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

プロトコール作成時のTIPS

国立がん研究センター中央病院　緩和医療科

石木　寛人

営利目的でのご利用はご遠慮ください

今日の内容

1) PROの理解を深める

2) プロトコール作成時のガイドライン

3) 評価項目にPROを組み入れる際の注意点

PROとQOL

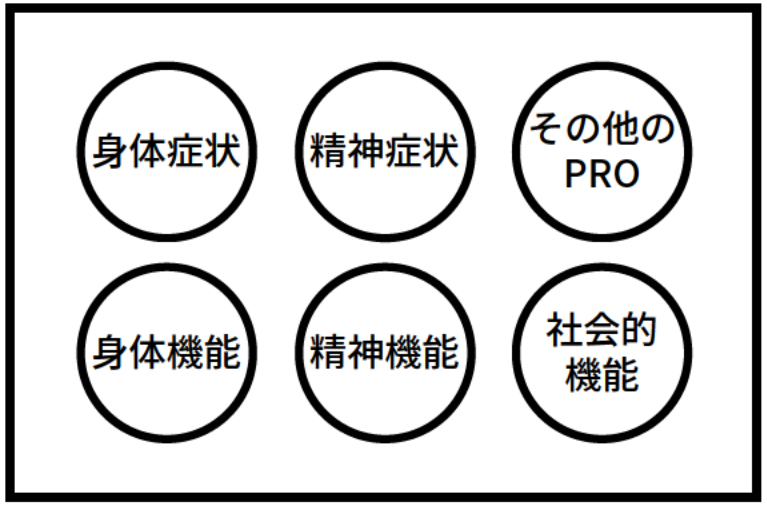
PRO(Patient-Reported Outcome)

患者報告型アウトカム：
患者自身が病気や治療などに関する評価を行うもので、その患者の評価に医師など他の者が別の解釈を加えないもの

QOL(Quality of Life)

患者の疾患や治療が身体、精神、社会的な面で日常生活に与える影響について感じる主観的な評価

個々の評価がPRO



包括的な評価がQOL

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PROの種類: まず何を評価するか知る

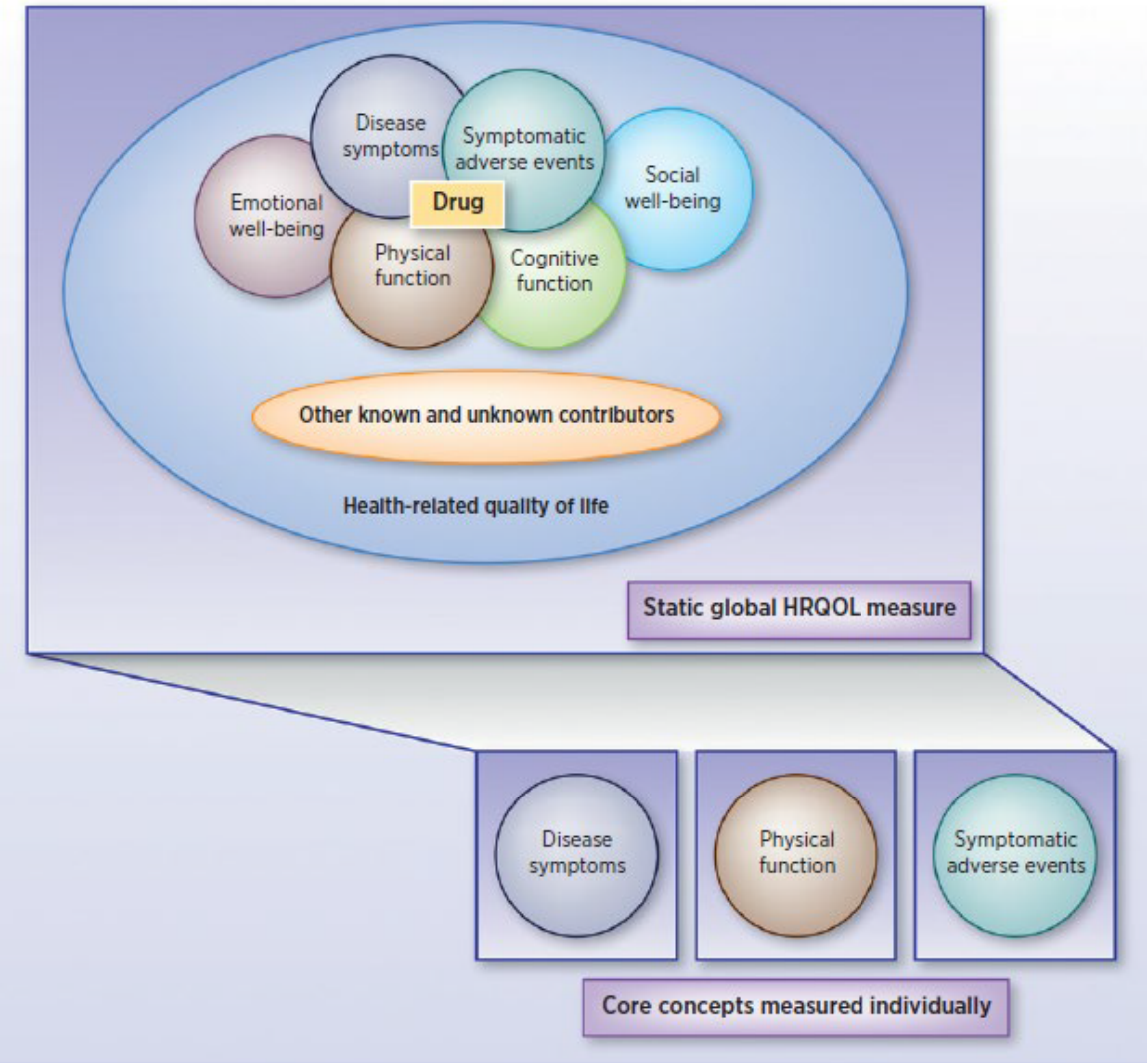
1) 身体機能 / 精神機能

2) 疾患による症状

3) 治療の有害事象

4) QOL評価（1-3以外の要素も包括的に評価)

患者体験を評価するPROのcore concepts (FDA)



疾患の症状

治療の有害事象（+全般的なAEの影響）

身体機能（+役割機能)

Kluetz Clin Cancer Res 2016;22:1553

https://www.fda.gov/media/140994/download

営利目的でのご利用はご遠慮ください

例：頭頸部がん患者の食事に与える化学放射線療法の影響を調べる

嚥下時の痛み：　がん疼痛、放射線性粘膜炎　→疾患の症状、治療の有害事象

嚥下時の誤嚥：　嚥下機能　→身体機能

外食できるか：　社会生活　→役割機能

全体的な満足度：　包括的評価　→QOL

営利目的でのご利用はご遠慮ください

今日の内容

1) PROの理解を深める

2) プロトコール作成時のガイドライン

3) 評価項目にPROを組み入れる際の注意点

SPIRIT statement

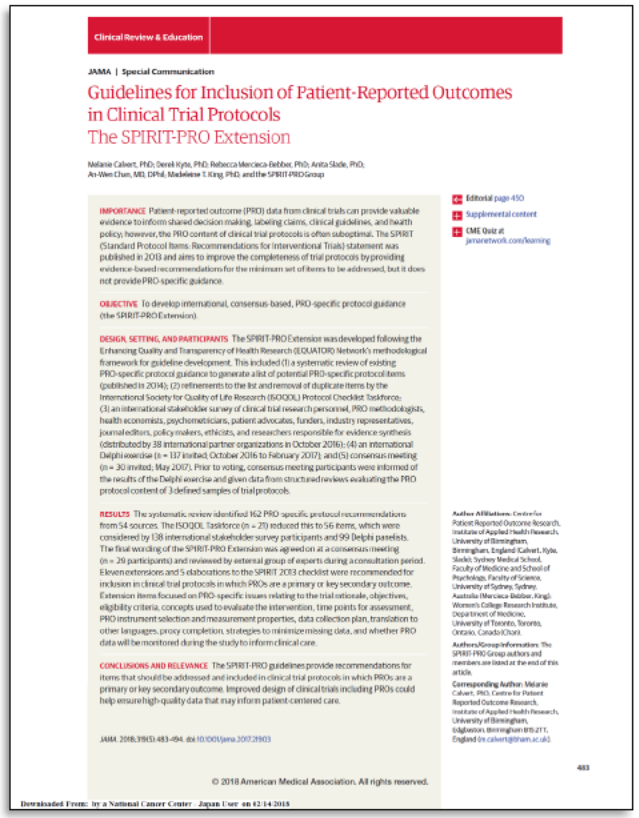
(Standard Protocol Items Recommendations for Interventional Trials)

SPIRIT 2013	Ann Intern Med (2013)
SPIRIT-PRO	JAMA (2018)
SPIRIT-TCM	Chin J Integr Med (2019)
SPENT 2019	BMJ (2020)
SPIRIT-AI	Nat Med (2020)

https://www.equator-network.org/

営利目的でのご利用はご遠慮ください

ガイドライン



Clinical Review & Education

JAMA | Special Communication

Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols
The SPIRIT-PRO Extension

Melanie Calvert, PhD; Derek Kyte, PhD; Rebecca Mercieca-Bebber, PhD; Anita Slade, PhD; An-Wen Chan, MD, DPhil; Madeleine T. King, PhD; and the SPIRIT-PRO Group

IMPORTANCE Patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials can provide valuable evidence to inform shared decision making, labeling claims, clinical guidelines, and health policy; however, the PRO content of clinical trial protocols is often suboptimal. The SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) statement was published in 2013 and aims to improve the completeness of trial protocols by providing evidence-based recommendations for the minimum set of items to be addressed, but it does not provide PRO-specific guidance.

OBJECTIVE To develop international, consensus-based, PRO-specific protocol guidance (the SPIRIT-PRO Extension).

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS The SPIRIT-PRO Extension was developed following the Enhancing Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network's methodological framework for guideline development. This included (1) a systematic review of existing PRO-specific protocol guidance to generate a list of potential PRO-specific protocol items (published in 2014); (2) refinements to the list and removal of duplicate items by the International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) Protocol Checklist Taskforce; (3) an international stakeholder survey of clinical trial research personnel, PRO methodologists, health economists, psychometricians, patient advocates, funders, industry representatives, journal editors, policy makers, ethicists, and researchers responsible for evidence synthesis (distributed by 38 international partner organizations in October 2016); (4) an international Delphi exercise (n = 137 invited, October 2016 to February 2017); and (5) consensus meeting (n = 30 invited, May 2017). Prior to voting, consensus meeting participants were informed of the results of the Delphi exercise and given data from structured reviews evaluating the PRO protocol content of 3 defined samples of trial protocols.

RESULTS The systematic review identified 162 PRO-specific protocol recommendations from 54 sources. The ISOQOL Taskforce (n = 27) reduced this to 56 items, which were considered by 138 international stakeholder survey participants and 99 Delphi panelists. The final wording of the SPIRIT-PRO Extension was agreed on at a consensus meeting (n = 29 participants) and reviewed by external group of experts during a consultation period. Eleven extensions and 5 elaborations to the SPIRIT 2013 checklist were recommended for inclusion in clinical trial protocols in which PROs are a primary or key secondary outcome. Extension items focused on PRO-specific issues relating to the trial rationale, objectives, eligibility criteria, concepts used to evaluate the intervention, time points for assessment, PRO instrument selection and measurement properties, data collection plan, translation to other languages, proxy completion, strategies to minimize missing data, and whether PRO data will be monitored during the study to inform clinical care.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The SPIRIT-PRO guidelines provide recommendations for items that should be addressed and included in clinical trial protocols in which PROs are a primary or key secondary outcome. Improved design of clinical trials including PROs could help ensure high-quality data that may inform patient-centered care.

Editorial page 450
Supplemental content
CME Quiz at jamanetwork.com/learning

Author Affiliations: Centre for Patient Reported Outcome Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, England (Calvert, Kyte, Slade); Sydney Medical School, Faculty of Medicine and School of Psychology, Faculty of Science, University of Sydney, Sydney, Australia (Mercieca-Bebber, King); Women's College Research Institute, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada (Chan).

Authors/Group Information: The SPIRIT-PRO Group authors and members are listed at the end of this article.

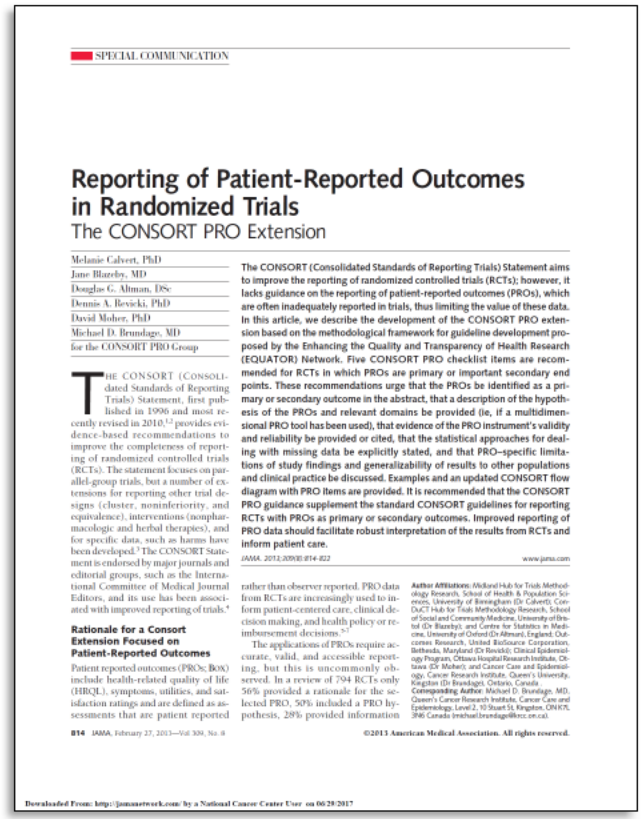
Corresponding Author: Melanie Calvert, PhD, Centre for Patient Reported Outcome Research, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, England (m.calvert@bham.ac.uk).

JAMA. 2018;319(5):483-494. doi:10.1001/jama.2017.19903

© 2018 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: by a National Cancer Center Japan User on 12/14/2018

SPIRIT-PRO
介入研究プロトコール
作成時のガイドライン



SPECIAL COMMUNICATION

Reporting of Patient-Reported Outcomes in Randomized Trials
The CONSORT PRO Extension

Melanie Calvert, PhD
Jane Blazeby, MD
Douglas G. Altman, DSc
Dennis A. Revicki, PhD
David Moher, PhD
Michael D. Brundage, MD
for the CONSORT PRO Group

The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement aims to improve the reporting of randomized controlled trials (RCTs); however, it lacks guidance on the reporting of patient-reported outcomes (PROs), which are often inadequately reported in trials, thus limiting the value of these data. In this article, we describe the development of the CONSORT PRO extension based on the methodological framework for guideline development proposed by the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research (EQUATOR) Network. Five CONSORT PRO checklist items are recommended for RCTs in which PROs are primary or important secondary end points. These recommendations urge that the PROs be identified as a primary or secondary outcome in the abstract, that a description of the hypothesis of the PROs and relevant domains be provided (ie, if a multidimensional PRO tool has been used), that evidence of the PRO instrument's validity and reliability be provided or cited, that the statistical approaches for dealing with missing data be explicitly stated, and that PRO–specific limitations of study findings and generalizability of results to other populations and clinical practice be discussed. Examples and an updated CONSORT flow diagram with PRO items are provided. It is recommended that the CONSORT PRO guidance supplement the standard CONSORT guidelines for reporting RCTs with PROs as primary or secondary outcomes. Improved reporting of PRO data should facilitate robust interpretation of the results from RCTs and inform patient care.

JAMA. 2013;309(8):814-822 www.jama.com

The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Statement, first published in 1996 and most recently revised in 2010,[1,2] provides evidence-based recommendations to improve the completeness of reporting of randomized controlled trials (RCTs). The statement focuses on parallel-group trials, but a number of extensions for reporting other trial designs (cluster, noninferiority, and equivalence), interventions (nonpharmacologic and herbal therapies), and for specific data, such as harms have been developed.[3] The CONSORT Statement is endorsed by major journals and editorial groups, such as the International Committee of Medical Journal Editors, and its use has been associated with improved reporting of trials.[4]

Rationale for a Consort Extension Focused on Patient-Reported Outcomes

Patient reported outcomes (PROs; Box) include health-related quality of life (HRQL), symptoms, utilities, and satisfaction ratings and are defined as assessments that are patient reported rather than observer reported. PRO data from RCTs are increasingly used to inform patient-centered care, clinical decision making, and health policy or reimbursement decisions.[5-7]

The applications of PROs require accurate, valid, and accessible reporting, but this is uncommonly observed. In a review of 294 RCTs only 56% provided a rationale for the selected PRO, 50% included a PRO hypothesis, 28% provided information

Author Affiliations: Midland Hub for Trials Methodology Research, School of Health & Population Sciences, University of Birmingham (Dr Calvert); ConDuCT Hub for Trials Methodology Research, School of Social and Community Medicine, University of Bristol (Dr Blazeby); and Centre for Statistics in Medicine, University of Oxford (Dr Altman), England; Outcomes Research, United BioSource Corporation, Bethesda, Maryland (Dr Revicki); Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa (Dr Moher); and Cancer Care and Epidemiology, Cancer Research Institute, Queen's University, Kingston (Dr Brundage), Ontario, Canada.
Corresponding Author: Michael D. Brundage, MD, Queen's Cancer Research Institute, Cancer Care and Epidemiology, Level 2, 10 Stuart St, Kingston, ON K7L 3N6 Canada (michael.brundage@kcc.on.ca).

©2013 American Medical Association. All rights reserved.

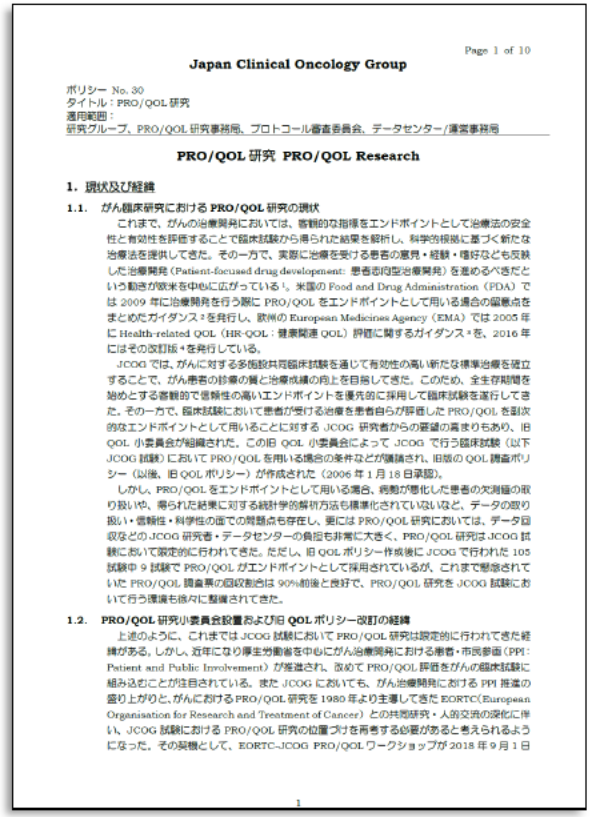
Downloaded From: http://jamanetwork.com/ by a National Cancer Center User on 06/29/2017

CONSORT-PRO
RCT結果報告時
のガイドライン

営利目的でのご利用はご遠慮ください

JAMA 2013;309:814-22, JAMA 2018;319:483-94

JCOG PRO/QOL研究ポリシー



Page 1 of 10

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

1. 現状及び経緯

1.1. がん臨床研究における PRO/QOL 研究の現状

これまで、がんの治療開発においては、客観的な指標をエンドポイントとして治療法の安全性と有効性を評価することで臨床試験から得られた結果を解析し、科学的根拠に基づく新たな治療法を提供してきた。その一方で、実際に治療を受ける患者の意見・経験・嗜好なども反映した治療開発（Patient-focused drug development: 患者志向型治療開発）を進めるべきだという動きが欧米を中心に広がっている[1]。米国の Food and Drug Administration（FDA）では 2009 年に治療開発を行う際に PRO/QOL をエンドポイントとして用いる場合の留意点をまとめたガイダンス[2]を発行し、欧州の European Medicines Agency（EMA）では 2005 年に Health-related QOL（HR-QOL：健康関連 QOL）評価に関するガイダンス[3]を、2016 年にはその改訂版[4]を発行している。

JCOG では、がんに対する多施設共同臨床試験を通じて有効性の高い新たな標準治療を確立することで、がん患者の診療の質と治療成績の向上を目指してきた。このため、全生存期間を始めとする客観的で信頼性の高いエンドポイントを優先的に採用して臨床試験を遂行してきた。その一方で、臨床試験において患者が受ける治療を患者自らが評価した PRO/QOL を副次的なエンドポイントとして用いることに対する JCOG 研究者からの要望の高まりもあり、旧 QOL 小委員会が組織された。この旧 QOL 小委員会によって JCOG で行う臨床試験（以下 JCOG 試験）において PRO/QOL を用いる場合の条件などが議論され、旧版の QOL 調査ポリシー（以後、旧 QOL ポリシー）が作成された（2006 年 1 月 18 日承認）。

しかし、PRO/QOL をエンドポイントとして用いる場合、病期が限化した患者の欠測値の取り扱いや、得られた結果に対する統計学的解析方法も標準化されていないなど、データの取り扱い・信頼性・科学性の面での問題点も存在し、更には PRO/QOL 研究においては、データ回収などの JCOG 研究者・データセンターの負担も非常に大きく、PRO/QOL 研究は JCOG 試験において限定的に行われてきた。ただし、旧 QOL ポリシー作成後に JCOG で行われた 105 試験中 9 試験で PRO/QOL がエンドポイントとして採用されているが、これまで懸念されていた PRO/QOL 調査票の回収割合は 90%前後と良好で、PRO/QOL 研究を JCOG 試験において行う環境も徐々に整備されてきた。

1.2. PRO/QOL 研究小委員会設置および旧 QOL ポリシー改訂の経緯

上述のように、これまでは JCOG 試験において PRO/QOL 研究は限定的に行われてきた経緯がある。しかし、近年になり厚生労働省を中心にがん治療開発における患者・市民参画（PPI：Patient and Public Involvement）が推進され、改めて PRO/QOL 評価をがんの臨床試験に組み込むことが注目されている。また JCOG においても、がん治療開発における PPI 推進の盛り上がりと、がんにおける PRO/QOL 研究を 1980 年より主導してきた EORTC（European Organisation for Research and Treatment of Cancer）との共同研究・人的交流の深化に伴い、JCOG 試験における PRO/QOL 研究の位置づけを再考する必要があると考えられるようになった。その契機として、EORTC-JCOG PRO/QOL ワークショップが 2018 年 9 月 1 日

1

6. PRO/QOL研究の取り扱い

- 6.1. PRO/QOL研究を行う試験とデザイン
- 6.2. プロトコール作成時の留意点
- 6.3. エンドポイントとしての取り扱い
- 6.4. 調査票
- 6.5. 統計学的事項
- 6.5. 結果の報告

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

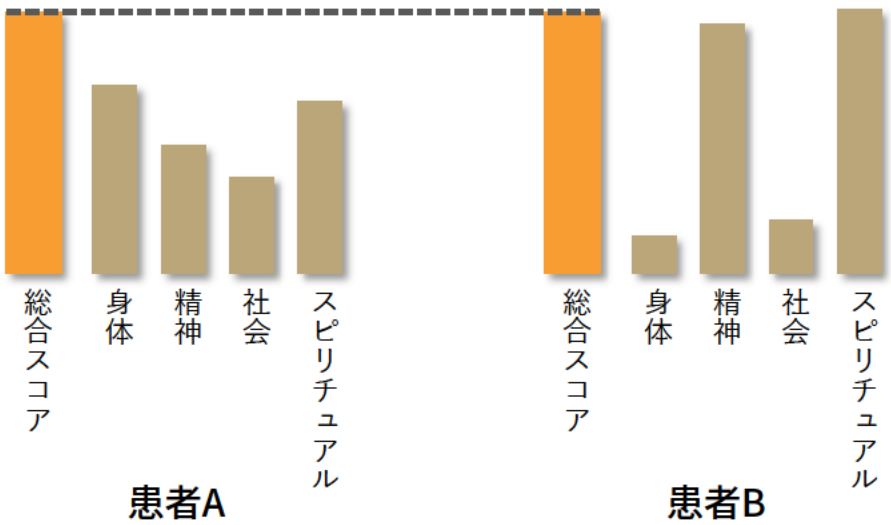
今日の内容

1) PROの理解を深める

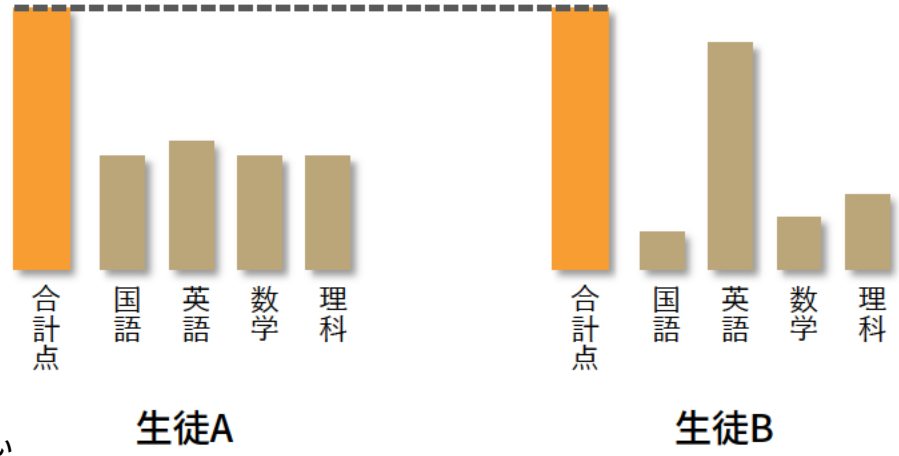
2) プロトコール作成時のガイドライン

3) 評価項目にPROを組み入れる際の注意点

QOLの比較はなぜ分かりづらいか？



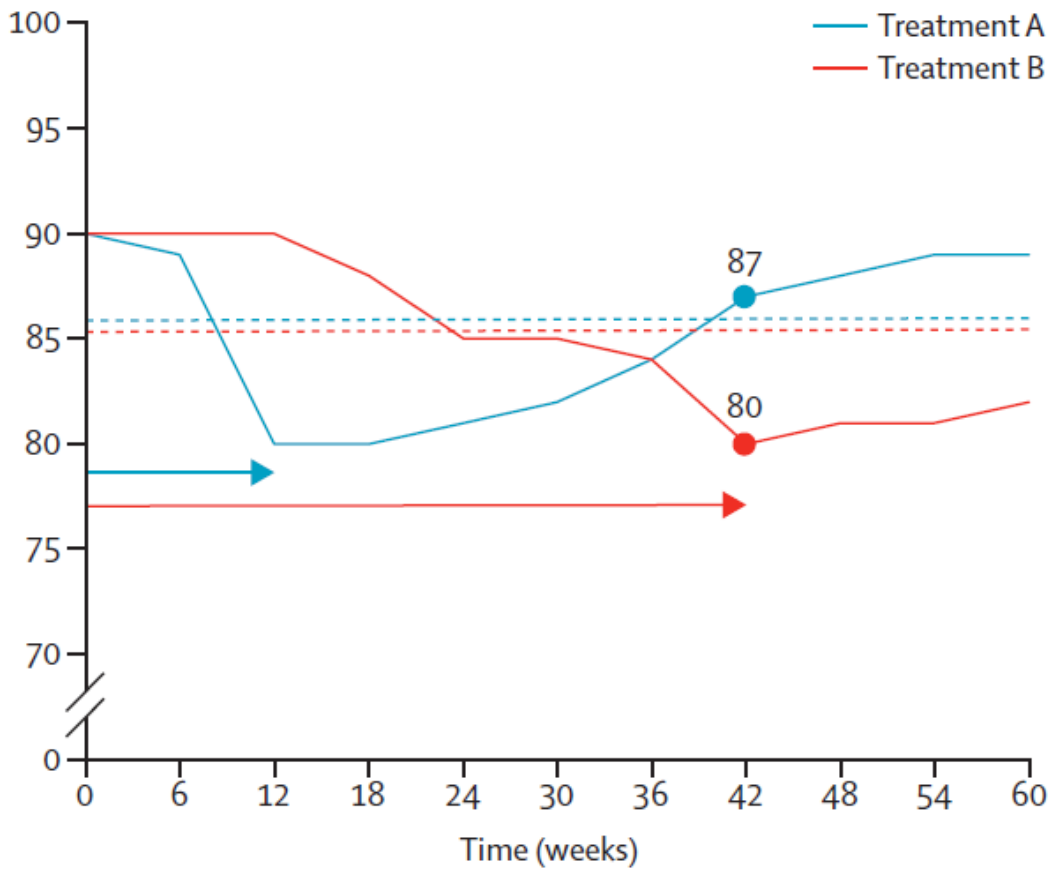
どっちが良い？



どっちが賢い？

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO/QOLデータは真逆の結論を導き得る



①特定時点のスコア

A > B

②AUC

A = B

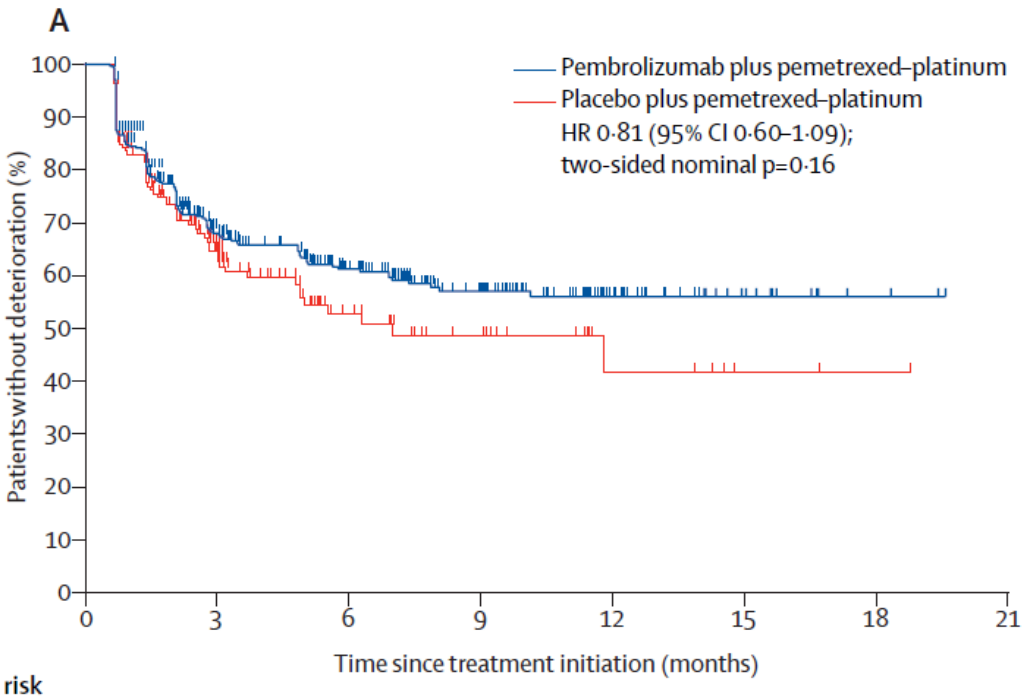
③Time to Deterioration

A < B

Bottomley Lancet Oncol 2016;17:e510-514

営利目的でのご利用はご遠慮ください

欠測値をどのように取り扱うか？



Number at risk (number censored)*								
Pembrolizumab plus pemetrexed–platinum	402 (0)	189 (109)	128 (153)	72 (202)	32 (241)	11 (262)	3 (270)	0 (273)
Placebo plus pemetrexed–platinum	200 (0)	68 (79)	29 (108)	17 (118)	6 (128)	2 (132)	1 (133)	0 (134)

EORTC QLQ-C30の回答割合

	介入群	コントロール
ベースライン	89%	90%
21週目	62%	46%
コンプライアンス	76%	64%

「死」＝QOLゼロ？

Garassino Lancet Oncol 2020;21,387-397

営利目的でのご利用はご遠慮ください

PRO/QOL尺度の選びかた

1) 調査項目の選定（意外と難しい）

2) 日本語版の有無の確認（入手不能な場合もしばしば）

3) 許諾の必要性と有償・無償の確認

4) 評価方法のマニュアルの有無

やりたくなるけどやってはいけない

1) たくさん調べすぎ（回答時間20分以上は侵襲）

2) 日本語版がないから英語を独自に翻訳（言語学的妥当性）

3) 自作調査票を作成（できれば避ける）

4) 質問を抜き出して編集して使用（PRO-CTCAEはOK)

5) 結果を独自に得点化して使用（マニュアルに従うこと）

例題: 下記のような対象のRCTを組む

Patient:	がん疼痛(NRS≧4)を有する患者
Intervention:	薬剤A
Comparison:	プラセボ
Outcome:	痛みNRS(主要評価項目) QOL(副次評価項目)

営利目的でのご利用はご遠慮ください

チェックリスト

□PRO評価に関する記述の責任者（PRO研究事務局)

□クリニカルクエスチョンと設定したPROおよび尺度選択の合理性

□PRO評価を行う目的または仮説

□使用するPRO尺度の詳細

チェックリスト

□使用するPRO尺度は尺度特性が適切に検討されたものか

□日本語版作成のプロセス（翻訳妥当性）

□先行研究におけるPROデータの概要

□PRO評価実施に特異的な適格規準

チェックリスト

□PRO評価を行う時期・間隔・頻度とその根拠

□データ収集手順の概要、入力方法と場所

□PROデータに影響を与える可能性があるイベントとPROデータ収集のタイミング

□複数の調査票を用いる場合は評価を行う順序

チェックリスト

□結果のスコアリング方法、スコアの評価方法、解析方法、主たるデータ収集時期

□測定方法に関するユーザーマニュアルに従う。従わない場合はその理由

□PROが主要評価項目の場合、必要なサンプルサイズとその根拠および解析対象集団

□PROが副次評価項目の場合、対象集団の一部からデータ収集するときはその根拠

チェックリスト

□欠測値の取扱や結果に与える影響の可能性

□欠測値を最少化するための方法と工夫

□対象患者がプロトコール治療を終了・逸脱したときのPROデータの取扱

□検定の多重性やαエラー増大への対策

チェックリスト

□PROデータは定期モニタリングの対象になるかどうか