

厚生労働科学研究費補助金（政策科学研究事業）
（総括）研究報告書

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 下妻 晃二郎 立命館大学 生命科学部 特任教授

研究要旨

3年間の研究機関の最終年度に当たり、過去2年間の研究の成果をまとめ、①臨床試験のためのPRO使用ガイダンス、②臨床現場のためのPRO使用ガイダンス、③理解を深めるための参考資料、のドラフト版をまず作成し、①については、幅広いステークホルダーから意見を収集し、修正を加えたのち完成し、②、③についても研究分担者や研究協力者とともにまとめ、「PRO使用ガイドライン」を完成した。さらに、完成物について広く日本のステークホルダーが利用しやすいよう、web上に「PRO評価関連特設ページ」を開設した。

研究分担者

鈴嶋よしみ・東北大学大学院医学系研究科・准教授
宮崎貴久子・京都大学大学院医学研究科・非常勤講師
内藤真理子・広島大学大学院医系科学研究科・教授
中島貴子・京都大学医学部附属病院・教授
川口崇・東京薬科大学医療実務薬学教室・准教授
山口拓洋・東北大学大学院医学系研究科・教授
齋藤信也・岡山大学大学院保健学研究科・教授
兼安貴子・立命館大学生命科学部・助教
星野絵里・立命館大学総合科学技術研究機構・准教授
小嶋智美・立命館大学総合科学技術研究機構・客員助教
堺琴美・立命館大学総合科学技術研究機構・助教
白岩健・国立保健医療科学院保健医療経済評価センター・上席主任研究官

研究協力者

宮路天平 東京大学医学系研究科・特任助教
森脇健介 立命館大学生命科学部・准教授

A. 研究目的

海外では、2005年ごろから臨床試験や臨床実践における患者報告アウトカム(Patient-reported outcome: PRO)の使用に関するガイドライン(ガイダンス等を含む)が公的機関等から発出されている。しかるに、わが国ではPROやQOL評価に関する基礎・応用研究は海外に劣らず行われているにも関わらず、公的なガイドラインは従来発表されていない。

本研究班では、関連学会や産業界、規制当局、患者団体、および並行して行われているPROに関するICT基盤構築・実装に関する2つの班と連携し、わが国において各ステークホルダーが利用しやすいガイドラインの開発を行った。

B. 研究方法

最終版のガイドラインの主な構成要素としての、①臨床試験のためのPRO使用ガイダンス、②臨床現場のためのPRO使用ガイダンスー臨床におけるPRO評価のためのユーザーガイド ダイジェスト版ー、③理解を深めるための参考資料、それぞれについて、研究分担者および研究協力者による執筆を進めた。①については、ドラフト版完成後、研究班内外の幅広いステークホルダーから意見を収集し、それに基づいて修正を加えたのち(主な意見と修正箇所も記載)完成した。

完成したガイドラインは、国内のステークホルダーが利用しやすいよう、web上に「PRO評価関連特設ページ」を開設した。

(倫理面への配慮)

ガイダンスドラフト版を対象とした意見収集対象者へは、完成版への氏名や所属の記載の許諾を得ながら作業を進めた。

C. 研究結果

最終的な PRO ガイドラインに含むべきコンテンツとして、まず、①臨床試験のための PRO 使用ガイダンス、②臨床現場のための PRO 使用ガイダンスー 臨床における PRO 評価のためのユーザーガイド ダイジェスト版ー、③理解を深めるための参考資料 (①②で触れられなかったもの)、と決定した。それぞれについて結果を概説する。

① 臨床試験のための PRO 使用ガイダンス

目次建てとしては、前年まで行ってきた海外の PRO ガイドラインの系統的レビューなどを参考に、研究分担者、研究協力者と議論の上、下記のコンテンツを設定した。

著者一覧

査読評価担当者一覧

略語一覧

1. 総論 背景と目的

- 1.1. 本ガイダンス発行の背景
- 1.2. PRO とは?—HRQL との位置づけ (類似点と相違点)
- 1.3. 本ガイダンスの使用が想定される対象
- 1.4. 本ガイダンス発行の目的
- 1.5. 本ガイダンス作成の資金源

2. 各論

- 2.1. PRO の概念が作られた経緯
 - 2.1.1. HRQL 評価の標準化を求める規制当局や各団体の動き
 - 2.1.2. HRQL から PRO へ
 - 2.1.3. HRQL / PRO ガイドラインの発出
- 2.2. 各国規制当局による PRO、HRQL の定義
- 2.3. 目的に沿った尺度の選択 (Fit-for-purpose) の考え方
- 2.4. 計量心理学的特性
 - 2.4.1. 尺度が備えるべき計量心理学的特性
 - 2.4.2. 信頼性 (Reliability)
 - 2.4.3. 妥当性 (Validity)
 - 2.4.4. 反応性 (Responsiveness)
- 2.5. 新たな尺度の開発
 - 2.5.1. 尺度開発の流れ
 - 2.5.2. 質的研究
- 2.6. 使用許諾と日本語版開発
 - 2.6.1. 尺度の著作権の確認
 - 2.6.2. 海外で開発された尺度の日本語版開発
 - 2.6.3. 日本語版利用時の注意点
 - 2.6.4. ePRO での使用許諾
- 2.7. 代表的な尺度と測定方法
 - 2.7.1. PRO
 - 2.7.2. HRQL
 - 2.7.3. 選好に基づく尺度 (Preference-based measure: PBM) の例
 - 2.7.4. 小児・代理人による評価
 - 2.7.5. ePRO
 - 2.7.6. Computer adaptive testing (CAT)
 - 2.7.7. PROMIS®

- 2.8. 臨床研究のデザイン
 - 2.8.1. PRO のエンドポイントにおける位置づけ
 - 2.8.2. PRO の臨床的重要性と付加価値
- 2.9. データ解析
 - 2.9.1. 統計解析に関する一般的留意点
 - 2.9.2. 複数のエンドポイントを用いる場合の統計解析留意点
 - 2.9.3. 複合エンドポイントを用いる場合の統計解析留意点
 - 2.9.4. 患者レベルの欠測データに関する統計解析留意点
 - 2.9.5. Estimand について
- 2.10. MID と奏効例の定義を用いた結果の解釈
 - 2.10.1. MID と奏効例の定義
 - 2.10.2. MID と奏効例の定義を用いて結果を解釈する方法
- 2.11. 患者参画と PRO
- 2.12. 倫理的配慮および臨床研究の指針
 - 2.12.1. 研究倫理指針の遵守
 - 2.12.2. PRO と倫理
- 3. 参考文献・参考書籍
- 4. 主な査読評価のご意見とそれに対する対応

4. については、ドラフト版完成後に、臨床と健康アウトカム評価の専門家、患者・市民の代表者、産業界と厚生労働省の規制当局の関係者などの方々には査読評価を依頼し、代表的なご意見を取りまとめて、それに対する対応を含めて一覧として提供した。

全文については、3年間の包括報告書あるいは、下記 URL を参照されたい。

<https://www.lifescience.co.jp/pro/index.html>

査読評価担当者

臨床・健康アウトカム評価専門家

- 清田 尚臣 神戸大学医学部附属病院 腫瘍センター
- 佐野 元彦 星薬科大学 薬学教育研究センター実務教育研究部門
- 平 成人 川崎医科大学附属病院 乳腺甲状腺外科
- 中島 貴子 京都大学大学院医学研究科 早期医療開発学
- 能登 真一 新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 作業療法学科 新潟医療福祉大学 医療経済・QOL 研究センター

患者・市民の代表者

- 轟 浩美 認定特定非営利活動法人 希望の会
- 長谷川 一男 NPO 法人肺がん患者の会ワンステップ

産業界と厚生労働省の規制当局の関係者

- 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会
- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
- 杉田 敏樹 新薬審査第一部
- 大坪 泰斗 新薬審査第二部
- 佐久嶋 研 新薬審査第三部
- 吉村 厚志 新薬審査第四部
- 野口 敦 新薬審査第五部
- 安藤 友紀

② 臨床現場のための PRO 使用ガイダンスー 臨床における PRO 評価のためのユーザーガイド ダイジェスト版ー

国際 QOL 研究学会(ISOQOL)などからすでに発行されているユーザーガイドや、その解説論文等の日本語訳(ガイドラインの巻末で紹介)を行い、日本で使用しやすいようにさらに解説を加えたダイジェストとした。将来的には日本の臨床現場により適したガイダンスを日本独自で作成することが望ましいと思われる。

全文については、3年間の包括報告書あるいは、下記 URL を参照されたい。

<https://www.lifescience.co.jp/pro/index.html>

③ 理解を深めるための参考資料

①と②で触れることはできなかったが、PRO 評価をするにあたって大切なコンテンツについて概説した。コンテンツの目次は下記である。

全文については、3年間の包括報告書あるいは、下記 URL を参照されたい。

<https://www.lifescience.co.jp/pro/index.html>

1. 日本における患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome : PRO) 使用ガイドライン開発のための予備調査

- 1.1. PRO 評価の関係者におけるニーズ調査
- 1.2. PRO の概念に関する関係者の認識
- 1.3. 諸外国における PRO 関連ガイドラインのレビュー
2. PRO-CTCAE の結果の提示をどのようにすべきか
 - 2.1. PRO-CTCAE の図表化のスタンダード
 - 2.2. ePRO 使用時の条件分岐 (スキップロジック) の活用とそのスコアリング
 - 2.3. ベースラインによるスコアの調整
 - 2.4. PRO-CTCAE によって得られた結果の提示
 - 2.4.1. 各属性のスコアの記述的な提示
 - 2.4.2. Composite grading
 - 2.5. まとめ
3. 質的研究とは?
 - 3.1. 質的研究とは?
 - 3.2. PRO 研究における質的研究
 - 3.3. 研究方法の選択
 - 3.4. 研究の進め方
 - 3.5. 質的研究の動向
4. レスponsシフト
 - 4.1. レスponsシフトとは
 - 4.2. レスponsシフトの検出

本研究班の成果物は、上記の PRO ガイダンス集と補足資料を合わせて、ライフサイエンス出版株式会社の website (https://www.lifescience.co.jp/shop2/index_com-t.html) の、「患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome:PRO) 評価関連 特設ページ」に、掲載した。なお、本掲載については、厚生労働省の担当部署の許可を得た。

D. 考察

日本においては、主観的健康観の定量的な評価結果を evidence として医療に生かすことの重要性の認識が欧米と比較して約 20 年以上遅れてきた。そのため、日本においては、従来、公的な PRO 使用ガイドラインやガイダンスは発出されてこなかった。その主な背景としては、日本は欧米先進国と比較して人権意識が必ずしも高くないことや、患者を含む一般国民の意思決定に関する主体性が高くないことがあげられると思われる。しかし、近年の国際共同臨床試験の普及やその結果に基づく医療の普及によって、日本でもようやく患者の主観的健康評価である PRO 評価の重要性が認識されるようになり、本研究班も設立されるに至った。

健康アウトカム評価は、単に医学や医療、臨床疫学だけではなく、教育学、倫理学、生物統計学、医療経済の専門知識が必要で、さらに産業界や規制当局が日常的に扱っている分野であり、本研究班ではそのような

幅広い分野の研究者や人々に関わることで、バランスが良いガイドンス集が完成できたと思われる。

足りない内容も多々あると思われるが、よりよい医療の実現に向けて、今回の成果をたたき台として、今後も継続的に改訂されてゆくことが望まれる。

E. 結論

1-2年目の予備研究に基づき、日本のPRO評価を日常的に行う各ステークホルダーを対象としたPRO評価ガイドンス集を開発した。さらに、それらの成果を、web上の特設ページに掲載した。今後、時代に即した修正が適時行われることが望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

別紙4参照のこと

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

