# PRO/QOL調査票は何を使うのがいいの？

関西医科大学附属病院　乳腺外科
木川　雄一郎

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 本日のお話し

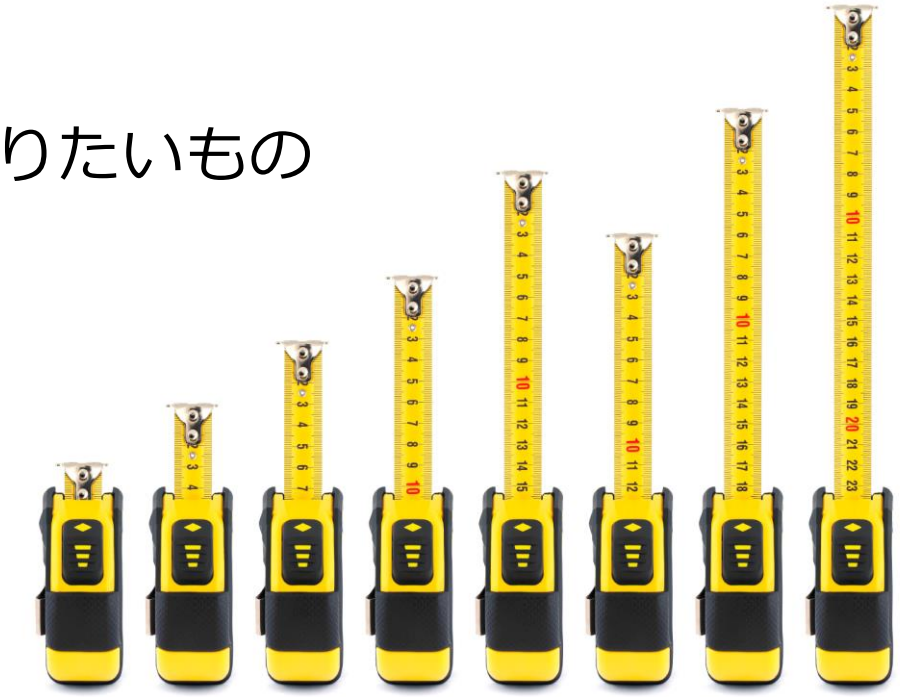
- PRO/QOL尺度の総論
- 尺度特性（psychometric properties)について
- 翻訳妥当性について
- がん臨床試験でよく使われる尺度について

# 本日のお話し

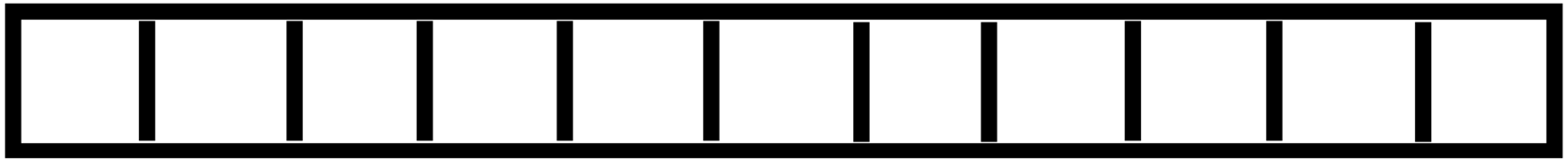
- PRO/QOL尺度の総論
- 尺度特性（psychometric properties)について
- 翻訳妥当性について
- がん臨床試験でよく使われる尺度について

# 乳がん患者のQOL研究

- 治療薬Aと治療薬BのQOLを調査したい。
- QOLを調査するアンケートを独自に考えた。。。
  - そのアンケート（尺度＝ものさし）は測りたいものを適切に測れていますか？



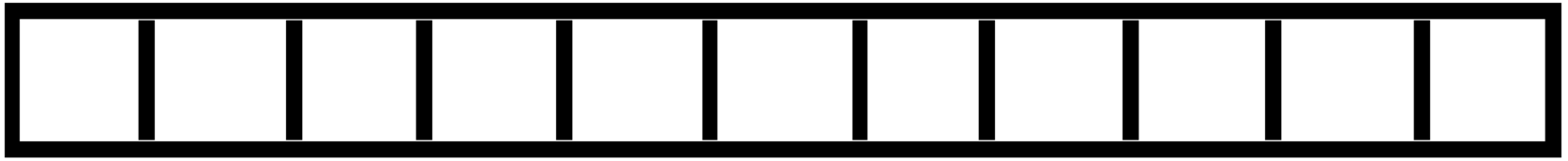
✓ ものさしの目盛りは等間隔ですか？



←目盛りは等間隔

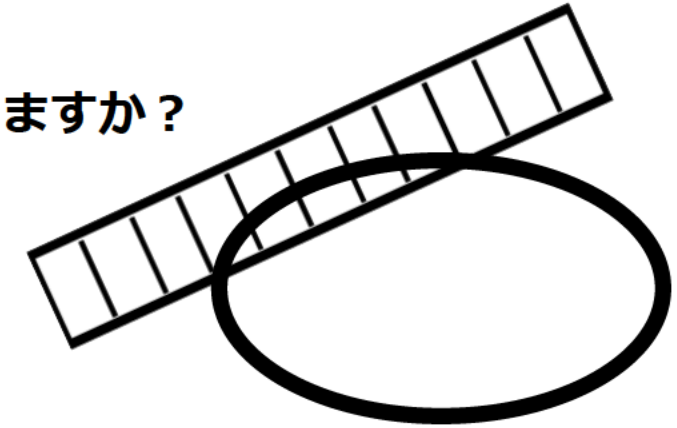
←目盛りの間隔がばらばら

✓ 毎回同じものさしで測っていますか？



1回目と2回目でものさしが違う

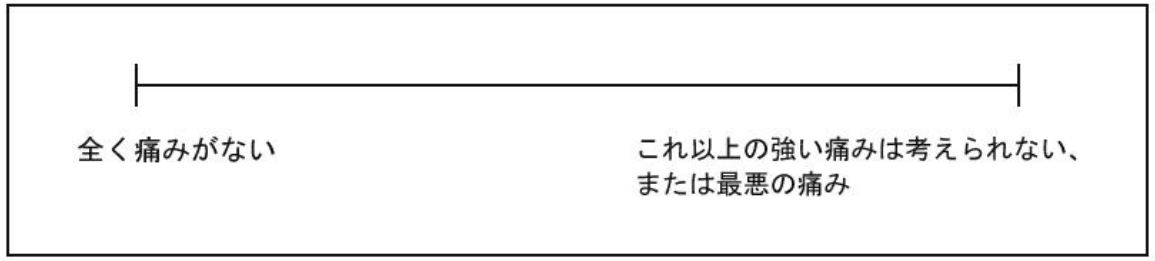
✓ そのものさしで測りたいものが測れてますか？



# PRO/QOL尺度の概念

✓「痛み」を測りたい

**Visual Analogue Scale (VAS) 10cm**




**Verbal Rating Scale (VRS)**

痛みなし　少し痛い　痛い　かなり痛い　耐えられないくらい痛い

**Faces Pain Scale (FPS)**

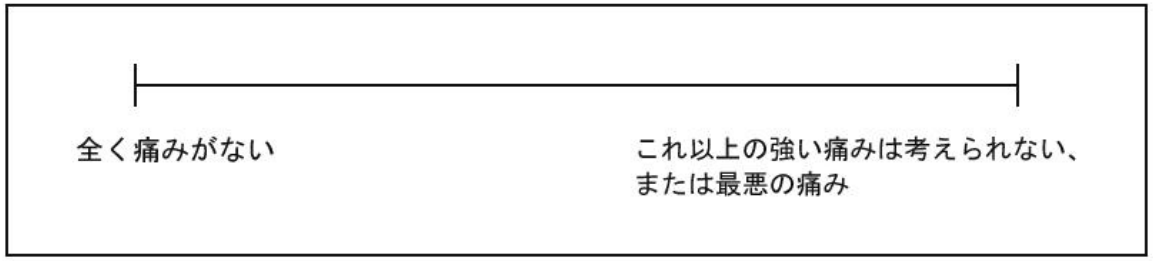
営利目的でのご利用はご遠慮ください

# PRO/QOL尺度の概念

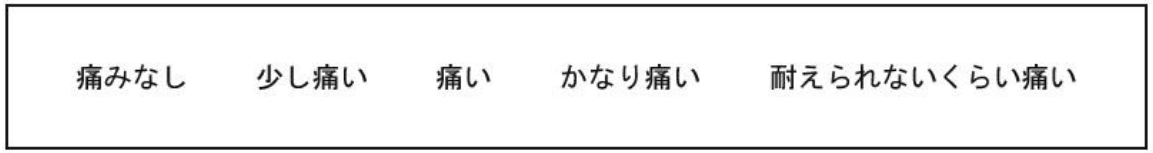
- ✓「痛み」を測りたい
  - ✓「痛み」はどれくらい続くの？
  - ✓「痛み」は普段の身体機能にどの程度影響を与えているの？
  - ✓「痛み」は普段の社会生活にどの程度影響を与えているの？
  - ✓「痛み」は心理面にどの程度影響を与えているの？

**VASだけでは測れない……**

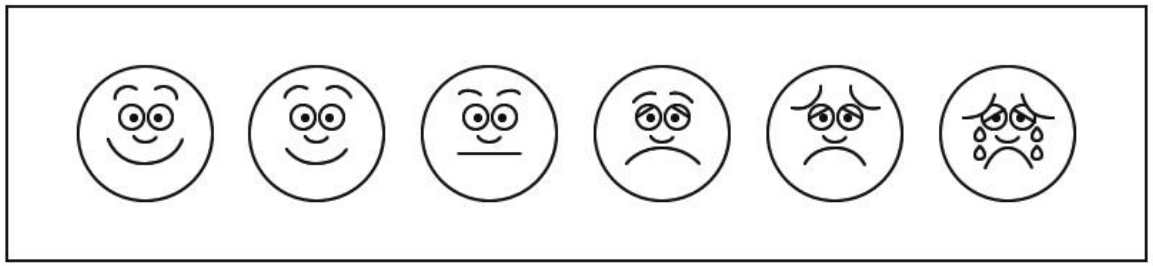
Visual Analogue Scale (VAS) 10cm




Verbal Rating Scale (VRS)

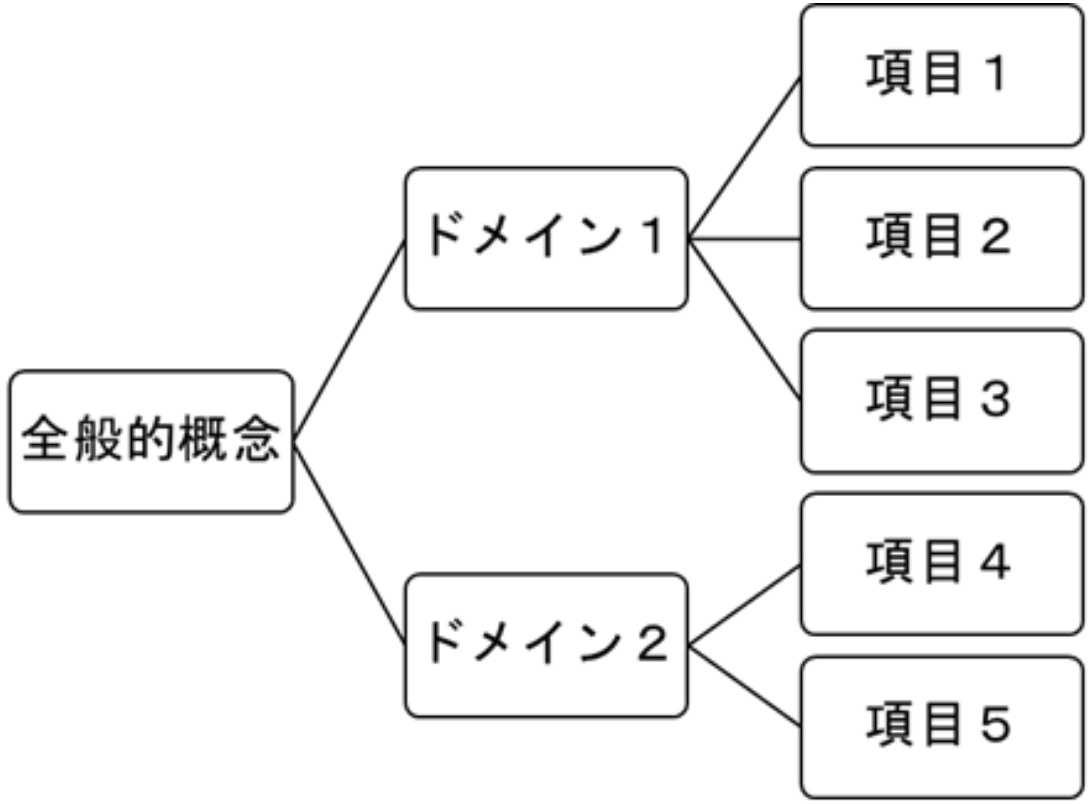



Faces Pain Scale (FPS)



# PRO/QOL尺度の概念

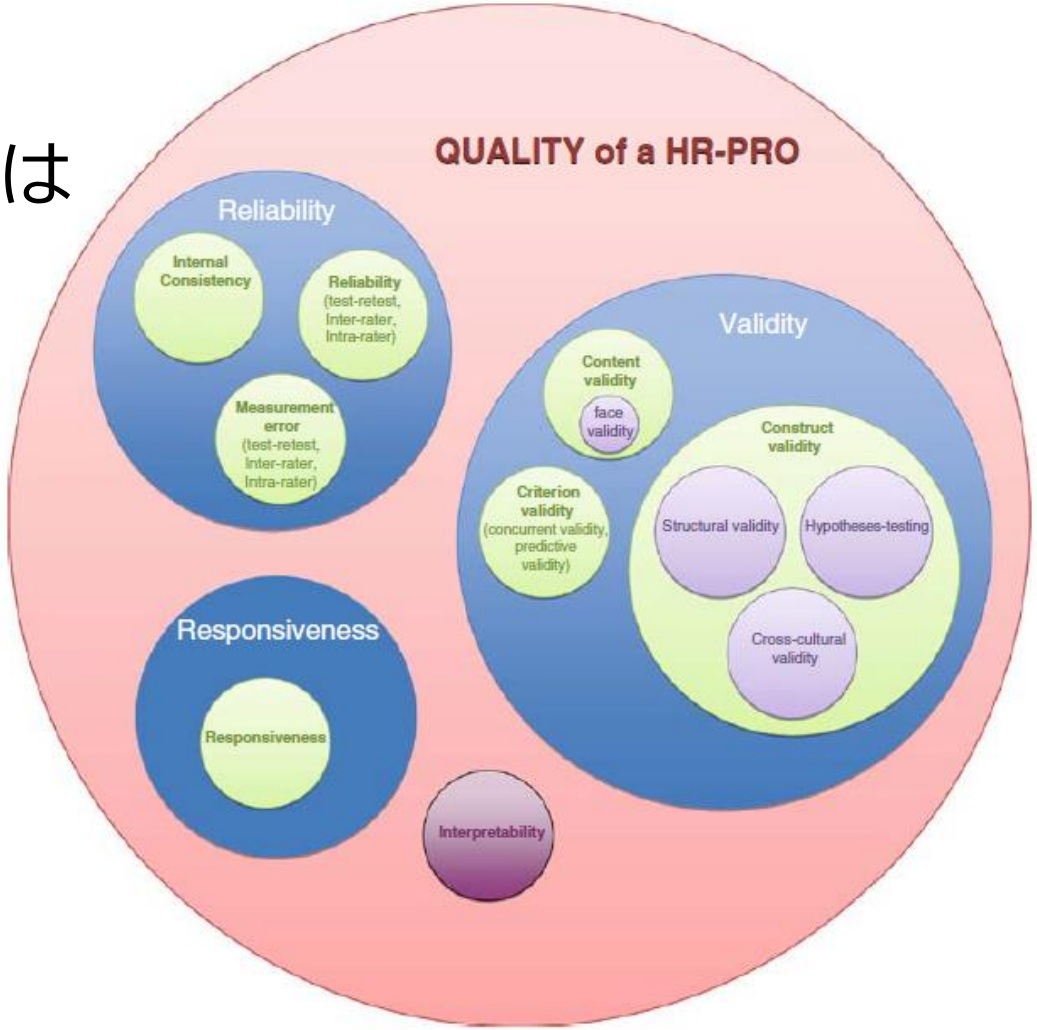
✓**身体機能**や**社会的役割**などQOLを構成する「ドメイン」と「ドメイン」を測定する複数の質問項目



# 本日のお話し

- PRO/QOL尺度の総論
- 尺度特性（psychometric properties)について
- 翻訳妥当性について
- がん臨床試験でよく使われる尺度について

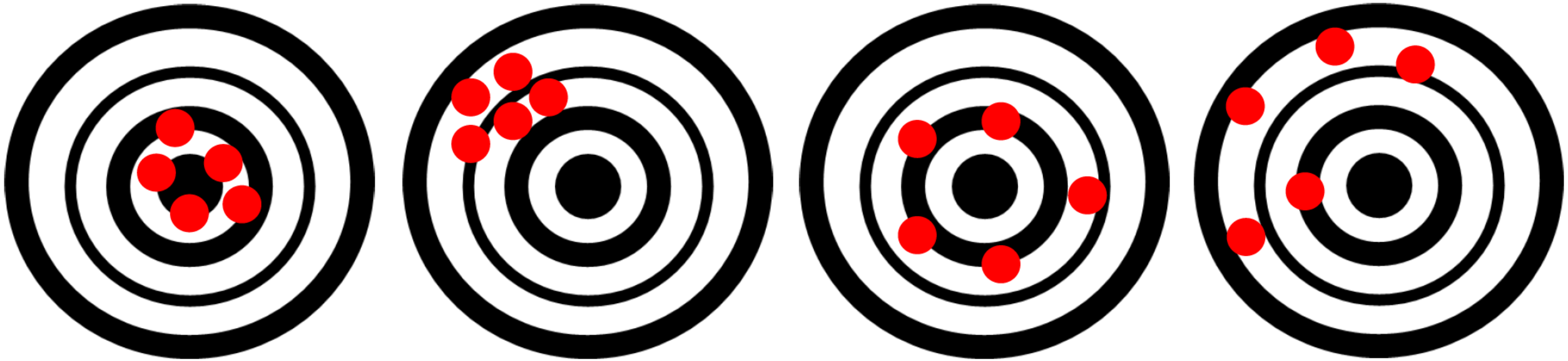
- 尺度特性（psychometric properties)とは
  - ✓ 信頼性
  - ✓ 妥当性
  - ✓ 反応性
  - ✓ 解釈可能性




Qual Life Res (2010) 19:539–549

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 信頼性（測定値に誤差を含まない程度）



**信頼性が高い**
再現可能
結果が一貫している

**信頼性が低い**
再現性がない
結果が一貫していない

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 信頼性の評価方法

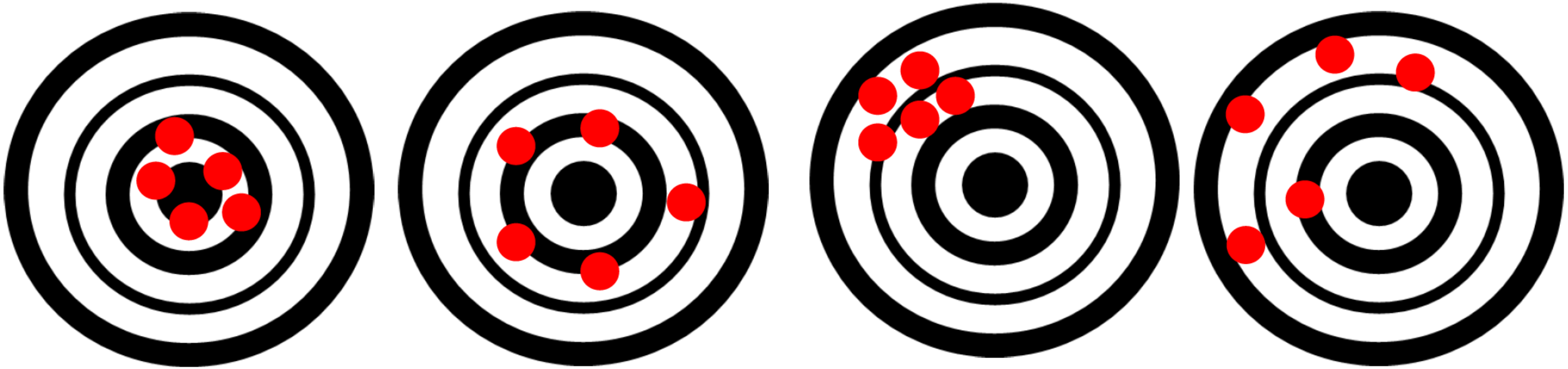
## 再テスト信頼性

- ✓患者の状態が安定していれば、同じ尺度で繰り返し測定しても同様の結果が得られるはず。
- ✓異なる時点間で得られた尺度の一致度→相関係数により評価される。
- ✓一般的には1～2週間程度の測定間隔をおいて調査。

## 内的整合性

- ✓複数項目からなるドメインで、それらの項目がすべて同じことがらを測定しているかどうか。
- ✓Cronbachのα係数により評価。

# 妥当性（測りたいものが測れているかどうか）



**妥当性が高い**
測定しようとする概念が実際に測定できる
測定したものが、真の値として受け入れられる

**妥当性が低い**
測定しようとする概念が測定できていない
測定したものが、真の値ではない

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# 妥当性の評価方法

## 内容妥当性

- ✓測りたい概念が実際に測れているか
- ✓文献レビュー
- ✓対象集団からの逐語記録
- ✓患者、臨床医、家族などからのインタビューなど

## 基準関連妥当性

- ✓測定の真値を示すものとして受け入れられている既存の基準と大きく変わらないか
- ✓既存の基準と比較することで検証される
- ✓相関係数

## 構成概念妥当性

- ✓各ドメインで測りたいことが、似すぎていないかどうか、あまりにかけ離れていないかどうか
- ✓ピアソン相関係数によるMultitrait scaling解析

# 反応性（経時的な変化を検出できる能力）

- ✓反応性の低い尺度だと群間に差が無い、治療効果がないという結果になってしまう→がん臨床試験では非常に重要

- ✓測定指標として
  - ✓標準化反応平均（standardized response mean: SRM）
    - ✓SRM = 平均スコアの差 / スコア差の標準偏差値
  - ✓エフェクトサイズ（effect size: ES）
    - ✓ES = 平均スコアの差 / 変化前スコアの標準偏差値

# 解釈可能性
（尺度のスコアが臨床的にどのような意味を持つのか）

✓Minimally Important (Clinical) Difference
（臨床的に意味のある最小の変化）

✓Distribution-based methods
- ✓スコアの統計学的な分布を基盤として解析

✓Anchor-based methods
- ✓主観的な「推移の質問」や臨床的に意味を持つことが明白な尺度や事象（例えばPSなど）を基準とする方法

# EORTCで新しいモジュールを作るときの手順

**Phase 1**

- 文献レビュー
- 患者へのインタビュー、専門家へのインタービュー
- 少なくとも３か国、３言語で行う
- 全体的な問題リストの作成

**Phase 2**

- 問題リストから適切なアイテムの作成
- プレリミナリー質問票の作成

# EORTCで新しいモジュールを作るときの手順

**Phase 3**

- 比較的少数の患者に対するプレテスト
- 少なくとも6言語、6か国（非ヨーロッパ言語は1つ含む）で行う
- Phase4で使用するための、セミファイナルの質問票を作成することが目的

**Phase 4**

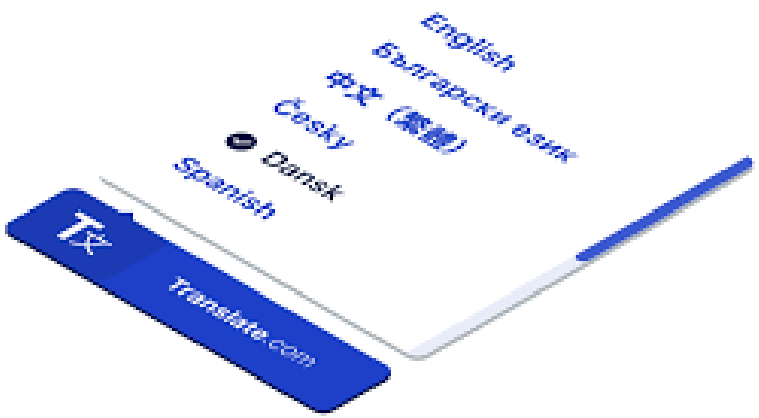
- 多数の患者に対すて信頼性と妥当性の検討
- できるだけ多くの言語で行う

# 本日のお話し

- PRO/QOL尺度の総論
- 尺度特性（psychometric properties)について
- 翻訳妥当性について
- がん臨床試験でよく使われる尺度について

# 翻訳妥当性について

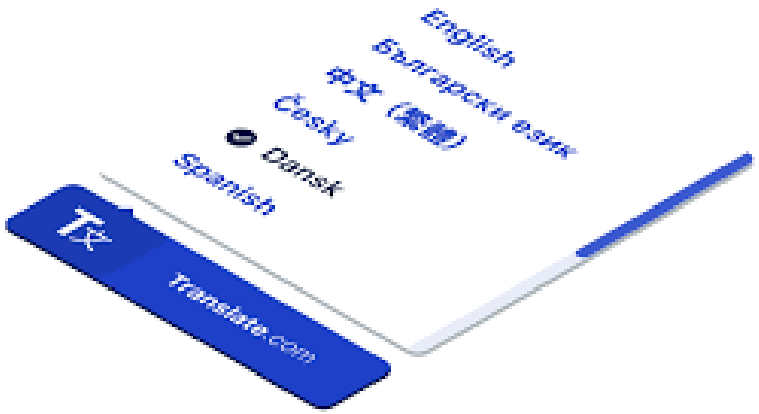
研究に使いたい日本語の調査票がない、、、、
英語版でいいのがあったのでそれを、翻訳して使おう！



# 翻訳妥当性について

研究に使いたい日本語の調査票がない、、、、
英語版でいいのがあったのでそれを、翻訳して使おう！

翻訳の目的はオリジナル版と「等しい」ものを適切なプロセスを経て再現すること



# 尺度翻訳のプロセス

# 本日のお話し

- PRO/QOL尺度の総論
- 尺度特性（psychometric properties)について
- 翻訳妥当性について
- がん臨床試験でよく使われる尺度について

# がん臨床試験で使われる尺度

VALUE IN HEALTH 22 (2019) 203–209

ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jval

*Health Policy Analysis*

## A Review of Patient-Reported Outcomes Labeling for Oncology Drugs Approved by the FDA and the EMA (2012-2016)

*Ari Gnanasakthy, MSc, MBA [1,*], Amy Barrett, MSPH, MA [1], Emily Evans, MPA [1], Denise D'Alessio, MBA [2], Carla (DeMuro) Romano, MS [1]*

[1]*RTI Health Solutions, Research Triangle Park, NC, USA;* [2]*Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA*

**Table 3 – Summary of PRO measures included in oncology drug approvals (2012-2016).**

| PRO measures | Submissions with PRO data (n = 45), n (%) | EMA labeling (n = 21), n (%) |
|---|---|---|
| EQ-5D | 24 (53.3) | 7 (33.3) |
| EORTC QLQ-C30 with EORTC disease-specific module | 13 (28.9) | 7 (33.3) |
| EORTC QLQ-C30 without EORTC disease-specific module | 13 (28.9) | 2 (9.5) |
| FACT-G with FACT disease-specific measure | 10 (22.2) | 7 (33.3) |
| FACT-G without FACT disease-specific measure | 2 (4.4) | 1 (4.8) |
| Lung Cancer Symptom Scale | 4 (8.9) | 2 (9.5) |
| PRO-CTCAE | 1 (2.2) | 0 (0) |
| The Brief Pain Inventory—Short Form | 3 (6.7) | 1 (4.8) |
| MD Anderson Symptom Inventory | 2 (4.4) | 0 (0) |
| FKSI | 2 (4.4) | 1 (4.8) |
| Other non–cancer-specific measures | 4 (8.9)* | 1 (4.8)† |

EMA, European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—Core 30 Items; EQ-5D, EuroQol 5-dimensional questionnaire; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy—General; FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; PRO-CTCAE, Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events; PRO, patient-reported outcome; PROM, patient-reported outcome measure; SF-36, short form 36 health survey.

* Diarrhea Assessment Scale, SF-36, Health Change Questionnaire, analgesic use.

† Symptom assessment, PROM not specified.

# 選考に基づく尺度

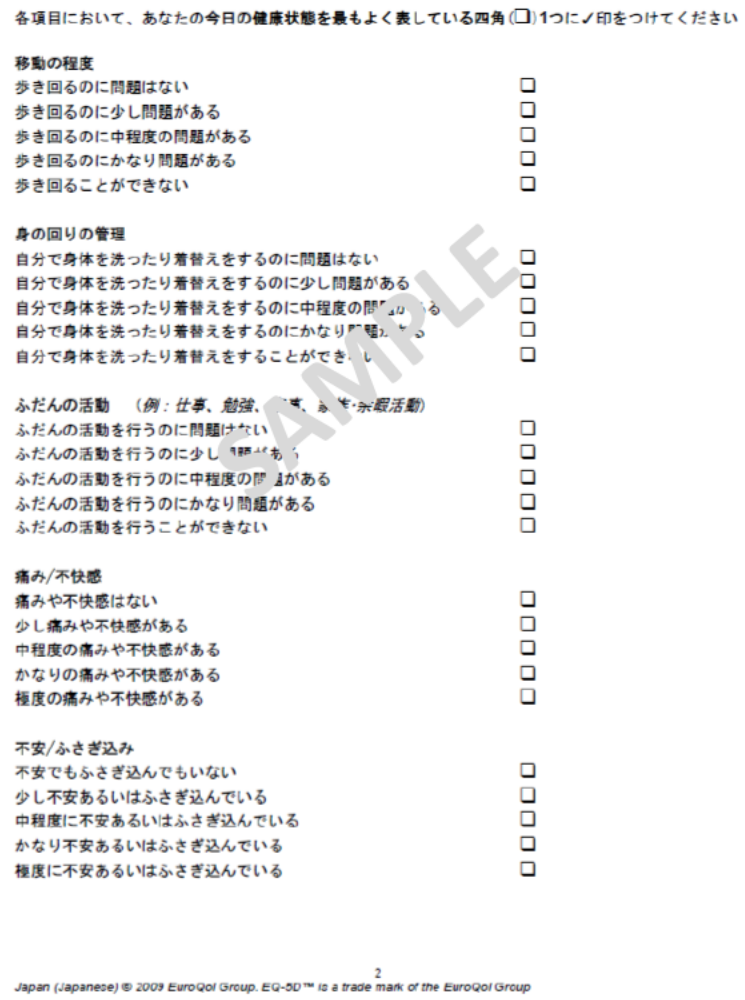
✓**EQ-5D**

✓EuroQolグループが開発した包括的評価尺度

✓換算表をもちいて0-1にスコア化される

✓医療経済評価に広く用いられている

✓臨床に有用な情報の把握が難しい



各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角（❑）1つに✓印をつけてください

**移動の程度**
- 歩き回るのに問題はない ❑
- 歩き回るのに少し問題がある ❑
- 歩き回るのに中程度の問題がある ❑
- 歩き回るのにかなり問題がある ❑
- 歩き回ることができない ❑

**身の回りの管理**
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない ❑
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある ❑
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある ❑
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある ❑
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない ❑

**ふだんの活動** *（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）*
- ふだんの活動を行うのに問題はない ❑
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある ❑
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある ❑
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある ❑
- ふだんの活動を行うことができない ❑

**痛み/不快感**
- 痛みや不快感はない ❑
- 少し痛みや不快感がある ❑
- 中程度の痛みや不快感がある ❑
- かなりの痛みや不快感がある ❑
- 極度の痛みや不快感がある ❑

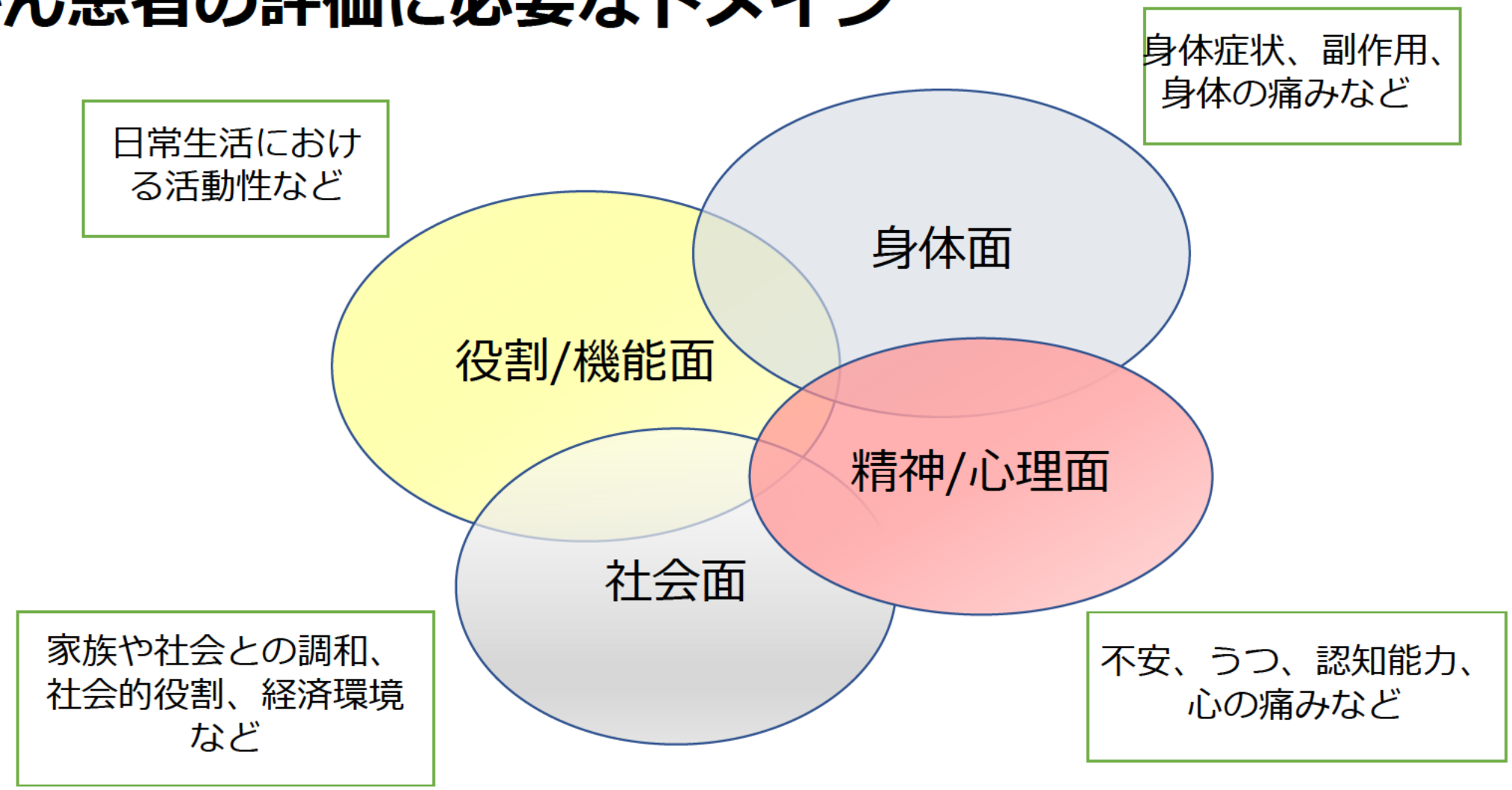
**不安/ふさぎ込み**
- 不安でもふさぎ込んでもいない ❑
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる ❑
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる ❑
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる ❑
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる ❑

SAMPLE



Japan (Japanese) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

# がん患者の評価に必要なドメイン




乳癌患者のQOL評価研究のためのガイドラインより一部改編

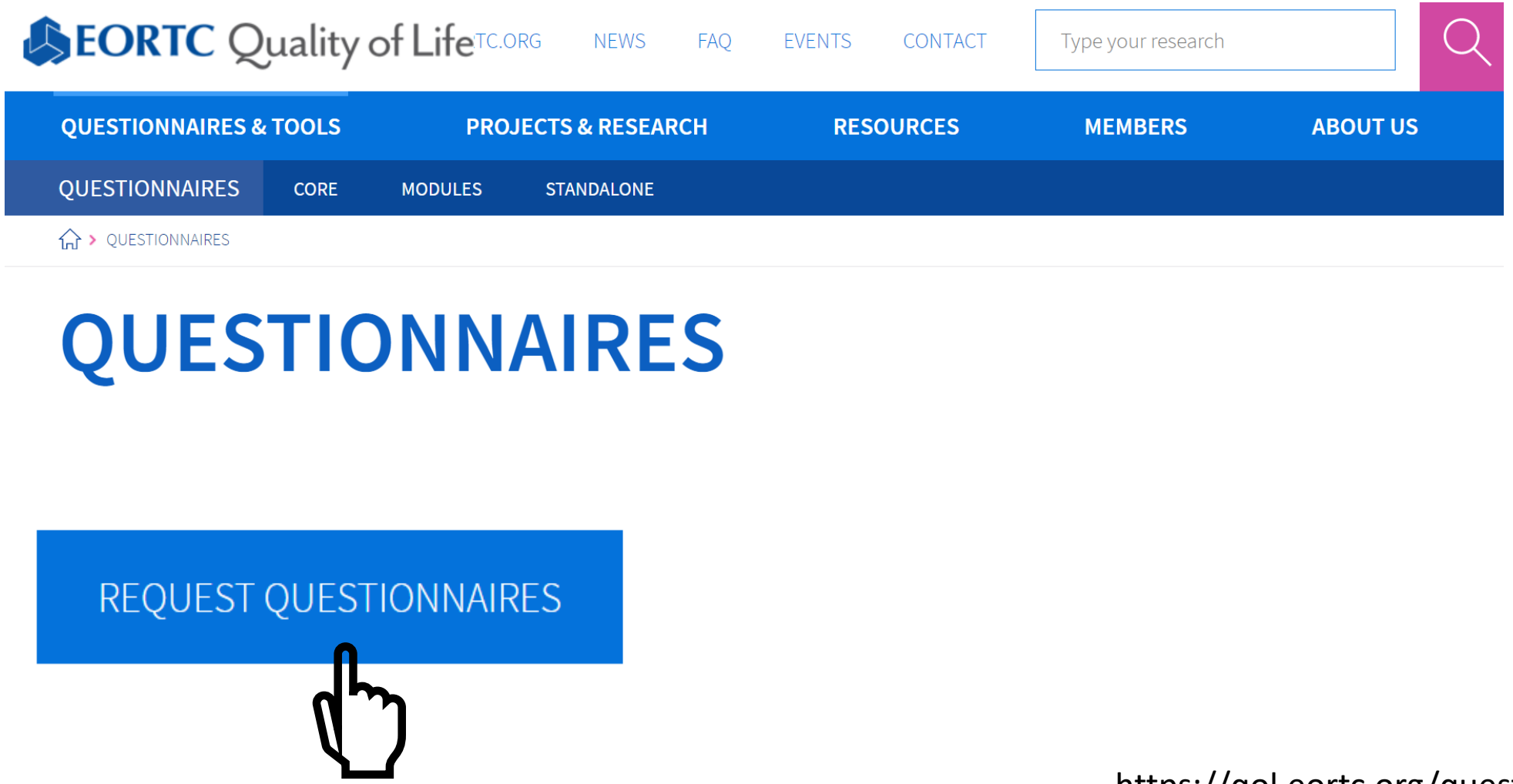
営利目的でのご利用はご遠慮ください

# プロファイル型尺度（疾患特異的尺度）

## ✓EORTC QLQ / FACT

✓いずれも核となる調査票（EORTC QLQ-C30, FACT-G）とがん種別の下位尺度を有しており、例えば乳癌領域では、それぞれEORTC QLQ-BR23、FACT-Bの日本語版も使用可能。

# 使用時には、Webサイトから登録し使用許可を得る必要あり




https://qol.eortc.org/questionnaires/

# よく聞かれる質問

## EORTCとFACTのどちらを使う方がいいですか？

✓コア尺度に大きな違いはないと思います

✓下位尺度に若干の違いあり

- ✓例えばFACT-Taxane、FACT-ES（endocrine)などはEORTCにはない
- ✓CommunicationなどはFACTにはない
- ✓調査したいものに日本語版があるかどうか確認を

# Patient reported outcomes study using electronic monitoring system for advanced or metastatic solid cancer *(PRO-MOTE)* Study schema

## Key eligibility criteria

- Patients with unresectable or metastatic/ recurrent solid cancer
- Age: 20-80 years
- Patients who are scheduled or receiving cytotoxic chemotherapy including targeted therapy, or immunotherapy (1st-3rd line)
- Performance status: 0-2
- Patients expected to be observed for 6 months or longer

**Stratified by**

- Cancer type
- PS (0 vs. 1 vs. 2)
- Treatment line (1st vs. 2nd vs. 3rd)
- Age (<60 vs. ≧60)
- Prognostic factors for cancer type
  *Up to 3 factors for each cancer type

**R**
1:1

n=750

## ePRO monitoring group

- Patients report symptoms weekly via smartphone app.
- Use ePRO data as information at the time of consultation
- Email alerts to physicians for severe/worsening symptoms.
- Within 72 hours of alert notification, the physician will assess and respond.

n=750

## Usual care group

- Patients receive routine cancer care delivery with no additional systematic monitoring of symptoms.

**Cancer type**

Breast, Lung, GI, Colorectal, Head and Neck, Liver, Gynecological

## Outcomes

**Primary endpoints**

- Global health status/QOL [Time frame: Up to 6 months]
- Overall survival [Time frame: Up to 52 months]

**Secondary endpoints**

- QOL : Another domain of EORTC QLQ-C30, EQ-5D
- Quality adjusted life year (QALY)
- Time from the end of drug therapy to death
- Number of unscheduled visits to hospital
- Relative dose intensity of drug therapy, Number of treated regimen
- Communication between patients and physicians: EORTC QLQ-COMU26
- Incremental cost-effectiveness ratio

Comprehensive Support Project

UMIN000042447

営利目的でのご利用はご遠慮ください

# ePROモニタリング研究でEORTCを選択した理由

- MIDのエビデンスが豊富である
- Communicationを一緒に測りたい
- 研究計画者がEORTCのモジュールに慣れている（←ココ重要かも）

★注意点★
最近増えている、QOLモニタリング研究
モニタリングするQOL調査票と、エンドポイントに使用する調査票は別にすべき
（バイアスが入ります）

# まとめ

がん臨床研究において、、、

✓尺度特性が検証された調査票を使いましょう
✓日本語版作成時には、翻訳のプロセスに従いましょう
✓EQ-5D単独の調査は避けるべき
✓EORTC、FACTのどちらを使用するかは下位尺度に何を使用するか、日本語版の有無などから総合的に判断を