

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 30

タイトル：PRO/QOL 研究

適用範囲：

研究グループ、PRO/QOL 研究事務局、プロトコル審査委員会、データセンター/運営事務局

PRO/QOL 研究 PRO/QOL Research

1. 現状及び経緯

1.1. がん臨床研究における PRO/QOL 研究の現状

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

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

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

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

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

に開催された。このワークショップにおける議論（ICR 臨床研究入門 EORTC-JCOG PRO/QOL ワークショップ 2018 参照）の後に、今後、JCOG 試験において PRO/QOL 研究を推進する上で、旧 QOL ポリシーの改訂が必要と考えられ、JCOG PRO/QOL 研究小委員会が組織された（2019 年 3 月）。

2. 目的

本ポリシーの目的は、JCOG における PRO/QOL 研究の定義と、JCOG 試験において PRO/QOL をエンドポイントとして用いる場合の指針を示すことである。

3. 用語説明

本ポリシーで用いられている用語に関する説明を以下に示す。

- **PRO (Patient reported outcome : 患者報告型アウトカム)** : 臨床研究のアウトカムのうち、患者自身が病気や治療などに関する評価を行うもので、その患者の評価に医師などの他の者が別の解釈を加えないものを指す。
- **QOL (Quality of Life)** : QOL は、WHO の健康の定義にあるように、患者に限らず健康人も含めた、身体的・心理的・社会的観点など複数の要素を含んだ人の生活や生命の質全般を表す用語である。
- **HRQOL (Health-related Quality of Life : 健康関連 QOL)** : HRQOL は QOL の中でも、疾患によって影響を受けたり、医療行為によって改善が期待できたりする領域に評価範囲を限定したものである。このため、がんの臨床試験において測定される QOL は HRQOL であり、本ポリシーにおける QOL は HRQOL を指すこととする。

※ HRQOL は PRO の一部とする考えもあり、その定義については議論の余地がある。本ポリシーにおいては、PRO とはどのように測定するか (How you measure)、HRQOL とは実際に測定されるもの (What you measure)、という異なる視点から両者を区別する (表)。

表 本ポリシーにおける PRO と HRQOL の関係 (網掛け部分は本ポリシーの適用範囲)

	PRO	Non-PRO
HRQOL	患者自身が、複数のドメイン※を含む QOL 尺度を用いて評価・回答する場合 例：患者自身が EORTC QLQ-C30, FACT-G, EQ-5D などに回答する場合	患者自身ではなく、他の人間が複数のドメインを含む QOL 尺度を用いて評価・回答する場合 例：小児疾患において親が代理で回答する場合など
Non-HRQOL	患者自身が、症状や有害事象の評価を行う場合 例：PRO-CTCAE	医療者が患者の症状や有害事象を評価する場合 例：ECOG PS, CTCAE

※ドメインに関しては以下の用語説明を参照。

- **尺度特性 (psychometric properties)** : QOL を測定するために用いられる尺度 (質問票) が、その質を担保するために事前に評価され有している特性のこと。信頼性、妥当性、反応性、解釈可能性という大きく 4 つの特性に分類されている。
 - 信頼性：測定値に誤差を含まない程度
 - 妥当性：尺度が測りたいものを測れているかどうか
 - 反応性：経時的な変化を検出できる能力
 - 解釈可能性：評価の結果に質的な意味を付与できる程度

- **ドメイン (domain)**：活動性、身体性、精神性、社会性といった、QOL という概念を構成する要素のこと。代表的な QOL 調査票である EORTC QLQ-C30 や FACT-G は各ドメインを評価するために、対応する複数の質問項目で構成されている。
- **想起期間 (recall period)**：調査票に回答する際に、被験者が自身の QOL について思い出す (想起する) 期間のこと (例：この一週間におけるあなたの状態に最もよく当てはまる番号を一つだけ選び、○で囲んで下さい)
- **MID (Minimally Important Difference)**：QOL 評価において臨床的に意味があると思われる最小の差。
- **尺度 (scale)**：質問票、調査票や被験者日誌のような症状や機能を測定するためのツール。スケールと呼ばれることもある。
- **下位尺度 (subscale)**：がん患者の QOL を評価するための全般的尺度 (EORTC QLQ-C30 など) に加えて疾患・癌腫・症状・治療に特異的な尺度 (乳がん：EORTC QLQ-BR23、頭頸部癌：EORTC QLQ-H&N43 など) がある。全般的尺度に対して、特異的な尺度は下位尺度と呼ばれる。
- **翻訳妥当性 (Linguistic validity)**：代表的な QOL 調査票である EORTC QLQ-C30 や FACT-G などは英語版を日本語に翻訳したものを使用している。翻訳の目的はオリジナル版と「等しい」ものを適切なプロセスを経て再現することにある。翻訳における「同等性」で重要な要素は、概念的同等性、意味的同等性、実施的同等性、特性的同等性である。

4. 委員会の役割

JCOG 臨床試験において PRO/QOL 研究を行う場合の委員会の役割は以下のとおりである。

- PRO/QOL 研究を行うことが計画されている JCOG 試験において、適切な調査票、調査間隔、データ収集方法、エンドポイントの設定、統計学的解析方法などを助言する。
- PRO/QOL 研究を行うことが計画されているプロトコル審査を行う。
- PRO/QOL 研究が行われた JCOG 試験の解析結果やその報告について助言する。
- 必要に応じて PRO/QOL 研究ポリシー改訂を行う (8 章)。

5. PRO/QOL 研究の定義

本ポリシーにおける PRO/QOL 研究とは以下に示すような、妥当性の担保された PRO/QOL 調査票によって測定・評価された結果を、科学的な手法を用いて検討した研究を指す。これに該当しない場合、JCOG ではそれを PRO/QOL 研究とは呼称せず、本ポリシーの適用範囲外とする。

5.1. 用いる調査票

患者自身が記入もしくは入力する調査票を用いる。一般的な PRO/QOL 評価、疾患や治療法に特異的な評価いずれにおいても、がん領域では多くの PRO/QOL 調査票が使用されてきたが、使用する調査票には COSMIN チェックリスト⁵にある信頼性、妥当性、反応性といった尺度特性が検証されていなければならない。さらに原版が英語で作成された調査票の日本語版を使用する際には、翻訳の過程において尺度の同等性が確認されているものを使用する。

翻訳プロセスの参考資料として EORTC 翻訳マニュアル⁶が参照可能である。

5.2. 調査票の回収方法

調査票の回収は、施設の担当医の目には触れないように個々の PRO/QOL 研究において設定されたデータセンター (JCOG データセンター、各試験の PRO/QOL 研究事務局など) に回収される方法を用いる。

紙ベースの調査票（paper and pencil type）でも、電子的収集ツール（ePRO：electronic patient-reported outcome）を用いる場合でも、担当医および CRC（Clinical Research Coordinator）など適切なスタッフが患者に調査票への記入や入力方法の説明を行う。また、担当医以外の適切なスタッフが記入および入力を補助することは許容される。

6. PRO/QOL 研究の取り扱い

6.1. PRO/QOL 研究を行う試験とデザイン

PRO/QOL をエンドポイントに採用する臨床試験を計画する場合には、その科学性を担保するために、他の臨床試験と同様にエンドポイントに設定した根拠と、それに基づく仮説を事前に設定すべきである。

PRO/QOL をエンドポイントに用いる臨床試験のデザインは、検討する治療法の有効性も有害事象も患者の PRO/QOL 評価に影響するため、盲検化されたランダム化比較試験が最も適切である。一方で盲検化が治療の性質から事実上困難な場合も多く、さらには治療法を群間比較する場合に医療者による評価が患者自身の評価である PRO/QOL よりも正確であるとは限らない。実際に医療者による有害事象評価が過小評価であることは既に指摘されているところである⁷。以上より、オープンラベル試験も含めたランダム化比較試験において PRO/QOL 評価をエンドポイントとして採用することも許容される。

単群の臨床試験において PRO/QOL 評価を行う場合、その目的が PRO/QOL 評価の feasibility（実施可能性）の調査や、引き続き計画されているランダム化比較試験における PRO/QOL 評価の基礎データの収集であるならば許容される。

6.2. プロトコール作成時の留意点

介入研究のプロトコール作成ガイドラインとして SPIRIT（Standard Protocol Items: Recommendation for Interventional Trials）⁸ が 2013 年に出版された。これをもとに、PRO/QOL をエンドポイントとして用いた研究のプロトコール作成ガイドラインが 2018 年に発表された SPIRIT-PRO（Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials Patient-reported outcome）extension⁹である。PRO/QOL 評価を用いた臨床試験を計画する際には、原則として SPIRIT-PRO に従う。SPIRIT-PRO では SPIRIT ガイドラインで提唱された 33 項目のうち、PRO/QOL 評価に適合するよう内容を追加した 11 項目（Extension）と詳述した 5 項目（Elaboration）の合計 16 項目が追記されている。以下は、SPIRIT-PRO に基づき PRO/QOL をエンドポイントに用いた臨床試験のプロトコールを作成する際の留意点をチェックリストとして編集したものである。

チェックリスト

PRO を評価項目とするプロトコールを作成する場合、以下を記載することが望ましい。

- PRO 評価に関する記述の責任者（PRO 研究事務局）
- クリニカルクエスチョンと設定した PRO および尺度選択の合理性
- PRO 評価を行う目的または仮説
- 使用する PRO 尺度の詳細（評価対象、質問項目数、想起期間や構成するドメインなど）
- 使用する PRO 尺度は尺度特性が適切に検討されたものか、結果の解釈方法のガイドライン、患者の忍容性や負担に関する先行文献があれば引用する
- 日本語版作成のプロセス（翻訳妥当性）
- 先行研究における PRO データの概要
- PRO 評価実施に特異的な適格規準（認知機能、言語力、読解力などによる除外規準があれば記載）
- PRO 評価を行う時期・間隔・頻度と、その根拠、ランダム化前に PRO 評価を行わない場合はその理由

- データ収集手順の概要、入力方法（例：紙、電話、電子媒体など）と入力場所（例：病院、自宅、その他）
- PRO データに影響を与える可能性があるイベントと PRO データ収集の順番やタイミングの規定（医師による診察、血液検査、画像検査の結果が PRO データに影響を与える可能性があるため対象集団において統一することが望ましい。）
- 複数の調査票を用いる場合は評価を行う順序
- 結果のスコアリング方法、スコアの評価方法、解析方法、主たるデータ収集時期が記載されているか
- 測定方法に関するユーザーマニュアルが存在する場合にはマニュアルに従う。マニュアルに従わない場合はその理由
- PRO が primary endpoint の場合、必要なサンプルサイズとその根拠および解析対象集団（フォローアップ期間中に見込まれる追跡不能例の割合を含む）。PRO を secondary endpoint として用いる場合、予定されるサンプルサイズが PRO/QOL 研究の仮説の検証に必要な検出力を担保できているか。事前にサンプルサイズを設定するのが困難な場合は主たる解析の統計学的検出力について記載する。
- PRO を secondary endpoint として臨床試験を行う際に、（本体研究の）対象集団の一部のみから PRO データを収集する場合、その根拠と方法
- 欠測値の取り扱いや結果に与える影響の可能性
- 欠測値を最少化するための PRO データ収集方法とデータ管理方法の工夫
- 対象患者がプロトコル治療を終了した場合やプロトコルから逸脱した場合の PRO データの取り扱い
- 検定の多重性や α エラー増大への対策
- 試験期間中に PRO データは定期モニタリングの対象になるかどうか。その場合、標準化した方法での取り扱いと被験者への説明方法（例：患者説明文書、同意文書）

なお、SPIRIT および介入研究報告のガイドラインの CONSORT-PRO¹⁰ も参照しておくことが望ましい。

6.3. エンドポイントとしての取り扱い

PRO/QOL は原則として secondary endpoint として用いる。限られた対象・試験デザインにおいて primary endpoint として用いることは今後の検討課題とする。

「限られた対象・試験デザイン」としては、症状緩和が治療の中心となる進行・再発がん患者を対象とする試験や緩和治療の開発を目的とした試験が挙げられる。実際に緩和的放射線治療の開発においては PRO/QOL を primary endpoint とした臨床研究は数多く存在する。例えば、有痛性骨転移に対する緩和的放射線治療では、多くの検証的試験において Numerical Rating Scale (NRS) を用いて算出した疼痛緩和割合を primary endpoint としている^{11, 12}。食道癌の通過障害に対する緩和的放射線治療においても、多くの検証的試験で PRO 評価である通過障害重症度を primary endpoint としている^{13, 14}。

一方で、新規治療の有効性を検証するがん臨床試験では primary endpoint に PRO/QOL を用いたという報告はほとんどない。2000 年から 2015 年にかけて発表された再発前立腺癌を対象とした第 III 相試験のシステムティックレビューの結果でも PRO/QOL 評価を含む試験は全体の 22.5% であり、PRO/QOL を primary endpoint として行われた試験はなかった¹⁵。しかし、Michelle らによるレビューでも PRO/QOL 評価の重要性は述べられており、試験の対象や目的に応じた適切なエンドポイントになり得ると結論づけられている¹⁶。以上より、PRO/QOL を primary endpoint として用いる可能性は排除しない。

6.4. 調査票

調査票は、研究の目的、尺度特性、対象患者背景等に基づいて選択されるべきである。また、患者に対する過度の負担にならないように、調査票の記入時間がベースラインのアセスメント

で 20 分、以降のアセスメントでは 10-15 分以上にならないように配慮すべきである¹⁷。また、日本語版は翻訳妥当性が確認されたものを用いる。

6.4.1. 調査票の例

以下に、がん臨床試験で広く用いられ、日本語訳が存在する調査票の例を示す。

1) EORTC QLQ-C30 (EORTC Quality of Life Questionnaire)

30 項目の質問票で、5 つのドメイン（身体面 5 項目、役割面 2 項目、認知面 2 項目、心理面 4 項目、社会面 2 項目）と症状尺度（疲労 3 項目、嘔気/嘔吐 2 項目、疼痛 2 項目、呼吸苦 1 項目、睡眠障害 1 項目、食欲不振 1 項目、便秘 1 項目、下痢 1 項目）、経済的困窮尺度 1 項目、そして健康・総合 QOL 尺度 2 項目から構成される。Core questionnaire (C30) の他に、LC13（肺がん）、BR23（乳がん）、HN43（頭頸部がん）などのがん種別の追加下位尺度が利用可能である。想起期間は 1 週間。

研究に使用する際は、以下の URL より事前登録、使用許可取得が必要。

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

2) FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General)

27 項目の質問票で、4 つのドメイン（身体面 7 項目、社会・家族面 7 項目、心理面 6 項目、機能面 7 項目）から構成される。さらに B（乳がん）、L（肺がん）、Taxane（タキサン系抗がん薬の毒性調査）など、がん種別、治療・症状関連ごとに数種類の追加下位尺度が利用可能である。想起期間は 1 週間。

研究に使用する際は、以下の URL より事前登録、使用許可取得が必要。

<https://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>

3) MDASI (MD Anderson Symptom Inventory)

がん患者で頻度が高い 13 の症状（痛み、倦怠感、嘔気、睡眠障害、心痛、息切れ、もの忘れ、食欲不振、眠気、口渇、悲しい気持ち、嘔吐、しびれ）と、日常生活の支障に関する 6 項目（日常生活の全般的活動、気持ち・情緒、仕事・家事、対人関係、歩行、生活を楽しむこと）を評価する尺度である。

11 段階（0-10）で評価。想起期間は 24 時間。

研究に使用する際は、以下の URL より事前登録、使用許可取得が必要。

<https://www4.mdanderson.org/symptomresearch/index.cfm>

4) Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)

9 つの症状（痛み、だるさ、眠気、吐き気、食欲不振、息苦しさ、気分の落ち込み、不安、全体的な調子）のアセスメントに役立つように開発された評価票。症状の強度を 11 段階（0-10）で評価する。

使用に際して許諾を得る必要は無い。詳細はこちらの URL を参照。

<https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/clinic/psychiatry/040/ESAS-r-J.pdf>

5) PRO-CTCAE (PRO version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events)

米国 NCI によって開発された CTCAE の PRO バージョン。78 の有害事象項目からなる 124 の質問がある。

山口らにより、日本語版が作成され、JCOG ウェブサイトより無料でダウンロード可能。

https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf

6) EQ-5D

EuroQol グループが開発した包括的評価尺度。5 項目の質問と Visual Analogue Scale の 2 部で構成され、回答結果をもとに「完全な健康=1」「死亡=0」と基準化された効用値に換算

することができる。これを用いて、質調整生存年（Quality Adjusted Life Year, QALY）が求められ、医療経済評価に用いられる。

研究に使用する際は、以下の URL より事前登録、使用許可取得が必要。

<https://euroqol.org/>

6.4.2. 調査方法・情報収集について

1) 調査間隔

PRO/QOL 評価のタイミングと頻度は研究の目的・意義、実施可能性や患者への負担のバランスを考慮する必要があり、重要な問題である。調査頻度は以下の項目に留意しながら検討する。

疾患の自然経過：経過の中で患者の症状や QOL が最も変化すると考えられるタイミングで調査する。

- 検証する仮説
- データ解析の方法：ベースラインとの比較、time to event など
- 試験治療の特徴：薬剤の場合は用法用量、治療後に与える影響がどの程度持続するかなど
- 調査票の想起期間：どのくらいの期間までさかのぼって患者が評価するのか。
- 患者負担：頻回の調査は患者にとって負担となり、試験参加の意思にも影響を与える。患者にとって過度の負担とならないように留意する。

2) 調査期間

症状や毒性の予想される発生時期を考慮し、臨床的に最も重要な期間をカバーするようにデータ収集を行うことが推奨される。

プロトコル治療の PRO/QOL 評価を正確に行うために、増悪後および後治療中の継続的な評価は重要である。例えば、ランダム化比較試験における標準治療群は、試験治療群より原病の増悪までの期間が短いことが予想される。このような場合に、PRO/QOL 評価を原病の増悪と同時に中止すると、標準治療群の PRO/QOL を過大評価（もしくは過小評価）する可能性がある。

以上より、PRO/QOL 研究の結果を正確に評価するためには、実施可能性と解釈可能性を考慮しつつ、十分な長さの調査期間を研究ごとにプロトコルに規定すべきである。

3) データ収集方法

データ収集方法として、自動音声応答（IVR：Interactive Voice Response）、自己記入式調査（用紙に直接記入あるいは電子媒体を使用する方法）がある。対象患者の年齢分布、疾患、病期などによる実現可能性や導入費用を考慮し、適切な収集方法を選択する。

6.5. 統計学的事項

6.5.1. PRO/QOL 研究における統計解析

QOL 尺度などの多くの質問票は多次元であるため、複数のスコア（各ドメインスコア、総合スコアなど）などを生じうる。さらに、PRO/QOL 評価は複数の時点で通常行われる。スコアの経時変化などを確認するためのグラフ表示が重要であるとともに、評価項目、解析方法などを事前に規定しておく必要がある。評価項目には、特定の時点におけるスコアや有効/無効（定義が重要、例えばスコアの 33%の低下）、特定のイベント（例えば、スコアの 2 点の低下）が発生するまでの時間、観察期間全体を通してのスコアの推移や曲線下面積（Area Under the Curve：AUC）などが考えられる。さらには、臨床的に意味のある差（MID（3. 用語説明 参照））について考察する必要がある。状況に応じて、解析の多重性についても考慮する。

6.5.2. データの欠測 (missing data) の取り扱い

PRO/QOL 評価には、データの欠測が付きものである。データの欠測が生じないような調査計画を第一に考えるべきである。また、データの欠測に結論が影響を受けにくい解析方法、あるいは、データの欠測理由を十分考慮した解析方法の適用が望まれる。そのためには、データの欠測理由がわかるような調査計画を立案すべきである。

特定の時点における PRO/QOL データの欠測には、2 つのレベルがある。(1) 尺度中の全項目ではなく一部の項目が欠測、(2) PRO/QOL 評価全体が行われていない、である。

(1) については、いくつかの尺度のスコアリングマニュアルなどには、欠測の項目があった場合の対処方法 (例えば、総合スコアの計算方法) が示されているが、適用が適切かどうか十分に確認する必要がある。

(2) については、解析においてデータが欠測した理由についての仮定 (データの欠測メカニズムの仮定) が必要となる。Complete case analysis、いくつかの補完法、モデルにもとづく方法など、さまざまな統計学的アプローチがあり、時点ごとの欠測状況を集計し、欠測理由に応じて適切な方法を用いなければならない。プロトコールにはこれら欠測の対処法について十分記載する必要がある。ただし、欠測値に対処する方法で、普遍的に適用可能と薦められる方法はない。欠測値に対処する方法により結果が異なる場合があるため、解析結果がどの程度変わり易いかを、欠測の数が多い場合には特に検討すべきである。

6.6. 結果の報告

PRO/QOL 評価を含めた臨床研究が行われた場合、PRO/QOL 評価結果の発表は、試験の主たる解析の結果に影響を与える可能性があるため、原則として試験の主たる解析結果の公表と同時あるいは以降に行う。

ランダム化比較試験の PRO/QOL 評価結果を報告する際は、CONSORT PRO Extension¹⁰ に従い、用いた調査票の再現性や妥当性、PRO/QOL 評価結果の統計解析手法と欠測データの扱いなどを含める。

7. PRO/QOL 評価に必要なリソースおよび手法

PRO/QOL 評価を行うにあたり、研究グループは、以下の目的を達成するために必要なリソースを準備する必要がある。

- ランダム化前あるいは治療開始前のベースライン PRO/QOL 評価を、PRO/QOL 評価の対象となる全患者において実施する
- PRO/QOL に関する仮説を検討するため、必要最小限に設定された治療開始後の PRO/QOL 評価を、患者の死亡・全身状態悪化、転院、患者拒否などやむを得ない場合を除いてできる限り実施する

具体的な手法については、データセンター (JCOG データセンターなど) ならびにデータセンターが構築運用する EDC システムから必要な情報提供を受けながら、担当医や施設の PRO/QOL 評価データ収集補助者に対して以下の手順を随時実施する。

- 当該試験への患者登録通知を受け取り次第速やかに、ベースライン PRO/QOL 評価実施のリマインドを行う
- 治療開始後 PRO/QOL 評価が適切な時期に行われるよう、調査予定時期が近づいた時点でメール等によるリマインドを行う
- 調査予定時期を過ぎた時点で PRO/QOL 評価が実施されたかどうかを随時把握し、調査実施忘れが疑われる場合や、記入漏れがあった場合にはリマインド・フィードバックを行う

上記を行うには専任の担当者が必要であり、研究グループは、試験ごとにグループ内で PRO/QOL 研究事務局を指名するか、必要経費をデータセンターへ提供して業務を委託する。

8. ポリシーの見直し

本ポリシーは、ポリシーに含めるべき新たな知見が得られた場合などに必要に応じて改訂を行う。

9. 参考文献

1. Public Law No: 114-255 (12/13/2016), TITLE III--DEVELOPMENT, Subtitle A--Patient-Focused Drug Development. 2016. <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34>.
2. U.S. Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH) Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009. <https://www.fda.gov/media/77832/download>
3. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products. 2005. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003637.pdf.
4. European Medicines Agency. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf.
5. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, et al. The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international Delphi study. *Qual Life Res* 2010; **19**(4): 539-49.
6. Dagmara Kuliš AB, Galina Velikova, Eva Greimel, Michael Koller on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QUALITY OF LIFE GROUP TRANSLATION PROCEDURE. 2017. https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/translation_manual_2017.pdf.
7. Basch E. The missing voice of patients in drug-safety reporting. *N Engl J Med* 2010; **362**(10): 865-9.
8. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; **158**(3): 200-7.
9. Calvert M, Kyte D, Mercieca-Bebber R, et al. Guidelines for Inclusion of Patient-Reported Outcomes in Clinical Trial Protocols: The SPIRIT-PRO Extension. *Jama* 2018; **319**(5): 483-94.
10. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *Jama* 2013; **309**(8): 814-22.
11. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; **15**(2): 164-71.

12. Chow E, Meyer RM, Ding K, et al. Dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced pain flare after palliative radiotherapy for bone metastases: a double-blind, randomised placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**(15): 1463-72.
13. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; **364**(9444): 1497-504.
14. Penniment MG, De Ieso PB, Harvey JA, et al. Palliative chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for dysphagia in advanced oesophageal cancer: a multicentre randomised controlled trial (TROG 03.01). *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; **3**(2): 114-24.
15. Adamowicz K. Assessment of quality of life in advanced, metastatic prostate cancer: an overview of randomized phase III trials. *Qual Life Res* 2017; **26**(4): 813-22.
16. Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, et al. Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol* 2015; **16**(1): e43-52.
17. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol* 2012; **30**(34): 4249-55.

運営委員会初回承認日：2006/1/18
第1回改訂日：2020/5/26