

シンポジウム 1 ● 生物統計 臨床試験における QoL と医療経済評価

臨床試験における健康関連 QoL 評価の実例

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

平 成人

はじめに

1996 年, American Society of Clinical Oncology (ASCO) より公表されたがん治療のアウトカム評価に関するガイドラインでは, 患者アウトカムを腫瘍関連アウトカムに優先すべきとし, 患者アウトカムの重要性を強調している¹⁾. 患者アウトカムには普遍的な全生存期間に加え, quality of life (QoL), 短期・長期的な毒性が含まれる。また, がん治療の優劣を評価するには医療経済性も重要であるとしている。同ガイドラインでは, がん治療の有効性を評価する単一の指標はなく, 臨床試験では複数のエンドポイントモデルを推奨している。

同ガイドラインが公表されて以後, 評価項目に QoL を含むがんの第Ⅲ相臨床試験は年々増加してきた。わが国の乳がん臨床試験グループ, Comprehensive Support Project for Oncology Research-Breast Cancer (CSPOR-BC) では, 2001 年に最初の試験となる National Surgical Adjuvant Study of Breast Cancer 02 (N-SAS BC 02) 以後, 現在までに乳がんの術後療法に関する 6 試験, 転移乳がんに関する 2 試験を実施してきた。CSPOR-BC の一貫した姿勢として, すべての臨床研究で複数エンドポイントモデルを採用し, 副次的評価項目として QoL, 医療経済評価を実施してきた。CSPOR-BC には, これまで実施した QoL 評価の経験が蓄積されている。

1 QoL の概念

「QoL」という用語には曖昧さが存在し, 医療以外

の場面でも日常的に使用されている。臨床研究ではこれらの曖昧さを除外するため, 特に「健康関連 QoL (Health Related QoL : HRQoL)」とよぶこともある。臨床研究での最初の HRQoL 評価は, 終末期患者の decision making に役立つ情報として, 疾病や治療が患者に及ぼす全般的な影響を, 主観的な観点から定量的に測定しようとする試みであった²⁾。当初より HRQoL は, 「疾病あるいは治療が, 患者の身体面, 機能面, 精神・心理面, 社会面など多領域に及ぼす主観的な影響」と定義され, その多領域性と主観性が重視されている。

2 研究組織

現在, 財団法人パブリックヘルスリサーチセンターで実施している臨床研究支援事業は, がん臨床研究 (CSPOR), 骨粗鬆症至適療法研究, 生活習慣病臨床研究, ヘルスアウトカムリサーチ (CSP-HOR), 連携臨床研究の 5 事業である。CSPOR で実施する臨床研究の対象疾患は乳がん, 腎がん, 大腸がん, 膵臓がんなど多分野に及ぶが, 対象疾患を乳がんに特化した研究グループが CSPOR-BC である。一方, ヘルスアウトカムリサーチ支援事業 (CSP-HOR) は平成 12 年に開始された「乳がん患者の QALY (Quality-Adjusted Life Year) 向上のための社会心理的介入を含む治療法開発支援事業」の中で実施されていたヘルスアウトカム研究の支援を, 平成 16 年より乳がんに限定せず, 対象を広げ独立された組織である。CSP-HOR を構成するメンバーの専門

領域は、生物統計学、医療政策・管理学、臨床経済学、がん情報提供研究など多様であり、これに CSPOR-BC に参加している乳がん専門医が加わっている (CSP-HOR 乳がん委員会)。CSPOR-BC で実施される臨床研究では、試験ごとに計画段階より実行委員会が組織され、CSP-HOR 乳がん委員会のメンバー (通常 1 名) が、各臨床試験の HOR 担当として実行委員会に加わる。各試験の HOR 担当委員は、各試験デザインに応じて至適な HRQoL、医療経済評価について CSP-HOR 委員会で協議を重ね、試験計画にこれらの評価を組み込んでいく役割を担う。

3 HRQoL 評価の計画

HOR 担当委員の試験計画段階での役割は、①各試験における HRQoL 評価の目的と仮説の明確化、②目的に沿った尺度と評価時期の決定、である。

①HRQoL 評価の目的と仮説の明確化

がんの第Ⅲ相比較試験では通常、標準治療と試験治療とを比較し、治療の優劣が検証される。必然的に HRQoL 評価の目的も群間比較が主な目的になる。HRQoL 評価が無再発期間や生存期間といったアウトカムと異なる点は、評価対象としての HRQoL は常に患者の生とともにある点であり、患者が試験に登録された瞬間から存在する。治療群間には HRQoL のどの領域に相違が予想されるのか、その相違はランダム化後のどの時点で生じ、どの時点で最大となり、そしていつまで続くのか。臨床試験における HRQoL 評価とは「興味領域に特異的な尺度で測定された QoL スコアの、経時的な推移と群間の差異に着目し、仮説を立て検証する」作業といえる。

②尺度の選択と評価時期の決定

前述したように、HRQoL は多領域概念であり、通常は physical well-being (身体面), emotional well-being (心理面), functional well-being (機能面), social well-being (社会面) の基本ドメインから構成されている。このため、QoL 評価では各ドメインを測定する sub-scale, および合計スコアで包括的な評価をするプロフィール型尺度が一般的に用いられる。がんの臨床研究で使用される代表的なプロフィール型尺度には、全般的ながん特異尺度である Functional

Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) や EORTC Quality of Life questionnaires-Core 30 (EORTC QLQ-C30) がある。これらの尺度を使用する利点は、臓器特異的あるいは治療・症状特異的な下位尺度が豊富であること、多言語に翻訳されているため国際的な比較や研究成果の英文化に適していることなどである。表 1 に、CSPOR-BC の臨床試験で用いた尺度を示す。いずれの試験でも、FACT-G あるいは EORTC QLQ-C30 を基本に、内分泌療法に関する研究であれば FACT-ES (Endocrine Symptom), タキサン系薬剤を使用する場合には化学療法起因性末梢神経障害に着目した FACT-Taxane や Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ) を使用するなどし、各臨床試験での特異的な興味領域に焦点をあて評価を行っている。また、医療経済評価に用いる効用値の指標として EQ-5D を使用している。

評価時期として、登録時はベースラインデータとして必須である。その後の評価時期は、介入の手法により決定している。比較的短期間に HRQoL に大きな変動を及ぼすことが予想される、たとえば化学療法などでは数カ月ごとに、HRQoL の変動は小さいが治療が長期に及ぶ内分泌療法などでは年単位で調査時期を設定している。より多くの尺度を用い、頻回に調査を行うことで、より多くの情報が得られるが、調査対象となる患者の全般的な健康状態を十分に考慮し、過度の負担にならないような評価計画を立てることが重要である。

4 試験期間中のマネジメント

HRQoL 評価の質を決定する最大の問題は「欠測」であり、計画段階から欠測を最小とする配慮が必要である。ベースラインの欠測は致命的であるため、CSPOR-BC ではベースラインの HRQoL 調査の完了を試験への登録条件としている。転移乳がんなどを対象とする場合、経過のなかで健康状態が悪化し、調査そのものが不能となることも予想されるため、過度の欠測は研究結果にバイアスをもたらす可能性がある。欠測に対するデータセンターの役割は重要であり、必要に応じ催促や、欠測理由の調査などを実施する。進捗や回収率の把握など、研究者とデータセンターとのコミュニケーションも、質の高い

表 1 CSPOR-BC の臨床試験と使用した QoL 尺度

試験名	設定	デザイン	主要評価項目	QoL 尺度
N-SAS BC 02	術後化学療法	AC-Taxane vs. Taxane Docetaxel vs. Paclitaxel	DFS	FACT-G, Taxane, PNQ, EQ-5D
N-SAS BC 03	術後内分泌療法	Tamoxifen vs. Tamoxifen→Anastrozole	DFS	FACT-G, B, ES, CES-D
N-SAS BC 04	術後内分泌療法	Tamoxifen vs. Exemestane	DFS	FACT-G, B, ES, CES-D
N-SAS BC 05	術後内分泌療法	Continue (Extended Anastrozole) vs. Stop	DFS	SF-36, FACT-ES, EQ-5D
N-SAS BC 06	術前内分泌療法 →術後化学療法	Neoadjuvant endocrine therapy with Letrozole →Chemotherapy vs. No chemotherapy	DFS	FACT-G, B, ES, HADS, EQ-5D
N-SAS BC 07	術後化学療法	Trastuzumab vs. Trastuzumab+ chemotherapy	DFS	FACT-G, PNQ, HADS, EQ-5D
SELECT	転移乳癌	TS-1 vs. Taxane	OS	EORTC QLQ-C30, EQ-5D, CES-D, PNQ, PHRF-SCL (SF)
SELECT-CONFIRM	転移乳癌	TS-1 vs. Anthracycline	OS	SF-36, EORTC QLQ-C30, EQ-5D

AC : Anthracycline and Cyclophosphamide, DFS : Disease Free Survival, OS : Overall Survival, FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy-General, B : Breast, ES : Endocrine Symptom, PNQ : Patient Neurotoxicity Questionnaire, EQ-5D : EuroQol-5 Dimension, CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale, SF-36 : MOS 36-item Short Form Health Survey, EORTC QLQ-C30 : EORTC Quality of Life questionnaires-Core 30, PHRF-SCL (SF) : Public Health Research Foundation Stress Check List Short Form

QoL 調査には欠かせない。

5 研究結果の解釈

研究結果の解析は、事前に統計家と解析計画を練り、解析計画書を明文化したのちに実施している。HRQoL スコアの群間の比較や経時的な推移の有意差検定は統計学的手法に基づき実施される。仮に HRQoL スコア値に有意な群間の差、あるいは有意な経時的推移が認められたとしても、直感的にそのスコアの差に内在する臨床的意義を理解することは難しい。統計学上の有意差は、必ずしも臨床的に意味のある差とはいえない。近年、解析結果の解釈の指標として、臨床的に意味のあるスコアの最小の差、minimally important difference (MID) が重視されている。MID を同定する手法には、客観指標や主観的な評価を基準（アンカー）として同定する anchor-based approach と、スコアのばらつきに着目し、効果量（effect size）などの指標を用いた統計学的手法に

よる同定法（distribution-based approach）とがある。すでに、主要な尺度の MID は報告されており、今後 HRQoL の解析結果の解釈には、MID の理解が必須である。

おわりに

疾病病態が急性から慢性へ、あるいは治療の目的が cure から care となった病態では、医療介入の評価には、HRQoL 評価がきわめて重要である。

文 献

- 1) No authors listed. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 671-9.
- 2) Cella DF. Measuring quality of life in palliative care. Semin Oncol 1995 ; 22 : 73-81.