

## レビューおよび業績

### HRQOL臨床応用例

- ・ 大動脈瘤疾患患者
- ・ 肝炎患者

## Health Related Quality of Life (HRQOL) 測定指標の開発状況とその応用について

### 1、Health Related Quality of Life (HRQOL) 測定指標の開発状況

最近、Health Related Quality of Life (以下、HRQOL) の評価は「医療技術」を評価する上で欠かせないものとなっている。

現在までに、科学的な妥当性および信頼性が実証された HRQOL 測定指標は世界中で数百にもものぼる<sup>(1)</sup>。

これら HRQOL 測定指標は、大きく (1) **Generic instruments** (包括的尺度) と (2) **Specific instruments** (特異的尺度) の 2 種類に分別できる。(1) は、幅広い集団や医療行為の HRQOL 評価に適用できる尺度であり、(2) は、特定の集団及び医療行為に対する HRQOL 評価の際に適用される尺度である。

(1) については、更に①**Health Profiles**, ②**Preference-based measures** に細分化できる。①に含まれる代表的な測定指標としては、**Medical Outcome Study 36-item Short Form(SF-36) Health Survey**, **Nottingham Health profile**, **Sickness Impact profile**, **Dartmouth COOP Charts** があげられる。また②に含まれる代表的な測定指標としては、**Quality of Well-being Scale**, **Health Utilities Index**, **Euro QOL instruments(EQ-5D)** があげられる。今回、我々が開発した日本語版 **Health Utilities Index** は、②に含まれる HRQOL 測定指標ということになる。

一方、(2) については、更に①**Disease Specific**, ② **Population Specific**, ③ **Function Specific**, ④ **Condition- or problem Specific** といったように細分化できる<sup>(1)</sup>。

これら HRQOL 測定指標の検証については、一般に、信頼性 (**Reliability**)、妥当性 (**validity**)、反応性 (**responsiveness**)、解釈可能性 (**interpretability**)、回答者・調査者の負担 (**respondent and administrative burden**)、文化的・言語的適合性 (**cultural and language adaptation**) 等の観点からなされる。

Coons らは、これらの観点から現在の HRQOL 測定指標のレビューを行ったが、どれが最も優れているか (あるいは最悪か) についての回答は見出せなかったとの見解を示した。<sup>(1)</sup>

活用頻度からみた場合、現在最も世界で汎用されている HRQOL 測定指標は、**Medical Outcome Study 36-item Short Form(SF-36)**であり、既に日本語版も開発されて臨床応用されている<sup>(1)</sup>。しかし、この指標は各 QOL の領域 (身体機能、心の健康など) を点数化したものを 1 元的な数値で表現できないため **QALYs** 算出ができず、従って医療技術の費用効果 (効用) 分析には使用できない。

一方 **Preference-based measures** の HRQOL 測定指標としては、**Euro QOL instruments(EQ-5D)**や **Health Utilities Index** が代表的であるが、それらについては世界各国でそれぞれの文化的・言語的状況が反映された「各国版」が造られ、活用頻度が急激に高まっている (日本語版も開発され、1 部臨床応用されている)。

表1に Preference-based measures の HRQOL 測定指標の属性とレベルを掲げた。

これを見ると、Health Utilities Index は他の2つに比べ多くの健康状態を表現できる利点がある。しかし、患者からみれば Euro QOL instruments(EQ-5D)に比べ、回答に多少時間がかかり、患者負担が増すという不利な点もある。

このように現時点での HRQOL 測定指標には一長一短があり、HRQOL 測定指標を臨床応用する際には、状況に応じて1つだけではなく複数〔2つ以上〕の組み合わせによって HRQOL を評価することが推奨されている。

その組み合わせとしては、先の(1) Generic instruments (包括的尺度)と(2) Specific instruments (特異的尺度)を1つずつといったものや、(1)から2つといったパターンが採用されることが多い。

## 2、Health Related Quality of Life (HRQOL) 測定指標の臨床応用

現在、既述の如く科学的妥当性および信頼性が実証された HRQOL 測定指標が開発されてきたために、HRQOL 評価を新薬の臨床試験に組み込み、新薬承認審査に利用しようという動きが盛んになりつつある。

最近の米国 FDA (食品医薬品局) の新薬承認審査動向をみると、HRQOL データの添付が新薬承認審査にある程度の影響力をもつようになってきた。

例えば腫瘍薬については、FDA における「腫瘍薬諮問委員会」は1985年から「腫瘍薬治療に対する QOL 評価」に対する関心を有していたが、これまで QOL スコアの改善だけで薬が承認されることはなかった。しかし、1999年に進行膵臓ガンに対する gemcitabine が抗腫瘍効果というよりは、患者の疼痛軽減などの HRQOL 改善が評価され承認された (Cris Takimoto, 米国立ガンセンター 臨床試験部長 談)。

更に2000年2月10日に FDA における「腫瘍薬諮問委員会」は「腫瘍薬に対する QOL 評価に関する下部委員会」を開催し、HRQOL データの収集・解析・解釈、データの新薬承認審査への利用方法などに関する本格的な検討を行った。既に FDA では、HRQOL 評価を新規の腫瘍薬等の臨床試験に組み込む際の相談を受け付け始めている。New Millennium に入り、「HRQOL 評価」は新たなフェーズに入ったといえよう。

今後の腫瘍薬に関する臨床試験では HRQOL 測定が更に重要となるし、このことは完治の見込みのない他の慢性疾患の治療に関する臨床試験でも同様である。また HRQOL 評価は慢性疾患治療に関するプライマリ-エンドポイントになる可能性も、より高まってくると思われる。

更に FDA では現在、市販後における薬のプロモ-ション活動に HRQOL データをどのように利用すべきかに関するガイドラインも作成中である (表2)。

新薬の臨床試験については、日本も新 G C P 施行以降は「国際基準」で行っていることから、今後日本でも「欧米の潮流」の影響を受け、HRQOL 測定指標の開発がますます必要となってくるであろう。

もちろん、HRQOL 測定指標の開発は、臨床試験そのものに使用するためだけではなく、効果的かつ効率的な医療を提供するための参照情報を得るために開発するのである。

これに関連して、筆者が出席した FDA の医薬品評価調査センターにおける「医薬品の市販後リスクマネジメント」に関する部会（1999 年の 11 月 15 日・16 日に開催）で、ハーバード大学公衆衛生大学院の Milton C. Weinstein 博士は「臨床意思決定；リスクマネジメントの枠組み」と題した講演を行った。彼は、更年期障害に対するホルモン補充療法を例にあげ、それをすべきか否かの意思決定をする場合、対象患者の QOL 評価が重要になるが、その際、先述の Health Utilities Index を用いた評価が有用であると述べた（資料 1）。

今回、我々が開発した、この Health Utilities Index 日本語版の臨床応用例を以下に示す（資料 2）。

これは最近話題である「ゲノム薬理情報」を用いた、いわゆる「テラ-メイド医療」の実践例でもある。ゲノム診断により、IFN の効果が期待できる患者と期待できない患者を区別し、前者に IFN を投与することによって、闇雲に全ての患者に薬を投与するよりも患者の QOL を改善し、QALYs を延長し、効果的かつ効率的な医療が実現できることを示した例である。（第 50 回 米国肝臓病学会 発表）

#### 総括

よく、現代医療は「データをみて、患者をみない医療」（注；最近のゲノム診断技術の進歩をみると、「ゲノム情報をみて、患者を見ない」医療）と指摘される。

「ゲノム診断情報と患者の QOL 情報を考慮した」患者主体の医療を実現するためにも、今後とも HRQOL 測定指標の開発と臨床応用に注力する必要がある。

#### (引用文献)

- (1) Stephen SJ, et al. A Comparative Review of Generic Quality of Life Instruments. *Pharmacoeconomics* 2000 Jan; 17(1);13-35

#### (参考文献)

- (1) Maurice J, et al., *Quality of life Assessment in Clinical trials*. Oxford University Press, 1998

表1 生活の質の属性とレベル

HUI (Mark III)		EuroQol		QWB	
属性	レベル	属性	レベル	属性	レベル
視力	6	移動	3	移動	5
聴力	6	自己管理	3	身体的活動	4
会話	5	日常活動	3	社会的活動	5
移動	6	痛み/不快	3	症状/問題	22
手指機能	6	不安/うつ	3		
感情	5				
認知能力	6				
疼痛	5				

(表2)

## FDA guidance that mentions “QOL”

- ◆ Clinical development programs for ... products intended for the treatment of osteoarthritis (OA)
- ◆ Clinical development programs for...products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA)
- ◆ Guidance for the clinical evaluation of weight-control drugs (draft)
- ◆ Guidance for the clinical development of drugs for urinary incontinence (under development)
- ◆ Proposed guidelines for the clinical evaluation of drugs for the treatment of heart failure
- ◆ Guidance for the use of HRQL outcomes to support medical product claims in labeling and advertising (under development)

# **Clinical Decision Analysis: A Framework for Risk Management**

**Milton C. Weinstein, Ph.D.**

**Henry J. Kaiser Professor of Health Policy  
and Management**

**Center for Risk Analysis  
Harvard School of Public Health**

# **Elements of Clinical Decision Making**

- **Clinical starting point**
- **Treatment alternatives**
- **Uncertain events**
- **Values**

**Risk Management**



# Elements of Clinical Decision Making

- Clinical starting point
  - Clinical history
  - Test results
  - Risk factors

# Elements of Clinical Decision Making

- Clinical starting point
- Treatment alternatives
  - Consider “do nothing” and “observe”
  - Consider alternative treatments that achieve some benefits, with fewer (or different) risks
  - Consider additional tests

Risk Management

# Elements of Clinical Decision Making

- **Clinical starting point**
- **Treatment alternatives**
- **Uncertain events**
  - **Benefits**
    - **Probabilities of clinical events with alternative treatments**
  - **Risks**
    - **Probabilities of adverse events**

# Elements of Clinical Decision Making

- **Clinical starting point**
- **Treatment alternatives**
- **Uncertain events**
- **Values**
  - **What do people care about?**
  - **What do people need to know in order to make the decision?**

**Risk Management**

# **Example: Hormone Replacement Therapy**

- **Benefits**
  - Symptomatic improvement
  - Reduced bone loss
    - Reduced risk of hip fracture
  - Lower LDL, higher HDL
    - Reduced risk of CHD
- **Risks**
  - Increased risk of breast cancer
  - Unknown risks of long-term use

## **HRT: Elements of the Decision**

- **Clinical starting point**
  - **Post-menopausal symptoms?**
  - **Family history of breast cancer?**
  - **Coronary risk factors?**
- **Treatment alternatives**
- **Uncertain events**
- **Values**

## **HRT: Elements of the Decision**

- **Clinical starting point**
- **Treatment alternatives**
  - **No medication**
  - **“Designer estrogens”**
  - **Lipid-lowering therapy**
- **Uncertain events**
- **Values**

## **HRT: Elements of the Decision**

- **Clinical starting point**
- **Treatment alternatives**
- **Uncertain events**
  - **Osteoporosis and hip fracture**
  - **Coronary heart disease**
  - **Breast cancer**
- **Values**

**Risk Management**



# HRT: Elements of the Decision

- **Clinical starting point**
- **Treatment alternatives**
- **Uncertain events**
- **Values**
  - What is the net impact on 5-year survival? 20-year survival? life expectancy?
  - Is symptom relief worth the risk?
  - Can the patient live with the worry? How would the patient (the doctor) feel if she got a bad outcome?
  - Is it worth the cost?

# Values

- **Survival (life expectancy)**
- **Quality of life**
- **Psychological concerns (anxiety, regret)**
- **Cost**

Risk Management

# Values

- **Survival (life expectancy) depends upon:**
    - **Event probabilities**
      - Focus on differences between treatments
    - **Survival after events**
      - Not all events have equivalent consequences
      - Might be different for different treatments
    - **Competing risks**
- Decision analysis models can be helpful***

# Values

- **Survival (life expectancy)**
- **Quality of life**
  - Positive effects may enhance life expectancy gains or offset life expectancy losses
  - Adverse effects may offset life expectancy gains or magnify life expectancy losses
  - Implications for clinical decisions depends ultimately on *preferences*
  - *Different preference can lead to different decisions*

***Utility assessment methods can be helpful***

**Risk Management**