

Congress Report

第13回日本臨床腫瘍学会学術集会 シンポジウム1「PRO-CTCAE」

東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学講座
宮路 天平

第13回日本臨床腫瘍学会学術集会が、2015年7月16日から18日にかけて、札幌で開催された。プレナリーセッションをはじめとして、免疫チェックポイント阻害薬の演題に注目が集まった印象を受けた。新薬の薬価の高騰が懸念されるなか、health technology assessmentの観点からのvalueの議論は、新しい治療法を評価するうえで欠かせない要素となっている。2016年度の診療報酬改定では、費用対効果評価を試行導入する予定もあり、効果測定の指標には主にquality-adjusted-life-years (QALY)を用いることが検討されている。QALY評価と並んでQOL評価についても、患者報告アウトカム(patient-reported outcome: PRO)という、より包括的な概念で研究が進んでいる。

FDAはPROについて、「適切に定義され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用いることができ、(中略)患者評価が最も適切な概念については、PRO尺度の使用を推奨する」旨のガイダンスを2009年に発行しており、臨床研究における患者主観評価の重要性が増している。本学術集会でも「PRO-CTCAE」をテーマに、生物統計家を中心となってシンポジウムが企画された。PRO-CTCAEはPatient-Reported Outcomes version of the NCI's Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)の略語であり、米国国立がん研究所(National Cancer Institute: NCI)の研究助成を受け、Dr. Baschらが開発した患者評価版CTCAEである。わが国でもその日本語版の開発が進んでおり、妥当性研究の研究事務局を担当している立場から、話題を整理しながら本シンポジウムを報告したい。

●PRO 発展の概論

まず座長の大橋靖雄先生(東京大学名誉教授/中央大学理工学部人間総合理工学科生物統計学)から、患者報告アウトカムの発展の歴史について、過去の試験や出来事を振り返りながら、概論の説明があった。日本において、PROの重要性が認められるきっかけとなった事例として、乳がん術後補助化学療法のN-SAS BC02試験を紹介され、神経毒性評価における医療者と患者の乖離と医療者による過小評価のデータが示された。嘔気、痛み、神経毒性など、客観的な測定が難しい主観的な症状の評価については、患者自身による評価が最適であり、主観的であっても信頼性が高く臨床的に意味があることに触れ、PRO尺度の今度の活用について期待を述べられた。

●PROの必要性：臨床の立場から

最初の演題では、天野虎次先生(北海道大学大学院医学研究科腫瘍内科学分野)より臨床医の立場から、PROの基本的な概念の説明と、PROに関する膨大な文献のなかから、主に次の3つのテーマで事例の紹介がなされた。①PROは予後因子としてがん臨床試験における客観的指標である全生存期間や腫瘍縮小割合などに関連性を示す事例、②主観的症状において、医療者と患者の評価に乖離がある事例、③overall treatment utilityなど、PROを複合エンドポイントの一部として取り入れた試験の事例。

最近では、全生存期間や腫瘍縮小割合などの客観的な指標のみではなく、医療者評価指標と患者評価指標双方を組み入れた複合エンドポイントを検討し、患者にとって意味のあるエンドポイントを探る

研究分野が「patient-centered outcome research: PCOR」として発展している。QOL 調査研究の国際学会である International Society for Quality of Life Research (ISOQOL) は、PRO 指標を PCOR に使う際の最小限の基準として、次の4つを提唱している。①概念、測定およびモデルが記述されていること、②評価指標の信頼性や妥当性の検討が十分行われていること、③測定された得点が解釈可能であること、④研究者および患者が許容できる負担範囲内で測定可能であること。①～③については、尺度の開発過程で検証することができるが、④については、研究ごとに、試験デザイン、対象、実施体制など、実施可能性を十分に検討したうえで尺度を使用しなければならない。

最後に、治療効果やその意味合いをよりよく評価するためには、客観的な指標のみならず、医療者評価およびPRO双方を取り入れ、複合的な観点で臨床評価を実践することの重要性を強調され、発表を締めくくられた。

●PRO-CTCAE の日本語版開発

続いて、山口拓洋先生（東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野）により、日本語版 PRO-CTCAE の開発状況について発表がなされた。開発は2010年ころから、東北大学、東京大学、日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG) の共同研究のもと開始された。

まず、日本語訳作成について、次の手順に従い翻訳を進められた。①独立した2名による順翻訳、②一致作業、③英語を母国語とする2名による逆翻訳、④NCI 研究班による原版と逆翻訳の比較、⑤JCOG 運営委員会による日本版のレビュー、⑥校正と編集。次に、日本語訳の言語的妥当性を検証するために、21名のがん治療中患者を対象に半構造化面接による pilot test が実施された。「体臭」や「物忘れ」のように自覚としてとらえにくい症状や、「不安」や「むくみ」のように継続する症状の程度をどのように評価すればよいかなど、評価の難しさに関する意見が参加者からあがったものの、日本訳の理解度は、おおむね良い結果が得られた。

続いて、高齢切除不能進行大腸がん患者を対象とした NCCTG0949/JCOG1018 試験の附随研究とし

て feasibility test が開始されたが、症例登録不良による NCCTG0949 試験の中止や PRO-CTCAE を追加評価項目として収集する実施側の負担もあり、JCOG1018 試験での PRO-CTCAE のデータ収集は途中中止となった。頻回な QOL 調査は患者の苦痛となるといった研究報告もあり、また PCOR の基準④でも先述したが、PRO の調査において患者への負担を重視するのは当然のことながら、実施側のリソースも十分に考慮し、調査項目数や頻度は最小限に計画するなど、実施可能性を高めることの重要性を改めて認識した。2015年7月時点では、薬剤師の研究グループを中心に、180名規模の妥当性研究が実施されており、タブレット端末を用いて電子的にデータ収集を行う ePRO のプラットフォーム構築も同時に行われている。最後に、PRO-CTCAE の臨床現場での活用を促進できるように、教材開発の必要性にも触れ、発表を締めくくった。

●Development of the US NCI patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events

最後に、Amylou C. Dueck 先生 (Division of Health Sciences Research, Mayo Clinic) により、PRO-CTCAE 開発の一連の工程と現状について発表がなされた。CTCAE v.4.0 には、790の有害事象の項目が設けられているが、まずそのなかから患者報告が可能な78症状が抽出された。抽出された78症状は、それぞれ属性 (attributes) が同定され、「有無」、「頻度」、「重症度」、「生活への影響」、「量」の属性について、1症状最大で3つの属性にマッピングされ、全体として128項目が生成された。次に、患者版に適合されるため、症状を患者がより理解しやすくできるよう、専門用語から一般的な用語への言い換えが行われた。

続いて、尺度の内容妥当性を検討するために、127名の化学療法もしくは放射線療法を受けるがん患者を対象に cognitive interview が実施された。内容妥当性の検討は、その尺度で測定したい関心の概念を、適切に項目としてとらえているかを保証するうえで重要なプロセスとなり、半構造化面接などの質的研究を通して、項目や回答選択肢の明瞭さ、理解度、回答のしやすさなどの検討が行われる。続い

て、妥当性研究として、構成概念妥当性、再現性、反応性の検討が1000名近いがん患者の協力により実施され、それぞれの妥当性が確認された。

また、データ収集の媒体の違いによる検討も行われ、紙、Web、電話（IVRS）による回答の質に有意差はなく、それぞれの媒体は相互的に代用可能であることが確認された。今後は、スマートフォンやタブレット端末で利用できるアプリケーションの開発を予定しているとのことであった。

●総 括

Q & A では、想起期間の設定に関する課題やPRO-CTCAEの公開時期について質問があがった。現状では、想起期間は直近7日間を振り返って評価することになっているが、いくつかの症状では、想

起期間7日間での評価は答えにくいといった声も日本語版での言語的妥当性研究の際にも患者からあがっており、また治療や来院スケジュールが1週間ごとでない場合に、直近7日間のみを評価することの合理性への懸念など、臨床現場や臨床研究での運用には、汎用性の問題として課題が残っている。

PRO-CTCAEを臨床研究で使用したい場合、現時点では、研究ごとにNCIとのmaterial transfer agreementを結ぶ必要がある。CTCAE本体への組み込みもNCIで検討されているようで、CTCAE v.6ではPRO-CTCAEが組み込まれてリリースされる可能性もあるようだ。日本語版の妥当性研究も終盤までさしかかっており、日本でも臨床評価にPRO-CTCAEを活用できる日は近い。