

QOL/PRO観察研究の実例

国立がん研究センター東病院 乳腺外科
岩谷 胤生

- ◆ 乳癌の診断過程に伴う心理的つらさの予測因子の検討
- ◆ 乳癌領域における健康関連QOL/PROデータベースの構築
- ◆ 日本人乳癌患者を対象とし、仮想的市場評価法を用いて患者が考える「生命」や「健康」に対する金銭的価値を支払い意思額（Willingness to pay : WTP）として検証する前向き観察研究（JCOG 1709A）
- ◆ New Project

1

2

QOL評価の「2つの視点」

個人的ないし経験的アプローチ

臨床研究のアウトカム指標

患者の視点

主観的事象を科学的に測定するため
計量心理学から発展してきた尺度を用いる。

合意的・規範的アプローチ

医療経済評価の指標

社会の視点

（一般人の視点）

QOLを一次元の概念として捉え、単一の指標として価値付けを行い、効用値（死亡を0、健康を1）に置き換える。

3

QOL評価尺度



4

乳癌の診断過程に伴う心理的つらさの予測因子の検討

Psycho-Oncology
 Psycho-Oncology (2012)
 Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/pon.3023

Predictive factors for psychological distress related to diagnosis of breast cancer

Tsuguo Inatani^{1,2*}, Ayako Matsuda³, Hidetaka Kawabata³, Daichi Miura³ and Eisuke Matsushima⁴
¹Section Division of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan
²Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo, Japan
³Department of Breast and Endocrine Surgery, Teikyo University Hospital, Tokyo, Japan

Abstract
Objective: The aims of the present study were as follows: (i) to clarify the proportion of women who experience psychological distress during breast cancer diagnosis and (ii) to identify the predictors of psychological distress related to the diagnostic process.
Methods: This was a longitudinal prospective study of women who required further breast examination. Questionnaires were administered at pre-medical consultation (Time 1), after describing radiological examination (Time 2), and after explaining pathological findings (Time 3). All participants completed Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Functional Assessment of Cancer Therapy—Breast, and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Spiritual subscale at Time 1 to identify predictors. Participants also completed HADS at Times 2 and 3 to identify the presence or absence of psychological distress.
Results: Of the 122 eligible patients, at Time 2, 31 (22.6%) participants with no clinical abnormalities and 39 (45.9%) participants with abnormal findings had HADS scores of ≥11 points (t test, 13.14, p < 0.001). At Time 3, 14 (28.6%) participants with benign breast changes and 24 (64.6%) participants with breast cancer had scores of ≥11 (t test, 13.71, p < 0.001). Higher HADS scores at Time 1 were associated with the presence of psychological distress at all stages of breast cancer diagnosis. Advanced tumor stage was a predictor of psychological distress for participants with breast cancer (odds ratio = 3.514, 95% confidence interval = 1.033–9.599, p = 0.044).
Conclusion: These results suggest that intensive psychological intervention is necessary for breast cancer patients with large tumors, as well as for women with suspected breast cancer with high HADS scores at pre-consultation.
Keywords: cancer; oncology; breast cancer; diagnostic process; psychological distress; predictive factor

Received 30 July 2011
 Received 21 November 2011
 Accepted 27 November 2011

VOLUME 29 NUMBER 6 FEBRUARY 18 2011
 JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

Tsuguo Inatani, Hidetaka Kawabata, Daichi Miura, Yumemi Ota, and Kenichi Okashi
 Teikyo University, Tokyo, Japan

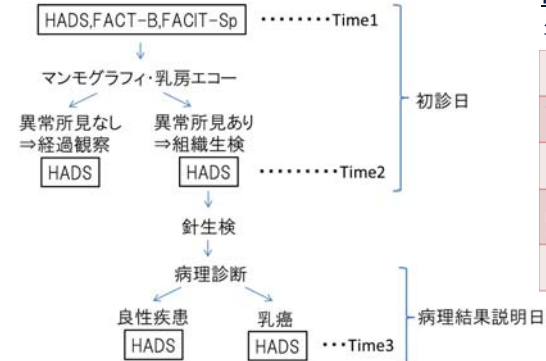
Complete Spontaneous Regression of Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Breast

A healthy 69-year-old woman presented with a 4-week history of an elastic hard lump in the upper aspect of her left breast. Physical examination demonstrated a 4-cm, elastic, hard mass located in the midportion above the areolar chest wall. Axillary lymphadenopathy after examination was not found. There was no significant past medical history, and she was not taking any medication. Family history was negative for malignant disease. Mammography of the left breast showed a dense mass with an ill-defined border. Ultrasonography revealed a hypo-echoic lesion, measuring 47 × 46 × 20 mm with an irregular margin. These diagnostic imaging findings suggested a malignant tumor. Further examination was by magnetic resonance imaging (MRI), and core needle biopsy (CNB) was performed to determine the histopathologic diagnosis. MRI (gadolinium enhanced fat-suppressed T1-weighted imaging) showed high-contrast rim enhancement of the lesion and signal washout on the time-intensity curve (Fig 1A).
 Histopathologic evaluation of the CNB specimen showed cells for proliferation of atypical cells (Fig 2A) and diffuse growth of large lymphoid cells with frequent mitotic figures. The cells had scant cytoplasm surrounding round and oval nuclei with a fine chromatin pattern (Fig 2B). Immunohistochemical examination was performed and was negative for estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). For immunophenotyping of T- and B-cell lineage, monoclonal antibodies were used (DAKO, Copenhagen, Denmark), including antibodies specific for CD3 (DT-2-86), CD3 (K35949P), CD8 (DAGC), CD20 (2B6), MIB-1 (M7249), IgG2 (D4G), CD19 (B6H12), and CD20 (DAJC-1). The lymphoma cells were positive for CD20 (Fig 2C), MUM-1, and IgG2 and negative for CD3, CD8, and CD19. In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV) protein was negative, and the MIB-1 (DAKO) labeling index was evaluated at 80% to 90% (Fig 2D). On the basis of the pathology features, the tumor was classified as a diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Bone marrow aspiration was performed and revealed a slightly hypercellular bone marrow with no



5

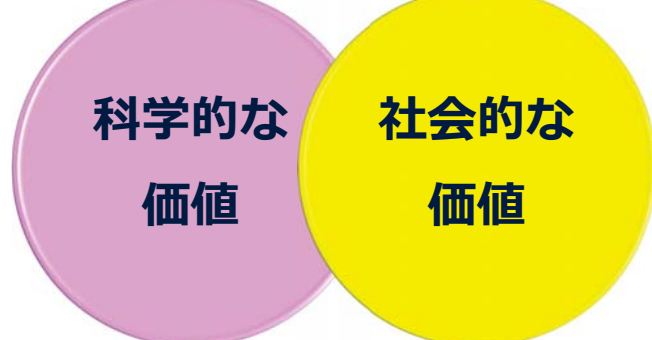
乳癌の診断過程に伴う心理的つらさの予測因子の検討



高HADS群の予測因子 生検結果の説明後 (Time3)

Time1での予測因子	良性変化(N=50)			乳癌(N=35)			
	P値	オッズ比	95%信頼区間	Time1での予測因子	P値	オッズ比	95%信頼区間
HADS抑うつ	0.005	2.450	1.316-4.563	腫瘍径	0.044	3.314	1.033-9.509
FACT Functional well being	0.009	0.587	0.394-0.875	HADS不安	0.003	1.965	1.265-3.053
仕事あり	0.036	0.352	0.132-2.935				

6



7

中央社会保険医療協議会 (中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会)



回数	開催日	議題等	議事録/議事要旨	資料等	開催案内
第5回	2012年10月31日 (平成24年10月31日)	1 QOL評価の具体的な方法等について 2 英国NICEにおける費用対効果等の評価プロセスについて	▶ 議事録	▶ 資料	-
第4回	2012年8月22日 (平成24年8月22日)	1 今後の議論の進め方 2 効果指標の取り扱いについて	▶ 議事録	▶ 資料	-

8



Examination of the methodology of
clinical and cost-effectiveness analysis

The case of breast cancer drug therapy in the NICE guidance

臨床効果および費用対効果分析の方法論

～乳癌薬物療法におけるNICEガイダンスの検討～



英国式HTAを日本に導入すると仮定した場合、

- ① Utility (QOL値) のデータが不足している
- ② 費用対効果評価の閾値の検討が不十分である



2016～2018年度

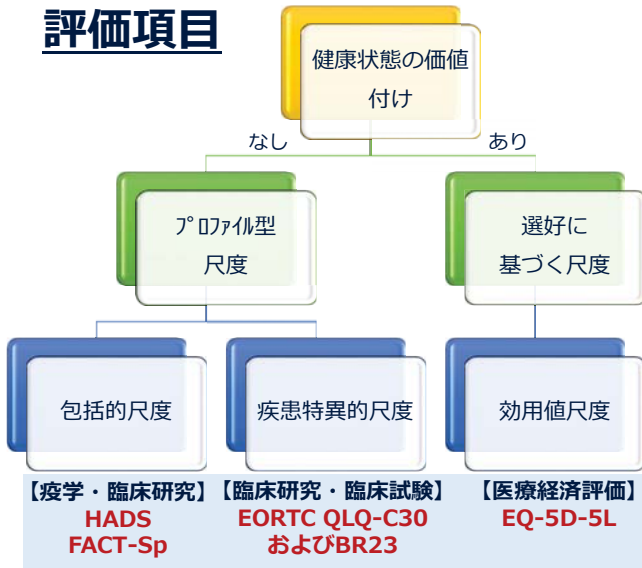
乳癌領域における 健康関連QOL/PROデータベースの構築

研究代表者：聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科 岩谷胤生

【研究の目的】

日本人乳癌患者において、社会背景、臨床情報、有害事象の情報とQOLおよび効用値の測定結果を紐づけしたデータベースを構築する。

評価項目



【患者基本情報】

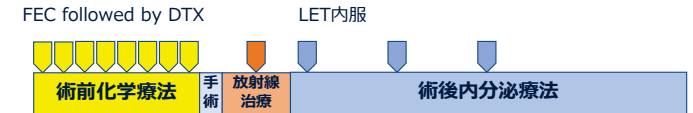
- ◆ 社会背景 (登録時)
- ◆ 乳癌の臨床情報
- ◆ CTCAEに基づいた有害事象PRO評価
(薬物療法中の患者)

調査方法

原発乳癌

治療内容	調査時期
経過観察	24W(±2W)
内分泌療法	12W(±2W)
化学療法	3W(±1W)
分子標的療法(術後)	9W(±1W)
放射線治療	治療中1回

調査例



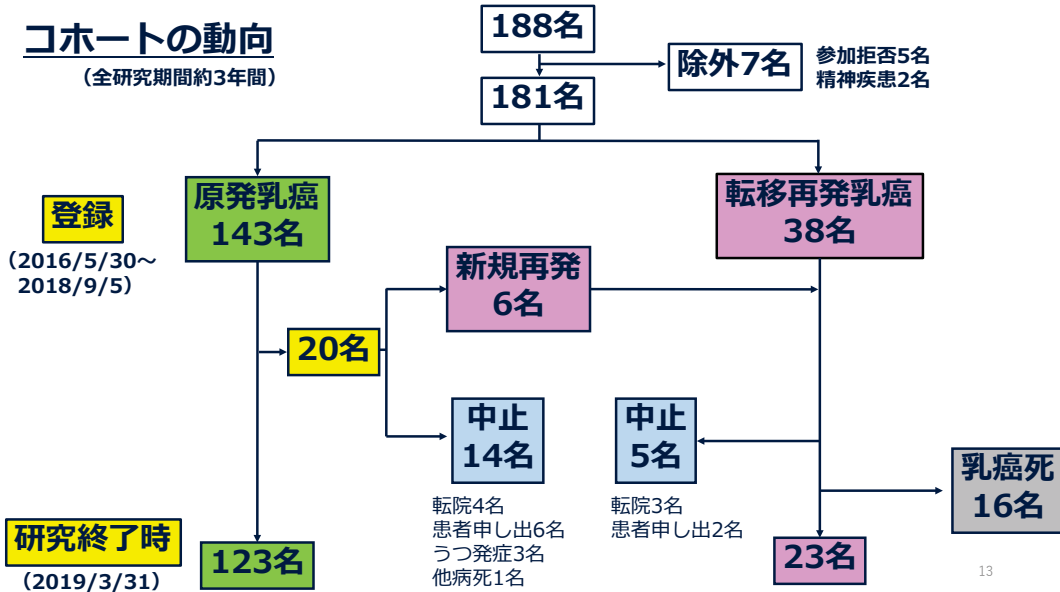
転移再発乳癌

治療内容	調査時期
内分泌療法	9W(±3W)
化学療法	6W(±3W)
分子標的療法	6W(±3W)
放射線治療	治療中1回

調査例



コホートの動向 (全研究期間約3年間)



薬物療法中(ホルモン剤・抗がん剤・分子標的薬)の患者さんのおお管
えください。

副作用症状がなかった場合は「なし」に○を付けて下さい。
副作用症状があった場合は質問受診日から今日までの期間で一層つらかった状態
に○を付けて下さい。

症状	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	軽度以上の排便回数増加	中等度の排便回数増加	重度の排便回数増加	緊急治療が必要
嘔吐	下痢を伴った軽度の嘔吐	中等度の嘔吐	重度の嘔吐	緊急治療が必要
悪心	吐き気がするが食べられる	食べられる量が減った	食べられなくなる	緊急治療が必要
痛	1日に1-2回軽い痛み	1日に3-4回中等度の痛み	1日に5回以上の重度の痛み	緊急治療が必要
疲労	軽度の疲労があるが、治療を要さない	中等度の疲労があるが、治療を要さない	重度の疲労があるが、治療を要さない	緊急治療が必要
口内炎	軽度の口内炎があるが、治療を要さない	中等度の口内炎があるが、治療を要さない	重度の口内炎があるが、治療を要さない	緊急治療が必要
口の乾燥	軽度の口の乾燥があるが、治療を要さない	中等度の口の乾燥があるが、治療を要さない	重度の口の乾燥があるが、治療を要さない	緊急治療が必要
視覚異常	軽度の視覚異常があるが、治療を要さない	中等度の視覚異常があるが、治療を要さない	重度の視覚異常があるが、治療を要さない	緊急治療が必要
食欲不良	軽度の食欲不良があるが、治療を要さない	中等度の食欲不良があるが、治療を要さない	重度の食欲不良があるが、治療を要さない	緊急治療が必要

症状	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
集中力の低下	軽度の集中力の低下	中等度の集中力の低下	重度の集中力の低下	緊急治療が必要
睡眠障害	軽度の睡眠障害	中等度の睡眠障害	重度の睡眠障害	緊急治療が必要
しびれ	軽度のしびれ	中等度のしびれ	重度のしびれ	緊急治療が必要
目の乾燥	軽度の目の乾燥	中等度の目の乾燥	重度の目の乾燥	緊急治療が必要
便秘	軽度の便秘	中等度の便秘	重度の便秘	緊急治療が必要
疲労感	軽度の疲労感	中等度の疲労感	重度の疲労感	緊急治療が必要
むくみ	軽度のむくみ	中等度のむくみ	重度のむくみ	緊急治療が必要
不眠	軽度の不眠	中等度の不眠	重度の不眠	緊急治療が必要
息切れ	軽度の息切れ	中等度の息切れ	重度の息切れ	緊急治療が必要
イライラ	軽度のイライラ	中等度のイライラ	重度のイライラ	緊急治療が必要

記入漏れがないことをご確認下さい。
回答いただく質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

1,530
調査時点

2018/5/17 第26回日本乳癌学会シンポジウム

Can we apply Lloyd's utility prediction model for economic evaluation to Japanese metastatic breast cancer patients?

医療経済評価のための転移再発乳癌患者のQOL値予測モデルは日本人患者に適用できるか？



Dept of Breast & Endocrine Surgery
St. Marianna University School of Medicine
Tsuguo Iwatani, Koichiro Tsugawa

Health state utilities for metastatic breast cancer

A Lloyd¹, B Nafees¹, J Narewska¹, S Dewilde¹ and J Watkins²

$$Utility = \frac{\exp(\text{sum_coefficients})}{1 + \exp(\text{sum_coefficients})}$$

Table 2 Results of the mixed model analysis

Parameter	Parameter estimate
Intercept	0.008871
Age	0.0239
Treatment response	0.4063
Disease progression	-1.1477
Febrile neutropenia	-0.6603
Diarrhoea and vomiting	-0.4629
Hand-foot syndrome	-0.5184
Stomatitis	-0.6634
Fatigue	-0.5142
Hair loss	-0.5086

A 40-year old patient who is stable on treatment, with diarrhea and vomiting, hair loss and fatigue has a utility value of:

$$\frac{\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)}{1+\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)} = 0.37$$

A 40-year old patient who is stable on treatment, with diarrhea and vomiting, hair loss and fatigue has a utility value of:

EQ-5D-5L(Japanese version)

Health state utility Values for MBC derived from Lloyd's model

$$\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)$$

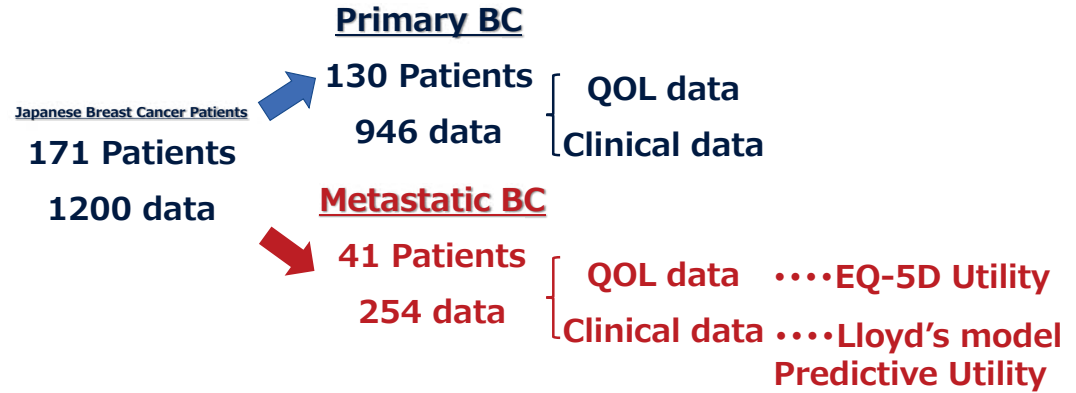
$$1+\exp(0.008871+0.0239*40-0.4629-0.5142-0.5086)$$

$$=0.37$$

[Research Question]
Can we apply Lloyd's model to Japanese patients?

項目	水準	測定値	標準誤差	P値
定数項		-0.008871	0.013425	<0.0001
年齢	2	-0.002065	0.000906	<0.0001
	3	-0.012618	0.000907	<0.0001
	4	-0.027063	0.001021	<0.0001
	5	-0.029216	0.000425	<0.0001
	6	-0.042632	0.000801	<0.0001
性別	2	-0.020660	0.000907	<0.0001
	4	-0.022585	0.001029	<0.0001
	5	-0.028039	0.000923	<0.0001
	2	-0.025047	0.000205	<0.0001
	3	-0.001131	0.010005	<0.0001
癌の種類	4	-0.147029	0.000744	<0.0001
	5	-0.147496	0.000115	<0.0001
	2	-0.046453	0.000424	<0.0001
	3	-0.046478	0.010452	<0.0001
転移部位	4	-0.131436	0.000495	<0.0001
	5	-0.130213	0.000404	<0.0001
	2	-0.071279	0.000701	<0.0001
	3	-0.131046	0.000862	<0.0001
	4	-0.140871	0.000850	<0.0001
転移部位が重複している	2	-0.105081	0.000484	<0.0001
	3	-0.105081	0.000484	<0.0001
	4	-0.105081	0.000484	<0.0001
	5	-0.105081	0.000484	<0.0001
	6	-0.105081	0.000484	<0.0001

[Validation Set]



[Patient Characteristics]

Patient number: N=41

April/25/2018

Age(Median)	56 years Old (29-80)			Visceral Metastasis (Liver/Lung/Brain)	+	24 (58.5%)
HR/HER2 defined Subtypes	HR+/HER2-	Luminal	29 (70.6%)	Site of metastasis (overlapped)	-	17 (41.5%)
	HR-/HER2+	HER2	4 (9.8%)		Liver	12 (29.3%)
	HR+/HER2+	Luminal-HER2	4 (9.8%)		Lung	14 (34.1%)
	HR-/HER2-	Triple negative	4 (9.8%)		Brain	4 (9.8%)
Number of metastatic site	≥3	15 (36.6%)		Bone	15 (36.6%)	
	2	7 (17.1%)		Distant lymph node	15 (36.6%)	
	1	19 (46.3%)		Breast & skin	21 (51.2%)	

[Treatment]

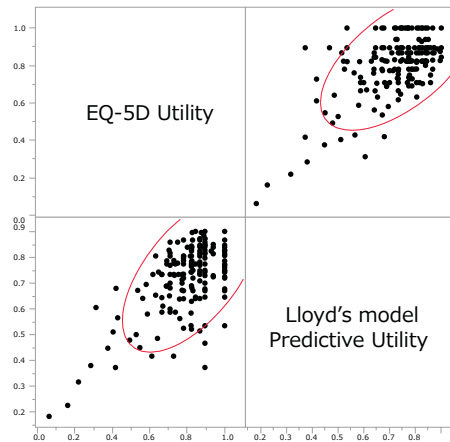
All survey date: N=254

Endocrine therapy (+molecular target drugs)	Tamoxifen	43 (16.9%)
	Aromatase Inhibitor	48 (18.9%)
	Fulvestrant	27 (10.6%)
	Exemestane + Everolimus	3 (1.2%)
Chemotherapy (+molecular target drugs)	anthracycline	15 (5.9%)
	Taxane	22 (10.4%)
	Paclitaxel+Bevacizumab	13 (5.1%)
	Vinorelbine	3 (1.2%)
	Gemcitabine	5 (2.0%)
	Eribulin	27 (10.6%)
	Oral FU	39 (15.3%)
Others	4 (1.6%)	
Anti-HER2 Drugs	Trastuzumab	18 (7.1%)
	Trastuzumab+Pertuzumab	8 (3.1%)
	Trastuzumab emtansine	12 (4.7%)

[Adverse Events]

All survey date: N=254

Diarrhoea	30 (11.8%)
Vomiting	16 (6.3%)
Stomatitis	38 (15.0%)
Febrile neutropenia	14 (5.5%)
Fatigue	35 (13.8%)
Hair loss	135 (53.1%)



【Result】

	EQ-5D	Lloyd's model
EQ-5D	<.0001	<.0001
Lloyd's model	<.0001	<.0001

Valables	vs. Valables	Correlation	Lower 95%	Upper 95%
Lloyd's model	EQ-5D	0.6007	0.5158	0.6740

	N	Mean	Standard deviation	minimum	maximum
EQ-5D	254	0.8224	0.1506	0.0621	1.0000
Lloyd's model	254	0.7390	0.1248	0.1842	0.9030

21

【Conclusion】

Lloyd's Utility prediction model may be applied to Japanese metastatic breast cancer patients.

22

日本人乳癌患者を対象とし、
仮想的市場評価法を用いて
患者が考える「生命」や「健康」に対する金銭的価値を
支払い意思額 (Willingness to pay : WTP) として
検証する前向き観察研究
(JCOG 1709A)

2019年3月28日 JCOGプロトコール審査委員会審査承認

研究事務局 国立がん研究センター東病院 乳腺外科 岩谷胤生

23

目的

本邦で治療経験のある日本人乳癌患者を対象に、患者が考える「生命」や「健康」に対する金銭的価値（支払い意思額 Willingness to pay : WTP）を、仮想的市場評価法を用いて前向きに検証する。これにより乳癌の標準治療を確立するために行われる臨床試験の費用対効果の評価軸を構築する。



臨床試験の「結果の解釈」に使う。

現在の標準治療と新規治療の比較試験（Phase III試験を想定）における増分費用効果比（ICER）の結果を日本人データをもとに考察出来るようにする。

24

方法：仮想的市場評価法

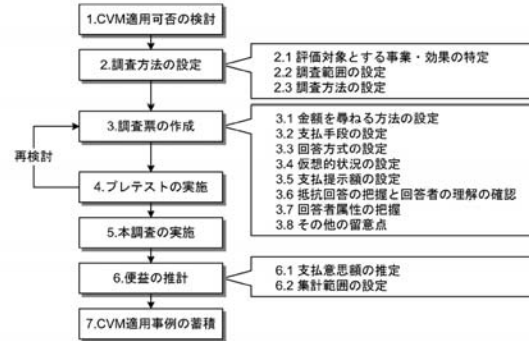


序-1. 仮想的市場評価法 (CVM) を用いた便益計測の概要

仮想的市場評価法（以下 CVM：Contingent Valuation Method）とは、アンケート調査を用いて人々に支払意思額（WTP）等を尋ねることで、市場で取り引きされていない財（効果）の価値を計測する手法である。

CVM は一般的に以下の手順で実施される。

本指針では、各項目において検討が必要となる事項の概要と、対応方法を示している。



25

Primary endpoint :
仮想的シナリオに対する支払い意思額
(Willingness To Pay)

26

別紙1：原発乳癌患者用プレ調査

仮に下に示すような新しい治療が開発された場合に、「ご自身」が「自分の治療のため」にいくら支払うかおたずねします。

【調査1】

「乳がんが再発することなく生活できる期間」が1年間延長される新しい治療（治療期間は1年未満）が開発されたとします。あなただったらいくら支払ってこの新しい治療を受けたいと思いますか？全額自費（10割負担）でお支払いいただくことを前提として判断して下さい。

回答：() 円

原発乳癌

【治療の目的】
乳癌死を避ける

【調査2】

「乳がんの再発の可能性が40%低下する新しい治療（治療期間は1年未満）」が開発されたとします。あなただったらいくら支払ってこの治療を受けたいと思いますか？全額自費（10割負担）でお支払いいただくことを前提として判断して下さい。

回答：() 円

次のページにおすすみ下さい。

27

別紙2：転移再発乳癌患者用プレ調査

仮に下に示すような新しい治療が開発された場合に、「ご自身」が「自分の治療のため」にいくら支払うかおたずねします。

【調査1】

「これまでと同じように生活できる期間」が1年間延長される新しい治療（治療期間は1年未満）が開発されたとします。あなただったらいくら支払ってこの新しい治療を受けたいと思いますか？全額自費（10割負担）でお支払いいただくことを前提として判断して下さい。

回答：() 円

転移再発乳癌

【治療の意味】
延命

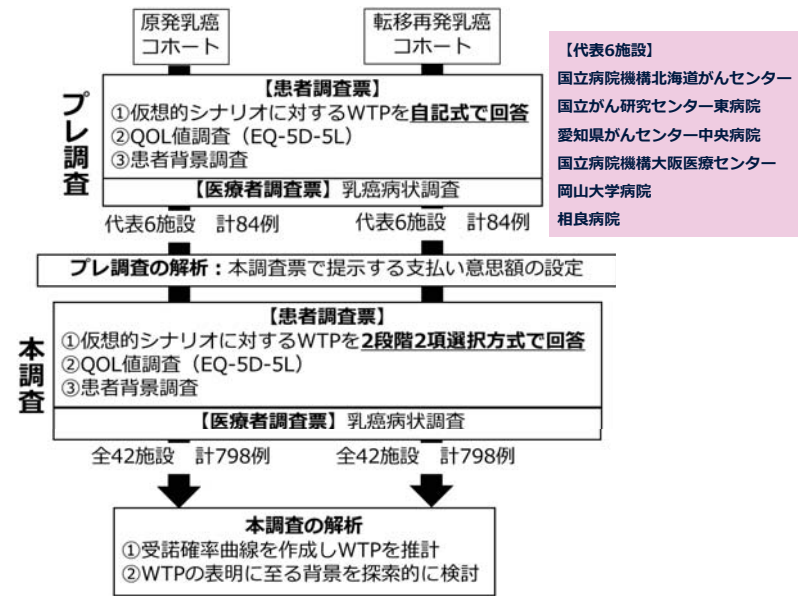
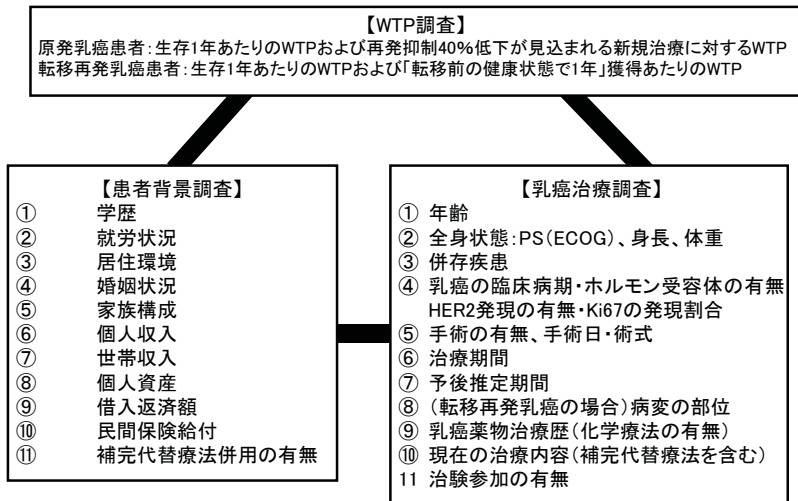
【調査2】

「乳がんの治療を開始する前の健康状態で1年間生活できる」ことを可能にする新しい治療（治療期間は1年未満）が開発されたとします。あなただったらいくら支払ってこの新しい治療を受けたいと思いますか？全額自費（10割負担）でお支払いいただくことを前提として判断して下さい。

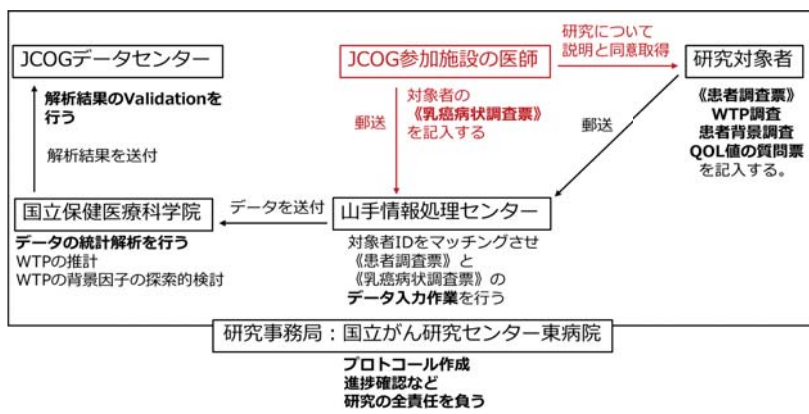
回答：() 円

次のページにおすすみ下さい。

28



研究実施体制



腫瘍内科 22(4):450-458, 2018

シンポジウム「費用対効果を考えた今後の適正な薬剤使用」

- ◆ The appropriate selection of anti-cancer drugs according to cost effectiveness in European Country

Comprehensive Clinical Trials Unit, University College London
Professor of Clinical epidemiology and Biostatistics, Nick Freemantle

- ◆ 日本における問題点を踏まえたJCOG試験 -JCOG1709A-

国立がん研究センター東病院 乳腺外科 岩谷胤生

- ◆ 学術面から見た費用対効果 -中医協における議論を踏まえて-

国立保健医療科学院 保健医療経済研究センター 白岩健

- ◆ 中医協における議論を踏まえ費用対効果を考慮した実際の運用

厚生労働省 医政局医事課 櫻本恭司

- ◆ バイオシミュレーション医薬品の有効性・安全性と意義

日本化薬株式会社 医薬事業本部 南部静洋



33

- ◆ 乳癌の診断過程に伴う心理的つらさの予測因子の検討
⇒プロファイル型尺度を用いた前向き観察研究

- ◆ 乳癌領域における健康関連QOL/PROデータベースの構築
⇒Utility (QOL値) のデータの収集と応用研究

- ◆ 日本人乳癌患者を対象とし、仮想的市場評価法を用いて患者が考える「生命」や「健康」に対する金銭的価値を支払い意思額 (Willingness to pay : WTP) として検証する前向き観察研究 (JCOG 1709A)

⇒費用対効果評価の閾値に患者の視点を反映させる

34

2019年日本乳癌学会班研究：

日本における乳癌治療による経済的負担への意識に関する研究

NEW PROJECT

Breast Cancer
Vol. 2 No. 2 October 1995

Original Article

Medical Economics and Quality of Life: Analysis of Factors That Influence the Perception of Medical Cost by Post-surgical Breast Cancer Patients

KOJIRO SHIMOZUMI¹, HIROSHI SONOGU², AND KIYOSHI ICHIBARA³

Recently, the importance of achieving a balance in terms of length of life (LL), quality of life (QOL) and medical costs has been emphasized in the evaluation of cancer treatment, and it is also said that the cost should be seen from the viewpoints of both the society and the patient. Few studies, however, have been performed to investigate how the patients bear the cost and the influence of this factor. Therefore, in the present study we examined the perception of medical care cost (PMC) in 83 non-recurrent post-surgical breast cancer patients. The factors that influence the PMC were analyzed by univariate and multivariate analyses using the variables representing QOL, sociodemographic and clinical characteristics, types of therapy, and various types of medical cost. First, the results of the relationship between the variables and the PMC revealed that the patients with better QOL, especially those with better social category QOL, tended to have a lower PMC. However, no other variable had any significant associations with the PMC. Second, the results of multiple regression analyses revealed that patients with better QOL, especially those with better social category QOL, in the elderly, and/or those with higher level of education tended to show a lower PMC. In conclusion, the results of the present study suggest that, when we consider evaluating the cost of cancer treatment for post-surgical breast cancer patients, we should take into account the patients' QOL, age, and their level of education.

Breast Cancer 2:143-153, 1995

Key words: Breast cancer, Medical cost, Quality of life (QOL), Cancer in the elderly, Adjuvant therapy

本邦の乳癌患者を対象とし、患者が抱える Financial toxicity (経済毒性) と健康関連 QOLに関する前向き観察研究

分担研究者：

国立がん研究センター東病院 乳腺外科
岩谷胤生

35



国立がん研究センター東病院
National Cancer Center Hospital East
岩谷 胤生 (いわたにつぐお)
tiwatani@east.ncc.go.jp

ご清聴ありがとうございました

