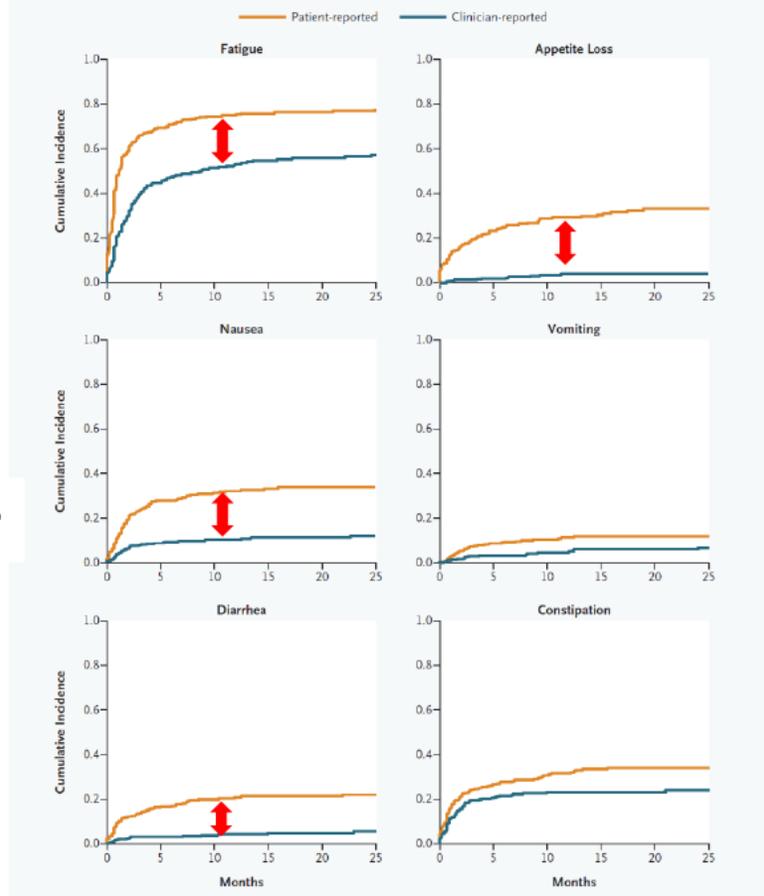
表 本ポリシーにおける PRO と HRQOL の関係 (網掛け部分は本ポリシーの適用範囲)

	PRO	Non-PRO
HRQOL	患者自身が、複数のドメイン*を含む QOL 尺度を用いて評価・回答する場合 例：患者自身が EORTC QLQ-C30, FACT-G, EQ-5D などに回答する場合	患者自身ではなく、他の人間が複数のドメインを含む QOL 尺度を用いて評価・回答する場合 例：小児疾患において親が代理で回答する場合など
Non-HRQOL	患者自身が、症状や有害事象の評価を行う場合 例：PRO-CTCAE	医療者が患者の症状や有害事象を評価する場合 例：ECOG PS、CTCAE

JCOG PRO/QOL研究 ポリシー

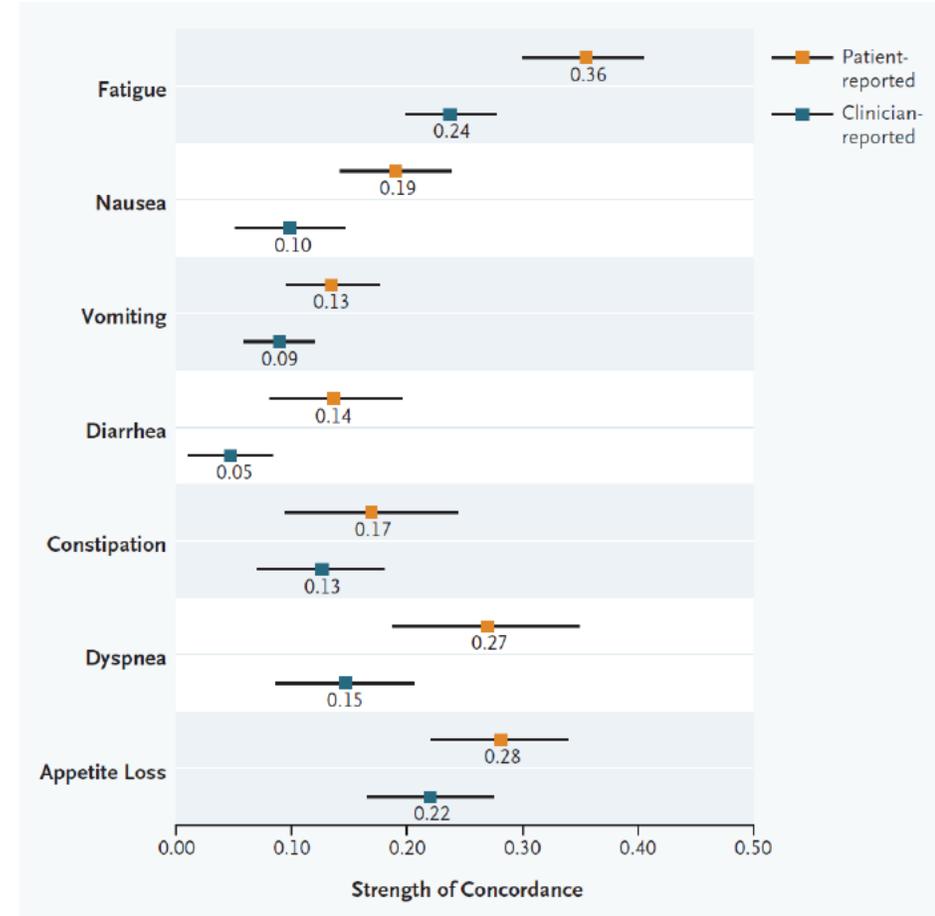
PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 医療者は有害事象を過小評価する



CTCAE評価

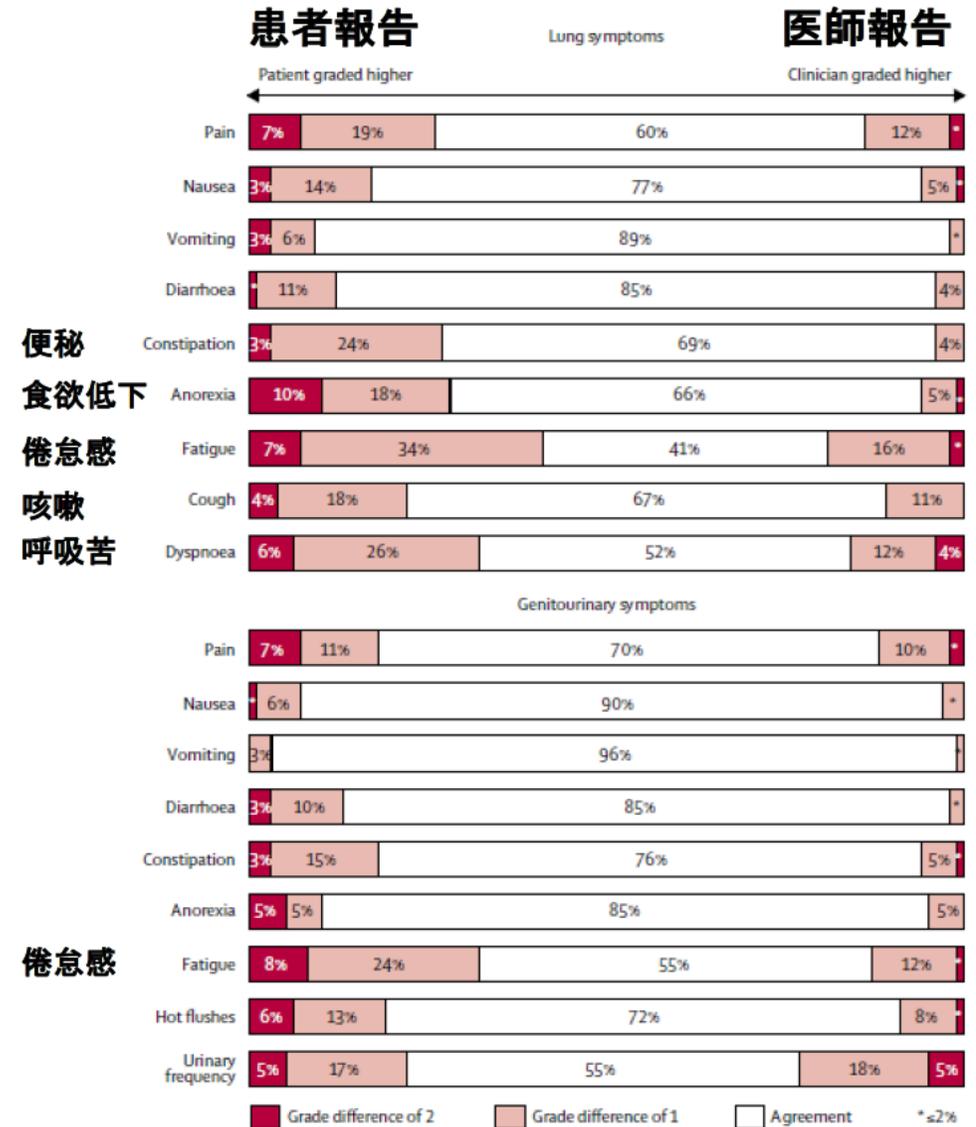
— 患者報告
— 医療者報告



EQ-5D Overall health status との一致性

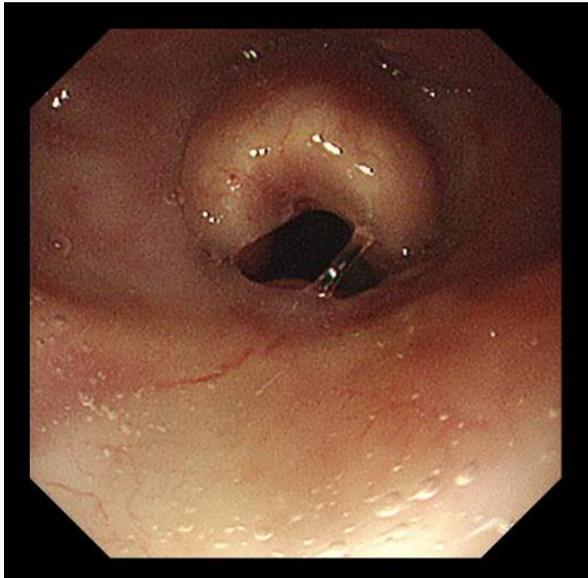
PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 医療者は有害事象を過小評価する
 - すべての有害事象ではない
 - 多くは大きなずれはない
 - 嘔吐や下痢などはよく一致
 - 患者自身でないと分からない有害事象
 - 倦怠感、呼吸苦、食欲低下など
 - 主観的な症状で不一致が多い



PRO/QOL評価がなぜ必要か

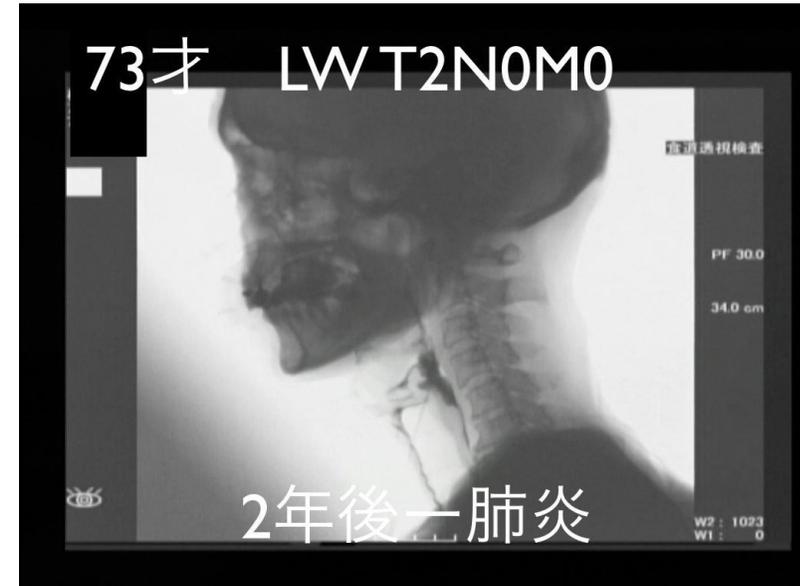
- 患者志向型治療開発（Patient-focused drug development）の推進
 - 治療開発において客観的有効性評価・毒性評価は重要
 - しかし、それのみで良いのか？
 - 治癒しても、患者が望む生活ができていない可能性



化学放射線療法後
咽頭狭窄



化学放射線療法後
唾液貯留



誤嚥性肺炎

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 治療開発において客観的有効性評価・毒性評価のみで良いのか？
 - 患者が評価して欲しい事象が医療者とは異なる可能性

Issue	% of patients, who wanted inclusion	% of HCP, who wanted inclusion
Lymphedema in the neck	57%	64%
Problems with wound healing	57%	46%
Dry skin	37%	17%
Tingling in head or feet	40%	21%
Dizziness	42%	11%
Nail changes	13%	6%
Rash	37%	23%
Change of skin colour	25%	17%
Itchy skin	32%	8%

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 治療開発において客観的有効性評価・毒性評価のみで良いのか？
 - CTCAEでは評価しきれない患者の懸念事項の存在

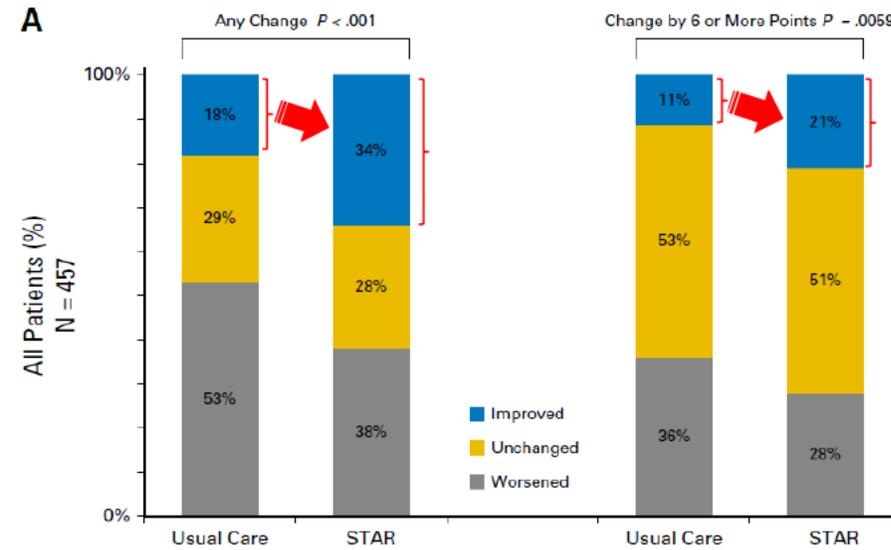
AEs	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
嚥下障害	症状あるが通常の食事	症状あるが摂食・嚥下に変化	高度の摂食・嚥下への影響 経管栄養など補助が必要	生命を脅かす	死亡

EORTC-HN43: 頭頸部がん患者における、多くの摂食・嚥下に関する質問項目

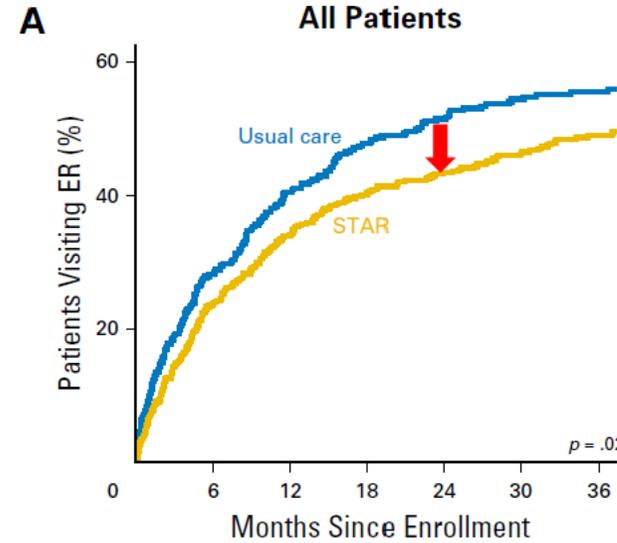
- 液体を飲み込むときに問題がありましたか？
- 裏ごしした食べ物を飲み込むときに問題がありましたか？
- 固形物を飲み込むときに問題がありましたか？
- 飲み込むとき、むせましたか？
- **大きく口を開ける**ときに問題がありましたか？
- 食べるのに問題がありましたか？
- **他の人の前で**食べるのに問題がありましたか？
- **楽しんで**食事をするのに問題がありましたか？

PRO/QOL評価がなぜ必要か

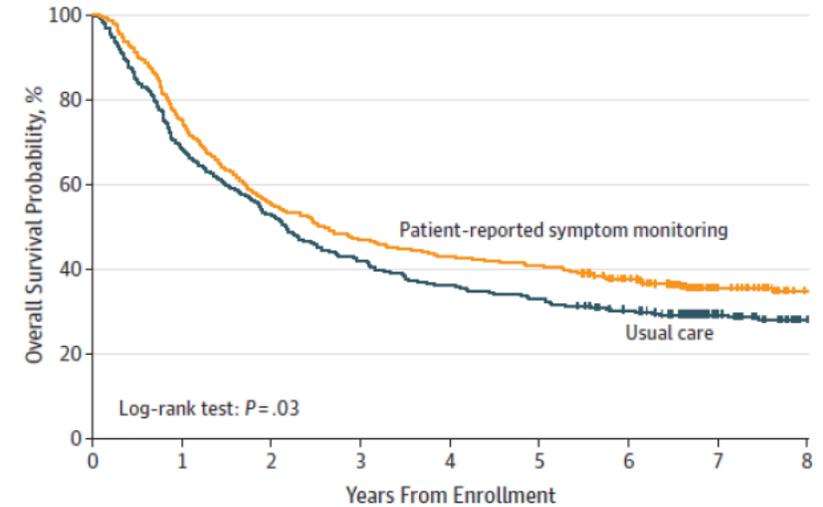
- 患者報告アウトカムによるモニタリングで予後を改善する可能性
 - PRO/QOL評価を組み込むことは、より良い治療の開発につながる？



HRQOL (EQ-5D) の改善



ER受診の低下



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Patient-reported symptom monitoring	441	331	244	207	190	181	148	65	33
Usual care	325	223	171	137	118	107	89	50	27

生存の改善

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 規制当局も治療開発にPROを組み込むことの意義を認識
 - 米国: FDA (Food and Drug Administration) 2009年, 2021年 (draft)
 - EU: EMA (European Medicines Agency) 2005年, 2016年
 - 日本: PMDA (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency) 2021年

Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims

Additional copies are available from:
Office of Communications, Division of Drug Information
Center for Drug Evaluation and Research
Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 51, rm. 2201
Silver Spring, MD 20993-0002
Tel: 301-796-3400, Fax: 301-857-5714, E-mail: druginfo@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

or
Office of Communication, Outreach, and Development, HF34-10
Center for Biologics Evaluation and Research
Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike, Suite 200N, Rockville, MD 20852-1448
Tel: 800-835-4709 or 301-827-1800, E-mail: ocod@fda.hhs.gov
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/default.htm>

or
Office of Communication, Education, and Radiation Programs
Division of Small Manufacturers, International, and Consumer Assistance, HFZ-220
Center for Devices and Radiological Health
Food and Drug Administration
1350 Piccard Drive, Rockville, MD 20850-4307
DSMCA E-mail: dsmca@cdrh.fda.gov
DSMCA Fax: 301-443-8818
(Tel) Manufacturers Assistance: 800-638-2941 or 301-443-6597
(Tel) International Staff: 301-827-5993
<http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/default.htm>

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)
Center for Devices and Radiological Health (CDRH)

December 2009
Clinical/Medical



薬生薬審発 0331 第 1 号
令和 3 年 3 月 31 日

各都道府県衛生主管部 (局) 長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

1 April 2016
EMA/CHMP/292464/2014
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies

Draft agreed by Oncology Working Party	December 2013
Adopted by CHMP for release for consultation	22 May 2014
Start of public consultation	17 June 2014
End of consultation (deadline for comments)	30 November 2014
Agreed by Oncology Working Party	November 2015
Adopted by CHMP	1 April 2016
Date for coming into effect	1 November 2016

Keywords Patient-reported outcome (PRO), health-related quality of life (HRQL)

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について

抗悪性腫瘍薬の承認申請の目的で実施される臨床試験の評価については、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(平成 17 年 11 月 1 日付け薬食審査発第 1101001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知。以下「旧通知」という。)により取り扱ってきたところです。

今般、近年の抗悪性腫瘍薬の開発・審査を巡る状況の変化に対応するため、新たに、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(以下「新ガイドライン」という。)を別添のとおり定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係者に対し周知方御配慮願います。

また、新ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを申し添えます。

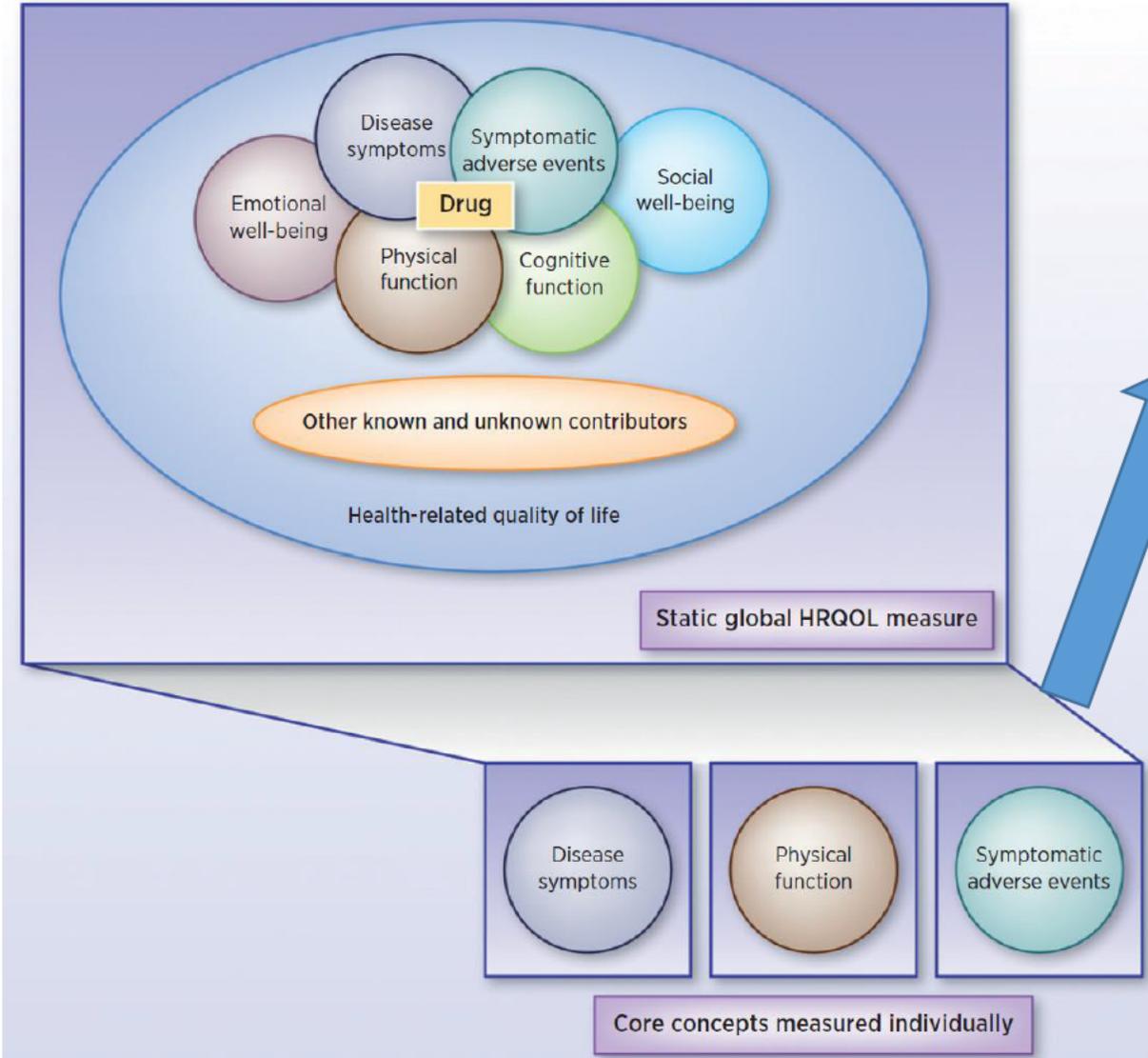
なお、本通知の適用に伴い、旧通知は廃止します。

PRO/QOL評価がなぜ必要か

■ FDA

- Core Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials (2021, draft)
 - This guidance is specific to registration trials for anti-cancer therapies
 - **FDA acknowledges** the potential added value of **incorporating PRO measurement** of symptoms and functional impacts into the benefit/risk assessment in appropriately designed trials
 - For a PRO result to meaningfully contribute to a therapy's benefit/risk assessment, **the PRO instrument used should be well-defined and reliable** so that the results presented are accurate and not misleading.

PRO/QOL評価がなぜ必要か



Core PROs

- NSCLC-SAQ, PRO-CTCAE
- FACIT item library, EORTC item library
- EORTC QLQ-C30 physical function scale, role function scale

Kleutz et al. Clin Cancer Res; 22(7); 1553-8, <https://www.fda.gov/media/149994/download>

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- EMA, 2016
 - PROs **can provide important patient perspectives** on the disease and the treatment received.
 - Reasons to include PRO assessment in the clinical development
 - understanding **how a treatment impacts on patient functioning and well-being**
 - **complementing** efficacy and safety data with patient-reported evaluation
 - **better understand** the impact of an objective clinical response **from a patient perspective**
 - Attempt to differentiate two treatments in the **non-inferiority trial setting**
 - Provide information to **facilitate more accurate future patient-physician communication**

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- EMAにおける審査過程の実際
 - European assessment report (EPAR) : PMDAの審査報告書にあたる
 - Summary of medicinal product characteristics (SmPC): 添付文書にあたる

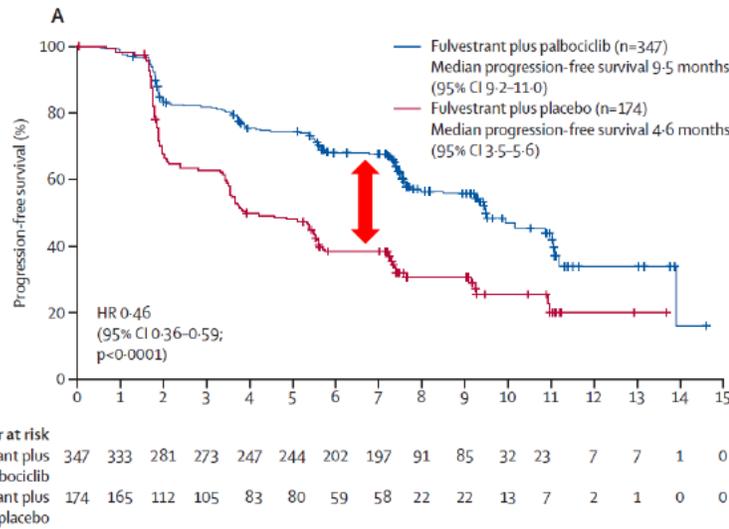
- ホルモン受容体陽性HER2陰性進行乳がんにおける新規薬剤審査
 - CDK4/6阻害薬 : アベマシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ
 - 3薬剤 (7試験) : Monarch 2/3, PALOMA 2/3, MONALEESA 2/3/7
 - EPAR
 - PRO/QOLデータ記載 : 5試験 (PALOMA 2, MONALEESA 3以外)
 - Benefit-Risk BalanceにPRO/QOLデータ記載 : PALOMA 3のみ
 - SmPC
 - PRO/QOLデータ記載 : 5試験 (PALOMA 2, MONALEESA 3以外)

PRO/QOL評価がなぜ必要か

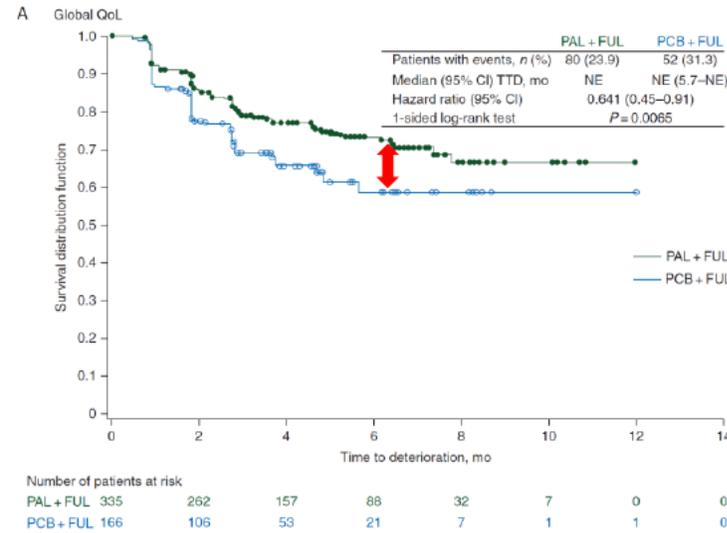
■ EMAにおける審査過程の実際

□ PALOMA 3: ホルモン受容体陽性・HER2陰性既治療進行乳がん

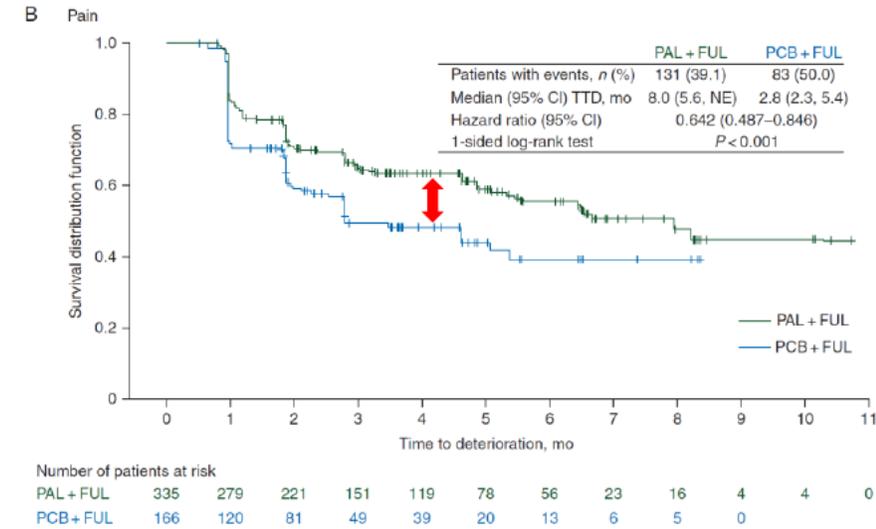
- フルベストラント+ パルボシクリブ or プラセボ
- プライマリーエンドポイント：無増悪生存期間（PFS）
- セカンダリーエンドポイント：患者報告アウトカム（EORTC QLQ-C30, QLQ-BR23）



パルボシクリブによる
無増悪生存期間の有意な改善



Time to deterioration の延長
(C30のGlobal QOLが10点悪化するまで)



Time to deterioration の延長
(C30のPain scaleが10点悪化するまで)

Lancet Oncol 2016; 17: 425-39, Annals of Oncology 27: 1047-1054, 2016

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 抗悪性腫瘍薬の臨床評価法に関するガイドライン, 2021
 - 本ガイドラインが対象とする抗悪性腫瘍薬は、悪性腫瘍の増大・転移及び再発の抑制、これらによる延命・症状や**Quality of Life (QOL) の改善等の何らかの臨床的有用性**を示して薬事承認を得ようとする薬剤である。
 - 生命にかかわる疾患であるがんの場合、全生存期間が患者にとって最も意義あるエンドポイントであるが、病態によっては無増悪生存期間、無病生存期間、**QOL 等も患者にとって意義ある指標であれば有効性のエンドポイントとなる場合も考えられる**
 - **今後は患者視点からの指標が重要**になることも考えられる。患者自身が治療効果や有害事象を評価する**患者報告アウトカムやQOL 等**を利用した有効性及び安全性の評価を含めることは重要である。
 - 第Ⅲ相試験では全生存期間等の、臨床的有用性を直接反映する項目を主要エンドポイントとする。**他のエンドポイントとして症状緩和やQOL の改善等があるが、十分に妥当性が確認された評価方法を用いる必要がある。**

PRO/QOL評価がなぜ必要か

- 後期臨床開発グループやアカデミアもPRO/QOLの意義を認識
 - AMEDのサポートで本研究班が運営されている
 - JCOG PRO/QOL研究委員会の常設化
 - PRO/QOL研究ポリシーの策定
 - JCOG試験におけるPRO/QOL研究のコンサルテーション業務開始

JCOGの基本情報

PRO/QOL研究委員会

PRO/QOL研究委員会名簿

	氏名	医療機関名
委員長	清田 尚臣	神戸大学医学部附属病院
副委員長	山口 拓洋	東北大学大学院医学系研究科
	安藤 昌彦	名古屋大学医学部附属病院
委員	木川 雄一郎	関西医科大学附属病院
	石木 真人	国立がん研究センター中央病院
	中村 尚樹	聖マリアンナ医科大学
	岩谷 潤生	国立がん研究センター東病院
	本多 満孝	群馬県立医科大学
	水谷 友紀	青森大学医学部
	寺田 泰省	国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門
	西條 天平	東京大学大学院医学系研究科
	田 啓太	静岡県立静岡がんセンター
	小川 幸太	国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 30
 タイトル：PRO/QOL 研究
 適用範囲：
 研究グループ、PRO/QOL 研究事務局、プロトコール審査委員会、データセンター/運営事務局

PRO/QOL 研究 PRO/QOL Research

PRO/QOL評価を行う上での課題

- PRO/QOL評価を臨床試験に組み込む意義の明確化
 - PRO/QOL評価を行う臨床試験プロトコール作成ガイドライン
 - SPIRIT-PRO extension
- 使用する調査票（尺度）の妥当性
 - 評価したいものが、評価できるか
 - COSMIN チェックリストにあるような尺度特性が検証されたもの
- がん臨床試験におけるPRO/QOL評価、統計解析の標準化
 - 得られたデータの適切な評価・統計解析方法
 - Missing dataの取り扱い
 - SISAQOL consortium
- PRO/QOL評価を行った臨床試験の報告方法
 - CONSORT PRO extension

SISAQOL Consortium : Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data for Cancer Clinical Trials

COSMIN: Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments

<http://www.jcog.jp/basic/org/committee/proqol.html>

SPIRIT-PRO: Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials Patient-reported outcome

Lancet Oncol 2020; 21: e83–96

CONSORT PRO: Consolidated Standards of Reporting Trials-PRO

PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験をやってみよう !!

- 治療を受ける患者自身の評価を判断規準に組み込むことは重要
 - 患者志向型治療開発がより良い治療法に結びつく可能性
 - 臨床試験においてPRO/QOL評価を行う基盤は整備されつつある
 - PRO/QOL評価の方法論の確立に向けて進んでいる
-
- やらない理由を見つけるよりも、やる理由を議論しませんか？

PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験をやってみよう!!

第一部	
座長：木川 雄一郎（関西医科大学附属病院 乳腺外科）	
13:05～13:30	がんの臨床試験でPRO/QOL評価がなぜ必要か 演者：清田 尚臣 （神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）
13:30～14:00	プロトコール作成のTIPS 演者：石木 寛人 （国立がん研究センター中央病院 緩和医療科）
14:05～14:10	休憩
14:10～14:40	PRO/QOL調査票は何を使うのがいいの？ 演者：木川 雄一郎 （関西医科大学附属病院 乳腺外科）
14:40～15:10	臨床試験におけるPRO/QOLデータの評価方法 演者：山口 拓洋 （東北大学大学院 医学統計学分野 教授）
15:10～15:20	休憩
15:20～15:50	PRO/QOL評価を医療の費用対効果にどう生かすか 演者：岩谷 胤生 （国立がん研究センター東病院 乳腺外科）
15:50～16:20	PRO/QOL評価を組み込んだ臨床試験の実際 演者：平 成人 （岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 呼吸器・乳腺内分泌外科 乳腺・内分泌グループ）
第二部 海外特別講演	
座長：清田 尚臣（神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科）	
17:00～17:40 (JST)	Implementing PRO Evaluations in Cancer Clinical Trials
08:00～08:40 (BST)	演者：Alexandra Gilbert （Leeds Cancer Center, UK.）