

# ヒト用抗がん薬評価に関するガイドラインの付録2 —がん研究における患者報告アウトカム (PRO) 評価の使用—

## Appendix 2 to the Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man

— The Use of Patient-reported Outcome (PRO) Measures in Oncology Studies —

訳 内藤真理子<sup>1)</sup> 宮崎貴久子<sup>2)</sup> 鈴嶋よしみ<sup>3)</sup> 兼安貴子<sup>4,5)</sup> 下妻晃二郎<sup>5,6)</sup>

2016年4月1日 EMA(欧州医薬品庁)/CHMP/292464/2014

がん作業部会の合意案	2013年12月
コンサルテーション用の公開のための CHMP 採択案	2014年5月22日
パブリックコンサルテーション開始日	2014年6月17日
コンサルテーション終了日 (コメント募集締切日)	2014年11月30日
がん作業部会合意案	2015年11月
CHMP による採択	2016年4月1日
案の発効日	2016年11月1日

**キーワード** 患者報告アウトカム (Patient-reported outcome: PRO), 健康関連 QOL (health-related quality of life: HRQL)

<sup>1)</sup> 広島大学大学院医系科学研究科 総合健康科学専攻 口腔保健疫学研究室 <sup>2)</sup> 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野  
<sup>3)</sup> 東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻肢体不自由学分野 <sup>4)</sup> 立命館大学 生命科学部 生命医科学科 <sup>5)</sup> 立命館大学 総合科学技術研究機構  
医療経済評価・意思決定支援ユニット (CHEERS) <sup>6)</sup> 立命館大学 生命科学部

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● 英国  
電話 +44 (0)20 3660 6000 ファクシミリ +44 (0)20 3660 5555  
質問送付先 [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)

## 目 次

エグゼクティブサマリー .....	1534
1. 背景 .....	1534
2. 適用範囲 .....	1536
3. 法的根拠および関連ガイドライン .....	1536
4. 患者報告アウトカム .....	1536
4.1. 症状に関する PRO 評価 .....	1537
4.2. 健康関連 QOL (HRQL) .....	1538
5. 臨床試験デザイン .....	1538
5.1. 一般的原則 .....	1538
5.2. 尺度 .....	1541
5.3. 特殊な患者集団 .....	1542
6. 臨床的重要性および付加価値 .....	1543
7. 用語集および略語 .....	1544
8. 参考文献 .....	1545

### エグゼクティブサマリー

患者自身の健康状態に対する患者の観点の重要性は十分認められており、そのような情報は、治療効果に関する規制上の結論の導出、利益と危険性（ベネフィット・リスク）のバランス評価、または欧州製品概要（Summary of product characteristics: SmPC）5.1 項の特定の効能申請に用いることができる（Secord et al., 2015 [医薬品評価における健康関連 QOL (HRQL) 指標の使用のための規制ガイダンスに関する CHMP リフレクションペーパー], 2005)。特定の効能申請のためには、仮説に導かれた戦略との「適合度 (fit)」に基づき、妥当な指標を選択すべきであり、その結果、偏りのないアウトカムが得られる。

がん患者における患者報告アウトカム（PRO）評価の使用に関する本付録は、規制上の観点からこれらのデータの価値に焦点を当てる。したがって、利益と危険性の（ベネフィット・リスク）評価における従来の有効性および安全性データに対する PRO データの許認可の観点からの付加価値の可能性を強調している。

がん作業部会は HRQL に関するワークショップを 2012 年に開催し、関連する専門家を集め、本付録の内容に対する情報提供を行った ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/events/2012/04/event\\_detail\\_000558.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/events/2012/04/event_detail_000558.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c3))。本文書作成の目的は、PRO 方法論が発展途上にあることを認識しつつ、科学的なベストプラクティスの広範な原則の概略を述べ、がん治療のための医薬品の開発における PRO データの価値に関する指針を提供することである (Calvert et al., 2014, Kyte et al., 2014, Secord et al., 2015)。

### 1. 背 景

PRO は患者自身が直接評価したあらゆるアウトカムを含み、疾患およびその治療についての患者の認識に基づく。PRO は包括的な用語であり、症状、HRQL、健康状態、治療遵守、および治療満足度の一次元および多次元の尺度を含む。PRO 尺度 (PROM) はこれらの PRO の妥当で信頼性の高い測定を保証するために開発されたツールまたは道具で

ある。観察者または訓練を受けた医療従事者による症状、徴候または機能の評価等の他の臨床アウトカム評価と同様に、そのようなデータは評価者に関連した固有のばらつきを有すると認識されている。HRQLは特定の種類のPROであり、疾患と治療が患者自身の日常生活、身体的・心理的・社会的機能、およびウェルビーイングに及ぼす影響についての患者の主観的認識として定義可能な広い概念である。多次元性の概念はHRQLの定義における重要な要素である。臨床研究において、PROは疾患および治療経験の個人的および社会的文脈をとらえるためのユニークな手段を提供する。なぜなら、全生存期間 (overall survival: OS)、無増悪生存期間 (progression free survival: PFS)、バイオマーカー指標、有害事象は、治療が患者の感覚または機能に与える影響を必ずしもとらえることができないからである。

過去数十年間、PRO評価の目的は検証的ながん研究にしばしば組み込まれてきた。歴史的に、縦断的なHRQLデータが許認可の観点から十分な情報を与えることはまれであった。治療群間での「真の」差がないこと、不十分に定義された目的、妥当性、信頼性、反応性が低い尺度、研究以外で治療データがないこと、高い中止・脱落率、ならびに情報のある欠測データとどの程度それが関連しているか、あるいは疾患の経過中のHRQLに対する個人の適応的認識のレジリエンスおよびダイナミクスを単にどの程度反映しているかは依然として不明である (Sprangers & Schwartz et al., 1999)。それに加えて、不十分に定義されたPRO評価の目的、および期待される影響 (例: 改善, 維持) についての事前の特定がないことは、許認可上の決定におけるPROの有用性をより妨げてきた。しかし、治療群間でHRQLの差が存在する場合に、選択された方法論がそれを示す十分な感度をもつならば、治療群間でHRQLの差がないこと自体をもって、質の高いHRQLデータの使用を制限する要因とみなすべきではないと認識されている。

より最近、PRO尺度を用いて測定した腫瘍関連症状の悪化までの期間が導入され、たとえば疼痛進行までの期間における差が示されている (Gravanis et al., 2013)。症状悪化までの期間は患者の観点に力点を置いており、これはPFSを補完し、治療利益

を示すうえで価値がある可能性がある。しかし、これらのPROは疾患特異的な指標と関連するため、同様に意義がある縦断的なHRQLの推定値を与えない、すなわち、生活の身体的、心理的および社会的側面に対する疾病と治療の影響についての患者の全般的な認識を与えない。したがって、試験の目的および患者集団の特性に沿ったもっとも適切な尺度を選択することが重要である。

たいていの場合、特定のがん種および病期について、腫瘍進行を遅らせることの潜在的利益がもし同程度のものであるならば、製品に特有のものであると想定する理由はない。しかし、忍容性および毒性プロファイルは薬剤ごとに大きく異なる可能性がある。ウェルビーイングに対する影響の違いを従来の有害事象報告から推定することはより困難である。ただし、腫瘍進行前の中止・脱落率はある程度の洞察を与える可能性がある。実薬比較試験との関連、および許認可上の観点からは、患者のウェルビーイングに対する副作用の影響を偏りのない方法かつ試験薬との関連でとらえる尺度から得られたPROデータは歓迎される。

患者のウェルビーイングに対する副作用の影響をとらえることを目的としたPRO尺度には、EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) やFACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) 尺度等の多くの検証済みの尺度がある。本付録執筆時点で、米国NCI (National Cancer Institute) によるPRO版のCommon Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE: PRO版有害事象共通用語規準) の使用に関するEMA/CHMPの経験はなく、これらのツールを高い信頼性で用いることができるようになるまでには、さらに多くの経験が必要である。しかし、PRO-CTCAEはがん臨床研究における有害事象報告の精度および患者中心性を高め、最終的には患者の治療経験についてのより代表的な記述を提供すると予想される (Basch et al., 2014, Dueck et al., 2015)。

要約すると、PROは疾患および受けた治療に対する重要な患者の観点を提供することが可能であり、従来の抗腫瘍効果データおよび有害事象報告ではとらえられない臨床的に重要な情報を提供する評価である (Basch, 2010)。しかし、過去には規制上

の意思決定に対する PRO データの影響を低下させるような方法論的障壁（例：バイアス、欠測データ、データ品質、評価時点、一次元のみでの PRO 評価の報告、腫瘍進行後のデータの欠如）が存在した。PRO 評価を含めることで試験の結論に違いが生じる可能性があるかどうかについての慎重な計画および詳細な分析を行うことが重要である。この点で、患者にとって意味のあるエンドポイントの優先順位付けを行い、アウトカム戦略を選択し、PRO とその他のエンドポイントの関係を明らかにすることが重要である (Basch, 2013)。

## 2. 適用範囲

本付録では、がんの試験における PRO エンドポイントの使用の全般的側面（臨床試験のデザインおよび実施、尺度の選択、付加価値等）を取り扱う。PRO の選択および適用に対する特定のアプローチを処方するのではなく、科学的なベストプラクティスの広範な原則の概略を述べることにより、がん領域での承認審査での PRO の選択と適用の開発を促すことを目的とする。尺度の妥当性評価には触れず、選択すべき尺度に関する特定の推奨も行わない。

## 3. 法的根拠および関連ガイドライン

本文書は指令 2001/83/EC 改訂および規制 726/2004 と併せて読むこと。それに加え、関連 CHMP ガイドラインを考慮すること。それには以下の文書が含まれる（ただし、これらに限定されない）。

- Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (ヒト用抗がん剤の評価に関するガイドライン) –EMA/CHMP/205/95/Rev.4
- Statistical principles for clinical trials (臨床試験のための統計学的原則) –CPMP/ICH/363/96 (ICH E9)
- Reflection paper on the regulatory guidance for the use of HRQL measures in the evaluation of medicinal products (医薬品評価における HRQL 指標の使用のための規制ガイダンスに関する CHMP リフレクションペーパー) –EMA/CHMP/EWP/139391/2004

- Guideline on missing data in confirmatory clinical trials (検証的臨床試験における欠測データに関するガイドライン) –EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev.1
- Points to consider on multiplicity issues in clinical trials (臨床試験における多重性の問題についての考慮点) –CPMP/EWP/908/99

## 4. 患者報告アウトカム

PRO は患者自身が直接評価したあらゆるアウトカムを含む。PRO は自己報告（通常、質問票の形式）またはインタビュー（インタビュワーが患者の回答のみを記録する場合）により測定することができる。PRO 評価は十分な反応性、信頼性および妥当性を備えていなければならない、症状、機能的状態、治療遵守、またはケアへの満足度への参照を含む場合がある。臨床研究では、患者にもっともよく知られている概念、または患者の観点からもっともよく測定される概念を測定する際に、PRO 評価の使用が推奨される。

承認申請を裏付けるがんの臨床研究では、副次的または探索的アウトカムとして PRO 評価を含めることがあるが、主要アウトカムとして含めることはまれである。CHMP による 2012 年の Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (ヒト用抗がん剤の評価に関するガイドライン) (EMA/CHMP/205/95/rev.4) では以下の例が述べられている。

- 7.1.5 項: ベースライン時に腫瘍関連症状を有する患者では、症状コントロールが抗腫瘍効果と関連がある場合は治療効果の妥当な指標であり、バイアスの可能性を最小限にすることができれば、後期の治療研究での主要エンドポイントとして使用することができる。場合によっては、症候性腫瘍の進行までの期間も患者の益の適切な主要指標となり得る。
- 7.1.5.1 項: 特に緩和ケアでは、広く認められた尺度を用いた HRQL/PRO は有益である。
- 7.4 項: 対照治療として BSC(Best supportive care) を用いて実施された研究での目的は OS の延長、あるいは症状コントロールまたは HRQL の全体的な改善を示すことが目的であるべきである。後

者についてはできる限りバイアスを減らす努力が必要である。

抗がん薬の臨床開発プログラムに PRO 評価を含める理由には以下のものがある。

- 治療が患者の機能およびウェルビーイングにどのような影響を及ぼすかを理解することにより、疾病の負担および影響について患者に焦点を当てた評価を提供する。
- 患者報告による評価を用いて有効性および安全性データを補足することにより、治療の臨床的益に関する情報を追加する。
- たとえば客観的な臨床効果の影響を患者の観点からよりよく理解するのに、臨床報告エンドポイントと患者報告エンドポイントの関係/一致性を評価する。
- 主要エンドポイントが客観的指標であるような非劣性試験の設定では、2つの治療の差別化を試みる。
- がん治療のより詳細な評価により、患者に残された生存期間の質、治療による病的負担および疾患関連の影響について、今後、患者と医師間でより正確なコミュニケーションを促すための情報を提供する。

臨床開発プログラムに PRO 評価を取り入れるための一般的推奨には以下のものがある。

- 臨床試験で PRO 評価を含めることにより、どの程度の付加価値を提供できるかについての評価または根拠 (例: 概念モデルによる裏付け)
- PRO データの収集が意味のある効果を検出し、試験の結論および規制上の利益と危険性 (ベネフィット・リスク) のバランス評価に違いをもたらすことができるかどうかを検討する。
- ほとんどの場合、PRO データの収集は検証的試験でもっとも多く情報を提供すると予想されるが、個別の状況によっては探索的試験の文脈における PRO データの収集も情報を提供する可能性がある。
- 特に専用の尺度を開発する必要がある場合は、開発プログラムの早い段階で PROM を考慮すべきである。

- 研究デザインのプロセスおよび研究の実施可能性評価において、患者の関与を考慮すべきである。
- PRO エンドポイントを使用する場合は、もっとも初期の段階で研究計画書の作成に組み込み、研究計画書および統計解析計画書において具体的な臨床試験の目的または仮説として明示すべきである。
- PRO データの報告は CONSORT(Consolidated Standards for Reporting of Trials) PRO 拡張版を使用した報告に基づき、適切に行うべきである。
- SmPC 5.1 項にある特定の治療の申請については、参照療法にバイアスのない、明確な仮説により導かれた方略が強く推奨され、この科学的根拠に基づいて尺度を選択すべきである。
- PRO 評価は、その使用について明確な仮説に基づいた根拠があり、個々の患者が高いレベルで実現可能性が予想できる時点で研究参加者に実施すべきである。
- 化学療法による医学的情報、または急性毒性によりレトロスペクティブな評価にバイアスを生じる可能性がある場合、実施可能であれば、受診診察または処置に先立つ来院当初に PRO 評価を実施すべきである。
- 臨床現場の実施状況および収集方法のモニタリングに際して、PRO データはその他のデータと同じ重要性をもって扱うべきであるが、一方で想起期間により (OS などの一部の臨床アウトカムとは異なり、PRO データの後からの収集は不可能である)、欠測データに対するより迅速なフォローアップが必要となる場合があることは認識すべきである。
- PRO 収集では PRO アラート、即座に対応を要する医学的に懸念すべきレベルの心理的苦痛または身体症状を発することがあるかもしれない。該当する場合は、そのようなアラートの管理について、事前に方針を研究計画書に含め、試験スタッフに伝達することができる。

#### 4.1. 症状に関する PRO 評価

患者は治療の有効性についての主たる観点を提供する。特に文献では、患者が経験した症候性の有害事象の大部分を臨床家が見逃す、または過小推定す

ることが報告されているからである (Basch, 2014)。がんの負担を理解するうえで、症状を測定することは重要である。特にコントロール不能な症状はがん患者の死亡率の増加と関連するからである (Khan SA et al., 2014)。研究対象集団, 介入, 目的, および設定において適切な患者報告による症状を含めることが重要である (Basch et al., 2012)。症状に関する PRO 評価を用いて, 特定の症状に対する影響を評価する場合, これらの症状に関する益は他の症状に対する負の影響を伴わないことを確認すべきである。そのための一つの方法は, 感度の高い多次元 HRQL 尺度を含めることである。

緩和ケアの状況において, 症状の応答率および症状コントロールは特に重要である。緩和ケアの評価は全般的な症状スコアの変化, または事前に定めた特定の症状のみを考慮した症状スコアの変化により評価することができる。進行がんでよくみられる症状 (疾患関連, 毒性関連, または多因子的) には食欲不振, 不安, 便秘, 抑うつ, 下痢, 呼吸困難, 疲労, 不眠, 悪心, 疼痛, 神経障害, 嘔吐等がある (Basch et al., 2012)。しかし, どの患者報告症状について調査するかは, 文献だけでなく, 患者や介護者, 臨床家およびその他の専門家からのフィードバックによって, エビデンスに基づいて判断すべきである (Basch et al., 2012)。

疾患関連症状を適切に収集する尺度を選択することが重要であると同時に, 治療の副作用を偏りなく捉える尺度を用いることも重要である。

#### 4.2. 健康関連 QOL (HRQL)

患者に対する治療および疾患が患者に与える影響は自己報告式質問票を用いて測定することができる。HRQL 尺度は疾患および治療的介入によって変化する生活の複雑な側面を測定しようと試みる。罹患および治療中の HRQL と疾患や治療中の回復力は個人的見解であり, 性別, 経験, 年齢, 教育, 病期, および文化的背景によって異なる可能性がある。すべての PRO と同様に, 臨床試験に HRQL 評価を含めるには強い科学的な根拠に基づくべきであり, 研究者は, 利用可能なかぎり, 既存の検証済みの尺度を用いるべきである。HRQL は従来の指標 (indicator) の範囲を補完し, データは肯定的およ

び否定的な両方の患者経験に関する情報を提供することができる (医薬品の評価における HRQL 尺度の使用のための規制ガイダンスに関する CHMP リフレクションペーパー [EMA/CHMP/EWP/139391/2004] も参照のこと)。

### 5. 臨床試験デザイン

#### 5.1. 一般的原則

臨床試験での PRO データの収集, 解析または解釈についての標準的な方法はない。臨床試験デザインの他の側面と同様に, 優れた科学と目的は, 現実的な期待に沿って正当化される必要がある。がんの臨床試験で事前に定義された仮説を検討するためには, PRO 評価のデザインおよび実装を慎重に検討する必要がある。試験の他のエンドポイントと同様に, PRO の試験デザイン, 選択および解析は関心のある問いに基づいて正当化されるべきである。患者の経験に関する意味のある情報を確かめるために, 可能な場合は, もっとも関心のある PRO についての専用の事前の検出力を計算することが推奨される (Basch et al., 2012, 「データ収集および回避可能な欠測データの防止」の項参照)。ほとんどの場合, 患者が最良の情報提供者であり, PRO を測定するもっとも適切な方法は患者自身による自己報告である (「介護者/代理者の入力および観察者報告アウトカム」の項も参照のこと)。

重要なことは, 測定が患者に過度の負担とならないようにすることで, これに関連して, PRO の専門家ベースライン時の PRO 評価に要する推定時間を 20 分に, その後の評価に要する推定時間を 10 ~ 15 分間に制限することを提案している (Basch et al., 2012)。適切な尺度を適切な時期に使用することで, 患者の負担を軽減することができる。尺度を用いて測定される概念は患者にとって意味のあるもの, すなわち, 記入時の患者の経験を反映すべきものでなくてはならない。患者のウェルビーイングを確保するために, 「PRO アラート」(例: 質問票での極端なスコアの記録に対する医学的対応) についての一貫性のある標準化された管理やアラートに伴い共同介入を行った場合にもデータの収集を続けることを考慮すべきである (Kyte et al., 2013, Kyte et al.,

2016)。

比較対照試験において対象患者が受ける治療について患者を盲検化することは、無作為化比較対照試験におけるバイアスを低減するための重要な方法である。盲検化されていない患者は盲検化された患者とは症状の報告が異なる可能性があり、盲検解除の手順は比較する治療における認識可能な違いを伴う(Hrobjartsson, 2011)。しかし、患者および治療提供者の盲検化を確実にを行うことは常に可能とは限らず、すべての種類の臨床試験デザインにおいてPROデータを通して患者の経験を収集することを優先すべきである。各試験デザインは、結果の妥当性および一般化可能性についての異なる課題があり、試験目的、PROの解析、および他の臨床的エンドポイントとの関連についての事前に計画する必要がある。一般化可能性は、PROにおける治療の利益の報告基準の正当化という観点から、有効性と関連する毒性、および潜在的バイアスに関する報告の中で組み立てられなければならない(6項参照)。

非盲検試験におけるバイアスについての懸念は残るが、非盲検無作為化対照試験の状況下でしか事前に定めた臨床的に関心のあるデータが得られない場合がある。これらの状況では、PROデータは客観的な指標によっても裏付けられる必要がある。一つの例として、試験薬の有効性は高いが、毒性も高いまたは忍容性が低いと想定される。このような状況で、多次元報告のような試験データの信頼性を高めるためには、事前の念入りの計画が必要である。たとえば、機能性に対する神経障害の影響は神経障害についての従来の臨床的指標によって裏付けられることができるだろう。

研究計画書において、特定の評価を選択した理由、および選択された尺度が試験薬の毒性/忍容性プロファイルに関して偏りが無いことを詳細に説明することはきわめて重要である(そのような尺度には、予期しない影響を含むさまざまな潜在的影響を捉えるのに十分な感度が必要である)。

#### 評価の頻度および期間

PRO評価のタイミングおよび頻度は重要な問題であり、頻度は得られるスコアに大きく影響する可能性がある。評価の全体的な頻度は以下による。

- 疾患の自然経過
- 検証される仮説
- データ解析の方法
- 投与頻度、治療後どれくらいで症状の変化、影響または副作用を示すと予想される期間を含む調査の性質
- 尺度の想起期間
- 患者による記入完了までの負担の許容レベル

通常、症状の予想される変化あるいは副作用が経時的に生じる可能性が高い時期を判断し、データ収集期間は臨床的にもっとも重要な期間を含むことが推奨される。潜在的影響が生じる時期が十分理解されていない場合は、より早期の段階の探索的試験においてPRO評価を考慮すべきである。評価期間は研究課題によって異なるが、臨床試験およびフォローアップの期間は、有害事象の可逆性を含め、計画された解析をしっかりと裏付けるのに十分な長さであることを確認することが重要である。

試験治療のPROの結果を正確に評価するためには、進行後および次の治療中の継続的な評価も有益である場合がある。そのような次の治療でのPROデータは試験治療で観察された結果の文脈化を可能とし、それは、緩和治療または維持療法では特に重要であり、効能範囲(SmPC 5.1項)を意図する場合に裏付けとなる可能性がある。

文脈を明らかにする必要とは別に、PROを調査する際に次の治療または進行後のデータを収集することには方法論的な根拠もある。通常、対照群の患者(集団として)は試験治療群の患者よりも早く進行すると予想される。したがって、進行が認められた時点でPRO評価を終了した場合、対照群の患者の観察期間は自動的に試験治療群よりも短くなる。これは情報のある欠測データの形態とみなすことができ、PROデータから結論を導き出す可能性に影響を及ぼす。したがって、経時的な傾向を比較するために、進行が認められた後もPROデータの収集を継続することが重要である(「データ収集および回避可能な欠測データの防止」の項も参照のこと)。

通常、評価期間は実施可能かつ解釈可能な期間に限定すべきである。評価スケジュールは、遵守率の

低下、または後治療の高度な不均一性のいずれかにより、結果がもはや解釈可能でなくなる時点で終了すべきである。

#### データ収集および回避可能な欠測データの防止

高い遵守率は、他の要因のなかでも、とりわけ試験前および試験中に行われる研究スタッフおよび研究参加者の両者に対する包括的な教育プログラムによることが示されている (Hansen LK et al., 2014)。通常、評価は、試験治療の有無にかかわらずスケジュールどおりに行うべきである。進行性および病勢進行が認められた患者からの PRO データの収集は健康状態あるいは認知機能の悪化のためにより困難である。PRO データは、インタビュー、電話、郵送、自己記入によるさまざまな方法で PRO 尺度を実施することにより収集することができる。実施方法のばらつき (自己記入式質問票の提供方法および時期) はバイアスの原因となる可能性がある。複数の異なる方法の使用によりもたらされる潜在的な測定バイアスは、複数の方法を用いることで、情報のある欠測データによる重要なバイアスの問題を軽減することができ、異なる方法間の同等性のエビデンスがある場合には正当化される可能性がある。

電子的なデータ収集方法は一部の患者にとってはより便利な方法であり、データの質を高め、(自動的にリマインダーを送付することにより) 欠測データを減らし、データ入力エラーを減らす可能性がある (Basch et al., 2012, Coons et al., 2009)。電子的フォーマットでの症例報告書 (電子的な PRO 実施方法を含む) の利用は、異なる方法を用いて収集されたデータが同等であることを確認するか、または特定される違いを考慮に入れたものでなくてはならない (Coons et al., 2009)。実質的な違いが生じた場合は、電子的な PRO フォーマットの適用が重大な回答バイアスを持ち込まず、異なる実施方法が本質的に同等な結果を生じることを確かめる必要がある (Coons et al., 2009)。電子的データ記録の使用は一部の患者グループにとっては益があるが、たとえば高齢患者では代替方法も利用可能としておくことも、他と異なるデータ損失を最小限に抑えるために、重要である。

PRO 尺度を臨床試験のエンドポイント指標とし

て組み込むことで、特にその多次元性と欠測値のために、臨床試験データの解析が困難となる。尺度が患者にとって負担が大きい場合、特に終末期の患者では能力が低下するため、中止・脱落率が高くなる可能性がある。上述したとおりの進行が認められた時点で PRO 測定を中止した場合にも、情報のある欠測データが生じることがある。試験計画書の統計解析の項にはデータ解析の主な特徴を記載し、統計解析計画書 (Statistics Analysis Plan: SAP) には、多重性の調整方法等の詳細な解析方法を詳述すべきである (詳細な指針については、CPMP/EWP/908/99 を参照のこと)。また、臨床試験計画書には、解析での欠測評価の取り扱い方法 (例: データ補完手法の使用、感度分析) を記載し、選択した欠測データの取り扱い方針により答える問いはどれかを明確化し、この問いに意義がある理由および設けた仮定の種類の根拠を述べるべきである (たとえば、通常、ランダムな欠測 (missing-at-random) の仮定の下での解析は、試験中に治療を遵守した患者は治療を遵守することができたであろう患者を代表することを仮定し、すべての患者が治療を遵守したならばどのような影響が認められたかの問いに答えるものである)。SAP には用いる PRO 尺度のスコア化アルゴリズムの包括的な規定 (多項目スコアにおける欠測項目の管理等) を含めるべきである。欠測データは、その理由が既知の場合、その理由に照らす必要があり、欠測となった理由ほどの欠測データ戦略が (より) 合理的であるかについての情報を与える。完全にランダムな欠測 (missing completely at random) またはランダムな欠測 (missing-at-random) の仮定はめったに正当化できない仮定であり、欠測データを取り扱うための事後的な戦略よりも、回避可能な欠測データを防ぐことの方が望ましい (Bernhard et al., 1998, 詳細な指針については EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1 を参照のこと)。また、SAP には、用いる PRO 尺度のスコア化アルゴリズムについての包括的な規定 (多項目スコアにおける欠測項目の管理等) を含めるべきである。

相当量の解釈可能な縦断的データを得るためには、高い治療遵守率が期待される。したがって、データの損失を最小限に抑え、患者の遵守率を高めるための以下のような方策を用いることが必須となる。

- 適格性基準チェックリストの一部として倫理的に正当であり、実際的に実施可能な場合、無作為化および試験治療開始前にベースライン時の PRO 評価を完了する。
- 各試験実施施設における PRO データ収集には、PRO に関する訓練を受け、資格を有する者を責任者として指名する。
- 研究スタッフ（研究者および臨床研究チーム全体を含む）が PRO 評価の重要性を理解し、患者が PRO 尺度を記入するための動機付けを行うことができるように、研究スタッフに対する包括的な教育・研修を行う。
- 患者が質問票に記入する前に、患者の教育・研修を行い、不正解はないことや、評価の目的を説明することを含める。そのような教育・研修を行う場合は、質問票に対する患者の回答に影響を及ぼさない方法により実施すべきであり、プロジェクトに参加するすべての患者にとって等しく利用可能であるべきである。
- 自動化された電子的データ収集システムおよびリマインダーシステムの活用を検討する。
- 想起バイアスを最小化し、未記入の理由を詳細に明確化および文書化するために、評価時または直後に記入状況を点検し、未記入箇所がないかを確認する。

## 5.2. 尺度

尺度 (instrument) とは、データを収集する手段 (質問票等) に加え、その使用をサポートするすべての情報と文書を含む。一般に、尺度には、実施または回答のための明確に定められた方法と指示、データ収集のための標準フォーマット、スコア化、解析、および標的患者集団における結果の解釈のための十分に文書化された方法を含む。疾患特異的尺度は患者にとってさらに意義があり、より詳細な解析結果を提供するが、新規治療の毒性による予測できない変化を把握できない可能性がある。包括的な尺度は治療間の比較には役立つが、変化に対する感度は低い場合があり、異なる PRO ドメインの相対的重要性を事前に定めることが必要である。したがって、研究目的および患者集団の特性に沿ったもっとも適切な尺度 (包括的尺度、特異的尺度、または両方の

組み合わせ) を慎重に選択することが推奨される。PRO 尺度は意義および信頼性があり、内容妥当性および変化に対する反応性を示したものでなくてはならない。反応性については、PRO スコアが健康状態の実際の変化に敏感であることを示す必要がある (Revicki et al., 2008)。また、PRO 尺度の過去の「追跡記録」もその特性についての実用的な示唆を与えることがある (Luckett T et al., 2010)。PRO 尺度は、質問 (例: 質問の文言は適切か?) および患者にとっての全体的負担 (例: PRO 評価の記入時間は適切か?) の両方の点で、測定対象である集団にとって受け入れ可能であるべきである。また、PRO 尺度は容易に解釈可能、すなわち、PRO スコアの差の意味が明確に理解できるものでなくてはならない (Mokkink L et al., 2010)。

選択した尺度によっては、国際共同・グローバル試験において、尺度の言語的および文化的妥当性評価が行われていないことが問題となることがあり、グローバル試験の対象集団を十分カバーするために必要な言語数の選択プロセスおよび翻訳手順に注意を払うべきである (Wild et al., 2009, Wild et al., 2005, Dewolf et al. 2009)。尺度の言語バージョンの利用可能性に関する問題を防ぐためには、事前に定めた十分大きな部分集団 (欧州の目標集団を代表する患者等) での PRO エンドポイントの検討が実施可能かつ適切とみなされる可能性がある。しかし、用いる尺度の異なる言語バージョンの文化横断的な妥当性を最適化するための適切な言語的な妥当性評価は行っておくべきであり、試験での PRO 評価に対する文化の影響についても、試験における測定の均一性を確認すべきである。

## 尺度の選択

適切な尺度選択に関する特定の推奨を行うことは本付録の範囲を超えているが、一般に、尺度はエビデンスに基づくものであり、測定を意図する概念を測定できることが示されており、研究目的、疾患・患者集団の特性、および実務的な考慮点 (回答者の負担、実施可能性) について適切なものでなくてはならない。さらに、もっとも適切かつ妥当な PRO 評価には開発段階から患者が関与している (Staniszewska et al., 2012)。オンラインリソースか

らは広範な利用可能な PRO 評価に関する情報を入力することができる (Luckett, 2010)。がん研究のための PRO 尺度選択の原則に関する指針については、Luckett and King (2010) の論文を参照のこと。

### 介護者／代理者のインプットおよび観察者報告アウトカム (ObsRO)

代理者 (proxy) とは、自らが患者自身であるかのようにアウトカムを報告する者である。患者報告アウトカムと代理者 (介護者等) が報告したアウトカムは一致しないことがある (例: 痛みの評価)。しかし、患者による評価と代理者による評価の間に大きな違いがあるのは少数の事例であり、代理者による評価は心理社会的ドメインよりも身体的 HRQL ドメインにおいて患者による評価との一致度が高いことが報告されている (Sneeuw et al., 2002)。

患者自身が寄与できないことが明らかな場合 (例: 幼児, 認知機能が低下した患者, きわめて健康状態の悪い患者) には、介護者またはその他の非医療者の介護者による PRO 尺度の評価を用いることができる。しかし、一般に、そのような代理者評価の使用が情報を得るための唯一の有効な方法であり、他の方法では情報が失われてしまう可能性がある場合を除き、代理者による報告は避けるべきである。臨床試験計画書には、患者報告データを代理者報告データで置き換えるかどうか、またはその時点に関する明確な規則を定め、適切な根拠を記載すべきである。

観察者報告アウトカム (observer-reported outcome: ObsRO) は、患者または医療従事者以外の者の観察に基づく測定である。これには、両親、配偶者、または患者の健康の特定の側面を定期的に観察・報告する立場にある非医療者の介護者が含まれる。ObsRO 指標は医学的判断または解釈を含まず、観察者報告は観察可能な事象または行動のみを含む。ObsRO は患者自身が寄与できないとみなされる場合にのみ用いるべきである。

## 5.3. 特殊な患者集団

### 小児

小児の日常活動および経験は成人とは大きく異なり、成人向けの PRO 評価は内容妥当性または測定

プロセス自体の違いのいずれかにより小児集団での使用には適さないことがある。成功する小児向けの尺度は年齢に合わせた調整を行い、小児が経時的に経験する変化の速度およびパターンを考慮する必要がある (Connolly et al., 1999)。

研究における小児向けの PRO 尺度の推奨が報告されており、小児および思春期でのアプローチにとって有用な基盤とみなされている (Matza et al., 2013)。考慮すべき特定の問題は発達段階 (疾患および/または経験により成熟度も異なる) および自己の意味である。成人患者と同様に、最良の情報提供者は患者自身であり、可能な限り、創造的かつ年齢に関連した方法を用いて小児本人から直接そのような情報を収集することが重要である (例: 文字の読めない幼児には単語ではなく絵を用いることができる) (Connolly et al., 1999)。しかし、一部の小児は年齢が低すぎる、または病気が重すぎるためにデータ収集に寄与できないことが認められており、小児から直接データを収集できない状況では、両親または介護者がデータを提供することができる。これらの状況を慎重に考慮し、違いを認識する必要がある (Eiser & Morse, 2001)。

### 思春期・若年成人

思春期・若年成人のがん患者またはがん回復者では、同年齢者や小児あるいは成人のがん患者と比べて心理機能低下の危険性が高いことを示すエビデンスがある。思春期・若年成人のがん患者は発達の独特であり (治療を遵守する可能性が低い、危険性をいとわない行動を取りやすい、同年齢者との関係に重きを置く)、それは、彼らのニーズおよび経験は小児または成人向けに開発された既存の尺度では十分にとらえられない可能性があることを意味する。思春期のがん患者での服薬遵守は、思春期のがんの性質およびその治療のため特に困難である (Hullmann et al., 2015)。若年者にとって魅力的かつ意義があり、がんの進行によって治療段階からサバイバーシップまたは緩和ケアへの移行に伴う変化に鋭敏な、年齢に適した尺度の使用を考慮すべきである (Wakefield et al., 2013)。

## 高齢者

高齢患者は特別な特性をもち、尺度は可能な限り高齢患者の特別な要件に適したものであるべきである。この患者集団では、患者の負担を低減するために、自動音声記録装置、グリップペンの提供、インタビュアーが実施する PRO 評価等の適切なデータ収集方法を考慮すべきである。

高齢患者では、合併症がより頻繁にみられ、それが心理状態や全般的能力に影響を及ぼす。HRQL は併存疾患、多剤併用（ポリファーマシー）、機能状態、日常生活動作能力、精神状態（抑うつ、認知機能）および社会的支援により影響を受けることを考慮することが重要である。

## 緩和ケア

緩和ケアは主に生命予後が不良な後期の段階を指す。患者は良好な症状コントロールに重きを置く (Khan SA et al., 2014)。成功した緩和治療は、症状の消失または改善、ベースラインからの特定の症状の改善、特定の標的症状の重症度の変化（例：痛み、疼痛と鎮痛剤必要量の複合アウトカム）、患者が有益であると知覚する症状の変化、HRQL スコアの変化、または生存期間の延長によって記述される（ガイドライン本体の 7.4 項も参照のこと）。

緩和治療を目的とする進行がん患者では、治療の焦点は残りの生活の質の向上および維持にあり、検証的試験での主要アウトカム評価は症状コントロールまたは HRQL の全般的な改善度（抗腫瘍効果と関連がある場合）である。特に比較的急速に複雑な多次元的变化が生じる可能性があり、患者の生存時間は比較的短いことから、臨床研究デザイン（適切な PRO 評価の選択、縦断的 HRQL データの収集、主要エンドポイントの選択等）では、この側面を慎重に考慮すべきである。患者が重症であったり、ある種のがん患者は認知障害を有する場合があったりすることを考えると、代理者報告または ObsRO の使用を考慮してもよい。

## 希少がん患者

希少疾患患者の経験の評価は慎重な計画と厳密な方法を用いることにより行うことができる。しかし、一部のきわめて希少な疾患では、「既製」の質問票

は重要なアウトカムの測定には不適切、または十分に特異的ではなく、追加の PRO ツールの開発を要することがある (Basch and Bennett, 2014)。

## 6. 臨床的重要性および付加価値

PRO 情報は、患者に対する疾患および治療双方の潜在的影響についてのより良い理解を提供することにより、意思決定を促すことができる (Au et al., 2010)。PRO 尺度および PRO 評価は臨床的に意味のある影響を検出し、実行可能な場合は、試験の所見の解釈を助けることにより付加価値を提供できなくてはならず、臨床的推奨に影響を及ぼすことが期待される (Au et al., 2010)。また、患者と臨床家が、副作用および疾患関連症状に対する患者の認識に治療が与えることが予測される影響についてのより完全なイメージを共有する場合、付加価値を引き出し、意思決定を助けることができる (Au et al., 2010)。

治療の利益は有効性または安全性の利点のいずれかによって示すことができる。たとえば、治療効果は改善または症状発現の遅延、若しくは治療関連毒性の減少または遅延として測定されることがある。反応性および変化は患者集団および文脈上の特性に依存することから、すべての適用および患者集団を通じて PRO 尺度にとって意義のある変化を表す単一の値が必ずしもあるとは限らない (Revicki et al., 2008)。しかし、治療の利益および危険性、ならびに変化の意義の大きさは主として意味のある患者ベースおよび臨床的アンカーに基づくべきである (Revicki et al., 2008, Wyrwich et al, 2013)。イベント発生までの時間の解析以外のアウトカム評価については、平均差を用いて統計学的検定を行うことができるが、事前に定めた指標と関連する、個々の患者における「奏効」および「悪化」の適切な定義を用いて、PRO データの解釈を容易にするべきである。

販売承認申請の文脈での利益と危険性（ベネフィット・リスク）評価への影響に関して、PRO 評価（HRQL を含む）が潜在的に付加価値を生じる可能性がある状況には後期での緩和ケア、維持療法、有効性は同程度だが安全性プロファイルが異なる薬剤の比較試験がある。一部の疾患の状況（すなわち、ベースライン時に腫瘍関連症状を有する患者）では、

症状の改善または症状進行の遅延（抗腫瘍効果と関連がある場合）は治療効果の妥当な指標であり、後期の治療の試験において評価可能なエンドポイントとして役立つ可能性がある。さらに、症候性の腫瘍進行までの期間（または意味のある悪化までの期間）も患者利益の適切な指標となる可能性があり、奏効率あるいは PFS により裏付けられるべきである。

PRO データの潜在的付加価値の評価に用いる基準には以下のものがある。

- 試験で用いる尺度 / 評価の意義、信頼性、妥当性および反応性
- 患者集団、疾患状況および治療レジメンの観点からみたデータ収集の頻度・期間、および解析方法の適切性
- 研究デザイン（統計解析における多重アウトカムおよび欠測データの適切な取り扱いに関する仮説および方法を含む）、ならびに PRO データ報告に関する適切な標準
- 臨床的意義のあるアンカーに基づく予想される影響の大きさの根拠 — 関連する治療の利益の予想される大きさを統計解析計画書で事前に特定すべきである。
- 臨床的意義のある治療の利益を示さない限り、統計学的有意性それ自体は特定の効能範囲において十分ではない。
- 観察された変化または変化の欠如を説明する可能性のある他の説明を考慮する。

## 7. 用語集および略語

**健康関連 QOL (HRQL)** : 医薬品承認の文脈において、HRQL はその多次元性により区別される特定の種類 / サブセットの PRO を表すとみなされる。実際、HRQL は広範な概念であり、日常生活、身体的・心理的・社会的機能、およびウェルビーイングに対する疾患および治療の影響についての患者の主観的認識として定義することができる。(出典: 医薬品評価における HRQL 指標の使用のための規制ガイダンスに関する CHMP リフレクションペーパー [EMEA/CHMP/EWP/139391/2004])

**尺度 (Instrument)** : データをとらえる手段（すなわち、質問票）だけではなく、尺度を使用するために必要なすべての情報と文書を含む。一般に、実施または回答に関する明確に定義された方法や指示、データ収集の標準フォーマット、および十分に文書化された標的 patient 集団における結果のスコア化・解析・解釈方法を含む。(出典: FDA 業界向けガイダンス, 2009 年 12 月, 患者報告アウトカム評価: 適応申請を裏付けるための医薬品開発における使用)

**観察者報告アウトカム (ObsRO)** : ObsRO は、患者または医療従事者以外の者の観察に基づく測定である。これには、両親、配偶者、または患者の健康の特定の側面を定期的に観察・報告する立場にある非医療者の介護者がある。ObsRO 指標は医学的判断または解釈を含まない。通常、ObsRO は両親、介護者、または日常生活において患者を観察する者によって報告される。自分自身で回答できない患者（例: 幼児、認知機能障害）の場合、観察者は観察可能な事象または行動のみを報告することが奨励される。たとえば、観察者は幼児の痛みの程度（症状）を正当に報告することはできないが、痛みにより生じたと考えられる幼児の行動（例: 泣き叫ぶ）を報告することはできる。(出典: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugDevelopmentToolsQualificationProgram/ucm370262.htm>)

**患者報告アウトカム (PRO)** : 患者自身が直接評価し、疾患およびその治療に対する患者の認識に基づくアウトカムは患者報告アウトカム (PRO) と呼ばれる。症状、HRQL、健康状態、治療遵守、治療満足度等の一次元および多次元の両方の指標をカバーする包括的な用語として PRO の用語が提案されている(出典: 医薬品評価における HRQL 指標の使用のための規制ガイダンスに関する CHMP リフレクションペーパー [EMEA/CHMP/EWP/139391/2004])。

**代理者報告アウトカム (Proxy-reported outcome)** : 患者以外の第三者が、患者の立場に立って報告する測定結果。代理者報告アウトカムは PRO とは異なる。また、代理者報告は、観察者（たとえば臨床家

や介護者)が、観察結果を報告するだけでなく、観察結果に基づき解釈したり、意見を述べたりする観察者報告とも異なる。(出典: FDA 業界向けガイダンス, 2009年12月, 患者報告アウトカム評価: 適応申請を裏付けるための医薬品開発における使用)。

**治療の利益 (Treatment benefit)**: 治療が患者の生存・感じ方・機能に及ぼす効果。治療ベネフィットは、有効性または安全性上の利点によって示される。たとえば、ある症状の場合は、改善や発症までの期間の延長として、治療関連毒性の場合は、その軽減または発症までの期間の延長として、治療効果は測定できる。(出典: FDA 業界向けガイダンス, 2009年12月, 患者報告アウトカム評価: 適応申請を裏付けるための医薬品開発における使用)

本稿における各種機関・組織名は以下の通り。

EM (E) A = 欧州医薬品庁, CHMP = ヒト用医薬品委員会, ICH = 医薬品規制調和国際会議, EWP = 有効性作業部会, FDA = 米国食品医薬品局

## 8. 参考文献

Au, HJ, Ringash, J, Brundage, M, et al. 2010. Added value of health-related quality of life measurement in cancer clinical trials; the experience of the NCIC CTG. *Expert Reviews in Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2010 Apr;10(2): 119-28.

Basch E et al. 2014. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PROCTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 29;106(9). pii: dju244. doi: 10.1093/jnci/dju244. Print 2014 Sep.

Basch E, et al. 2012. Recommendations for Incorporating Patient-Reported Outcomes Into Clinical Comparative Effectiveness Research in Adult Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(34):4249-55.

Basch E., 2013. Towards patient-centred drug development in oncology. *NEJM*. Vol 369. No5; 397-400.

Basch E. 2014. New frontiers in patient-reported outcomes: adverse event reporting, comparative effectiveness, and quality assessment. *Annual Reviews of Medicine*. 2014;65:307-17. doi: 10.1146/annurev-med-010713-141500.

Basch E. 2010. The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. *New England Journal of Medicine* (2010) p865-869.

Basch and Bennett., 2014. Patient-Reported Outcomes in Clinical Trials of Rare Diseases. *J Gen Intern Med* 29(Suppl 3):S801-3.

Bernhard J, Cella DF, Coates AS, Fallowfield L, Ganz PA, Moinpour CM, et al. 1998. Missing quality of life data in cancer clinical trials: serious problems and challenges. *Statistics in Medicine*. 1998;17(5-7):517-32.

Brundage M, Bass B, Davidson J, Queenan J, Bezjak A, Ringash J, Wilkinson A, Feldman-Stewart D. 2011. Patterns of reporting health-related quality of life outcomes in randomized clinical trials: implications for clinicians and quality of life researchers. *Qual Life Res*. 2011; 20:653-64.

Brundage M, Blazeby J, Revicki D, Bass B, de Vet H, Duffy H, Efficace F, King M, Lam CL, Moher D, Scott J, Sloan J, Snyder C, Yount S, Calvert M. 2013. Patient-reported outcomes in randomized clinical trials: development of ISOQOL reporting standards. *Quality of Life Research*. 2013 Aug;22(6):1161-75. Doi: 10.1007/s11136-012-0252-1. Epub 2012 Sep 18.

Brundage et al., 2008. NCIC Clinical Trials Group experience of employing patient-reported outcomes in clinical trials: an illustrative study in a palliative setting. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 8(3):243-53.

Calvert M et al. 2014. Patient-Reported Outcome (PRO) Assessment in Clinical Trials: A Systematic Review of Guidance for Trial Protocol Writers. *PLoS One*. 2014 Oct 15;9(10): e110216.

Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD; 2013. CONSORT PRO Group. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA*. 2013 Feb 27;309(8):814-22. Doi: 10.1001/jama.2013.879.

Cocks K, King MT, Velikova G, et al. 2011. On behalf of the EBIG collaborative group. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 (EORTC QLQ-C30). *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29 (1): 89-96

Connolly MA, Johnson JA. 1999. Measuring quality of life in paediatric patients. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:605-25.

Coons, Gwaltney, Hays, et al; 2009. ISPOR ePRO Task Force. Recommendations on evidence needed to support measurement equivalence between electronic and paper-based patient-reported outcome (PRO) measures: ISPOR ePRO Good Research Practices Task Force report. *Value in Health*. 2009

- Jun;12(4):419-29. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00470.x. Epub 2008 Nov 11.
- CMTPNET, Recommendations for Incorporating Patient-Reported Outcomes into the Design of Clinical Trials in Adult Oncology. [http://www.cmtpnnet.org/docs/resources/PRO\\_EGD.pdf](http://www.cmtpnnet.org/docs/resources/PRO_EGD.pdf).
- Dewolf, L, et al. 2009. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure, 3rd Ed. EORTC, Brussels. [http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/translation\\_manual\\_2009.pdf](http://groups.eortc.be/qol/sites/default/files/archives/translation_manual_2009.pdf).
- Dueck et al., 2015. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol.* 2015 Nov 1;1(8):1051-9.
- Eiser C, Morse R. 2001. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Quality of Life Research.* 2001;10:347-57.
- Eunetha, Guideline Health-related quality of life and utility measures. <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-re-pharmaceuticals-health-related-quality-life>
- Ganz and Gotay., 2007. Use of patient-reported outcomes in phase III cancer treatment trials: lessons learned and future directions. *J. Clin Oncol.* 25(32): 5063-9.
- Gravanis I et al., 2013. The European Medicines Agency Review of Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Adult Men After Docetaxel Chemotherapy and in Chemotherapy-Naïve Disease: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *The Oncologist*2013;18:1032-42.
- Fairclough D. 2010. Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical trials, Chapman and Hall 2nd edition. Examples: Value of PRO Data.
- Fayers P & Machin D. 2007. *Quality of Life: The Assessment, Analysis and Interpretation of Patient-reported Outcomes*, Wiley 2nd edition.
- FDA Guidance for industry; December 2009: Patient-Reported Outcome measures: use in medical product development to support labelling claims.
- Hansen LK, Moinpour CM, Ermete RB. 2014. Enhancing Nurse Contributions To SWOG Clinical Trials Objectives. *Seminars in Oncology Nursing.* 2014; 30(1): 26-31.
- Hróbjartsson & Boutron. 2011. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Nov;90(5):732-6.
- Hullman et al., 2015. Medical and Psychosocial Associates of Nonadherence in Adolescents With Cancer. *J Pediatr Oncol Nurs;* 32(2): 103–13.
- Jaeschke et al., 1989. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials.* 1989 Dec;10(4):407-15.
- Joly et al., 2007. Quality of life and/or symptom control in , randomized clinical trials for patients with advanced cancer. *Annals of Oncology.* 18: 1935-42.
- Khan SA et al., 2014, End-of-life care- what do cancer patients want? *Nat. Rev. Clin Oncol.* 11;100-8.
- King MT., 2011. A point of minimal important difference (MID): A critique of terminology and methods. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research.* 2011; 11 (2): 171-84.
- Kyte D, Draper H, Calvert M., 2013. Patient-Reported Outcome Alerts: Ethical and Logistical Considerations in Clinical Trials. *JAMA.* 2013; 310(12): 1229-30.
- Kyte D et al., 2014. Systematic Evaluation of the Patient-Reported Outcome (PRO) Content of Clinical Trial Protocols. *PLoS One.* 2014 Oct 15;9(10).
- Kyte D et al., 2016. Management of Patient-Reported Outcome (PRO) Alerts in Clinical Trials: A Cross Sectional Survey. *PLoS ONE* 11(1): 1-14.
- Luckett T, King MT. 2010. Choosing patient-reported outcome measures for cancer clinical research – Practical principles and an algorithm to assist non-specialist researchers. *European Journal of Cancer.* 2010; 46(18):3149-57.
- Matza LS, Patrick DL, Riley AW, et al. 2013. Pediatric Patient-Reported Outcome Instruments for Research to Support Medical Product Labeling: Report of the ISPOR PRO Good Research Practices for the Assessment of Children and Adolescents Task Force. *Value in Health.* 2013;16(4):461-79.
- Mokkink L, Terwee C, Patrick D, et al. 2010. The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2010; 63: 737-45.
- Pasetto et al., 2007. Quality of life in elderly cancer patients. *European Journal of Cancer.* 43: 1508-13.
- Revicki D., et al 2008. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. *Journal of Clinical Epidemiology* 61;102-9.
- Secord AA et al., 2015. Patient-reported outcomes as end points

and outcome indicators in solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Jun;12(6):358-70.

Sloan JA., et al 2006. The clinical significance of quality of life assessments in oncology: a summary for clinicians. *Support Care Cancer*. 14:988-98.

Sprangers M & Schwartz C. 1999. The challenge of response shift for quality-of-life-based clinical oncology research. *Annals of Oncology* 10: 747-749, 1999.

Sneeuw KC, Sprangers MA, Aaronson NK. 2002. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology*. 55(11):1130-43, 2002.

Staniszewska, S, Haywood KL, Brett J, Tutton E. 2012. Patient and public involvement in patient-reported outcome measures: evolution not revolution. *Patient*. 2012; 5(2): 79-87.

University of Oxford, A structured review of patient-reported outcome measures for patients with lung cancer; Patient-reported outcome measurement group, Department of Public Health, University of Oxford, 2010.

University of Oxford, A structured review of patient-reported outcome measures for patients with prostate cancer; Patient-reported outcome measurement group, Department of Public Health, University of Oxford, 2009.

Wakefield C, Patterson P, McDonald FEJ, et al. 2013. Assessment of psychosocial outcomes in adolescents and young adults with cancer: a systematic review of available instruments. *Clinical Oncology in Adolescents and Young Adults*. 2013 February; 3: 13-27.

Weldring and Smith., 2013. Patient-Reported Outcomes (Pros) and Patient-Reported Outcome Measures (Proms). *Health Services Insights* 2013;6: 61-8.

Wild D, Eremenco S, Mear I, et al. 2009. Multinational trials – Recommendations on the Translations Required, Approaches to Using the Same Language in Different Countries, and the Approaches to Support Pooling the Data: the ISPOR Patient Reported Outcomes Translation & Linguistic Validation Good Research Practices Task Force Report. *Value in Health* 2009;12:430-40.

Wild, D, et al 2005. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: Report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value in Health*, Vol. 8, Issue 2, 2005. pp95104 [http://www.ispor.org/workpaper/research\\_practices/PROTranslation\\_Adaptation.pdf](http://www.ispor.org/workpaper/research_practices/PROTranslation_Adaptation.pdf)

Wyrwich, K, Norquist JM, Lenderking, W, and Acaster S. 2013. Methods for interpreting change over time in patient reported outcome measures. *Qual Life Res*. 2013 Apr;22(3):475-83.

本稿は The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies: Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/292464/2014) の日本語訳である。翻訳と掲載は European Medicines Agency の法定通知 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000178.jsp&murl=&mid&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000178.jsp&murl=&mid&jsenabled=true)) に則って、厚生労働科学研究費補助金「関連学会の取組と連携した PRO ガイドラインの作成 (研究代表者: 立命館大学 下妻晃二郎, 課題番号: 20AC1003)」の支援により作成した。