

厚生労働科学研究費補助金（政策科学研究事業）
（総括）総合研究報告書

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

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)使用に関するガイドライン（以下、ガイダンス等を含む）が公的機関等から発出されている。一方、わが国では公的なPRO使用に関するガイドラインは従来発出されていない。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つの研究班と連携し、わが国において各ステークホルダーが利用しやすいPRO使用ガイドライン（ガイダンス集）の開発を行った。

ガイドライン開発の予備研究として、海外の既存のPROガイドラインの系統的レビュー（一部は日本語版開発）とわが国におけるPROガイドラインのニーズ調査を行った。これら予備研究に基づき、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3部作を「PRO使用ガイドライン（PRO使用ガイダンス集）」を完成した。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)使用に関するガイドライン（以下、ガイダンス等を含む）が公的機関等から発出されている。一方、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PRO使用に関するガイドラインは従来発出されていない。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つの研究班と連携し、わが国において各ステークホルダーが利用しやすいPRO使用ガイドライン（ガイダンス集）の開発を行った。

B. 研究方法

1. 海外の PRO ガイドラインの検索（系統的レビュー）と日本語版開発

内藤真理子（広島大学）、兼安貴子（立命館大学）、鈴嶋よしみ（東北大学）、宮崎貴久子（京都大学）、山口拓洋（東北大学）、川口崇（東京薬科大学）、中島貴子（京都大学）、星野絵里（立命館大学）、小嶋智美（立命館大学）、下妻晃二郎（立命館大学）

文献情報の検索のためのデータベース(DB)として、MEDLINEとEmbaseを、書籍情報の検索のためのDBとしてGoogle Books、Worldcat、NLMのBookshelfを用いた。キーワードとしては、PRO、quality of life (QOL)、health-related QOL(HRQOL)、health-state utilities、また、各種PROの使用目的に関する用語を設定した。また、本研究班の研究者から得られた重要な文献のうち、上記の系統的検索で得られなかった情報をハンドサーチで加えた。

2. PRO ガイドラインに関するニーズ調査

齋藤信也（岡山大学）、兼安貴子（立命館大学）、鈴嶋よしみ（東北大学）、内藤真理子（広島大学）、宮崎貴久子（京都大学）、山口拓洋（東北大学）、中島貴子（京都大学）下妻晃二郎（立命館大学）

日本における PRO 使用が想定される各ステークホルダーを対象に、①リモートインタビューによる、PRO の認識や概念（主に QOL との関連）に関するパイロット調査と、② ①の結果を踏まえた質問項目による、大規模な web 調査を行った。これらの調査を行った背景は、日本ではまず PRO の用語の認知がかなり低いことが想定されることと、海外では様々な PRO ガイドライン等の中で、PRO の定義や QOL との概念の関連に関する記述がある一方、従来日本にはそのような専門用語の認知度や概念構造についての議論が殆どなく、ガイドライン作成に先立って、それらを明らかにする必要があったためである

3. PRO ガイドライン（PRO ガイダンス集）の開発

研究代表者、研究分担者全員、研究協力者全員、および、研究班内外の査読評価担当者（詳細は結果の欄を参照のこと）

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）

上記の 2. については、立命館大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。（承認番号：BKC-人医-2020-061）

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

1. 海外の PRO ガイドラインの検索（系統的レビュー）と日本語版開発

書籍と論文別の検索の流れをそれぞれ図 1、図 2、に示す。

目的に合致した文献として、26 件に絞った。それらをまとめて、II. 2. で示す、臨床試験用 PRO 使用ガイダンスの目次建てに活用した。また、系統的レビューの過程・結果については、論文投稿中である。

1-2 海外PROGLの系統的な検索

関連テキスト情報の収集・整理

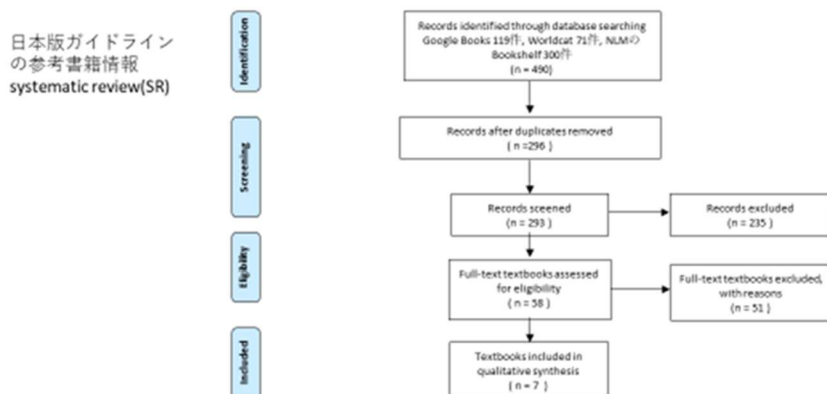


図1 書籍の検索の流れ

1-3 海外PROGLの系統的な検索

文献情報の収集・整理

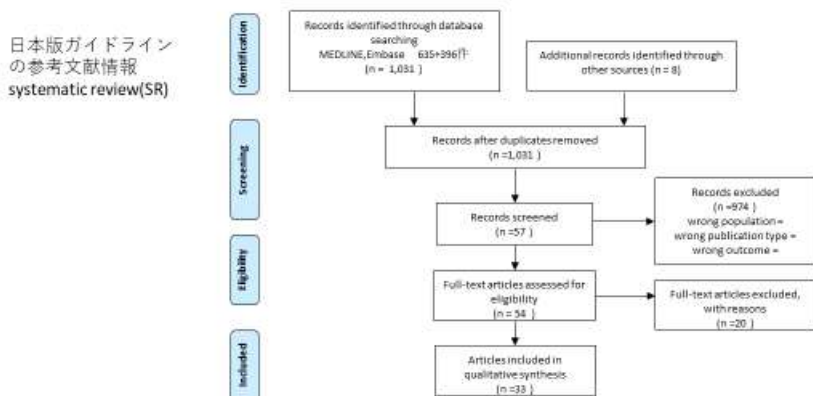


図2 論文の検索の流れ

一方、26 件のうち、特にその日本語訳が日本のユーザーに役立つと思われる 6 件について、翻訳を行い、PRO 関連特設ページに掲載雑誌のリンクを貼った。

2. PRO ガイドラインに関するニーズ調査

① のリモートインタビューによるパイロット調査の参加者の背景と結果の概要を図 1 に示す。

結果をまとめると、日本のステークホルダーにおけるPROの用語の認知は低かった。一方、PROとQOLの概念の関係については、静的な関係のみならず、調査前には十分予測できなかった動的な関係も浮かび上がってきた。例えば、「時に、PROはQOLを改善する関係」であるなどのPROはQOLを改善するツールや、患者と医療者のコミュニケーションツールになりうる、という関係などである。

Results: Pilot interview survey

- Participant's characteristics and main findings

Category	Sex	Age
Patient advocates	Female	50s
	Male	40s
	Male	40s
Pharmaceutical industry	Male	40s
Regulatory (PMDA)	Male	40s
Health technology assessment body(C2H)	Male	40s
Clinician (MD)	Male	50s
Academia(OT)	Male	50s

Patient advocates

"It would be ideal when PRO is concordant with QOL(A), but not in reality."

"Occasionally, PRO improves patients' QOL(B)."

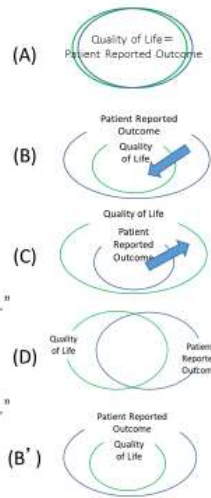
"Some of the QOL could be disclosed as PRO(C)."

"PRO and QOL were not fully overlapped.(D)."

Industry, regulatory, or HTA personnel, and academic researchers

"PRO and QOL were not fully overlapped.(D)."

"PRO is an umbrella term of QOL.(B')"



4

図1 パイロット調査の参加者の背景と結果の概要

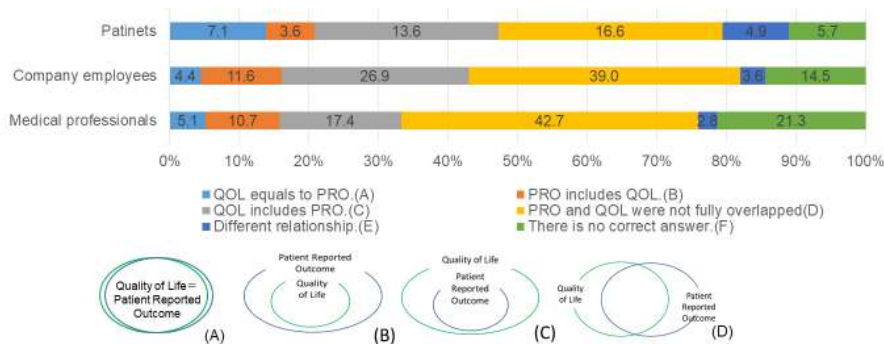
次に、①と同様の目的のweb-basedの大規模調査の結果の概要を図2に示す。

結果をまとめると、PROとQOLの概念の関連については、パイロットインタビュー調査の結果と同様、完全に重複する概念ではなく、PRO \supset QOLよりも、PRO \subset QOLの回答の方が多かった。海外のガイドラインなどにおいては、QOLは完全にPROに含まれるという記述も見られるが、我々の調査ではPROはQOLという真のアウトカムを測定するためのツールであるという認識が多いことが明らかになった。

Results: Web-based survey

- Relationship between PRO and QOL

Medical professionals or company employees
n=502
Patients n=494



Q. Please choose the number that is closest to your idea as relationship between PRO and QOL.

7

図2 Web調査の結果の概要

- ①、②の2つの調査結果から、我々は、昨今諸外国でよく使用されるようになった、医療におけるアウトカム評価の枠組みの一つである、Clinical Outcome Assessment (COA)との関連における、PRO や QOL の静的、動的な概念的 위치づけ案 (図3) を提案している。

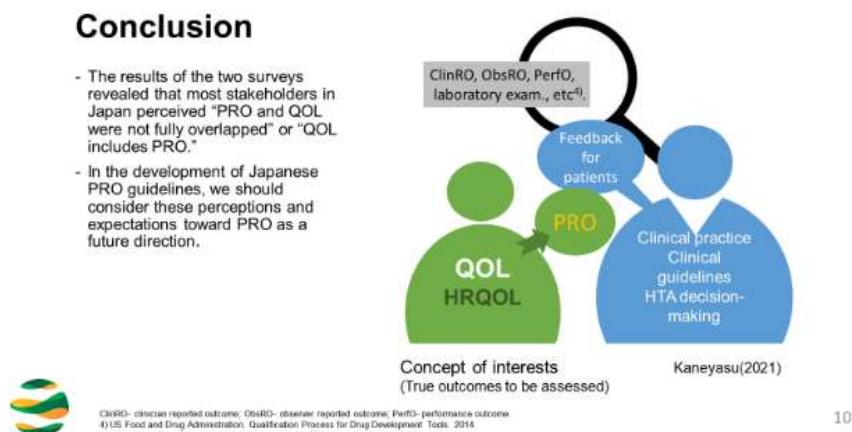


図3 PROの概念的 위치づけ案—QOLやCOAとの関連から

これらの結果は、2022年の国際QOL研究学会 (ISOQOL 28th Annual Conference) において兼安らによって口頭発表が行われた。現在、論文投稿中である。

3. PROガイドライン (PROガイダンス集) の開発

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—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—、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 使用ガイドンス

目次建てとしては、前年まで行ってきた海外の PRO ガイドンス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. 本ガイドンス発行の背景
- 1.2. PRO とは？—HRQL との位置づけ（類似点と相違点）
- 1.3. 本ガイドンスの使用が想定される対象
- 1.4. 本ガイドンス発行の目的
- 1.5. 本ガイドンス作成の資金源

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 ガイドンスの発出
- 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。

本文そのものについては、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。

本文そのものについては、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。

本文そのものについては、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. レスポンスシフト
 - 4.1. レスポンスシフトとは
 - 4.2. レスポンスシフトの検出

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が関わることで、バランスが良いガイダ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

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 使用ガイドライン (PRO 使用ガイダンス集) 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

-9-