

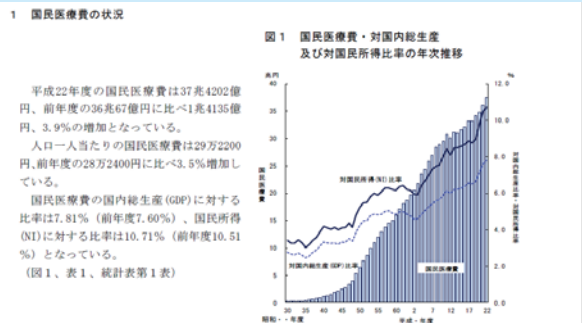
がん治療研究におけるQOL評価とその変遷



日本計量生物学会
 日本臨床試験学会代表理事
 日本メディカルライター協会理事
 NPO日本臨床研究支援ユニット(J-CRSU)理事
 東北大学震災支援プロジェクト「きぼうときずな」代表
 日本保健情報コンソシウム理事
 スタットコム株式会社社長

中央大学理工学部 人間総合理工学科生物統計学 教授
 東京大学名誉教授
大橋靖雄

高齢化に伴い医療費は急速に増加している。
 新薬・新医療機器の費用は増加している(とくにがん分野)。
 国民皆保険制度を維持するとすれば、何らかの効率化をおこなわなければならない。



適正な医療資源配分とは？

- 実は費用(社会に与えるコスト)の実態把握は困難
 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)、配分割合は
- 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)

そもそも「適正」をどう判断するか？

まず言葉から

- QOL
 Quality of Life
- QALY
 Quality-Adjusted-Life-Year(s)
- PRO
 Patient Reported Outcome
- HTA
 Health Technology Assessment

HTAガラパゴス



公立のHTA機関を設立していないOECD加盟国はわずかしかなく、その中には米国と日本が含まれている。

ようやく日本でもQALYによるHTAの施行が2016年から開始された。

第15回 中医協・費用対効果評価専門部会資料



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騒ぎ様とも呼ばれる
 (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(あるいはQOLが指すものの幅の広さ)
 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

「QOL評価」が嫌いな理由

福田治彦 2012DEC21 JCOG総合班会議
(腫瘍内科 2013;12:440-9.)

- 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?)

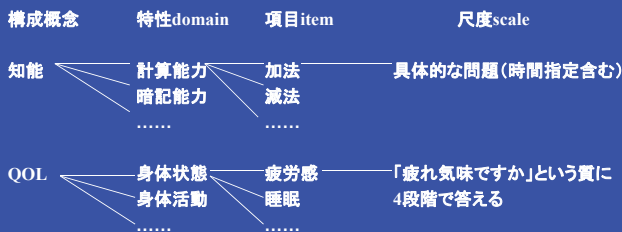
9

構成概念constructとしてのQOL



10

構成概念constructとしてのQOL



11

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
うさくさ
‘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 (1980年台末～1990年台初め)
EORTC(1987発表), FACT(1991発表)
- ◆ 日本独自の調査票の開発
QOL-ACD (Kurihara et al.(1999, 1990年台初めから開発)
- ◆ 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)

12

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)

13

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 Device and Radiological Health (CDRH)

December 2009
Class 3 Medical

14

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**

15

Basch et al. JNCI 2011; 24: 1808-10.

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

Ethan Basch, Antonio Barnhart, M. Catherine Piantadosi

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 (email: ebasm@mskcc.org).

Absent 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 help? Can't we study the patient or the clinician he “right”? The more patients concerned 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 outcome-

NCT intergroup trial N0741 (7), in which an abundance of life-threatening gastrointestinal screen 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



16

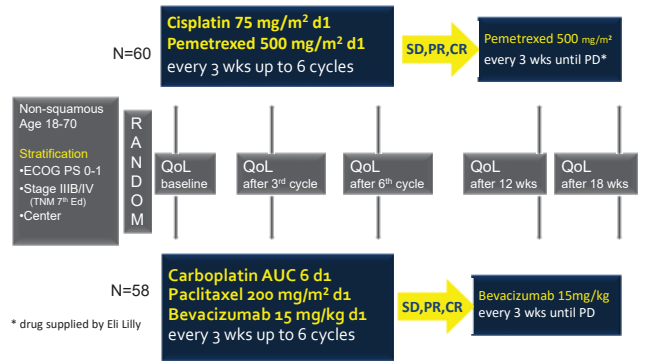


INDUCTION PEMETREXED AND CISPLATIN FOLLOWED BY PEMETREXED AS MAINTENANCE VS CARBOPLATIN-PACLITAXEL AND BEVACIZUMAB FOLLOWED BY BEVACIZUMAB AS MAINTENANCE: MULTICENTER RANDOMIZED PHASE III STUDY IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SQUAMOUS NON SMALL-CELL LUNG CANCER (NSCLC): A QUALITY OF LIFE ORIENTED PHASE III TRIAL OF THE GOIM (GRUPPO ONCOLOGICO ITALIA MERIDIONALE) ERACLE

D. Galetta¹, S. Piscinetti², S. Cinieri³, V. Gebbia⁴, A. Morabito⁵, N. Borsellino⁶, E. Maiello⁷, A. Febraro⁸, A. Catino⁹, P. Rizzo¹⁰, M. Montrone¹¹, A. Misino¹², D. Rizzi¹³, G. Colucci¹⁴

¹Medical Oncology U.S., National Cancer Research Center "Giovanni Paolo II", Bari, Italy
²Division of Medical Oncology, "S. G. Moscati" Hospital, Taranto, Italy
³Medical Oncology & Breast Unit, "San Pio" Hospital, Brindisi, Italy
⁴Division of Medical Oncology, "La Maddalena" Hospital, Palermo, Italy
⁵Thoracic-pulmonary Department, National Cancer Institute "G. Pascale" Hospital, Napoli, Italy
⁶Medical Oncology Unit, "Basilicata" Hospital, Potenza, Italy
⁷Division of Medical Oncology, "San Giovanni Rotondo" Hospital, FG, Italy
⁸Division of Medical Oncology, "Ferdinando Adornato" Hospital, Benevento, Italy
⁹Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM), Italy

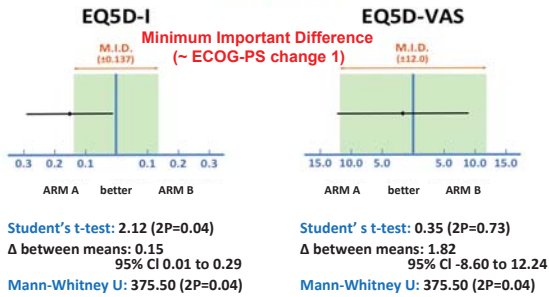
Presenter: Domenico Galetta, MD
National Cancer Research Centre "Giovanni Paolo II"
Medical Oncology Division
Bari (Italy)



QOLをプライマリエンドポイントに設定した試験

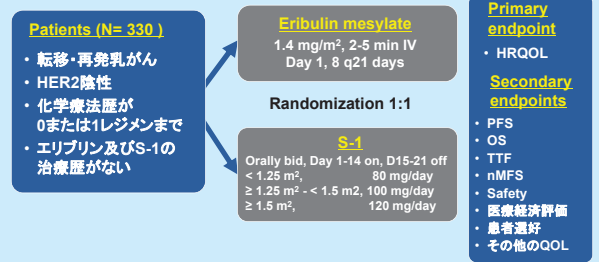
CO-PRIMARY ENDPOINTS

MEAN CHANGE FROM BASELINE (basal to 12 wks)



EQ5D-I = 0.15 (95%CI 0.01 to 0.29); P[Mann-Whitney]=0.04
EQ5D-VAS = 1.82 (95%CI -8.60 to 12.24); P[Mann-Whitney]=0.73

日本でも...RESQ試験: Study Design



- 割付因子: 施設, 年齢, 一次/二次治療, ホルモン受容体, DFI
- 中間評価を実施
 - 1回目のタイミングは50イベント発生時。2回目は登録後1年目、QOL評価と同時期

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)
 - *乳癌学会2015から +α SELECT-BC
- QALY測定の例(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。

25

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) 吐くことができましたか。
- 11) やせましたか。

26

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)

27

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せんか。
- 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)



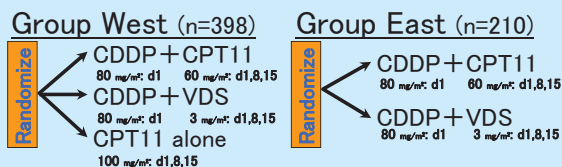
28

CPT11 trial (1995-1998)

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

By Morita

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

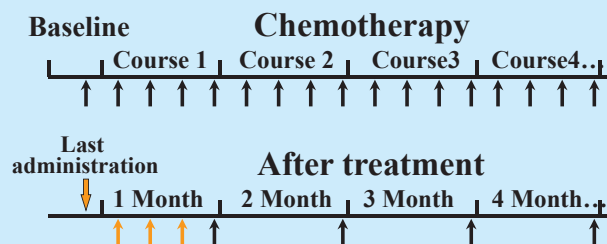


- Primary endpoint: Survival
- Secondary endpoints: Tumor response, Time to PD, Duration of response, Toxicities, QOL, Cost-effectiveness

29

Data Collection

By Morita



30

Patient response of each item

By Morita

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

Response rate of each institute

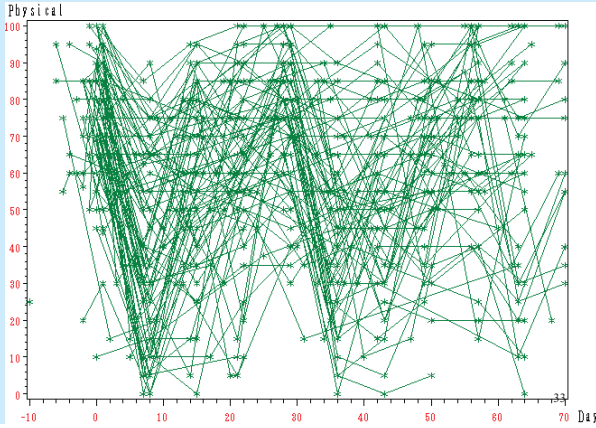
By Morita

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

Score of physical domain

By Morita



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

34

Sensitivity of instrument

35

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

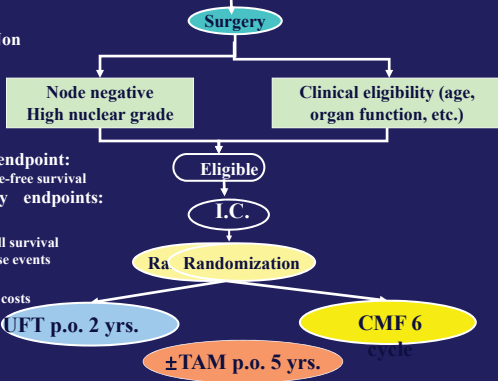
36

N-SAS-BC-01

Breast cancer (I - IIIA)

By Shimozuma

• Design: Non inferiority



• Primary endpoint:
- Disease-free survival

• Secondary endpoints:

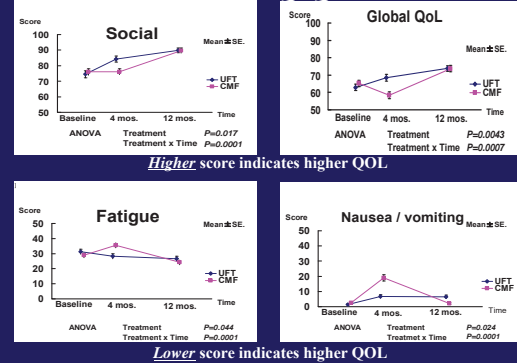
- Overall survival
- Adverse events
- **QOL**
- Direct costs

37

By Shimozuma

Impact of UFT and CMF on QOL

- EORTC QOL -

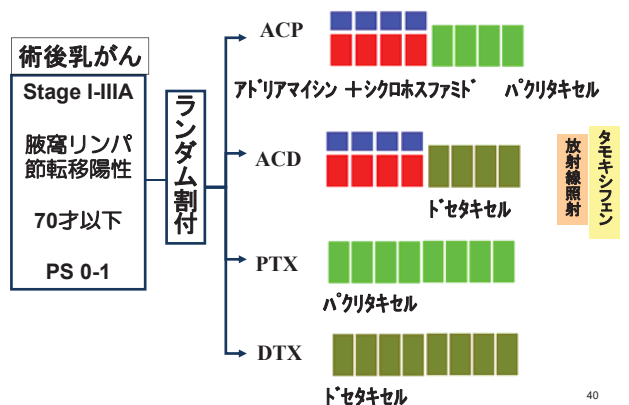


Higher score indicates higher QOL

Lower score indicates higher QOL

38

N-SAS 02 治療スキーマ



40

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 智規
(横浜市立大学大学院医学部臨床統計学・疫学)

12:05-	CSP-HOR の概要	下妻 晃二郎 (立命館大学生命科学研究科生命医科学専攻)
12:15-	CSP-HOR の新しい取り組み - 脱毛と QOL -	矢形 寛 (聖路加国際病院乳癌外科)
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癌科)
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研究センター)

39

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

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 of 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 (ADLs) that were affected.

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 (PNQ-sensory)	A(0)	489	38	0	0	0	492	5	1	0	0
	B(1)	432	252	4	0	0	701	37	2	0	0
	C(2)	113	171	5	0	0	231	17	3	0	0
	D(3)	44	66	11	3	1	62	10	5	1	0
	E(4)	9	1	0	0	0	9	0	0	0	0

Kappa=0.16 (Sensory) Kappa=0.02 (Motor)

• 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

Improving Drug Safety: From Toxicity Assessment to Post-marketing Surveillance

Education Session Chair(s): David Cella, PhD 医師・患者の評価の違い

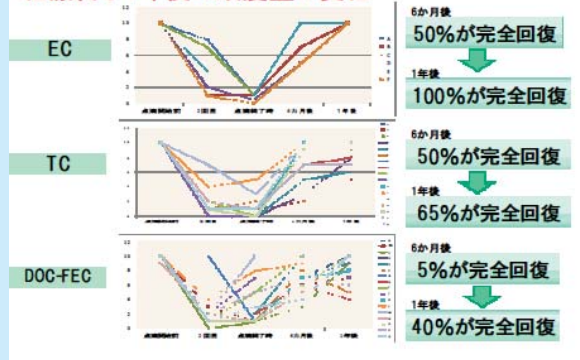


化学療法を受けた患者の苦痛

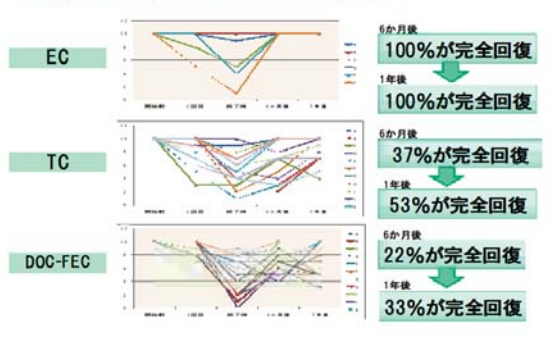
順位	1983年 ¹⁾	1993年 ²⁾
1.	嘔吐	脱毛
2.	悪心	悪心
3.	脱毛	全身倦怠感
4.	治療への不安	治療への不安
5.	治療時間の長さ	うつ状態
6.	注射の不快感	家族への影響
7.	呼吸促進	不安感
8.	全身倦怠感	家事・仕事への影響
9.	睡眠障害	嘔吐
10.	家族への影響	多尿

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

治療終了1年後の頭髪量の変化



治療終了1年後のまつげの量の変化



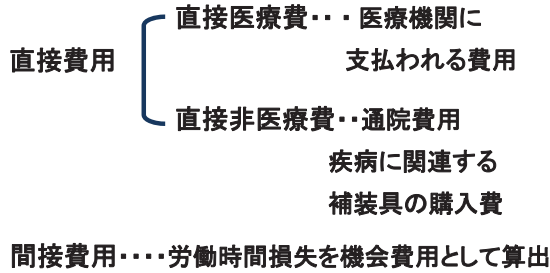
費用調査

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

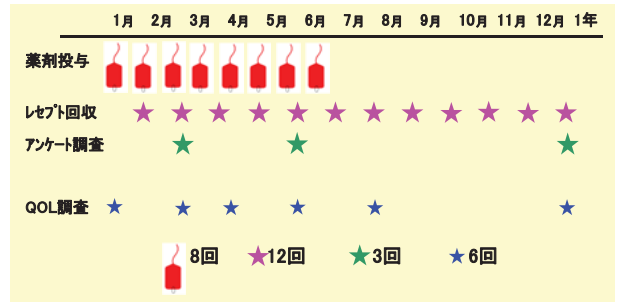
Fukuda T, Mouri M, Hirose N, Ohsumi S, Mukai H, Morita S, Imai H, Watanabe T, Shimozuma K, Ohashi Y.
 Methods of cost data collection for pharmaco-economic study along with a clinical trial.
 ISPOR 2nd Asia-Pacific Conference, March 2006

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回学術総会, 2006年7月

コストの分類



データソースの調査ポイント



直接非医療費 質問票

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) ~ (□□駅)	バス	200 円
(□□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

間接費用 質問票

Q5-1. 【Q6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？

1. 休んだ日はなかった
 2. 休んだ日があった → 何 () 日

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日は何日ですか？

1. 減らした日はなかった → Q6へお進みください。
 2. 減らした日があった (何 () 日) → 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、それら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休んだり、転職したりしたことがありますか？

1. ある 2. ない

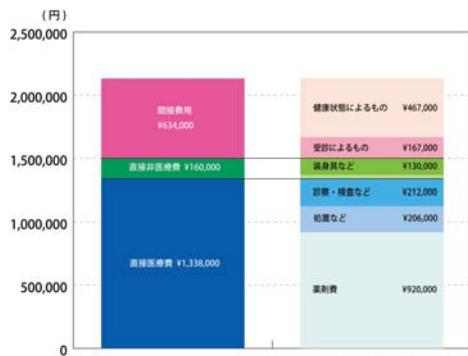
Q7. あなたの現在の就業状況は？最も当てはまるものを1つに○をつけてください。

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

Q8. もしもなおれば、仕事から得られる給与を減らしていただけますか？

専業主婦の場合 : 1ヶ月の給与 () 円
 パート職の場合 : 1日あたり平均 () 円

1年間の費用



EQ-5Dを用いた効用値調査

Shimozuma K, Shirowa 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

Shirowa 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.

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)

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

EQ5D (EuroQol 5 Dimension) 5件法質問票

換算係数は作成中

日本版換算ウェイト (N3モデル)

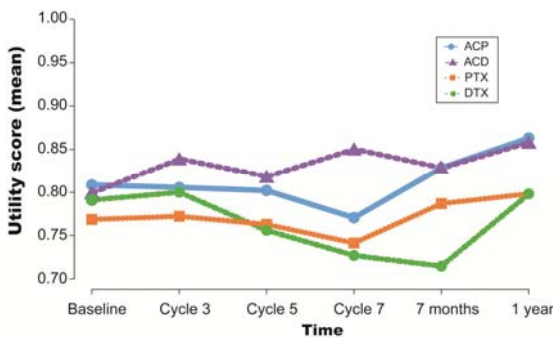
- 【質問 1】 歩道の程度についてお答えします
1. 歩道がない
 2. 歩道があるが、少し問題がある
 3. 歩道があるが、中程度の問題がある
 4. 歩道があるが、かなりの問題がある
 5. 歩道がない
- 【質問 2】 身の回りの世話についてお答えします
1. 自分で身の回りの世話をするのに、問題はない
 2. 自分で身の回りの世話をするのに、少し問題がある
 3. 自分で身の回りの世話をするのに、中程度の問題がある
 4. 自分で身の回りの世話をするのに、かなりの問題がある
 5. 自分で身の回りの世話をするのに、問題はない
- 【質問 3】 足元の活動 (歩行、作業、娯楽、買い物、移動) についてお答えします
1. 足元の活動を行うのに、問題はない
 2. 足元の活動を行うのに、少し問題がある
 3. 足元の活動を行うのに、中程度の問題がある
 4. 足元の活動を行うのに、かなりの問題がある
 5. 足元の活動を行うことができない

- 【質問 4】 痛み/不快感についてお答えします
1. 痛みや不快感はない
 2. 少し痛みや不快感がある
 3. 中程度の痛みや不快感がある
 4. かなりの痛みや不快感がある
 5. 極度の痛みや不快感がある
- 【質問 5】 不安/ふさぎ込みについてお答えします
1. 不安で、ふさぎ込みではない
 2. 少し不安、あるいはふさぎ込んでいる
 3. 中程度の不安、あるいはふさぎ込んでいる
 4. かなりの不安、あるいはふさぎ込んでいる
 5. 極度の不安、あるいはふさぎ込んでいる

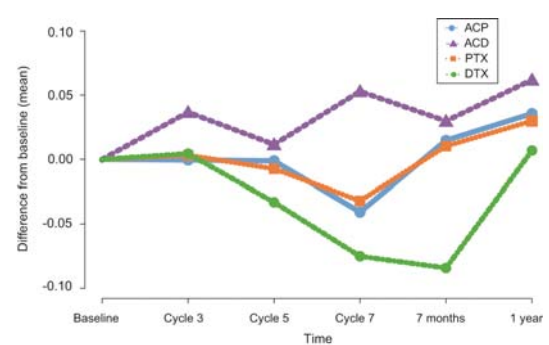
定数	0.148	痛み/不快感	2	0.083	
移動の程度	2	0.078	3	0.189	
	3	0.418	不安/ふさぎ込み	2	0.062
身の回りの世話	2	0.053	3	0.108	
	3	0.101	レベル 3	0.014	
ふだんの活動	2	0.040			
	3	0.128			

Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, Nishimura S, Sakai I, Fukuda T, Hamashima C, Hisashige A, Tamura M. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. Health Economics 2002; 11: 341-353

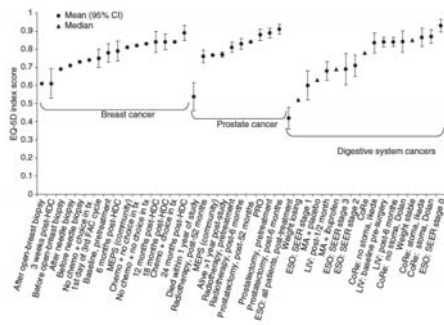
EQ5Dによる効用値の推移



EQ5Dによる効用値のベースラインからの変化



Comparison with previous study



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

日本人ではどうなのか? 2014-2015年度の厚生省調査

Results of the linear mixed model analysis

Effect	F-value	P-value
BASELINE	45.75	<.0001 *
GROUP	6.67	0.0002 *
TIME	8.40	<.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	<.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	<.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.

Oncology

Clinical Study

Oncology 2012;82:131-138
DOI: 10.1199/000336480

Received October 18, 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^a, Yasuo Ohashi^c, Ayano Takeuchi^d, 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, ^dFache Clinic, Saitama, ^eDepartment of Surgery, Kitano University School of Medicine, Sagamihara, ^fDepartment of Breast Oncology, NHO Kyushu Cancer Center, Fukuoka, and ^gHamamatsu Oncology Center, Hamamatsu, Japan

CSP-HOR 2012年会 大住

Comprehensive Support Project

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

Comprehensive Support Project 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 両手をはれている。
(手の浮腫)
- TAX3 両足をはれている。
(足の浮腫)

65

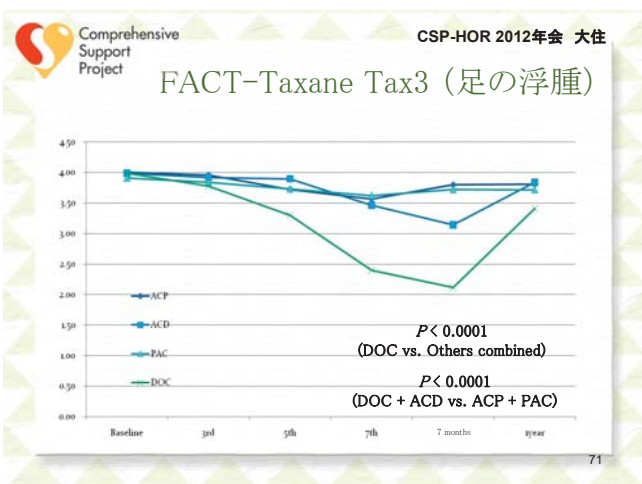
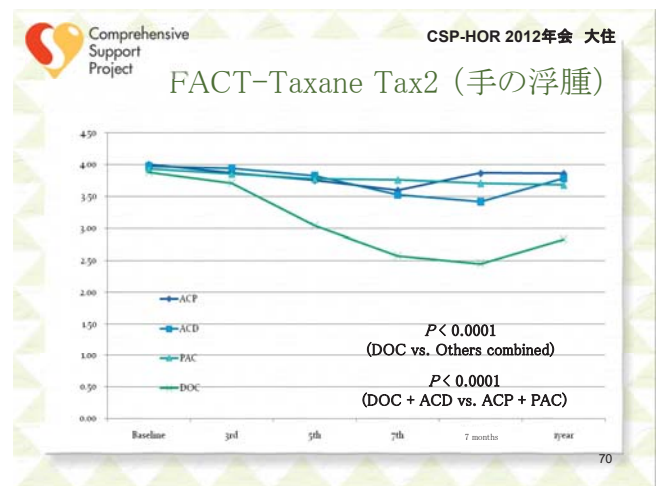
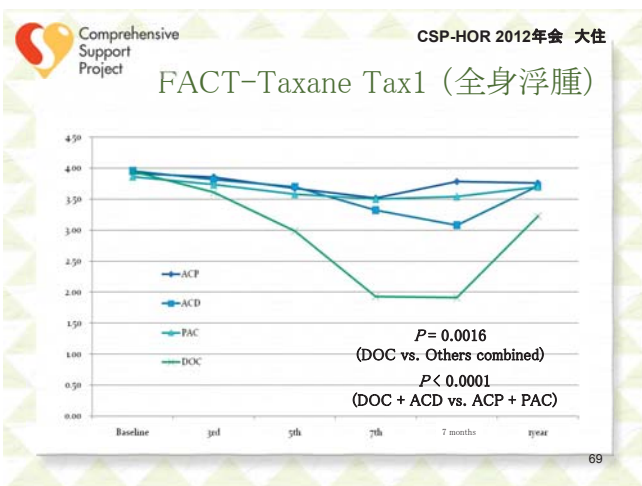
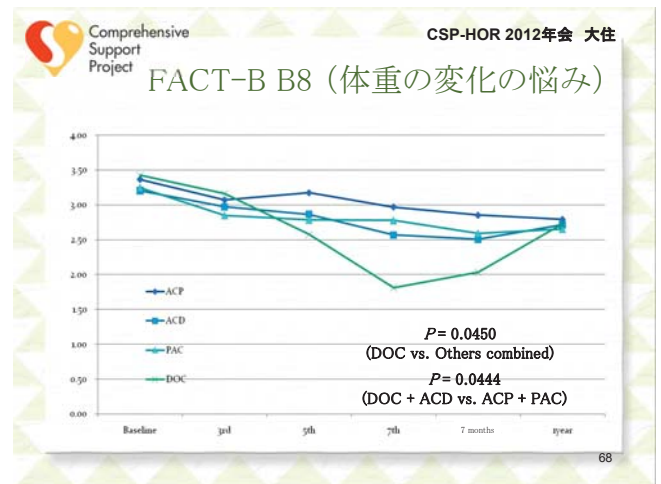
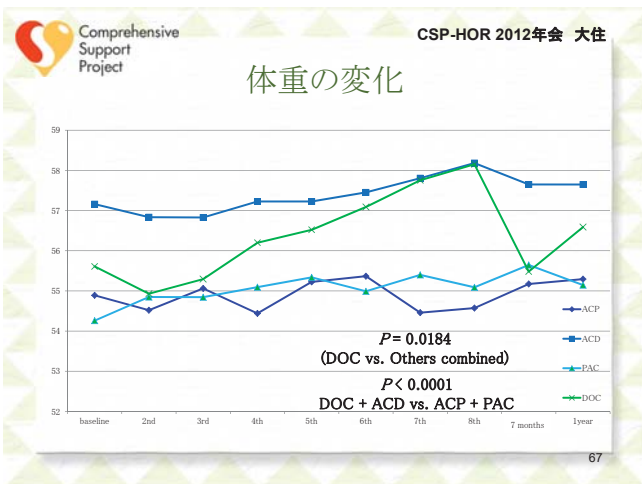
Comprehensive Support Project CSP-HOR 2012年会 大住

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)

66



Comprehensive Support Project CSP-HOR 2012年会 大住

結語

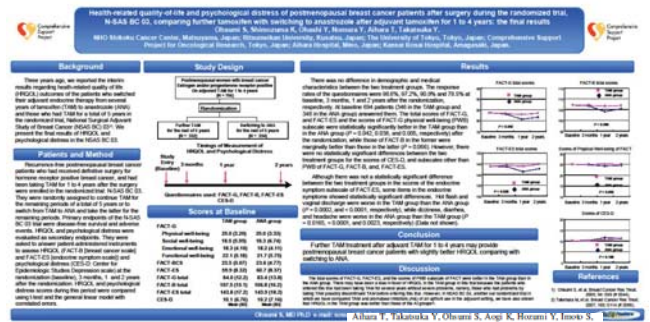
- ランダム化比較試験で、ドセタキセル8サイクルの群が他の群に比して、客観的にも主観的にも浮腫が強く起こっていることが示された (ドセタキセル4サイクルでは浮腫はあまり問題とはならない)
- 体重の変化でみると、ドセタキセルによる浮腫は最終投与から1~2カ月で回復すると思われる
- 主観的な浮腫の悩みの解消は、実際の体重の回復より少し遅れている

72

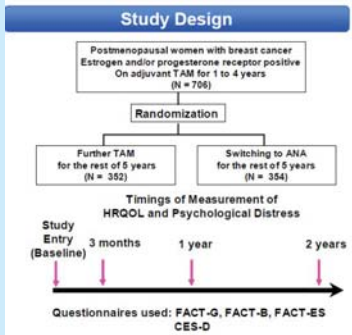
考察

- 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

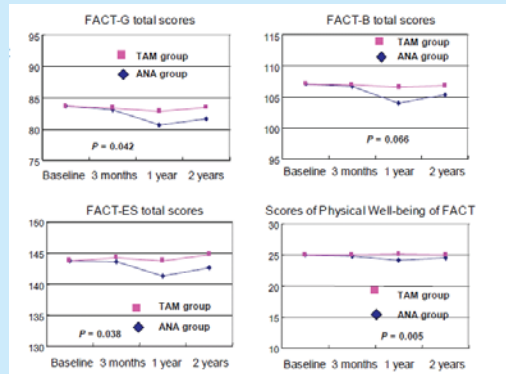
SABCS2008 : NSAS-BC03 QOLはTamo群が優れる 記者会見、ニュースにとりあげられる



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.

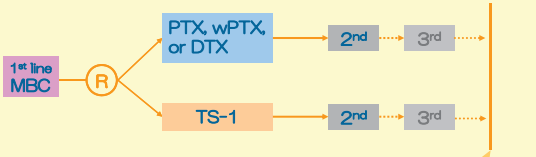


Quality-of-Life Outcomes With Endocrine Therapy

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 (HRQL) and psychological distress in patients who participated in the NSAS-BC03 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 anastrozole 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.

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

OSを評価

【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

SELECT BC試験における HRQOLと医療経済評価 (SELECT-BC: selection of effective chemotherapy for breast cancer)

遠山竜也、渡辺隆紀、下妻晃二郎、白岩 健、福田 敬、毛利光子、上村夕香理、川原拓也、萩原康博、大橋靖雄、向井博文

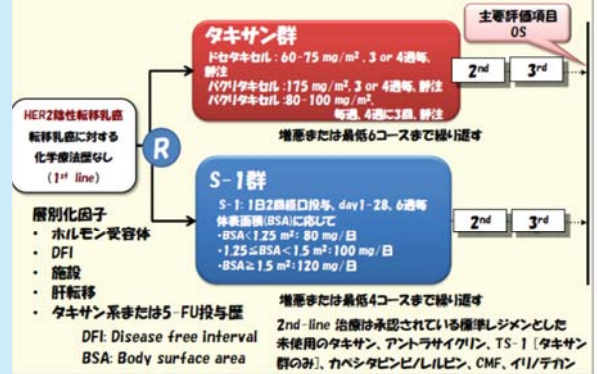
この臨床試験は公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンターが、大腸薬品工業株式会社から契約に基づき資金提供を受け実施したものである。

背景(1)

- ▶ 転移・再発乳癌の治療目標は、生存期間の延長および QOL の改善である。
- ▶ 2013年までの乳癌診療ガイドラインでは、1次化学療法としてアンストラサイクリンまたはタキサンを含む治療が強く推奨されたが、副作用やQOLを考慮しての推奨ではない。
- ▶ タキサンでは、末梢神経障害・脱毛などの副作用が臨床問題となっている。
- ▶ 転移・再発乳癌において、S-1などの経口抗がん剤が日常診療では使用されているものの、S-1とタキサンを比較した第III相試験はないため、本試験(SELECT BC)が計画された。
- ▶ 本試験の結果、再発1次化学療法として、全生存期間におけるS-1のタキサンに対する非劣性が証明された。

4

背景(2):試験デザイン



結果のまとめ

S-1群は、転移・再発乳癌に対する一次化学療法として、全生存期間でタキサン群に劣らないだけでなく、健康関連QOLおよび医療経済でもタキサン群に優り、有用な治療選択肢であることが示された。

33

さらに...

- 長期のQOL (EQ5D) と time-to-deterioration 解析
Shiroiwa et al. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial, Quality of Life Research, First Online 12 August 2016; DOI: 10.1007/s11136-016-1388-1
- QLQ-C30 と PNQ (神経毒性) の time-to-deterioration (あるいは改善までの時間) 解析
Quality of Life Research に投稿
- QOL (EQ5D, QLQ-C30) に対する副作用の影響
Hagiwara et al. ISPOR (Vienna, 2016) で採択
- QALY による医療経済評価
Shiroiwa et al. ISPOR (Vienna, 2016) で採択



84

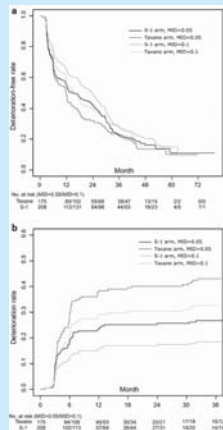


Fig. 3 Time to deterioration analysis.

a Deterioration-free rate during overall survival.
b Deterioration rate before progression

Deterioration rates during progression-free survival were compared by treating progression as a competing risk. Figure b shows CIF of both arms. In this analysis, hazard ratios for the S-1 arm were significantly lower than 1, i.e., 0.580 (MID = 0.05, 95% CI [0.410–0.820], $P = 0.002$) and 0.536 (MID = 0.1, 95% CI [0.357–0.804], $P = 0.003$).

Shiroiwa et al. Quality of Life Research, First Online 12 August 2016; DOI: 10.1007/s11136-016-1388-1

85

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

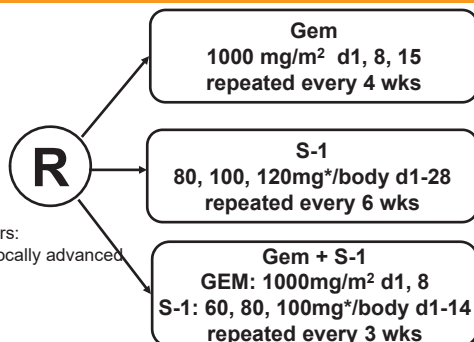


結果自体の論文はJCOに (JCOでもっとも引用された論文の一つ)

QOL解析論文は投稿直前

86

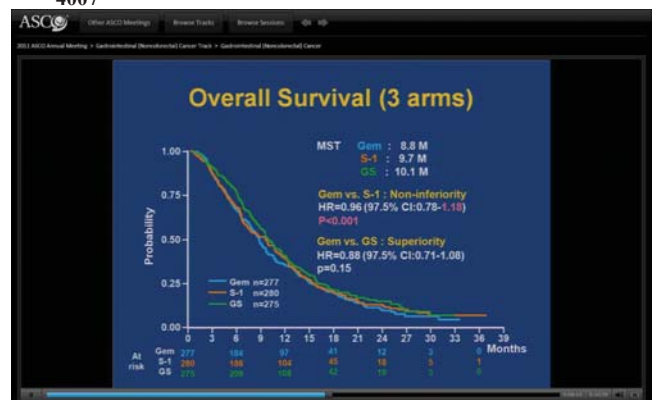
GEST study design



Stratification factors:
• Metastatic vs. Locally advanced
• Institution

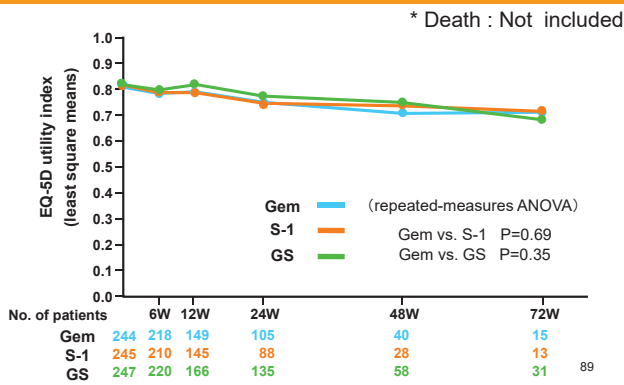
*According to body surface area, $BSA < 1.25 m^2$, $1.25 < BSA < 1.5$, $BSA \geq 1.5$

4007

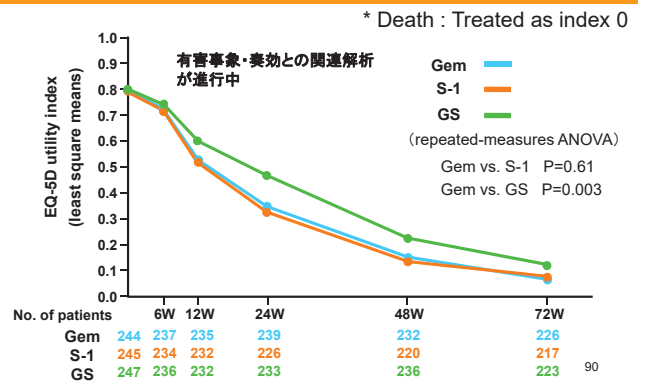


88

EQ-5D utility index



EQ-5D utility index



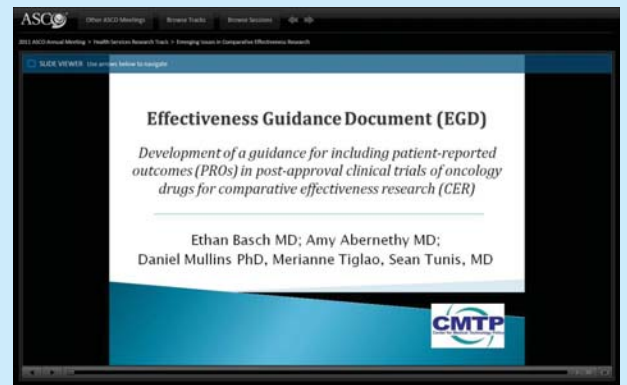
Patient-centered Outcome Research Institute (PCORI)

- 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

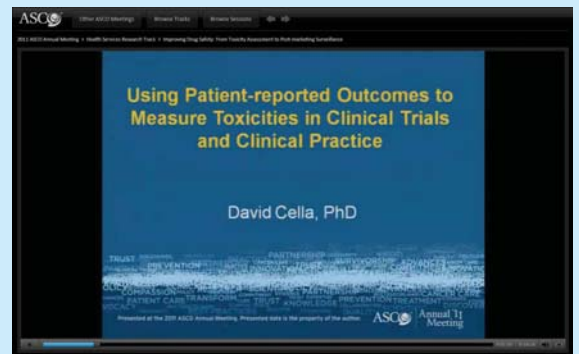
6000 Comparative Effectiveness ResearchにおけるPROガイダンス案



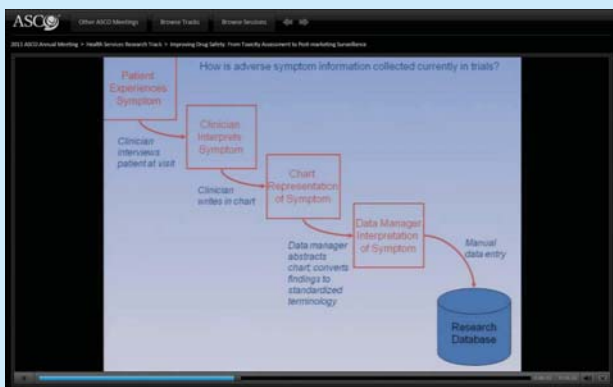
Comparative Effectiveness Researchにおける Patient Reported Outcomeの測定 ASCO2011 #6000のガイドライン案 (Bash et al. JCO 2012; 30:4249-55)

- 前向き成人対象のがん研究ではPROを測定せよ
 - 重要な症状と、対象・治療介入・治療セッティング・研究目的等にとって意味のある症状を評価せよ
 - 健康関連QOL評価を含めよ
 - 経済評価(cost-utility)を可能とする指標を含めよ
 - 妥当性、信頼性、感度が保証された指標を用いよ、適切な想起期間を使え EORTC-QLQC30, FACT, MDASI, PRO-CTCAE, PROMIS
 - 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
 - 必要時間はできるだけ短く(前値で20分、その後は10-15分)
 - 研究目的に応じてできるだけ頻回に、ただし患者負担が大きすぎないように
 - 欠損防止のため、スタッフと患者教育、アドヒアランス確認のためのモニタリングシステムなどを考えよ
 -
- 93

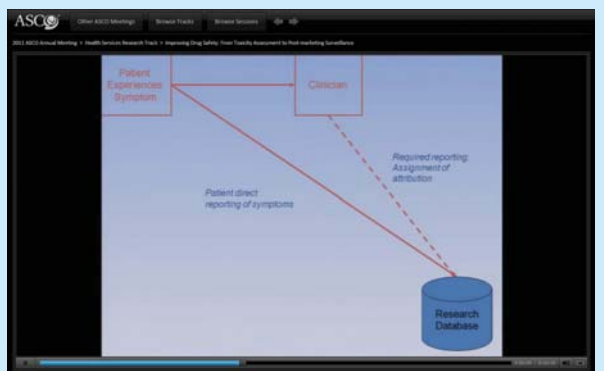
Improving Drug Safety: From Toxicity Assessment to Post-marketing Surveillance Education Session Chair(s): David Cella, PhD FACTの開発者



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



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



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)

97



98

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.)

99

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

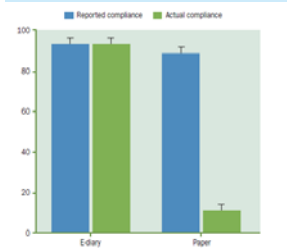
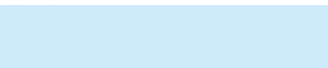


Figure 2. Subject compliance with paper and electronic subject experience diaries. Note that reported compliance is equivalent to actual compliance for the electronic diary subjects because the electronic diaries used in this study allowed pain entries only within the 30-minute window as required by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

100

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



2014HOR年會から ePRO

第8回 CSP-HOR年會 2014年6月21日
東京大学伊藤国際学術研究センター

ePROを利用した 医師主導大規模臨床試験の経験

東京大学医学部付属病院
臨床研究支援センター 中央管理ユニット
藤田 烈



101

2014HOR年會から ePRO

試験概要

- 試験デザイン
 - 多施設共同並行群間中央判定ランダム化比較試験
- 対象
 - 変形性膝関節症と診断された40歳以上～80歳以下の患者
- 試験薬品
 - ヒアルロン酸関節注射製剤3剤およびNSAIDs外用剤
- 目標症例数
 - 150症例×4群 合計600症例 参加施設数: 50
- 評価項目
 - 患者のQOL (WOMAC pain score, EQ5D, VAS)
 - 膝関節X線所見の変化(膝Xp定量子測ソフトKOACADで中央判定)



102

2014HOR年會から ePRO

被験者年齢と性別の分布



103

2014HOR年會から ePRO

Viedoc Me 入力画面 login



104

結果①

・2012年10月から2014年2月までの期間に330名の症例が登録され、延べ2,493件のePROデータが入力された。

- WOMAC pain score 1,042件
- EQ5D 419件
- VAS 1,032件

・参加施設から事務局への質問、問い合わせは、電話とメールを合わせて279件であった。



結果②

・ePROに関連する問い合わせは5件あり、いずれも担当CRCがEDC上の操作を誤り、ePRO帳票発行に支障をきたしたため修正したいという内容であった。

・ePROに関連する被験者側の入力トラブルに関する報告は一切なく、データの欠損も確認されていない。



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も認知されている
- 意味のある場面の選択、妥当性・信頼性の高い調査票(方法)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による経済評価が世界のスタンダード。日本でもHTAでの試行が始まったものの、まだまだ経験不足・人材不足・評価組織も未整備
- まずは日本人に対する基礎データが必要
- 日本の保険償還制度にどう組み込まれるかは未定
- 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とそのことの意義の評価はこれからの課題

BACKUP

QALYによる医療経済評価 Quality-Adjusted-Life-Year(s)

- 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、...

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年會 @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

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

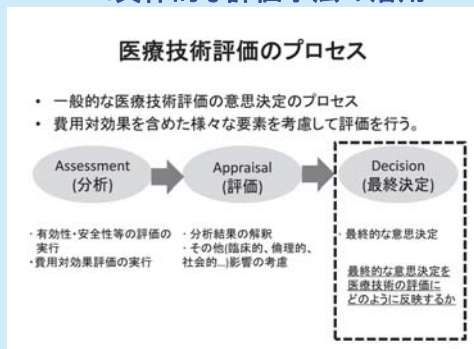
As of Feb. 2013

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

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)



HTA:具体的な評価手法の活用



第9回 中 医協・費用対効果評価専門部会資料 113

HTA機関の形態

(1) 意志決定プロセスに直接関与している機関

(a) 独立した公的(国立等)研究機関	NICE(イギリス)、CADTH(カナダ)、NICE(アイルランド)、HAS(フランス)、IQWiG(ドイツ)ただし医療経済評価はまだ活用事例なしなど
(b) 政府の部局あるいは外局、独立行政法人など	TLV(スウェーデン)、PPB(フィンランド)、PBAC(オーストラリア)、PHARMAC(NZ)など
(c) 保険者・審査機関	CVZ(オランダ)、INAMI(ベルギー)、HVB(オーストリア)、HIRA(韓国)など
(d) 医薬品の審査機関	NOMA(ノルウェー)、SUKL(チェコ)、INFARMED(ポルトガル)、CDE(台湾)

(2) 意志決定には直接関与しないが、医療技術評価を行う機関

SBU(スウェーデン)、NOKC(ノルウェー)、KCE(ベルギー)、AUnETS(スペイン)、NECA(韓国)など

第15回 中 医協・費用対効果評価専門部会資料

健康アウトカム(成果、結果、エンドポイント)

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

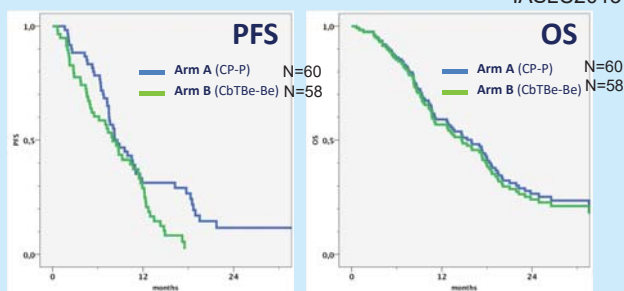
Harm

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(アウトカム上の)効果の
 医療経済評価が求められている

115

Secondary Endpoints: PFS and OS



Median:
 Arm A 8.2 months (95%CI 6.3 – 10.1)
 Arm B 8.0 months (95%CI 6.2 – 9.7)

Median:
 Arm A 15.3 months (95%CI 10.7 – 19.9)
 Arm B 14.7 months (95%CI 9.9 – 19.4)

Hazard Ratio (Cox model)
 0.62
 (95% CI 0.41 – 0.95)

Hazard Ratio (Cox model) 0.93
 (95% CI 0.49 – 1.37)

116

プラズマクラスター臨床試験

2014HOR年会から ePRO

試験概要

- 試験デザイン
 - 多施設二重盲検ランダム化環境介入クロスオーバー比較試験
- 対象: 5施設 130症例
 - 喘息の診断が確定し、外来通院治療を受けている6歳以上19歳未満の患児
- 介入
 - 被験者の居宅に試験機器(実機とプラセボ器)を設置して疾病への影響を評価
- 評価項目
 - 観察期間中の被験者のFeNO値の変化
 - 観察期間中の被験者の喘息症状と呼吸機能(ePRO)
 - 被験者自宅居室内のダニ抗原量、抗原活性の変化

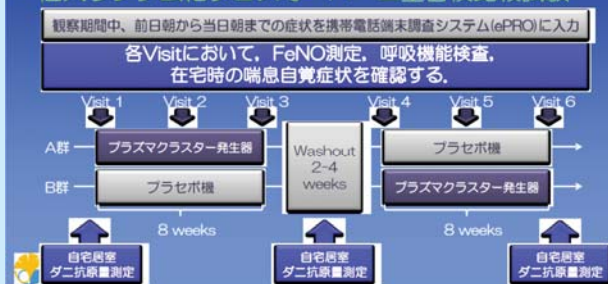


117

2014HOR年会から ePRO

研究デザイン

個人ランダム化クロスオーバー二重盲検比較試験



118

2014HOR年会から ePRO

自覚症状調査: 携帯電話端末調査システム

- 毎朝定時に、システムから被験者または両親の携帯電話にメッセージを送信する。
 - メール本文内のリンクから質問回答ページへ移動して、下記の質問項目に回答してもらう。
- 体温
 - 通学の有無
 - 発作の有無と程度
 - 夜間睡眠障害の有無
 - せき、鼻症状、眼症状の有無
 - β2刺激薬使用回数
 - ピークフロー値
 - 日常生活上の特記事項



119

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

120

AE and QOL

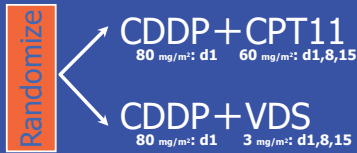
Quality of Life Evaluation During Chemotherapy of Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Comparison between CPT-11 plus CDDP and VDS plus CDDP in Randomized Trial.

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. 122

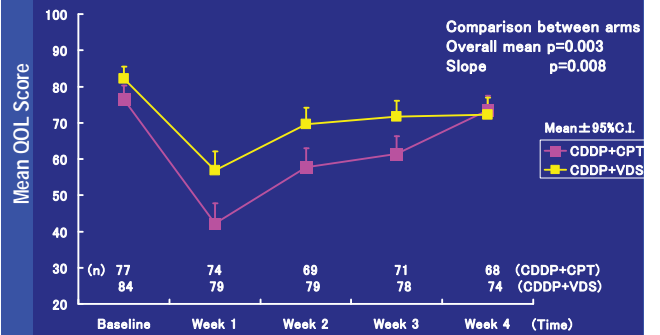
Subjects

- 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

Physical Domain



Nonhematological Toxicity

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

Physical Domain & Toxicity

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

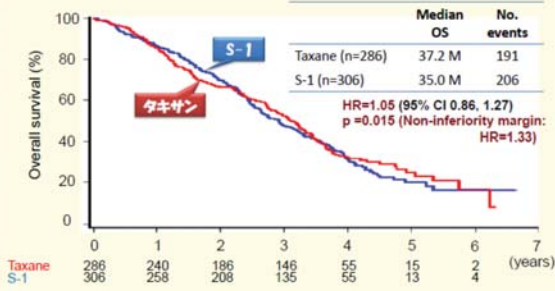
* Estimate of coefficient with adjustment for age, sex, stage, baseline PS, and time (weeks 1 to 4).

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

	Taxane (n=286)	S-1 (n=306)	P
年齢中央値 (範囲)	58.5 (21-75)	59.0 (29-75)	0.62
ホルモン受容体状態 (%)			0.50
ER 陽性/陰性	212 (74.1)	223 (72.9)	
ER 陽性/不明	71 (24.8)	76 (24.8)	
HER2 status, n (%)			0.95
陽性	264 (92.3)	282 (92.2)	
不明	22 (7.7)	24 (7.8)	
Disease free interval, n (%)			0.75
≤2年	87 (30.4)	80 (26.2)	
2-5年	88 (30.8)	103 (33.7)	
>5年	86 (30.1)	94 (30.7)	
不明	0 (0)	2 (1)	
No surgery	45 (15.7)	47 (15.4)	
肝転移, n (%)			0.98
あり	95 (33.5)	103 (33.7)	
なし	190 (66.4)	203 (66.3)	
術前・術後補助療法			
経口5-FU治療, n (%)			0.42
あり	39 (13.6)	35 (11.4)	
なし	247 (86.4)	271 (88.6)	
タキサン系治療, n (%)			0.62
あり	89 (31.1)	80 (26.1)	
なし	206 (72.0)	226 (73.9)	
ホルモン療法治療, n (%)			0.30
あり	170 (59.4)	169 (55.2)	
なし	116 (40.6)	137 (44.8)	

背景(4):全生存期間(OS) (This data was presented at ASCO2014)



OSにおいてS-1のタキサンにおける非劣性が証明された

背景(5):有害事象 (This data was presented at ASCO2014)

Events	Taxane: n, (%)		S-1: n, (%)	
	Any	Grade≥3	Any	Grade≥3
No. of patients	n = 290		n = 307	
Fatigue	153 (52.8)	12 (4.1)	125 (40.7)	10 (3.3)
Alopecia	220 (75.9)	-	15 (4.9)	-
Edema	111 (38.3)	12 (4.1)	26 (8.5)	1 (0.3)
Sensory neuropathy	143 (49.3)	9 (3.1)	29 (9.4)	1 (0.3)
Arthralgia	62 (21.4)	0 (0.0)	22 (7.2)	1 (0.3)
Myalgia	64 (22.1)	1 (0.3)	33 (10.7)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	10 (3.4)	10 (3.4)	6 (2.0)	6 (2.0)
Diarrhea	57 (19.7)	4 (1.4)	103 (33.6)	8 (2.6)
Nausea	66 (22.8)	3 (1.0)	100 (32.6)	4 (1.3)

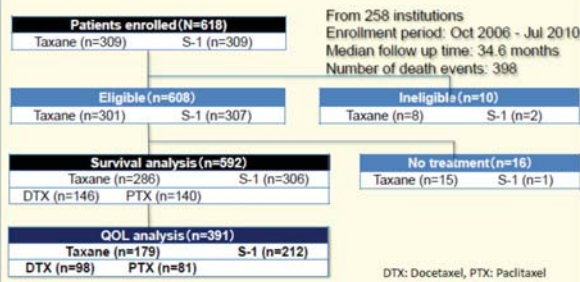
試験の目的・評価項目(1)

- 主要評価項目
 - 全生存期間 (Overall survival: OS)
- 副次的評価項目
 - 治療成功期間 (Time to treatment failure: TTF)
 - 無増悪生存期間 (Progression-free survival: PFS)
 - 有害事象
 - 健康関連QOL (HRQOL)
 - 費用対効果 (医療経済効果)

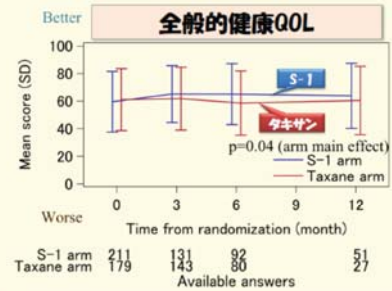
試験の目的・評価項目(2)

- ▶ 健康関連QOLは EORTC QLQ-C30, EQ-5D を用いた。
- ▶ 化学療法による末梢神経障害(CIPN)は PNQ (Patient Neurotoxicity Questionnaire: 患者用末梢神経障害質問票)を用いて評価した。
- ▶ 質問票の評価は、治療前、治療開始後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月に行った。また、EQ-5Dの評価は可能な限り6ヶ月毎に行った。

CONSORT diagram



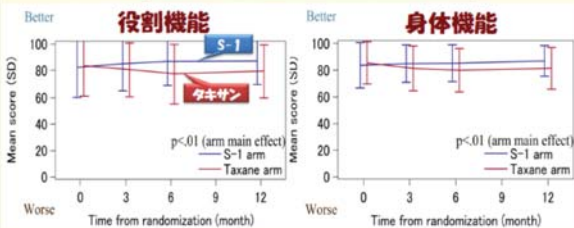
EORTC QLQ-C30による健康関連QOL評価 (On treatment analysis)



S-1群がタキサン群と比べて有意に良好であった

EORTC QLQ-C30による健康関連QOL評価 (On treatment analysis)

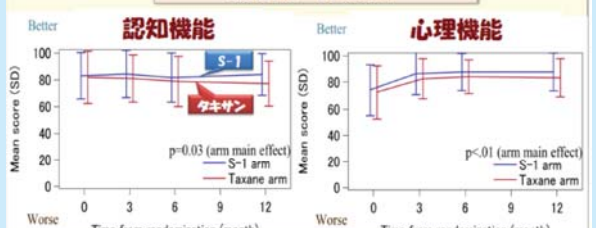
機能ドメインスコア



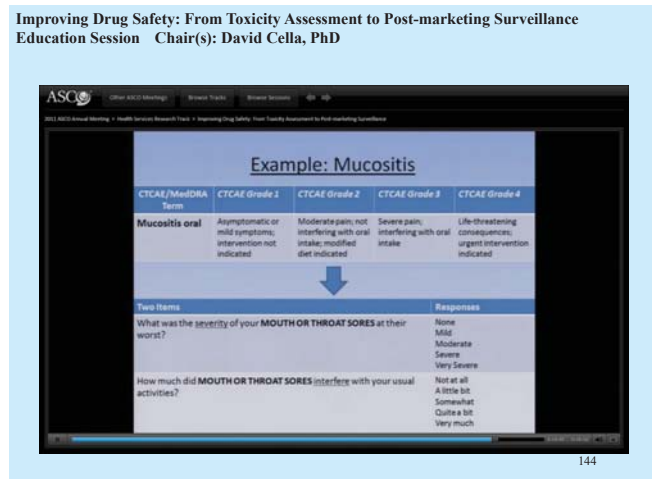
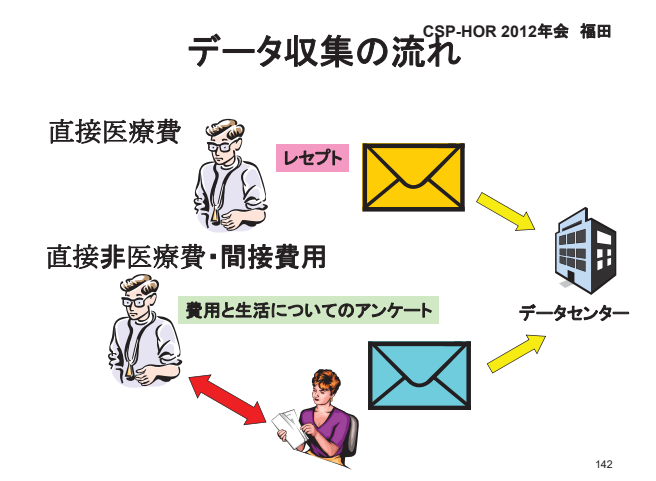
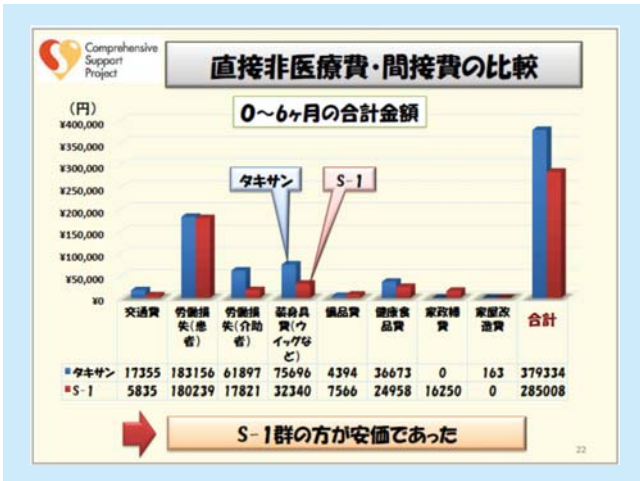
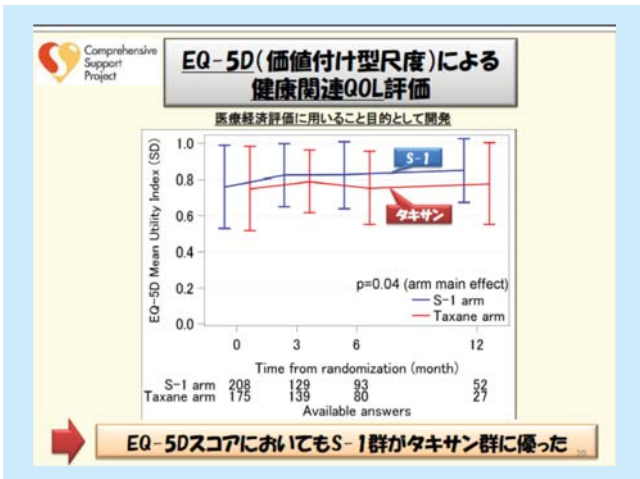
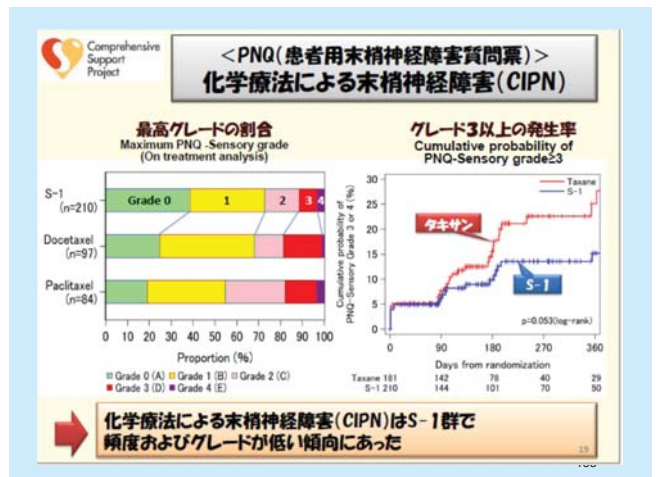
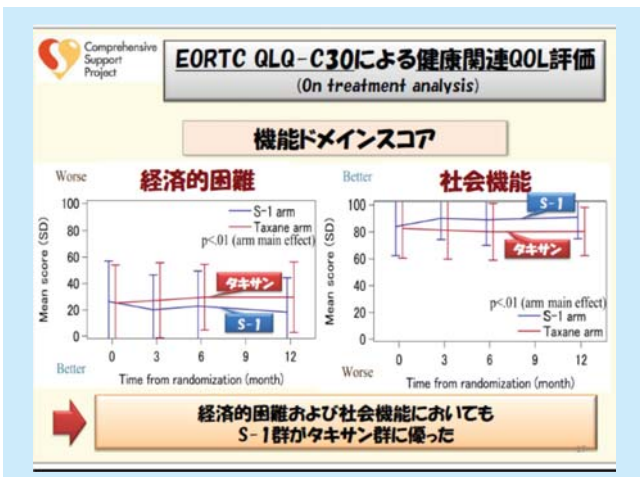
役割および身体機能においてもS-1群がタキサン群に優った

EORTC QLQ-C30による健康関連QOL評価 (On treatment analysis)

機能ドメインスコア



認知および心理機能においてもS-1群がタキサン群に優った



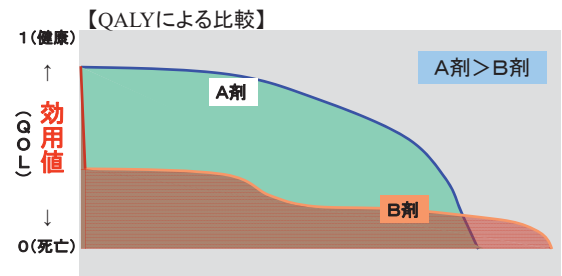
Primary objectives of the QOL analysis

To assess differences between the treatment groups

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

145

生存年数と QALY (Quality Adjusted Life Years)



146