

QOL/PRO研究の最前線



(公益法人)パブリックヘルスリサーチ・臨床研究支援事業(CSP)担当
 NPO日本臨床研究支援ユニット理事長
 スタットコム(株)取締役会長
 NPO日本メディカルライタ協会理事長
 (一般社団)日本臨床試験学会代表理事
 (一般社団)日本保健情報コンソシウム理事長
 中央大学理工学部 人間総合理工学科 生物統計学
大橋靖雄

アウトカム指標に関する 各国ガイドラインの扱い方

QALYを推奨	イギリス・アイルランド・ノルウェー・タイ・ニュージーランド・など
QALYやLYなど 適宜選択	オーストラリア・オランダ・カナダ・スウェーデン・韓国・フランス・(米国AMCP) など
QALY以外を 推奨	なし

五十嵐中「諸外国のアウトカム研究およびHTAの動向」、2013年7月13日
 第7回 CSP-HOR年会 @東大伊藤謝恩ホール
 第1部:日本と諸外国のアウトカム研究の動向
 第2部:アウトカムに関する個人と社会の選択

QALYによる医療経済評価

- ◆ 英国NICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)をはじめとして、カナダ、オーストラリア、ヨーロッパ諸国、韓国、...

NICE technology appraisal guidance (Non-small cell lung cancer)

As of Feb. 2013

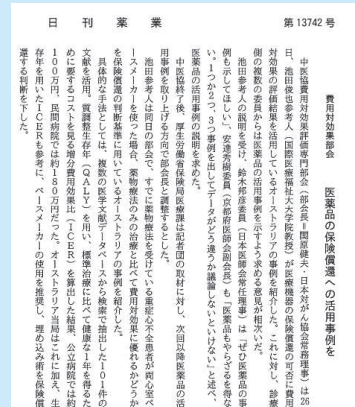
Treatment	Setting	Status
Afatinib	Second line	Suspended
Afatinib (EGFR mutation +)	First line	In development
Bevacizumab	First line	Not recommended
Crizotinib	Second line	In progress
Erlotinib (EGFR mutation +)	First line	Recommended
Erlotinib	Second line	Recommended
Erlotinib	Maintenance	SD: Not recommended
Gefitinib (EGFR mutation +)	First line	Recommended
Gefitinib	Second line	Not recommended
Doc, GEM, Pac & VNR	First line	Recommended
Pemetrexed	First line	Recommended
Pemetrexed	Second line	Not recommended
Pemetrexed	Maintenance (SMT)	Recommended
Pemetrexed	Maintenance (CMT)	In progress

健康アウトカム

- ◆ Benefit
薬の場合は薬理的有効性から有用性effectiveness
治癒、生存率、生活機能・自立度
健康関連QOL、患者満足度
- ◆ Harm
有害反応(副作用) 短期・長期(発がん含む)
健康関連QOL、患者満足度

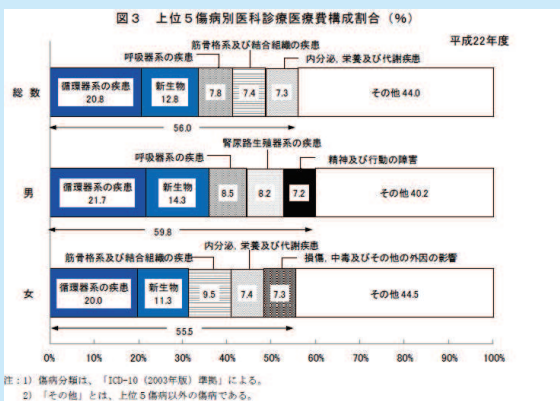
限られた資源の中で ... 費用対効果の医療経済評価

厚生労働省保険局でも保険償還にQALYデータを利用することを検討(平成28年から試行)



2013June27

平成22年度 国民医療費の概況(厚生労働省)



適正な医療資源配分とは?

- ◆ 実態把握は困難
たとえば糖尿病 直接医療費は1.2兆だが
- ◆ 特定の疾患に対する治療法(薬剤)選択
ジェネリック、OTC
公費か私費か(混合医療)
- ◆ 治療戦略の選択
- ◆ 治療から予防へ
糖尿病を30%予防できればがん治療は無料化可能
(東北大学・鯉沼教授の試算)

QOL?

測れるはずがないのに測れると一部の人が信じ、現実的な研究者を辟易させるもので、富山県などで出現すると盛気楼とも呼ばれる

(里見・吉村:誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈、中外医学社、2011)

- ◆ 患者の立場にたった評価という点では一致

- ◆ 認識の違い

客観的な評価・症状

PS、副作用、体重変化、感染、入院日数、(痛みと)鎮痛剤

患者自身による計量心理的特性の主観的評価

(Patient Reported Outcome)

構成概念constructとしてのQOL

患者自身のフィルターを通した認識

多次元

尺度(調査票)開発

9

「QOL評価」が嫌いな理由

福田治彦 2012DEC21 JCOG総合班会議

- ◆ ベースラインも感度も異なる患者評価が「治療法」評価として適切か
- ◆ 副作用に対する評価が医師・患者で異なる(前者が一般に鈍い)なら、医師評価の標準化を行うべきではないか
- ◆ QOL評価自身が患者のQOLを損ねることがある
- ◆ 評価には国際的にヴァリデーションされている調査票を使う必要があるが、しばしばその日本語は不自然である
- ◆ QOL評価専門家のために調査になっていないか
- ◆ そもそも日本文化には言葉によるあからさまな表出を嫌う傾向がある(QOL評価は一神教の世界の産物?)

10

構成概念constructとしてのQOL



11

構成概念constructとしてのQOL

構成概念	特性domain	項目item	尺度scale
知能	計算能力 暗記能力	加法 減法	具体的な問題(時間指定含む)
QOL	身体状態 身体活動	疲労感 睡眠	「疲れ気味ですか」という質に4段階で答える

12

抗がん剤評価におけるQOL調査

- ◆ 日本の医師研究者の態度
新しい領域としての期待
うさんくささ
‘主観的で曖昧なQOL測定にどんな意義があるのか?’
- ◆ 既存調査票の翻訳・導入
EORTC, FACT
- ◆ 日本独自の調査票の開発
QOL-ACD (Kurihara et al.(1999、実質的には1990頃))
- ◆ 第III相試験での利用(1995-肺癌、乳癌)
- ◆ PRO (Patient Reported Outcome) の概念
- ◆ QALY測定と経済評価(?) (GEST研究、CSPOR-SELECT)

13

Health related QOL?

“Does subjective and vague measurement of QOL have any significance?”

“It is much more reliable and clinically significant than measuring natural killer”
D. Cella (Tutorial of Japan Stat. Assoc., 1996)

“It is relatively uncommon that studies of new drugs in oncology provide unambiguous evidence of a survival benefit. So in trying to assess clinical benefit for patients who are enrolled in oncology drug studies, QOL is becoming an increasingly important component of those types of applications and as a means of assessing clinical benefit for patients who are receiving one kind of therapy or another”

R. Shilsky (ODAC subcommittee, 2000 Feb 10)

14

経緯

Guidance for Industry

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

2005, 7

ヨーロッパ医薬品機構評価機構(EMA)
医薬品評価における健康関連QOL使用に関するガイダンス(ドラフト版)を公表
→内容は柔軟、概要について言及
<http://www.ema.europa.eu/>

2006, Fed Register 71

FDA
医薬品・機器の開発における患者主観的アウトカムの使用ガイダンス(ドラフト版)を公開
→より詳細な言及、推奨形式“should”

2009, FDA

医薬品・機器の開発における患者主観的アウトカムの使用ガイダンスを公開

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
ClinicalMedical

15

FDA PROガイダンス

- ◆ 適切に定義され(well-defined)、信頼性の高い尺度で測定された結果は、医薬品の効能表示の裏付け根拠として使用可能である
- ◆ 患者自身が最も良く認識しているか、患者の視点からの測定が最も適切な概念については、PROの使用を推奨する

16

Use of Patient-Reported Outcomes to Improve the Predictive Accuracy of Clinician-Reported Adverse Events

Ethan Basch, Antonia Bennett, M. Catherine Pietanza

Correspondence to: Ethan Basch, MD, MSc, Department of Medicine, Health Outcomes Research Group, and Center for Health Policy and Outcomes, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 307 East 63 St, New York, NY 10065 (e-mail: ebasch@mskcc.org).

Abundant research has now demonstrated that patient and clinician reports of symptoms—and particularly symptomatic toxicities (ie, adverse events) during cancer treatment—provide discrepant yet complementary data (1–3).

How can this be? Can't only the patient or the clinician be "right"? The more patient-centered among us might state that the patient is always right by definition because nobody (not even the most sensitive clinician) can truly know another person's subjective experience. But the more traditional among us might assert that clinicians should be considered right because they have an "objective" perspective based on experience and training, which prevents them from exaggerating or understating what they observe.

In fact, it appears that both the patient and clinician provide information of value, which when combined provides a more accurate understanding of the patient's symptoms. This finding is good news for those of us who are interested in improving the measurement of symptoms in clinical trials and practice. The optimistic

NCI intergroup trial N9741 (7), in which an abundance of life-threatening gastrointestinal serious adverse events was ultimately detected (8). Therefore, availability of PRO data not only enhances the accuracy of clinician CTCAE reports but also may improve safety.

So, operationally how might this work? There are three potential approaches:

- 1) "Independent reporting," in which patient and clinician toxicity data are collected, analyzed, and reported completely separately from each other;
- 2) "Merged reporting," in which patient and clinician data are collected separately and then merged analytically into a single metric; and
- 3) "Collaborative reporting," in which patients directly report symptomatic toxicity information, which is then provided to clinicians to inform their CTCAE reporting.

個々の主観的経験を報告するのに最適であるのは患者、これを疾患の観点から説明するのに最適なのは医師。両者は相補的・・・、時期のCTCAEv5は症状の正確性を向上させるためPROを組み込む予定

ASCO2013ではeducational sessionが行われた

内容

- ◆ 当初の懸念と現在の見解
- ◆ 実例:何を学んだか
 - *Validation study of QOL-ACD
 - Matsumoto et al. 2002, *QOL Research* 11; 483-93.
 - *Sensitivity of instrument (comparison of oral vs infusion)
 - Shimozuma et al. 2000, *ASCO Proc.*; 2544A.
 - Individual weight for global QOL
 - Morita et al. 2003, *J. Clin. Epid.* 56; 744-51.
 - *AE and QOL
 - Kobayashi et al. 2003, *ASCO Proc.*; 2982.
 - (Morita et al. 2003, *Jpn. J. Clin. Oncol.* 33; 470-6.)
 - *財団法人パブリックヘルスリサーチセンターCSP-HOR研究会(2012)
- ◆ QALY測定(例(膵臓がん研究GEST))
- ◆ QOLからPROへ、Comparative Effectiveness StudyにおけるPRO測定、PRO測定のプラットフォームとePRO

当初の懸念

- ◆ 回収できるのか
- ◆ (とくに進行がん患者に)答えていただけるのか
- ◆ 動くのか、副作用調査で十分ではないのか
- ◆ 調査票再現性は、妥当性は
- ◆ 欠損は
- ◆ 解析できるのか

現時点での見解

- ◆ 回収できるのか 本人に渡れば
- ◆ 答えていただけるのか 回答率高い
 - ただしPD/PS劣化の場合困難
- ◆ 動くのか、副作用調査で十分ではないのか
 - 感度高い
 - 副作用の影響は薬剤による違いあり
- ◆ 調査票再現性は、妥当性は
 - 一部の項目に問題あり
- ◆ 欠損は
 - 治療後は多い、考慮した解析必要
- ◆ 解析/活用できるのか
 - 副作用とQOL
 - 予後予測性
 - 個人毎の重み
 - 患者自身の評価(PRO)と医師評価

Validation study of QOL-ACD

QOL-ACD (1)

活動性

- 1) 日常生活(活動)ができましたか。
- 2) ひとりで外出することができましたか。
- 3) 30分くらいの散歩はできましたか。
- 4) 少し歩いてもつらいと思いましたか。
- 5) 階段の昇り降りができましたか。
- 6) ひとりで風呂に入ることができましたか。

QOL-ACD (2)

身体性

- 7) 体の調子はいかがでしたか。
- 8) 食欲はありましたか。
- 9) 食事がおいしいと思いましたか。
- 10) 吐くことがありましたか。
- 11) やせましたか。

QOL-ACD (3)

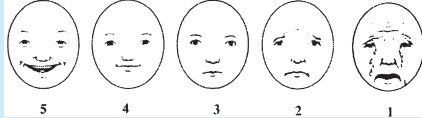
精神性

- 12) よく眠れましたか。
- 13) 何かに没頭(熱中)することができましたか。
- 14) 日々のストレスはうまく解消できましたか。
- 15) 集中力が落ちたと感じましたか。
- 16) 何か心の支えになるものによって勇気づけられていますか。(家族、知人、宗教、趣味など)

QOL-ACD (4)

社会性／グローバルQOL

- 17) あなたの病状に不安を感じましたか。
 - 18) 家族以外の人と接するのが苦痛でしたか。
 - 19) あなたが治療を受けていることで家族に迷惑をかけていると思いますか。
 - 20) あなたの将来の社会生活について不安を感じますか。
 - 21) 病気による経済的な負担が気になりますか。
- 22)



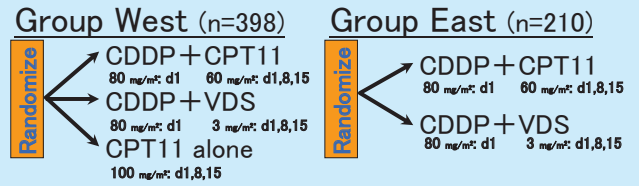
25

By Morita

CPT11 trial (1995-1998)

(Collected questionnaires: N=390, total=5338)

- ◆ Untreated patients with Stage IIIB / IV NSCLC and ECOG PS 0-2

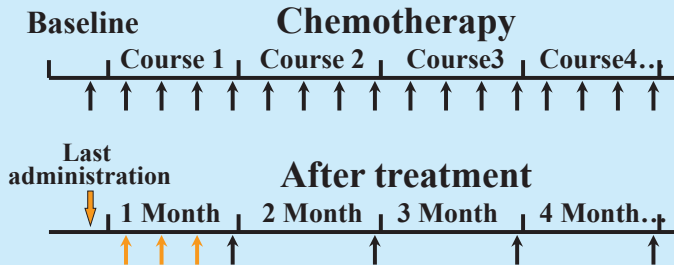


- ◆ Primary endpoint: Survival
- ◆ Secondary endpoints: Tumor response, Time to PD, Duration of response, Toxicities, QOL, Cost-effectiveness

26

By Morita

Data Collection



27

By Morita

Patients Characteristics.

Characteristic	No. (%)	Characteristic	No. (%)
Gender		Weight loss	
Male	295 (75.6)	≥5%	79 (20.3)
Female	95 (24.4)	<5%	269 (68.9)
PS		unknown	42 (10.8)
0	101 (25.9)	Albumin	
1	273 (70.0)	Median	3.8
2	16 (4.1)	Range	2.6-5.0
Stage		LDH	
IIIB	154 (39.5)	Median	327
IV	236 (60.5)	Range	83-3246

N = 390 of 583 eligible patients in the phase III trials. 5338 forms were collected

28

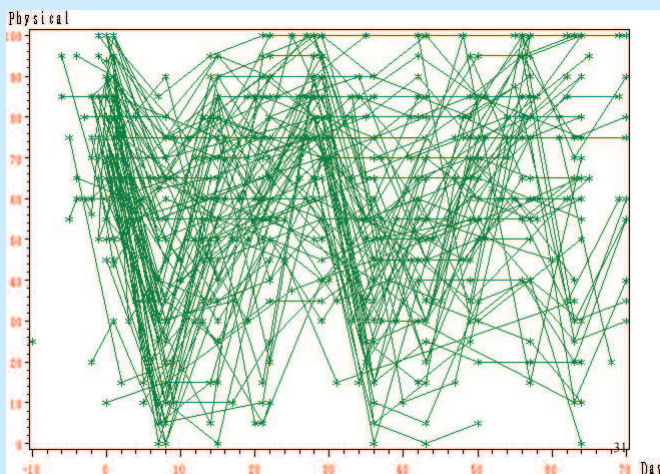
By Morita

Patient response of each item

項目	完答割合 (%)	項目	完答割合 (%)
1. 日常生活	99.7	12. 睡眠	99.5
2. ひとりで外出	98.0	13. 没頭	99.5
3. 30分の散歩	98.5	14. ストレス	100.0
4. 少しの歩き	99.5	15. 集中力	99.7
5. 階段の昇降	98.5	16. 心の支え	99.2
6. ひとりで風呂	96.5	17. 病状に不安	98.5
7. 体の調子	100.0	18. 家族以外の人	99.7
8. 食欲	99.5	19. 家族に迷惑	99.2
9. 食事	99.7	20. 社会生活	100.0
10. 吐くこと	99.5	21. 経済的負担	99.7
11. やせること	99.2	22. フェース	99.7

By Morita

Score of physical domain



Day

By Morita

Response rate of each institute

施設名	適格例	QOL回収例	回収率
・・・がんセンター	17	17	100.0%
.....病院	11	11	100.0%
国立がんセンター東病院	44	42	95.5%
国立がんセンター中央病院	26	23	88.5%
・・・がんセンター	26	23	88.5%
.....病院	51	39	76.5%
.....センター	33	25	75.8%
.....病院	20	15	75.0%
・・・がんセンター	21	15	71.4%
...大学	29	20	69.0%
.....センター	19	13	68.4%
・・・がんセンター	16	6	37.5%
.....センター	54	17	31.5%
.....

10例以上の適格例登録施設

全ての項目を使うべきか？2項目は解析除外

- ◆ 再現性の問題
 - ひとりで風呂(6)
- ◆ 因子妥当性の問題
 - 何か支え(16)
 - spiritual、宗教の絡み
 - 患者にとっては最重要

32

Sensitivity of instrument

33

By Shimozuma

IMPACT OF SURGICAL ADJUVANT CHEMOTHERAPY ON QUALITY OF LIFE (QOL) OF PATIENTS WITH BREAST CANCER (BC) FOR THE FIRST YEAR OF TREATMENT

- A PHASE III RANDOMIZED TRIAL COMPARING UFT (URACIL/TEGAFUR) WITH CMF IN HIGH-RISK NODE NEGATIVE PATIENTS -

K. Shimozuma, N. Katsumata, Y. Ohashi, H. Makino, S. Takashima, H. Sonoo, T. Watanabe
for the National Surgical Adjuvant Study Group of Breast Cancer
(N•SAS-BC), Tokyo, Japan
36th American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, May 20-23, 2000 2544A

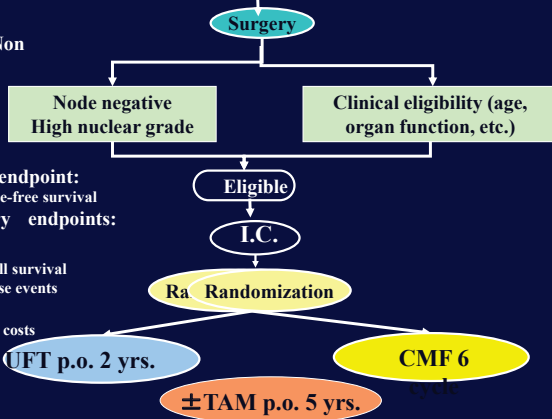
34

N•SAS-BC-01

Breast cancer (I - IIIA)

By Shimozuma

• Design: Non inferiority



• Primary endpoint:
- Disease-free survival

• Secondary endpoints:

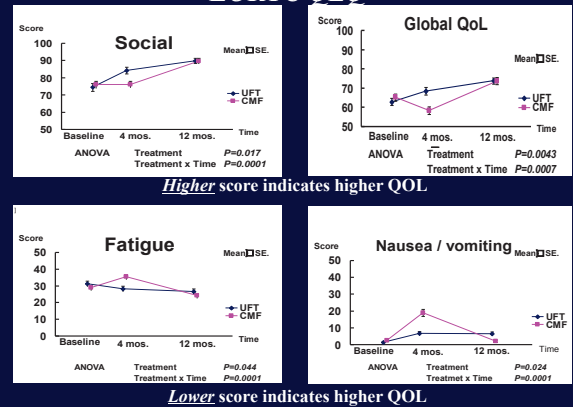
- Overall survival
- Adverse events
- **QOL**
- Direct costs

35

By Shimozuma

Impact of UFT and CMF on QOL

- EORTC QOL -



36

AE and QOL

37

ASCO2003, 2982

By Kobayashi

Quality of Life Evaluation During Chemotherapy of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Comparison between CPT-11 plus CDDP and VDS plus CDDP in Randomized Trial.

K. Kobayashi, S. Morita, K. Eguchi, T. Matsumoto, M. Shibuya, Y. Yamaji, Y. Ohashi.

Saitama Cancer Center, Kyoto University, Tokai University, Musashigaoka Hospital, Nippon Medical School, Mitoyo General Hospital, University of Tokyo, all in Japan.

38

Subjects

ASCO2003, 2982

By Kobayashi

- Randomized phase III trial in untreated patients with Stage IIIB / IV NSCLC and ECOG PS 0-2



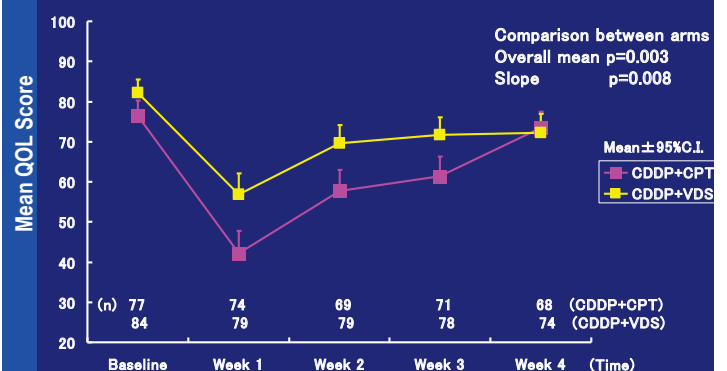
- Primary endpoint: Survival
- Secondary endpoints: Tumor response, Time to PD, Toxicities, **QOL**

39

ASCO2003, 2982

By Kobayashi

Physical Domain



40

Nonhematological Toxicity

ASCO2003, 2982
By Kobayashi

Adverse events	CDDP+CPT (n=77)		CDDP+VDS (n=84)	
	≥G1	G3/4	≥G1	G3/4
Fever	42.9	0/-	35.7	0/-
N&V	66.2	6.5/-	33.3	1.2/-
Diarrhea	36.4	6.5/3.9	9.5	0/0

41

Physical Domain & Toxicity

ASCO2003, 2982
By Kobayashi

Adverse events	CDDP+CPT-11		CDDP+VDS	
	Coefficient*	P	Coefficient*	P
Fever	-0.9	0.734	-6.8	0.002
Nausea/vomiting	-12.4	<0.001	-13.5	<0.001
Diarrhea	-3.5	0.038	-5.1	0.276

* Estimate of coefficient with adjustment for age, sex, stage, baseline PS, and time (weeks 1 to 4).

42

財団法人PHRF

臨床研究支援事業CSP

がん CSPOR
骨粗しょう症 CSP-ATOP
生活習慣病 CSP-LD
ヘルスアウトカム CSP-HOR

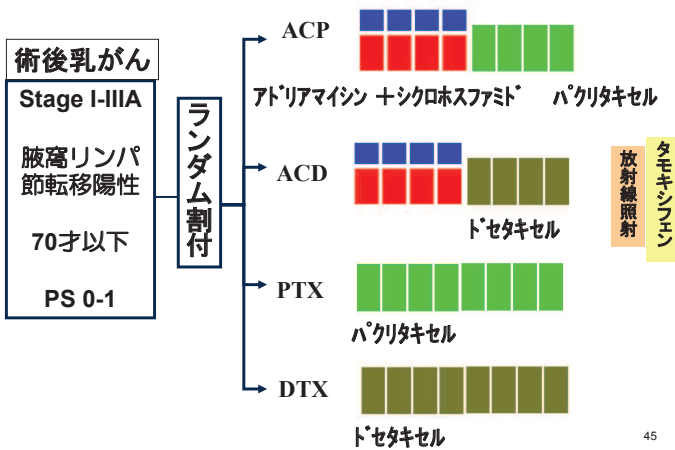
第6回ヘルスアウトカムリサーチ支援事業 CSP-HOR 年会
プログラム

開会のご挨拶 大橋 靖雄(東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻)

第1部 エビデンスを理解するために 12:05~13:55		司会: 森田 智視 (横浜市立大学大学院医学部臨床統計学・医学)
12:05-	CSP-HOR の概要	下妻 晃二郎 (立命館大学生命科学部生命医科学科)
12:15-	CSP-HOR の新しい取り組み -脱毛とQOL-	矢形 寛 (聖路加国際病院乳腺外科)
12:40-	試験デザインとエビデンスの解釈	大橋 靖雄 (東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻)
13:05-	健康評価とQOL (神経毒性と浮腫)	下妻 晃二郎 / 大住 省三 (四国がんセンター乳腺科)
13:30-	医療経済評価 (費用、EQ-5D)	福田 敬 (国立保健医療科学院研究情報支援センター)

44

N-SAS 02 治療スキーマ



45

CSP-HOR 2012年会 下妻

CIPNとHRQOLの評価尺度

Patient-based	Physician-based
PNQ* (Patient Neurotoxicity Questionnaire)	NCI-CTC (Version 2.0) (Neuro-sensory & Neuro-motor)
FACT/GOG-Ntx** (Functional Assessment of Cancer Therapy-Neurotoxicity)	PNEF*** (Physician Neurotoxicity Examination Form)

* Hausheer, et al., Semin Oncol 2006, Shimozuma, et al., 2004 SABCS
** Calhoun, et al., Int J Gynecol Cancer 2003
*** Developed by Hausheer, et al

46

CSP-HOR 2012年会 下妻

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)

Item	A	B	C	D	E
Item 1.	I have no numbness, pain, or tingling in my hands or feet.	I have mild tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities.	I have moderate tingling, pain or numbness in my hands or feet. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. This interferes with my activities of daily living.	I have severe tingling, pain or numbness in my hands or feet. It completely prevents me from doing most activities.
Item 2.	I have no weakness in my arms or legs.	I have mild weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities.	I have moderate weakness in my arms or legs. This does not interfere with my activities of daily living.	I have moderate to severe weakness in my arms or legs. This interferes with my activities of daily living.	I have severe weakness in my arms or legs. It completely prevents me from doing most activities.

*Patients answering D or E provided additional information on specific Activities of Daily Living (ADL's) that were affected.

7.

CSP-HOR 2012年会 下妻

医師と患者の評価の不一致

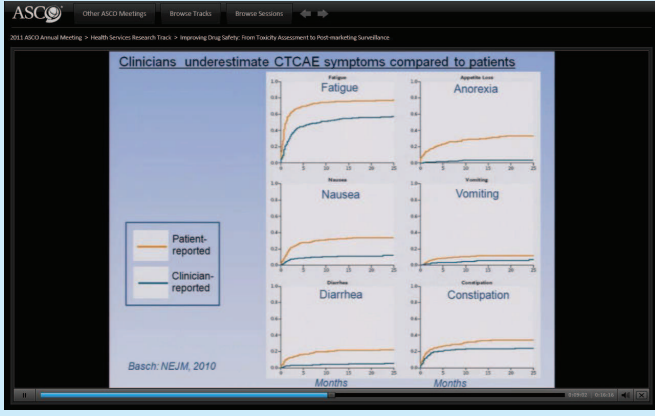
		医師 (NCI-CTC-sensory)					医師 (NCI-CTC-motor)						
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
患者 (PNC-sensory)	A(0)	489	38	0	0	0	患者 (PNC-motor) <th>A(0)</th> <td>492</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td>	A(0)	492	5	1	0	0
	B(1)	432	252	4	0	0		B(1)	701	37	2	0	0
	C(2)	113	171	5	0	0		C(2)	231	17	3	0	0
	D(3)	44	66	11	3	1		D(3)	62	10	5	1	0
	E(4)	9	1	0	0	0		E(4)	9	0	0	0	0

Kappa=0.16

Kappa=0.02

• PNQ scores distributed between A and E (full range), while NCI-CTC scores mainly distributed between 0 and 1.

Shimozuma K, et al, Support Care Cancer 2009²⁰



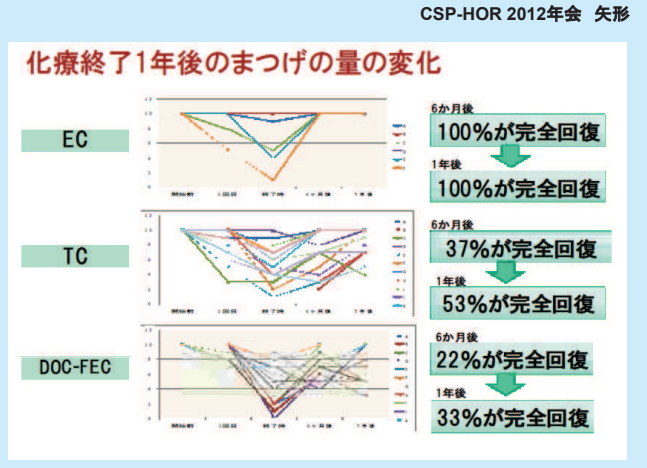
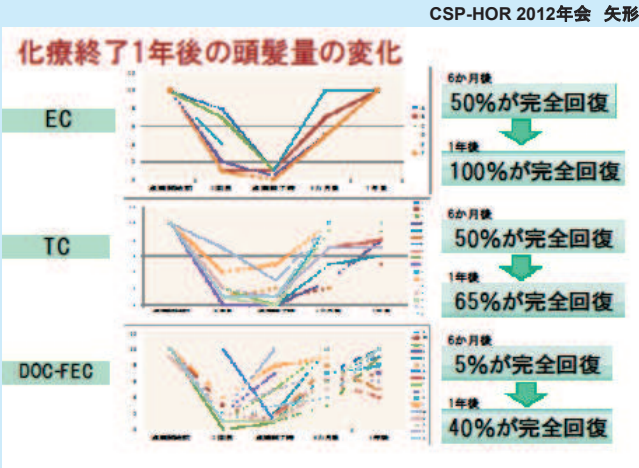
CSP-HOR 2012年会 矢形

化学療法を受けた患者の苦痛

1) Coates A. Eur J Cancer, 1983
2) Griffiths AM. Ann Oncol, 1996

順位	1983年 ¹⁾	1993年 ²⁾
1.	嘔吐	熱
2.	悪心	悪心
3.	熱	全身倦怠感
4.	治療への不安	治療への不安
5.	治療時間の長さ	うつ状態
6.	注射の不快感	家族への影響
7.	呼吸促進	不安感
8.	全身倦怠感	家事・仕事への影響
9.	睡眠障害	嘔吐
10.	家族への影響	多尿

ワーキンググループ活動
 施設のサポート実態調査
 患者調査(準備中)
 教育教材作成
 システムチェックレビュー
 多施設研究



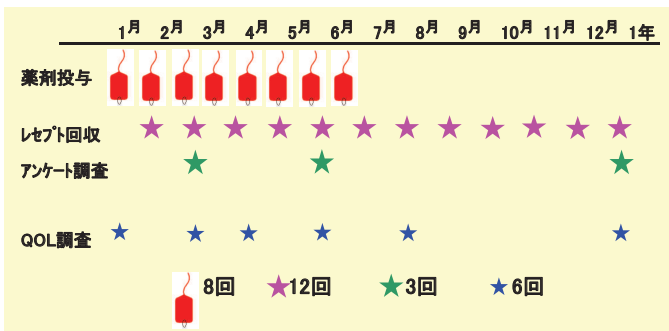
費用調査

毛利光子, 廣瀬奈津子, 福田敬, 大住省三, 向井博文, 森田智視, 今井博久, 渡辺亨, 下妻晃二郎, 大橋靖雄.
 研究者主導がん臨床試験におけるコストデータ収集方法の検討
 日本薬剤疫学会 第11回学術総会, 2005年7月11日

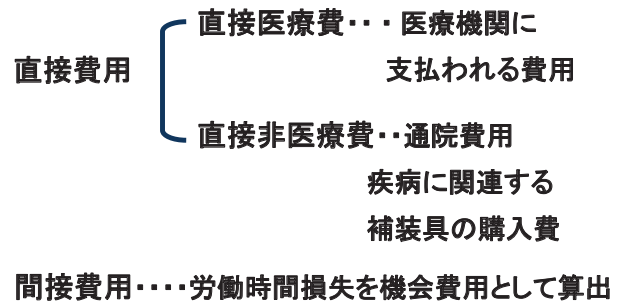
Fukuda T, Mouri M, Hirose N, Ohsumi S, Mukai H, Morita S, Imai H, Watanabe T, Shimosuma K, Ohashi Y.
 Methods of cost data collection for pharmaco-economic study along with a clinical trial.
 ISPOR 2nd Asia-Pacific Conference, March 2006

下妻晃二郎, 福田敬, 毛利光子, 廣瀬奈津子, 大住省三, 向井博文, 森田智視, 今井博久, 渡辺亨, 大橋靖雄.
 医療経済評価を含むがん臨床試験におけるコストデータ収集方法の標準化
 日本乳癌学会 第14会学術総会, 2006年7月

データソースの調査ポイント



コストの分類



データ収集の流れ



Q2. 通院のための経路はどのようになっていますか？自家用車で通院している場合は、片道の距離をお答えください。費用はおよその金額で結構です。ただし金額がわからない場合は空欄のままです。

＜記入例＞

経路 (片道)	交通手段	費用
(自宅) ~ (〇〇停留所)	徒歩	0 円
(〇〇停留所) ~ (口口駅)	バス	200 円
(口口駅) ~ (△△駅)	JR	540 円
(△△駅) ~ (××病院)	徒歩	0 円

Q6. 手術を受けた以降に、以下のようなものにいくらか費用がかかりましたか？あてはまるものを全てにご記入ください。

Q6-1. むくみを軽くするためのサポーター・器具の購入やレンタル () 円
 Q6-2. パッドや補正用のブラジャー等の購入 () 円
 Q6-3. かつらの購入やレンタル () 円
 Q6-4. 家事援助のためのヘルパーや家政婦 () 円

Q5-1. 【Q5で「はい」とご回答の方のみ、お答えください】この1ヶ月間で、今回の病気のために仕事や家事を休んだのは何日ですか？通院日は除いてお答えください。

1. 休んだ日はなかった
 2. 休んだ日があった 約 () 日間

Q5-2. この1ヶ月間で、今回の病気のために仕事や家事を減らしたのは何日ですか？

1. 減らした日はなかった
 2. 減らした日があった 約 () 日間 → Q5-2-1へお進みください。

Q5-2-1. 【Q5-2で「減らした日があった」とご回答された方のみお答えください】仕事を減らした結果、それぞれの日の仕事は平均して、普段の仕事のどの程度でしたか？

1. 1/4程度 2. 半分程度 3. 3/4程度

Q6. 乳がんのために仕事を辞めたり、転職したりしたことがありますか？同じ会社内で部署が変わった場合も含めます。

1. ある 2. ない

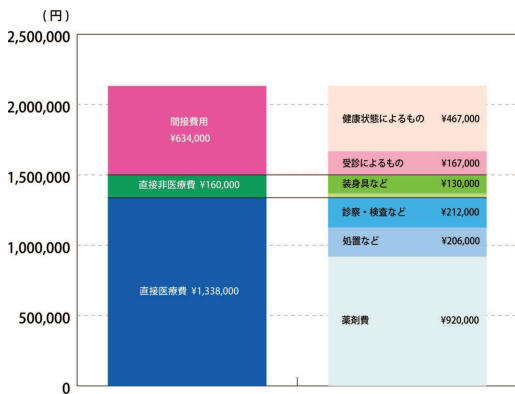
Q7. あなたの現在の職業は何ですか？最も当てはまるもの1つに○をつけてください。

1. 専業主婦 2. 自営業 3. 無職
 4. パートの勤務員 5. その他 ()

Q8. 差し支るなければ、仕事から得られる給与を教えてくださいませんか？

常勤職の場合 : 1ヶ月の給与 () 円
 パート職の場合 : 1日あたり平均 () 円

CSP-HOR 2012年会 福岡
1年間の費用



CSP-HOR 2012年会 福岡
EQ-5Dを用いた効用値調査

Shimozuma K, Shiroiwa T, Fukuda T, Mouri M, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D score between treatment with 4 cycles of anthracycline followed by 4 cycles of taxane and 8 cycles of taxane for node positive breast cancer patients after surgery: N-SAS BC 02 trial. ISPOR 13th Annual European Congress, November 2010

Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, Kuranami M, Suemasu K, Ohashi Y, Watanabe T. Comparison of EQ-5D scores among anthracycline-containing regimens followed by taxane and taxane-only regimens for node-positive breast cancer patients after surgery: the N-SAS BC 02 trial. Value in Health 2011; 14(5): 746-751.

CSP-HOR 2012年会 福岡
研究対象および尺度

- N-SAS BC 02に登録した1,060例のうち、初期の**連続300例** (2001年11月 - 2003年5月登録)をCIPNとHRQOLの研究対象とした。
- 用いた尺度:
 - FACT-G (27項目, 108点): physical well-being [PWB], social/family well-being [SFWB], emotional well-being [EWB] and functional well-being [FWB]
 - FACT-B (FACT-G + 9項目, 144点)
 - FACT-Taxane (FACT-G + 16項目, 172点)
 - EQ-5D (5項目, 最大値:1)

CSP-HOR 2012年会 福岡
EQ5D (EuroQol 5 Dimension) 質問票

移動の程度

私は歩き回るのに問題はない
 私は歩き回るのにいくらか問題がある
 私はベッド(床)に寝たきりである

身の回りの管理

私は身の回りの管理に問題はない
 私は洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある
 私は洗面や着替えを自分でできない

ふだんの活動 (例: 仕事、勉強、家族・余暇活動)

私はふだんの活動を行うのに問題はない
 私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある
 私はふだんの活動を行うことができない

痛み/不快感

私は痛みや不快感はない
 私は中程度の痛みや不快感がある
 私はひどい痛みや不快感がある

不安/ふさぎ込み

私は不安でもふさぎ込んでいない
 私は中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
 私はひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

CSP-HOR 2012年会 福岡
EuroQol日本語版

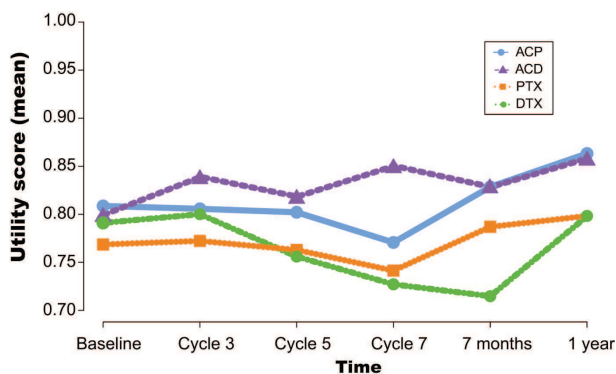
5次元、3段階によるQOL評価 (EQ-5D)

次元	レベル
移動の程度	1 問題がない
身の回りの管理	2 いくらか問題がある
ふだんの生活	3 問題がある
痛み/不快感	
不安/ふさぎ込み	

CSP-HOR 2012年会 福岡
日本版換算ウェイト(N3モデル)

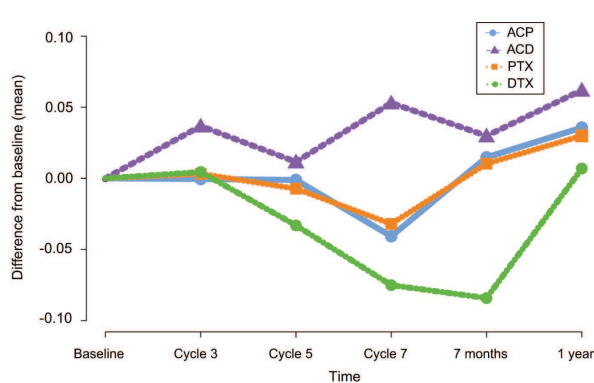
定数	0.148	痛み/不快感	2	0.083	
移動の程度	2	0.078	3	0.189	
	3	0.418	不安/ふさぎ込み	2	0.062
身の回りの世話	2	0.053	3	0.108	
	3	0.101	レベル3	0.014	
ふだんの活動	2	0.040			
	3	0.128			

EQ5Dによる効用値の推移



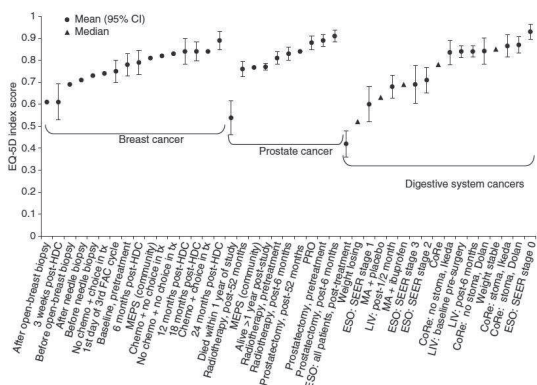
65

EQ5Dによる効用値のベースラインからの変化



66

Comparison with previous study



Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics 2007;25:365-84

67

Results of the linear mixed model analysis

Effect	F-value	P-value
BASELINE	45.75	<0.0001 *
GROUP	6.67	0.0002 *
TIME	8.40	<0.0001 *
TIME*GROUP	2.33	0.0061 *

Comparison	Difference	SE	P-value	95% CI
ACP vs DTX	0.052	0.0185	0.0048 *	[0.016 - 0.089]
ACD vs DTX	0.077	0.0185	<0.0001 *	[0.040 - 0.113]
PTX vs DTX	0.021	0.0186	0.269	[-0.016 - 0.057]
AC followed by taxane vs taxane alone	0.054	0.0132	<0.0001 *	[0.028 - 0.080]
Paclitaxel vs Docetaxel	-0.002	0.0131	0.889	[-0.028 - 0.024]

*: P<0.05

Abbreviations: SE, standard error; CI, confidence interval.

68

Oncology

Clinical Study

Oncology 2012;82:131-138
DOI: 10.1159/000336480


Received: October 30, 2011
Accepted after revision: January 3, 2012
Published online: March 15, 2012

Subjective and Objective Assessment of Edema during Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Using Taxane-Containing Regimens in a Randomized Controlled Trial: The National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02

Shozo Ohsumi^a Kojiro Shimozuma^b Yasuo Ohashi^c Ayano Takeuchi^c
Kimito Suemasu^d Masaru Kuranami^e Shinji Ohno^f Toru Watanabe^g

^aDepartment of Breast Oncology, NHO Shikoku Cancer Center, Matsuyama, ^bDepartment of Biomedical Sciences, College of Life Science, Ritsumeikan University, Kusatsu, ^cDepartment of Biostatistics, School of Public Health, University of Tokyo, Tokyo, ^dArche Clinic, Saitama, ^eDepartment of Surgery, Kitano University School of Medicine, Sagami, ^fDepartment of Breast Oncology, NHO Kyushu Cancer Center, Fukuoka, and ^gHamamatsu Oncology Center, Hamamatsu, Japan

69




CSP-HOR 2012年会 大住

浮腫の評価法

- 体重測定 (客観的評価)
 - 登録時、各サイクルday1、7ヵ月時、その後6ヵ月ごと
- FACT-B, -Taxane (主観的評価)
 - 登録時、サイクル3, 5, 7のday1、7, 12ヵ月後

70




CSP-HOR 2012年会 大住

浮腫についての FACT-B, -Taxaneの質問項目

- B8 体重の変化に悩んでいる。
(体重の変化)
- TAX1 全身がむくんでいる気がする。
(全身の浮腫)
- TAX2 両手がはれている。
(手の浮腫)
- TAX3 両足がはれている。
(足の浮腫)

71



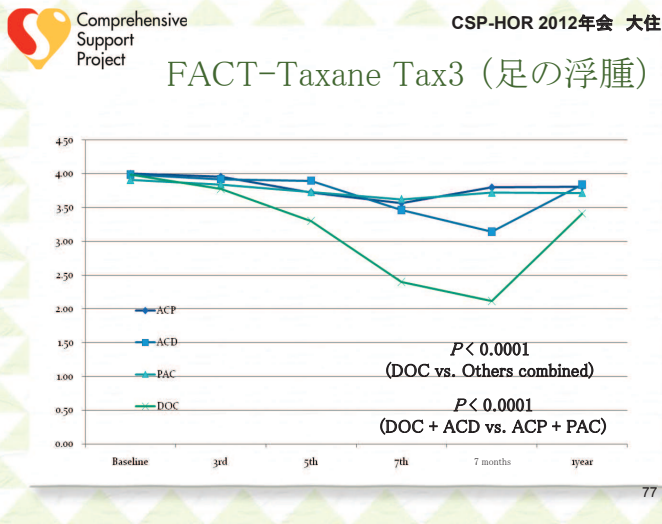
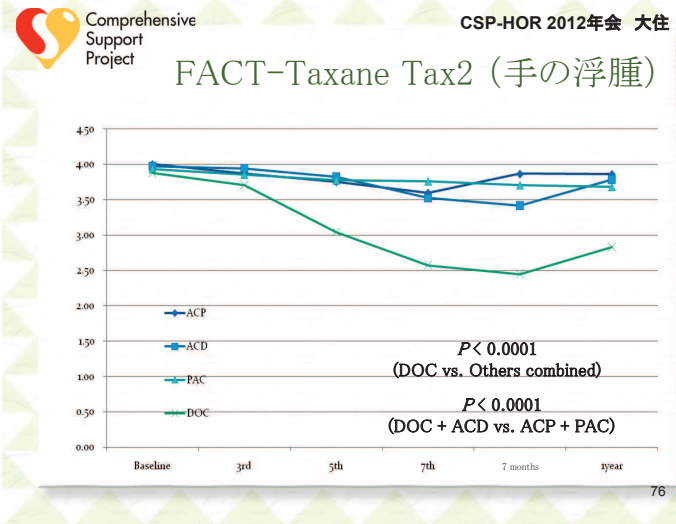
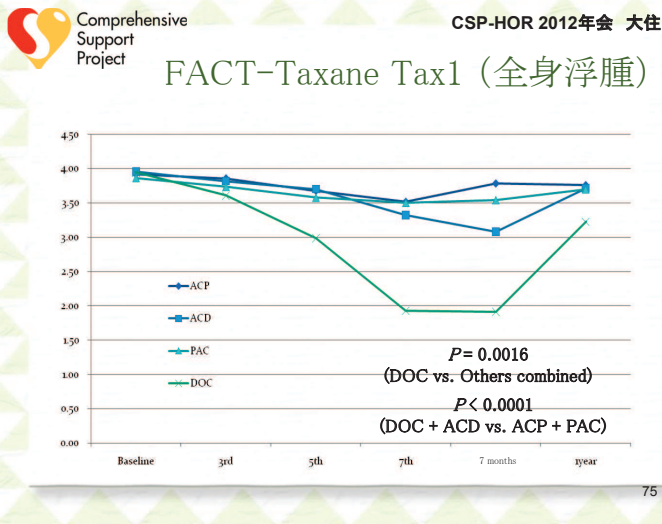
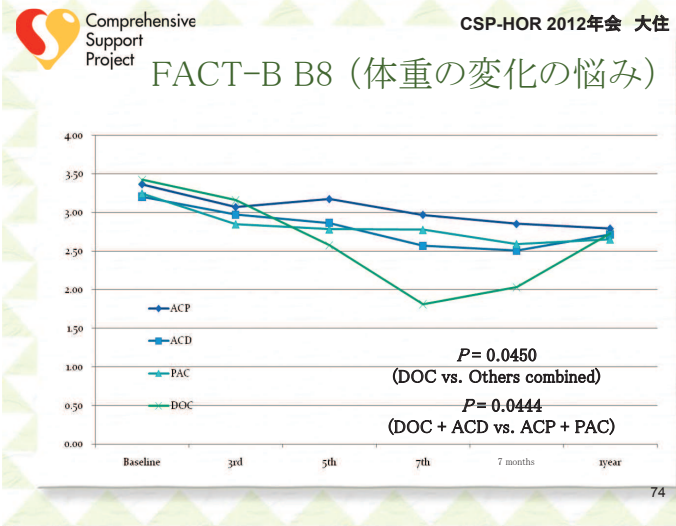
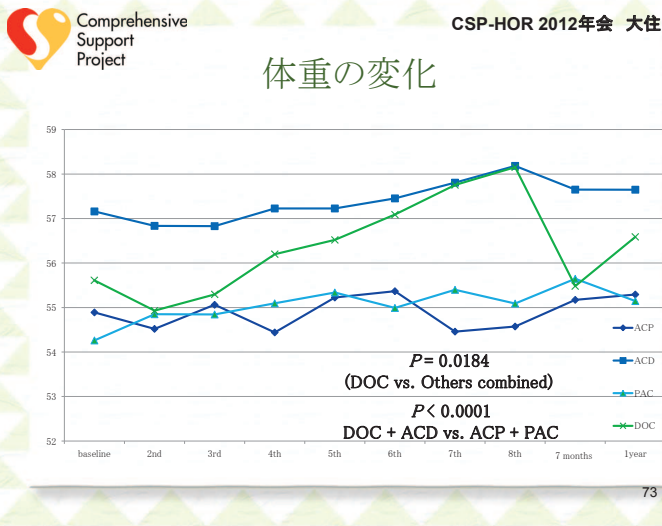
CSP-HOR 2012年会 大住

主治医判定の浮腫の頻度

	Patients, N				
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ACP (n = 74)	62	12	0	0	0
ACD (n = 75)	41	22	11	1	0
PAC (n = 76)	60	15	1	0	0
DOC (n = 75)	12	22	34	7	0

登録時から6ヶ月までの最悪のgrade (NCI-CTC version 2.0)

72



Comprehensive Support Project CSP-HOR 2012年会 大住

結語

- ランダム化比較試験で、ドセタキセル8サイクルの群が他の群に比して、客観的にも主観的にも浮腫が強く起こっていることが示された (ドセタキセル4サイクルでは浮腫はあまり問題とはならない)
- 体重の変化でみると、ドセタキセルによる浮腫は最終投与から1~2カ月で回復すると思われる
- 主観的な浮腫の悩みの解消は、実際の体重の回復より少し遅れている

78

Comprehensive Support Project CSP-HOR 2012年会 大住

考察

- この研究はタキサンによる浮腫を詳細に調べた最初のものと思われる
- 実際の体重の回復よりも自覚的な浮腫の悩みの改善が遅れるのは、部分的な浮腫が十分に回復するのに、さらに長く時間がかかっていることを示唆している
- 手の浮腫の悩みが足の浮腫の悩みよりも長く続いているのは、患側(腋窩郭清の側)の腕~手の浮腫の改善が遅れているためと思われる

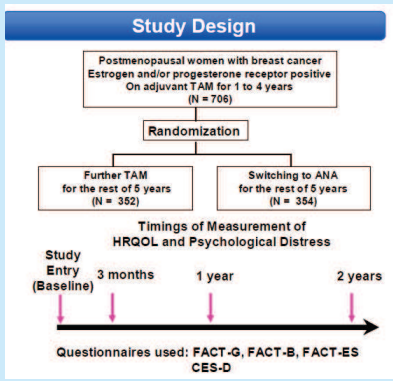
79

SABCS2008 : NSAS-BC03 QOLはTamo群が優れる
記者会見、ニュースにとりあげられる

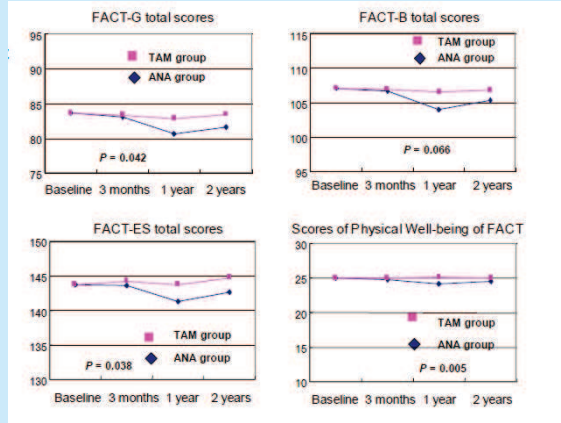
Health-related quality of life and psychological distress of postmenopausal breast cancer patients after surgery during the randomized trial, NSAS-BC03, comparing further tamoxifen with switching to endocrine therapy after adjuvant tamoxifen for 1 to 4 years: the final results (Ohsumi S, Shimozono K, Ohashi Y, Nomura Y, Aihara J, Takahashi Y, NHO Shikoku Cancer Center, Matsuyama, Japan; Nishimura University, Echigo, Japan; The University of Tokyo, Tokyo, Japan; Comprehensive Support Project for Oncological Research, Tokyo, Japan; Aihara Hospital, Niimi, Japan; Kansai Rosai Hospital, Amagasaki, Japan).

Background	Study Design	Results
Three years ago, we reported the interim results regarding health-related quality of life (HRQL) outcomes of the patients who switched their adjuvant endocrine therapy from several years of tamoxifen (TAM) to aromatase inhibitors (AI) and those who had TAM for a total of 5 years in the endocrine trial, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSAB) B-32. We present the final results of HRQL and psychological distress in the NSAS-BC03.	Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	There was no difference in demographic and medical characteristics between the two treatment groups. The response rates of the endocrine were 50.0% of TAM, 50.0% of AI, and 75.0% of CD. The total scores of FACT-B and FACT-C scores were significantly higher in the TAM group than in the AI group ($P < 0.001$ and $P < 0.001$, respectively) after the randomization, while those of FACT-B in the TAM group were marginally better than those in the AI group ($P = 0.066$). However, there were no statistically significant differences between the two treatment groups for the scores of FACT-C and subscales other than those of FACT-B, FACT-C, and FACT-D.
Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	Although there was not a statistically significant difference between the two treatment groups in the scores of the endocrine symptom subscale of FACT-C, some items in the endocrine subscale showed statistically significant differences. For tamoxifen and vaginal discharge were worse in the TAM group than the AI group ($P < 0.001$ and $P < 0.001$, respectively), while depression, fatigue, and headache were worse in the AI group than the TAM group ($P < 0.001$, $P < 0.001$, and $P < 0.001$, respectively). Data not shown.
Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	Further TAM treatment after adjuvant TAM for 1 to 4 years may provide postmenopausal breast cancer patients with higher HRQL, comparing with switching to AI.
Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	Randomized trial comparing TAM for 1 to 4 years after the surgery (TAM group) with switching to endocrine therapy (AI or CD) after TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group) and TAM for 1 to 4 years (TAM group) in the TAM group (TAM group).	References 1) Ohsumi S, et al. J Clin Oncol. 2011;29:379-387. 2) Tamura M, et al. J Clin Oncol. 2011;29:379-387.

試験結果自体は日本のガイドラインに採用 EBCTCGメタアナリシスにも



There was no difference in demographic and medical characteristics between the two treatment groups. The response rates of the questionnaires were 98.6%, 97.2%, 90.9% and 78.5% at baseline, 3 months, 1 and 2 years after the randomization,



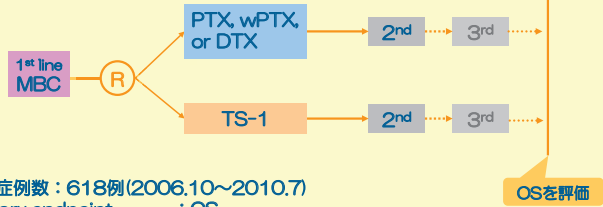
Quality-of-Life Outcomes With Endocrine Therapy
 Although most trials are now showing a fairly consistent picture of improved clinical outcomes with AIs compared with tamoxifen as adjuvant therapy, these drug modalities have very different adverse event profiles. Thus, although recurrence rates or survival might be improved with AIs, compliance could be affected by the drugs' impact on quality of life. Shozo Ohsumi, MD, PhD, and colleagues from the NHO Shikoku Cancer Center in Matsuyama, Japan, presented a poster on a study assessing health-related quality of life (HRQOL) and psychological distress in patients who participated in the N-SAS BC 03 trial. In this trial, recurrence-free postmenopausal breast cancer patients who had received tamoxifen for 1 to 4 years after surgery were randomized to continue tamoxifen or to switch to aromatase for the remainder of a 5-year period. Patients were asked to complete self-administered scales—FACT-B (breast cancer scale), FACT-ES (endocrine symptom scale), and CES-D (Center for Epidemiological Studies Depression scale)—at baseline (randomization) and at 3 months, 1 year, and 2 years after randomization.

Health-related quality of life and psychological distress of breast cancer patients after surgery during a phase III randomized trial comparing continuation of tamoxifen with switching to anastrozole after adjuvant tamoxifen for 1-4 years: N-SAS BC 03
 Shozo Ohsumi · Kejiro Shimozuma · Yasuo Ohashi · Megumi Shiota · Yasuo Hozumi · Hirofumi Mukai · Yuichi Takatsuka · Tomohiko Aihara
 Received: 11 May 2010 / Accepted: 7 February 2011
 © Springer Science+Business Media, LLC, 2011

Abstract To investigate whether the health-related quality of life (HRQOL) of patients switching from tamoxifen to anastrozole in a randomized trial is identical to that of those who continued tamoxifen after 1-4 years of adjuvant tamoxifen in Japanese postmenopausal breast cancer patients. Eligible patients for the randomized trial, the National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 03, were recurrence-free postmenopausal women who had received definitive surgery for primary breast cancer with positive hormone receptor(s), and had been taking tamoxifen for 1-4 years postoperatively. They were randomly assigned to continue tamoxifen or to switch to anastrozole for a total duration of five years. Subjects were asked to reply to a self-administered QOL questionnaire survey to assess HRQOL (FACT-B [breast cancer scale], FACT-ES

SELECT BC : PI 国立がん研究センター東病院 向井 博文 先生

SELECTION of Effective ChemoTherapy for advanced Breast Cancer



登録症例数 : 618例 (2006.10~2010.7)
 primary endpoint : OS
 secondary endpoint : PFS, TTF, 有害事象, QOL, 医療経済評価

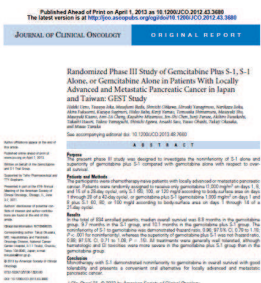
【付随研究 (疫学研究)】

- ◆ SELECT BC-ECO : PI 九州がんセンター 大野 真司 先生
 ◆ 乳癌患者における臨床試験参加・辞退の生存予後調査
- ◆ SELECT BC-FEEL : PI 国立がん研究センター東病院 石原 幹也 先生
 ◆ 乳癌患者に於ける臨床試験参加・辞退に影響する要因の質問紙調査

Quality of life (QOL) evaluation within a randomized phase III study of gemcitabine plus S-1 (GS) versus S-1 versus gemcitabine (Gem) in unresectable advanced pancreatic cancer (PC) in Japan and Taiwan: GEST study

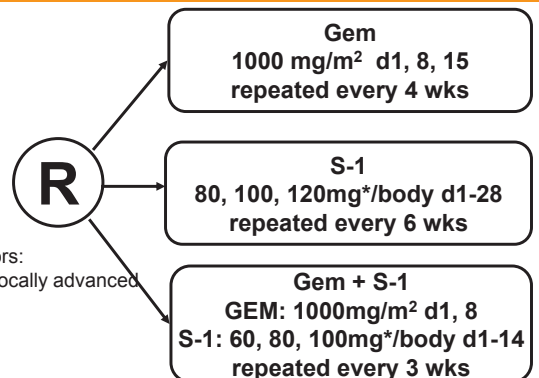
Y. Ohashi, M. Tanaka, N. Boku, H. Ueno, T. Okusaka on behalf of the GEST study group

ASCO2011 #9070



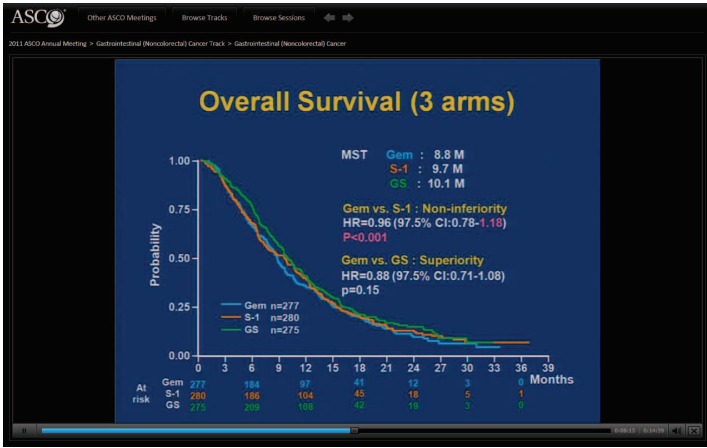
結果自体の論文はJCOに

GEST study design



Stratification factors:
 • Metastatic vs. Locally advanced
 • Institution

*According to body surface area, BSA < 1.25 m², 1.25 <= BSA < 1.5, BSA >= 1.5

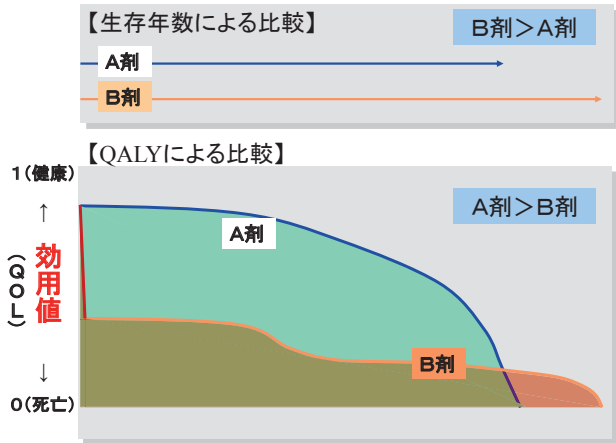


Primary objectives of the QOL analysis

To assess differences between the treatment groups

- EQ-5D utility index
- QALY (Quality Adjusted Life Years)

生存年数と QALY (Quality Adjusted Life Years)



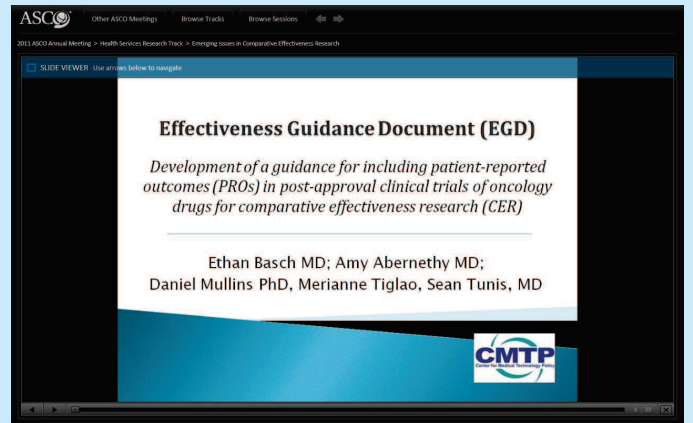
GEST試験のQOL解析結果は論文作成中のため配布しません (口頭発表のみ)

Patient-centered Outcome Research Institute (PCORI)

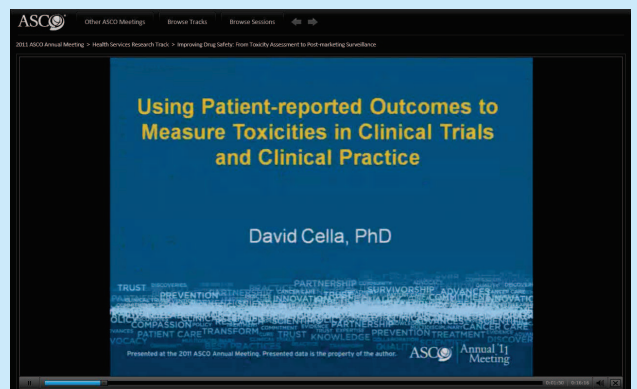
- ◆ オバマ大統領のヘルスケア改革でNPO法人、PCORIが設置され稼働 (2011年3月)
- ◆ PCORIの主な役割は、Comparative Effectiveness Researchをはじめとする国の優先すべき研究テーマのリストを考案し、研究手法を推奨すること (Randomized trial vs. observational studies)



PROに関するASCO2011の発表から 6000 Comparative Effectiveness ResearchにおけるPROガイダンス案

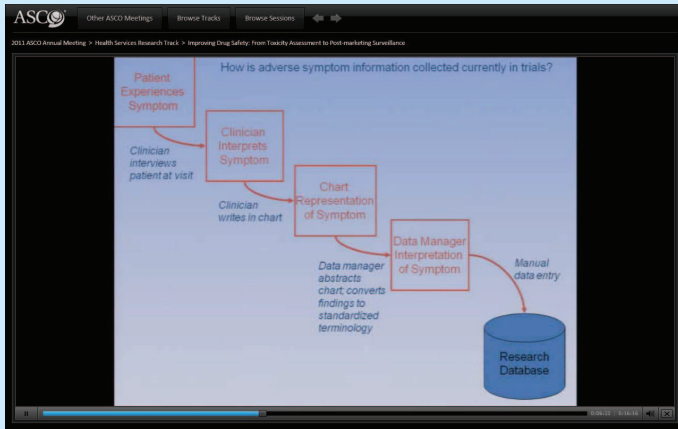


Improving Drug Safety: From Toxicity Assessment to Post-marketing Surveillance Education Session Chair(s): David Cella, PhD FACTの開発者

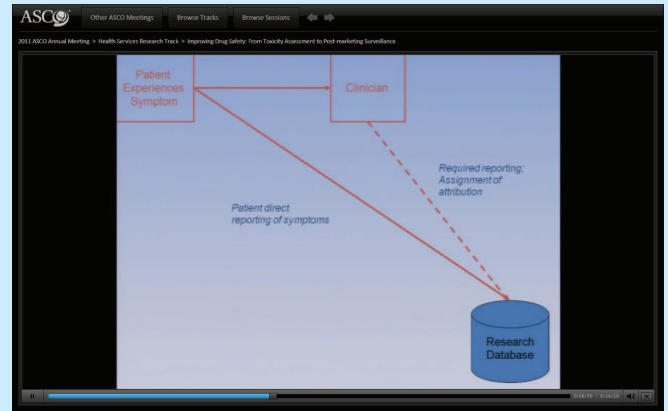


Comparative Effectiveness Researchにおける Patient Reported Outcomeの測定 ASCO2011 #6000のガイドライン案

- ◆ PROを測定せよ
- ◆ 重要な13症状と、対象・治療介入にとって意味のある症状を追加評価せよ
- ◆ 全体評価を含めよ。経済評価を可能とする指標の測定を推奨する
- ◆ 妥当性、信頼性、感度が保証された指標を用いよ
- ◆ 可能ならePROを採用せよ。収集方法が混合するなら同等性を検証せよ
- ◆ 必要時間は10分以内とせよ
- ◆ 欠損防止と重篤な症状に即対応できる警告システムを備えよ
- ◆ 適切な時点で測定を行え



97



98

National Cancer Institute Initiative

PRO-CTCAE

Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events

Initiated in 2008

99

Example: Mucositis

CTCAE/MedDRA Term	CTCAE Grade 1	CTCAE Grade 2	CTCAE Grade 3	CTCAE Grade 4
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

Two Items	Responses
What was the severity of your MOUTH OR THROAT SORES at their worst?	None Mild Moderate Severe Very Severe
How much did MOUTH OR THROAT SORES interfere with your usual activities?	Not at all A little bit Somewhat Quite a bit Very much

100

THE "PROS" FOR USE OF PROs IN CLINICAL TRIALS

	CTC AE	PROs
Primary use	Toxicity reporting	Health status reporting
Most useful for	Objective assessment (e.g. Diagnostic test, imaging, overt sign like bleeding)	Subjective assessment (e.g. Cannot be seen, felt, heard, observed or clinically tested by clinician)
Best captures	Severity, need for clinician intervention	Severity, Function, Impact on QOL and Treatment Adherence
Valid	Not tested	Yes*
Reliable	NO	Yes*
Data capture method	Through layers of interpretation	Directly from the patient
Time of data capture	As it occurs/as clinician picks it up	At designated timepoints

*Legacy instruments psychometrically tested to varying degrees; for current FDA use must conform to stringent guidelines

101

CTC HAVE RARELY UNDERGONE RELIABILITY TESTING AND RESULTS ARE MODEST TO POOR (HAVE NOT UNDERGONE VALIDITY TESTING)

Japanese study evaluated the reliability of CTC v 2.0

- 5 experienced CRAs independently reviewed med. records from 17 pts and graded toxicities
- Agreement among raters:
 - nausea: 0.47 (0.23-0.71)
 - diarrhea: 0.59 (95%CI 0.35-0.82)
 - stomatitis/pharyngitis: 0.59 (0.35-0.82)
 - sensory neuropathy: 0.85 (0.42-0.87)
 - vomiting: 0.71 (0.49-0.92)
 - infection: 0.82 (0.64-1)
 - febrile neutropenia: 0.88 (0.73-1)

Kaba et al 31(8):1187-92:2004

Canadian NCIC-CTG expanded toxicity scale

- 7 experienced data managers rated scripted patient simulations
- Lab-based toxicities (range 0.50-1.00)
- Clinically (symptom based toxicities) (range: -0.04-0.82)
- 17/49 (35%) Grade 4 toxicities correctly scored
- 15/70 (21%) Grade 3 toxicities scored as Grade 4

Brundage et al.85(14):1138-48: 1993

102

Gan To Kagaku Ryoho. 2004 Aug;31(8):1187-92.

[Reliability at the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0].

[Article in Japanese]

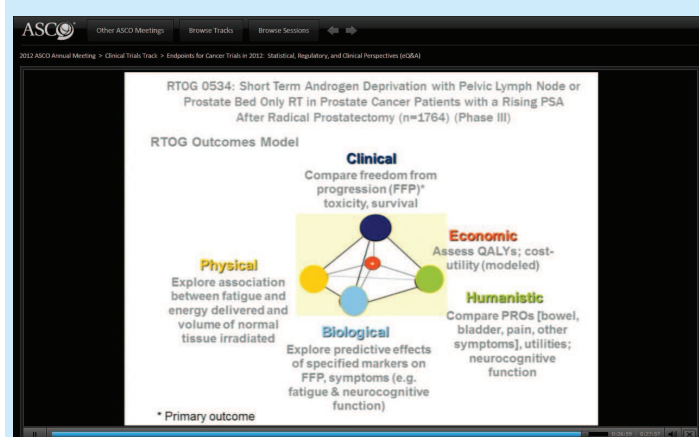
Kaba H, Fukuda H, Yamamoto S, Ohashi Y.

Statistics and Cancer Control Division, Research Center for Cancer Prevention and Screening, National Cancer Center Research Institute.

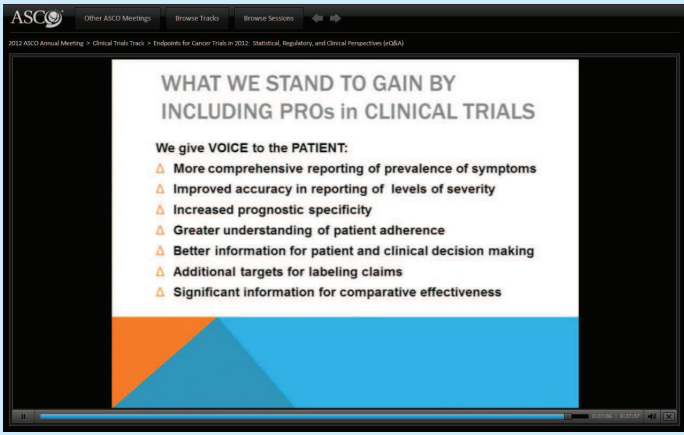
We evaluated the reliability of CTC v 2.0 based on source documents and also studied the degree of inconsistency in toxicity grading. Five clinical research coordinators from the National Cancer Center Hospital independently reviewed ...

environment, variability exists in the toxicity assessment and grading. Good training and education on toxicity assessment using common criteria and development of translated manual, including the interpretation of criteria assessment, may help reduce variability.

103



104



ePRO

- 急速な成長
 - 2000年 FDAによれば30%の臨床試験がPROを測定
 - 2008年 CenterWatchは75%の臨床試験がPROを測定
 - 2009年 ePRO利用は24%、2011年には45%
- 新たなデバイス出現による加速
- ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcome research)の活動
- Measurement Equivalenceの研究
 - Coons SJ et al. Recommendation on Evidence Needed to Support Measurement Equivalence between Electric and Paper-based PRO Measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force Report, Value in Health 2009; 12: 419-29 (220人のレビューを経たガイドライン)



Hufford MR et al. Applied Clinical Trials, 2002 August 38-43. Result from Stone et al. BMJ 2002; 324: 1193-4:



Hufford MR et al. Applied Clinical Trials, 2002 August 38-43. Result from Stone et al. BMJ 2002; 324: 1193-4:



Figure 1. The instrumented paper diary (left) and the electronic diary (right). (Not to scale.)

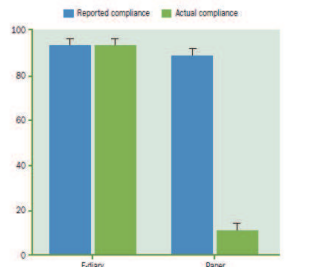


Figure 2. Subject compliance with paper and electronic subject experience diaries. Note that reported compliance is equivalent to actual compliance for the electronic diary subjects because the electronic diaries used in this study allowed pain entries only within the 30-minute window as required by the protocol.

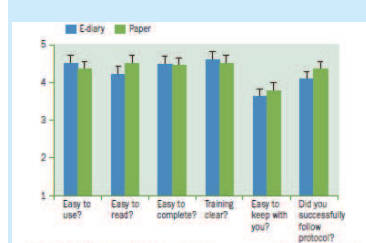


Figure 3. Subjects' ratings of the paper and electronic subject experience diaries.

まとめ

- (QOLというより)PROの評価指標としての意義はすでに審査当局から認知されている。
- 意味のある場面の選択、妥当性・信頼性の高い調査票選択、適切なデータ収集と統計解析が望まれている。
- 現時点ではQALYによる経済評価がスタンダード。日本でもGESTにおいてQALY測定が行われた。詳細な解析が進行中。
- ePROの活用が盛んになりつつある。日本では遅れ。
- 患者ケアへの迅速なフィードバックはこれからの課題。