

ORIGINAL ARTICLE

非小細胞肺癌患者の patient-reported outcome (PRO) 評価法の現状と問題点 —第 III 相臨床試験論文の review—

組橋由記¹・埴淵昌毅¹・富本英樹¹・東 桃代¹・兼松貴則¹・
柿内聡司²・後東久嗣¹・多田浩也²・西岡安彦¹・曾根三郎^{1,2}

Assessment of Quality of Life in Non-small-cell Lung Cancer Patients by Patient-reported Outcome (PRO) —A Review of Phase III Trials—

Yuki Kumihashi¹; Masaki Hanibuchi¹; Hideki Tomimoto¹; Momoyo Azuma¹; Takanori Kanematsu¹;
Soji Kakiuchi²; Hisatsugu Goto¹; Hiroya Tada²; Yasuhiko Nishioka¹; Saburo Sone^{1,2}

¹Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, ²Department of Medical Oncology, Institute of Health Biosciences,
The University of Tokushima Graduate School, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Recently, much attention has been paid to patient-reported outcomes (PRO) as self-administered assessment instruments in the quality of life evaluation of cancer patients. **Objective and Methods.** In the present study, we reviewed a total of 24 published articles (1999 through 2007) which reported phase III clinical trials for non-small-cell lung cancer, all of which set PRO assessment as one of the study endpoints. We evaluated the questionnaires used for PRO assessment, assessment intervals and patient compliance with PRO assessment in each trial. Several kinds of questionnaires were used in most PRO assessment trials. **Results.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) was used in 17 out of 24 trials. PRO was commonly assessed before each course of chemotherapy, at the end of chemotherapy and 1-3 months after treatment cessation. Patient compliance at the final assessment had significantly deteriorated compared with baseline PRO assessment, presumably due to the increment of missing data. **Conclusion.** Further studies which evaluate the problems of PRO assessment as a surrogate marker of therapeutic efficacy in lung cancer patients are warranted.

(JLCC. 2010;50:791-802)

KEY WORDS — Lung cancer, Chemotherapy, Patient-reported outcome, Quality of life

Reprints: Saburo Sone, Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan (e-mail: ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp).

Received December 24, 2009; accepted August 11, 2010.

要旨 — **背景.** 近年, 癌患者の quality of life (QOL) 評価は治療法選択に重要な要素として注目されている. 欧米では QOL を把握する目的から patient-reported outcome (PRO) が評価項目の 1 つとして評価されつつあるが, 本邦においては PRO の認知度は低い. **目的.** 非小細胞肺癌の QOL 評価 (PRO) の現状を検討する. **対象と方法.** 今回, 非小細胞肺癌に対する癌薬物療法の有用性を比較検討した第 III 相臨床試験の中から, 患者の自己申告による QOL 評価である PRO 評価を評価項目とした

報告 (24 試験) を抽出し, PRO の評価方法, 評価時期, PRO 評価に対する患者のコンプライアンスなどについて検討した. **結果.** 対象とした臨床試験の大多数では複数の評価方法により PRO 評価が行われており, European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) が最も頻用されていた (17 試験; 70.8%). PRO 評価の多くは治療開始前, 各コース開始直前, 治療終了時, その後 1~3 ヶ月ごとに行われていたが, 患者の

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 ¹呼吸器・膠原病内科学分野, ²腫瘍内科学分野.
別刷請求先: 曾根三郎, 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエン

ス研究部呼吸器・膠原病内科学分野, 〒770-8503 徳島市蔵本町 3 丁目 18-15 (e-mail: ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp).
受付日: 2009 年 12 月 24 日, 採択日: 2010 年 8 月 11 日.

コンプライアンスは治療経過に伴って有意に低下し、全身状態の悪化などがその要因と考えられた。考察、PRO 評価が、臨床試験における癌薬物療法の優劣を評価する方法の1つとして十分な情報となるよう問題点の検討を

さらに進めていく必要があると思われる。

索引用語——肺癌，癌薬物療法，Patient-reported outcome (PRO)，QOL

緒言

肺癌は本邦における癌死亡原因の第1位となっており、切除不能進行非小細胞肺癌の1年生存率は50%前後とその予後は極めて不良である。¹ 進行肺癌に対する治療は、多剤併用あるいは単剤化学療法が選択されることが多く、その治療選択は臨床病期と全身状態から決定されている。肺癌は高齢者での発症頻度が高く、診断時に既に肺、骨、脳、副腎、肝、リンパ節など多臓器に転移をきたしている症例も多いことから、² これらの因子は患者のQOLに悪影響を及ぼすと考えられる。しかし、多種多様な要因がQOLに影響し客観的評価が困難であることから、担癌患者の全身状態評価の指標としては第三者的評価である performance status (PS) が一般的に用いられている。このように、現状では担癌患者のQOLを定量的に把握し、十分に考慮して治療法の選択が行われているとは言い難い。³

近年の癌薬物療法の著しい進歩は癌患者の生存期間延長という大きな福音をもたらしたが、一方で重篤な有害事象による患者のQOLの低下が問題となっており、生存期間延長効果とは異なる癌薬物療法の favorable outcome として癌患者のQOL向上が重要視されるようになった。Patient-reported outcome (PRO) は患者自身の視点によるQOL評価であり、疾患による症状や患者の身体的、心理的および社会的機能などあらゆる側面から情報を得て、QOLを定量的に評価しようとするものである。QOLとは本来主観的指標であり、癌患者自身の理解と判断による評価が望ましいことを勘案すると、PROは理想的な癌患者のQOL評価法と言える。

欧米では1990年代から癌患者の自己申告によりQOLを把握する目的からPRO評価の重要性が認識されており、^{4,5} 近年の第III相臨床試験においてはPROが評価項目の1つとして評価されつつある。しかし、本邦においてはPROの認知度は低く、標準的なPRO評価法も存在しないなど、PRO研究に関しては大きく立ち遅れているのが現状である。

今回、我々は1999～2007年に誌上発表された非小細胞肺癌に対する癌薬物療法の有用性を比較検討する大規模第III相臨床試験のうち、PRO評価を評価項目とした報告を対象とし、PROの評価方法、評価時期、PRO評価に

対する患者のコンプライアンスなどを検討し、癌薬物療法の有効性をはかる surrogate marker としてのPRO評価の現状並びに問題点について検討した。

方法

PubMedにて「QOL」, 「phase III」, 「non-small cell lung cancer」をキーワードとして検索した。ヒットした論文の中で、1999～2007年に誌上発表された非小細胞肺癌に対する癌薬物療法の有用性を比較検討する第III相臨床試験で、PRO評価を評価項目としている報告論文24編を抽出し、PROの評価方法、評価時期、PRO評価に対する患者のコンプライアンスを検討した。患者のコンプライアンスは各試験での治療前および最終評価時におけるPRO評価の回収率の平均値を算出することで評価した。

文中の数値は平均値±標準偏差で示した。2群間の差の検定にはMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

結果

1) 肺癌臨床試験とPRO評価の歴史的背景

肺癌、特に非小細胞肺癌患者の生存期間は抗癌剤の進歩とともに延長しており、1990年代における新規抗癌剤の登場によりその効果がさらに高まった。⁶ 一方、肺癌患者は他の癌種と比較して癌の診断を受けるだけでもその前後における身体面、精神面とともにQOLが大きく低下すると報告されている。⁷ したがって、患者自身のQOLを適切に評価し、より質の高いQOLが維持できる治療法が選択されるべきである。今回、対象とした24試験で使用されたQOL調査票は1990年以降順次開発され信頼性と妥当性が証明されたものである。高齢者が多く予後不良な進行非小細胞肺癌には、腫瘍縮小や生存期間の延長の効果のみを指標に治療法を選択すべきではなく、患者のQOLを加味した治療法の選択が望まれている。

2) 肺癌におけるPRO評価法

上述の選択基準を満たした24試験を対象とした。⁸⁻²⁰ 高齢者非小細胞肺癌患者を対象にビノレルビンの有用性を検討したElderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) 試験ではPRO評価が主要評価項目に設定されていたが、⁸ 他の臨床試験において副次評価項目

Table 1. Characteristics of Phase III Clinical Trials for Non-small-cell Lung Cancer Evaluated in This Study

No.	Author (year)	No. of patients	Regimen	Questionnaire	Compliance to baseline PRO assessment (%)	Compliance to final PRO assessment (%)	Assessment interval	Reference No.
1	ELVIS (1999)	154	VNR BSC	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	91.7	39	every treatment cycle (VNR) each follow-up visit (BSC)	8
2	Bonomi et al. (2000)	574	CDDP+VP-16 CDDP+PTX	FACT-L	94	50	after 6, 12, 26 weeks	9
3	Shepherd et al. (2000)	204	DTX BSC	LCSS EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-lung module	89.1	61.7	every 3 weeks	<i>J Clin Oncol.</i> 2000;18:2095-2103.
4	Brown et al. (2005)	273	CDDP+VDS CDDP+MMC+IFM CDDP+MMC+VBL CDDP+VNR BSC	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC17 Daily Diary Card	87.5	60.2	after 6, 12, 18, 24 weeks	10
5	Bezjak et al. (2006)	684	Erlotinib BSC	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	93.4	56.8	every 4 weeks 4 weeks after off treatment every 12 weeks until PD	11
6	Smit et al. (2003)	480	CDDP+PTX CDDP+GEM GEM+PTX	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	>60	25.7	every treatment cycle every 6 weeks after off treatment to PD every 3 weeks after PD until death	9
7	Fossella et al. (2003)	1218	CDDP+DTX CBDCA+DTX CDDP+VNR	LCSS EQ-5D	88.7	29.5	every treatment cycle at off treatment every 2 months after off treatment	9
8	Gridelli et al. (2003)	503	GEM+VNR CDDP+GEM CDDP+VNR	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	83	77	every treatment cycle	9
9	Paccagnella et al. (2004)	153	CDDP+MMC+VBL CBDCA+MMC+VBL	Spitzer QL-Index EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	95	50	after 1st, 3rd treatment cycle every 6 weeks in the first 6 months every 3 months after 6 months	12
10	von Plessen et al. (2006)	297	CBDCA+VNR	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	99.3	87.7	after 3, 6, 9, 12, 15, 18, 26 weeks	13
11	Park et al. (2007)	314	CDDP+PTX DTX+GEM	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	99	77.1	after 3rd, 5th treatment cycle at 3 weeks and at 3 months after off treatment	14
12	Kudoh et al. (2006)	180	DTX VNR	Visual Face Scale DRSQ	100	69.8	after 3, 9, 12 weeks	15
13	Danson et al. (2003)	368	CBDCA+GEM CDDP+MMC+IFM CDDP+MMC+VBL	EORTC QLQ-C30	55	28	after 2 cycles at off treatment	16
14	Sederholm et al. (2005)	325	GEM CBDCA+GEM	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	88	23	every treatment cycle	17

Table 1. (Continued)

15	Georgoulas et al. (2005)	389	DTX + GEM CDDP + VNR	LCSS	89	90	every treatment cycle	9
16	Rudd et al. (2005)	422	CBDCA + GEM CDDP + MMC + IFM	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC17 Daily Diary Card	91	55	EORTC QLQ-C30, LC17: 3 weeks after each cycle and at the first two follow-up Daily Diary Card: every treatment cycle until 3 weeks after off treatment	18
17	Kubota et al. (2004)	311	CDDP + DTX CDDP + VDS	QOL-ACD	82.5	55.2	before 2nd and 3rd treatment cycles 3 months after off treatment	9
18	Socinski et al. (2002)	230	CBDCA + PTX	FACT-L	94.8	70.5	after 5, 11, 25 weeks	19
19	Kelly et al. (2001)	406	CDDP + VNR CBDCA + PTX	FACT-L	91	47	after 13, 25 weeks	9
20	Gatzemeier et al. (2000)	414	CDDP CDDP + PTX	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	89	62.5	every treatment cycle at off treatment every 2 months until PD after off treatment	<i>J Clin Oncol.</i> 2000;18:3390-3399.
21	Cardenal et al. (1999)	135	CDDP + GEM CDDP + VP-16	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	97.2	75.4	every treatment cycle	9
22	Crinò et al. (1999)	307	CDDP + GEM CDDP + MMC + IFM	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	100	74.5	every treatment cycle	<i>J Clin Oncol.</i> 1999;17:3522-3530.
23	Helbekkmo et al. (2007)	432	CBDCA + VNR CBDCA + GEM	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	96.5	60.5	every treatment cycle every 8 weeks until 49 weeks	20
24	Pujol et al. (2005)	301	DTX + GEM CDDP + VNR	EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-LC13	91.2	77	every treatment cycle	9

ELVIS; The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group, VNR; Vinorelbine, BSC; Best Supportive Care, CDDP; Cisplatin, VP-16; Etoposide, PTX; Paclitaxel, DTX; Docetaxel, VDS; Vindesine, MMC; Mitomycin C, IFM; Ifosphamide, VBL; Vinblastine, GEM; Gemcitabine, CBDCA; Carboplatin, EORTC; European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30; EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13; EORTC QLQ-Lung Cancer 13, FACT-L; Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung, LCSS; Lung Cancer Symptom Scale, EORTC QLQ-LC17; EORTC QLQ-Lung Cancer 17, EQ-5D; EuroQol Five-Dimensional Questionnaires, DRSQ; Disease-Related Symptoms Questionnaire, QOL-ACD; QOL Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs, PD; Progressive Disease.

であった (Table 1).

今回検討した臨床試験では PRO 評価法として種々の調査票が用いられていたが, European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) が最も頻用されていた (70.8% (17/24)). EORTC QLQ-C30 を用いた臨床試験では, 肺癌特有の症状出現に対する調査項目からなる EORTC QLQ-Lung Cancer 13 (EORTC QLQ-LC13) あるいは EORTC QLQ-LC17 が併用されていた. 他に Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L), Daily Diary Card などが PRO 調査票として用いられていた (Table 2).

それぞれの PRO 調査票について, 質問項目の内容を

比較した (Table 3). 多くの PRO 調査票では QOL 評価における必須項目とされる身体的 (physical), 心理的 (psychological), 社会的 (social) 評価の 3 項目を主体に質問項目がバランスよく構成されているが, EORTC-QLQ-C30 はそれらの他に全般的 (global) 評価, 認知機能 (cognitive) 評価, 財政的 (financial) 評価に関する質問項目も加えられており, 患者の QOL 状態を把握する上で幅広く, 総合的に情報が得られる点で評価が高い. 現在, 肺癌患者の臨床試験では最も多く利用されている評価法である.

3) PRO 評価採用における問題点

今回の検討では, ほとんどの臨床試験において PRO 評価が副次評価項目として設定されており, その評価時期もやや異なっていた. しかし, 多くは治療開始前 (約

Table 2. Questionnaires for PRO Assessment Used in Phase III Clinical Trials for Non-small-cell Lung Cancer

Questionnaire	Number	Percent
EORTC QLQ-C30	17	(70.8%)
EORTC QLQ-lung module	16	
EORTC QLQ-LC13	13	(54.2%)
EORTC QLQ-LC17	2	(8.3%)
EORTC QLQ-lung module	1	(4.2%)
LCSS	3	(12.5%)
FACT-L	3	(12.5%)
Daily Diary Card	2	(8.3%)
DRSQ	1	(4.2%)
EQ-5D	1	(4.2%)
QOL-ACD	1	(4.2%)
Spitzer QL-Index	1	(4.2%)
Visual Face Scale	1	(4.2%)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30: EORTC Quality of Life Questionnaire-Core 30, EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer 13, EORTC QLQ-LC17: EORTC QLQ-Lung Cancer 17, LCSS: Lung Cancer Symptom Scale, FACT-L: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung, DRSQ: Disease-related Symptoms Questionnaire, EQ-5D: EuroQol Five-dimensional Questionnaires, QOL-ACD: QOL Questionnaire for Cancer Patients Treated with Anticancer Drugs.

2週間前), 各コース開始直前, 治療終了時, その後1~3ヶ月ごとに評価されていた。

PRO 評価は患者の自己申告による主観的な評価法であり, 経時的な調査により患者情報の信頼性を担保するには PRO 評価に対する患者のコンプライアンスを保持し, missing data (欠測) をできる限り最小限にすることが重要である。⁴ 今回対象とした 24 報告について, PRO 評価に対する患者のコンプライアンスを欠測の頻度とその推移によって検討した。その結果, 1999 年から 2001 年の 7 試験の平均値でみた患者のコンプライアンスは $93.1 \pm 4.2\%$ から $58.6 \pm 13.9\%$, 2002 年から 2004 年の 7 試験では $79.9 \pm 16.1\%$ から $48.0 \pm 21.0\%$, 2005 年から 2007 年の 10 試験では $93.5 \pm 4.9\%$ から $65.7 \pm 19.5\%$ といずれの年代においても治療開始前と比較し最終評価時のコンプライアンスが有意に低下していた (Figure 1)。これには様々な原因が想定されるが, 癌の進行によって全身状態が悪化し, 調査票での回答が困難になることなどが主な要因と考えられる。

4) 癌分子標的治療と PRO 評価

1990 年代後半より肺癌領域では, 上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) を標的とした阻害剤 (ゲフィチニブ, エルロチニブ), 血管内皮成長

因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を標的とした血管新生阻害剤 (ベバシズマブ) など様々な分子標的治療薬が臨床開発された。これらの薬剤の有用性を検討した第 II 相, 第 III 相試験では, 奏効率, 生存期間延長効果とともに治療効果の指標として患者 QOL が評価されている。既治療進行非小細胞肺癌におけるエルロチニブの生存期間延長効果が示された BR.21 試験でも, 副次評価項目として EORTC QLQ-C30 と EORTC QLQ-LC13 による PRO 評価が行われており, 肺癌特有の症状である咳嗽, 呼吸困難, 痛みや全般的 QOL において, エルロチニブ群で有意な改善効果が報告されている。¹¹

考 察

癌治療における QOL 評価の始まりは 1948 年に報告された Karnofsky performance status scale (KPS) とされている。^{21,22} このスケールは現在でも広く臨床に用いられ, 肺癌患者では PS 不良が予後不良と強く関連することがよく知られている。しかし, 広義の意味で QOL 評価手法である PS は, 第三者 (主に医師) が癌患者の身体活動性から判定するものであり, 患者の心理的・社会的な面からの評価が不十分であるとの指摘がなされていた。1980~1990 年代にかけて, 抗癌剤開発の進歩とともに癌患者の生存期間が延長するに伴い, 多くの QOL 調査票が開発された (Figure 2)。1981 年に Spitzer らにより開発された Quality of Life Index (QLI) は, 心理面の評価を重視した最初の QOL 評価法であるが, 医師または研修を受けた評価者が患者の代わりに記入していく第三者評価方式であった。²² その後, QOL とは本来主観的なものであることから, 患者自身の判断による評価が重視されるようになり, 患者自身による自己記入式の QOL 評価表が開発された。Linear Analogue Self-Assessment (LASA),²³ Functional Living Index-Cancer (FLIC) などがそれであり,²⁴ 患者の自覚症状などの評価項目を追加した調査票であった。

1985 年には, 米国 Food and Drug Administration (FDA) が抗癌剤の認可に際して腫瘍の縮小率, 生存期間延長効果に加えて, QOL に関する評価基準の導入を提案した。²⁵ これを契機に, 欧米では QOL 評価を取り入れた臨床研究に拍車がかかり, 臨床試験における QOL 関連論文が急激に増加した。さらに, 1996 年に米国臨床腫瘍学会から癌治療ガイドラインが公表され, 奏効率 (cancer outcome) よりも生存期間延長効果や QOL (patient outcome) 重視の考え方が明記され, QOL 評価項目として身体的, 心理的, 社会的評価の 3 項目を含めることが必須であると提起された。²⁶

EORTC QLQ-C30 は Aaronson らにより開発された QOL 調査票で,²⁷ QOL 評価における必須項目である身

Table 3. Comparison of Contents of Questions for PRO Assessment in Each Questionnaire

	Activity	Physical	Psychological	Social	Role	Cognitive	Global	Financial	Relationship with doctor	Lung module
KPS	<ul style="list-style-type: none"> • general activities 									
L-ASA-21	<ul style="list-style-type: none"> • work • hobbies • mobility • self-care • social contact 	<ul style="list-style-type: none"> • pain • nausea • vomiting • breathlessness • fatigue • anorexia • constipation • diarrhoea • alopecia • insomnia 	<ul style="list-style-type: none"> • decision-making • anxiety • depression 	<ul style="list-style-type: none"> • family relationship • sexual relationship • rapport with friends 						
ECOG PS	<ul style="list-style-type: none"> • activities 									
RSCL (1983)		<ul style="list-style-type: none"> • appetite • irritability • tiredness • sore muscles • lack of energy • low back pain • nausea • difficulty sleeping • headaches • vomiting • dizziness • decreased sexual interest • itching • abdominal aches • constipation • diarrhoea • heartburn/belching • shivering • tingling hands or feet • sore mouth/pain when swallowing • loss of hair • burning (or sore) eyes • deafness • shortness of breath • dry mouth 	<ul style="list-style-type: none"> • worrying • depressed mood • nervousness • desperate feelings about the future • feeling lonely • tension • crying spells • anxiety 					<ul style="list-style-type: none"> • difficulty concentrating 		

KPS: Karnofsky Performance Status, L-ASA: Linear Analogue Self-Assessment, ECOG PS: European Cooperative Oncology Group Performance Status, RSCL: Rotterdam Symptom Checklist.

Table 3. (Continued)

	Activity	Physical	Psychological	Social	Role	Cognitive	Global	Financial	Relationship with doctor	Lung module
FLIC (1984)	<ul style="list-style-type: none"> maintaining your usual recreation or leisure activities pain or discomfort (daily activity) hardship on you nausea (affecting your daily function) 	<ul style="list-style-type: none"> nausea (how much) pain or discomfort (how much) 	<ul style="list-style-type: none"> feelings of depression stress thinking about your illness feeling discouraged being frightened of the future confidence 	<ul style="list-style-type: none"> burden on those closest to you how willing were you to see and spend time with those closest to you how willing were you to see and spend time with friends 	<ul style="list-style-type: none"> make a meal or do minor household repairs satisfaction with your work and jobs household tasks 	<ul style="list-style-type: none"> concentrating on things, reading a newspaper or watching television remembering things 	<ul style="list-style-type: none"> feeling well feeling uncomfortable wellness 			
DDC (1991)	<ul style="list-style-type: none"> activity 	<ul style="list-style-type: none"> vomiting 	<ul style="list-style-type: none"> mood anxiety 				<ul style="list-style-type: none"> overall condition 			
EORTC QLQ-C30 (1993)	<ul style="list-style-type: none"> doing strenuous activities taking a long walk taking a short walk staying in a bed or a chair helplessness with eating, dressing, washing yourself or using the toilet 	<ul style="list-style-type: none"> short of breath pain needing to rest sleeping feeling weak lacking appetite nausea vomiting constipation diarrhoea being tired pain interfering with your daily activities 	<ul style="list-style-type: none"> feeling tense worry feeling irritable feeling depressed 	<ul style="list-style-type: none"> interfering with your family life interfering with your social activities 	<ul style="list-style-type: none"> limiting in any way in doing either your work or household jobs working at a job or doing household jobs 	<ul style="list-style-type: none"> concentrating on things, reading a newspaper or watching television remembering things 	<ul style="list-style-type: none"> overall physical condition overall quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> financial difficulties 		
FACT-G (1993)	<ul style="list-style-type: none"> being able to work working is fulfilling enjoying life accepting my illness sleeping enjoying my usual leisure pursuits being content with the quality of life functional well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> lack of energy nausea having trouble meeting the needs of my family pain being bothered by side effects of treatment feeling sick being forced to spend time in bed physical well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> feeling sad coping with my illness losing hope feeling nervous worrying about dying emotional well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> feeling distant from my friends getting emotional support from my family getting support from my friends and neighbors acceptance of my illness by my family family communication feeling close to my partner satisfaction with my sex life social/family well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> working at a job or doing household jobs 	<ul style="list-style-type: none"> concentrating on things, reading a newspaper or watching television remembering things 	<ul style="list-style-type: none"> overall physical condition overall quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> confidence in my doctor answering my questions relationship with the doctor affecting your quality of life 		

FLIC: Functional Living Index-Cancer, DDC: Daily Diary Card, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire-Core 30, FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General.

Table 3. (Continued)

	Activity	Physical	Psychological	Social	Role	Cognitive	Global	Financial	Relationship with doctor	Lung module
EORTC QLQ-LC13 (1994)										<ul style="list-style-type: none"> • cough • coughing up blood • shortness of breath when you rest • shortness of breath when you walk • shortness of breath when you climb stairs • sore mouth or tongue • trouble swallowing • tingling hands or feet • hair loss • pain in your chest • pain in your arm or shoulder • pain in other parts of your body • medicine for pain
FACT-L (1995)	<ul style="list-style-type: none"> • being able to work • working is fulfilling • enjoying life • accepting my illness • sleeping • enjoying my usual leisure pursuits • being content with the quality of life • functional well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> • lack of energy • nausea • having trouble meeting the needs of my family • pain • being bothered by side effects of treatment • feeling sick • being forced to spend time in bed • physical well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> • feeling sad • coping with my illness • losing hope • feeling nervous • worrying about dying • worrying my condition • emotional well-being affecting your quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> • feeling distant from my friends • getting emotional support from my family • getting support from my friends and neighbors • acceptance of my illness by my family • family communication • feeling close to my partner • satisfaction with my sex life • social/family well-being affecting your quality of life 					<ul style="list-style-type: none"> • confidence in my doctor • answering my questions • relationship with the doctor affecting your quality of life • shortness of breath • losing weight • thinking is clear • coughing • being bothered by hair loss • appetite • feeling tightness in my chest • breathing • smoking • additional concerns affecting your quality of life 	

EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-Lung Cancer 13, FACT-L: Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung.

体的機能評価 (physical health), 心理的機能評価 (mental health), 社会的機能評価 (social health) の3項目を

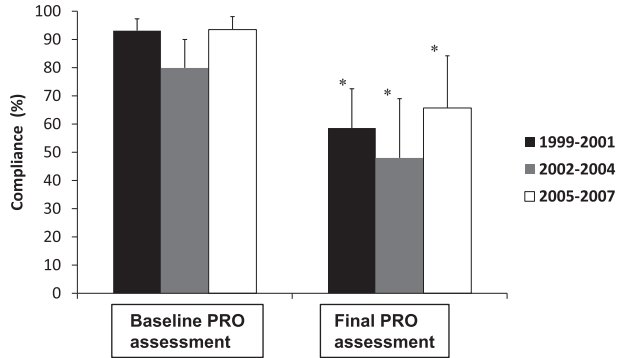


Figure 1. Evaluation of compliance with PRO assessment in chemotherapy-receiving non-small-cell lung cancer patients. * $p < 0.05$ compared with PRO assessment at baseline (Mann-Whitney U -test).

包含している。質問事項は30項目からなり, yes/no形式, 4段階の analogue scaleに加えて, 7段階の linear scale 変法による全般的機能 (global QOL) を問う2項目が含まれている。いわゆる基本調査票として用いられるように設定されており, 様々な癌種の患者を対象とした臨床試験の QOL 調査票として広く使用されている。欧米と本邦では言語・習慣・文化・宗教などの違いがあり, 欧米で開発された QOL 調査票を本邦での臨床試験にそのまま外挿するには, その調査票が欧米と同様に本邦における癌患者の QOL を適切に評価できるか否かの検討 (cross-cultural validation) が必要であるが, EORTC QLQ-C30 に関しては, 本邦において肺癌患者 105 名を対象とした cross-cultural validation が行われ, その有用性が示唆されている。²⁸

近年, 欧米では肺癌を対象とした第 III 相臨床試験に QOL 評価が評価項目の1つとして設定されつつあるが, それらの多くは副次評価項目としての評価である。1999

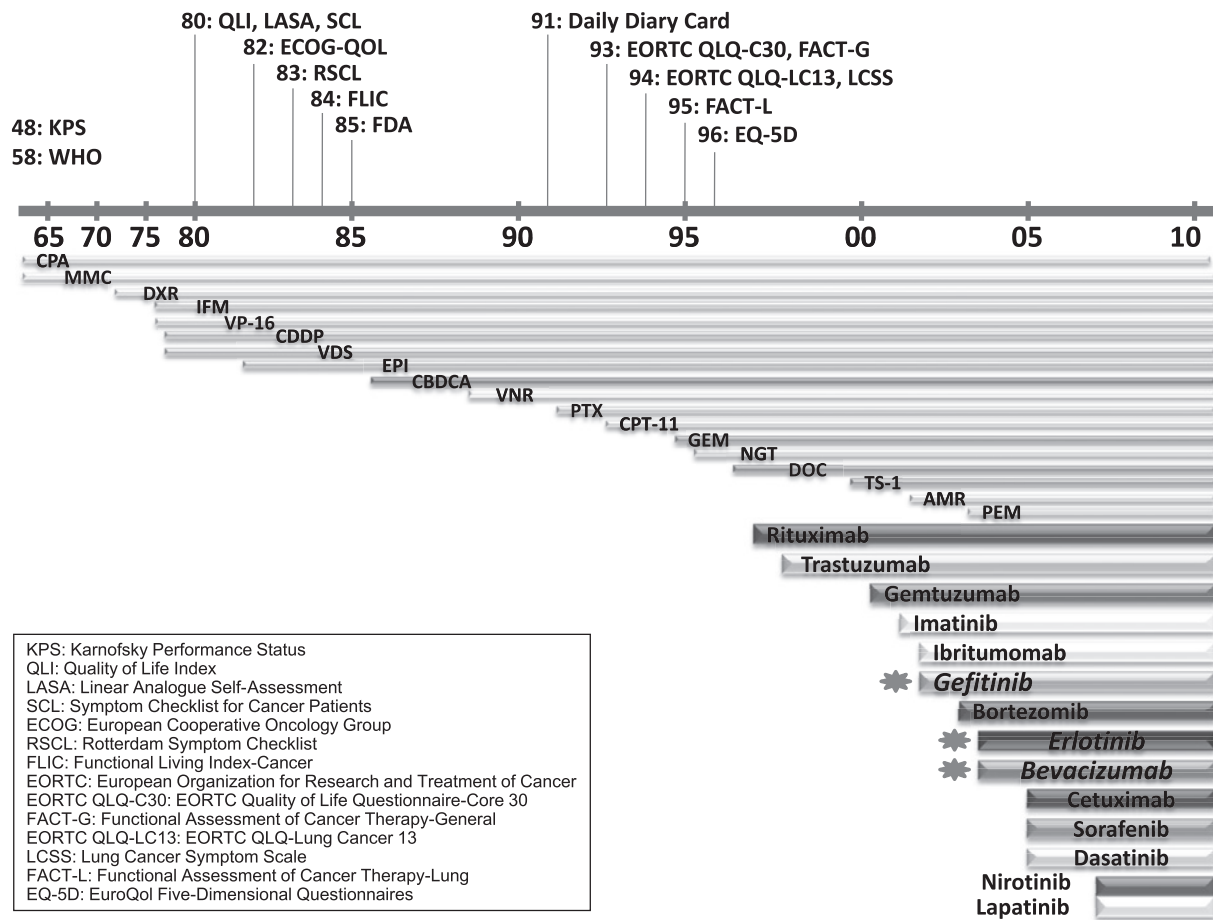


Figure 2. Chronological table showing the development of QOL assessment questionnaires and anti-cancer drugs. CPA: Cyclophosphamide, MMC: Mitomycin C, DXR: Doxorubicin, IFM: Ifosfamide, VP-16: Etoposide, CDDP: Cisplatin, VDS: Vindesine, EPI: Epirubicin, CBDCA: Carboplatin, VNR: Vinorelbine, PTX: Paclitaxel, CPT-11: Irinotecan, GEM: Gemcitabine, NGT: Nogitecan, DOC: Docetaxel, AMR: Amrubicin, PEM: Pemetrexed.

Table 4. Problems of PRO in Phase III Clinical Trial

Problems of patients

Difficult to complete QOL forms by PD.
QOL data influenced by patients' mental.

Problems of investigator in clinical trial

Inadequate education of assessment.
Few strict data-manager.
No communication between PRO committees and other committees.
No financial support to collect and analyze the data of PRO.*

Technical problems (of PRO assessment)

Select PRO measures based on patients fit with the hypotheses of the study.
No standard procedures (time/frequency/period).
No statistical support.
Difficult to analyze statistically by missing data.

*Bruner DW, et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:5051-5057.

年に QOL 評価を主要評価項目とした初めての第 III 相臨床試験である ELVIS 試験の結果が報告された。⁸ 70 歳以上の未治療進行非小細胞肺癌に対するビノレルビンの有用性を対症療法と比較検討したこの試験では、認知機能がビノレルビン群において有意に良好であり、全般的 QOL に関しても有意差はないものの良好な傾向が認められた。また肺癌特有の症状である痛みや呼吸困難もビノレルビン群において有意に改善していた。この試験では治療前と 3 回目評価時の QOL スコアを比較し、30% 以上の増減を統計学的に有意な変化と定義している。しかし、QOL は治療効果や有害事象により経時的に変化するため、測定頻度・追跡期間によっては評価結果に影響する可能性があり、QOL の適切な評価時期についてはコンセンサスが得られていないのが現状である。

我々の今回の検討においても、QOL の評価時期に関しては、治療開始前(約 2 週間前)、各コース開始直前、治療終了時、その後は 1~3 ヶ月ごとに測定されていることが多かったが、各試験によってかなり異なっており一定の傾向を認めなかった。分子標的治療薬を含めた新規治療薬開発による画期的な抗腫瘍効果が期待される昨今、肺癌患者の QOL 状態を適確に把握するための QOL 評価法、その測定頻度や追跡期間に関してはさらに検討を重ねていく必要があると思われる。

また、癌領域での QOL 評価の最大の問題点として、データの欠測が指摘されている。⁴ PRO 評価の信頼性を担保するためには極力欠測を少なくすることが求められるが、進行肺癌などの予後不良な疾患では、終末期に全身状態が悪化するということや調査票に回答できなくな

る可能性が高くなる (informative censoring)。今回の検討でも、治療経過に伴い欠測が増加し、PRO 最終評価時における患者のコンプライアンスは有意に低下していた。

欠測の理由としては患者の全身状態の悪化のほかに、PRO 評価に関わる医療者サイドの体制の不備も挙げられる。質の高い PRO データの収集には、臨床試験に関わる医療スタッフに対する教育が重要である。標準化されたシステムの構築や、データのマネジメントを行う臨床コーディネーターの育成も必要となる。また、評価対象患者に適した、評価ツールを選択することにより欠測は最小限に抑えることが可能となるとの報告もなされている。⁴

データの欠測は PRO 評価の統計解析の際に問題となる。近年、欠測データに最悪値を代入する方法 (補完: imputation) などの統計的手法が導入されているが、²⁹ 未だ標準化はされていない。また、これらの統計学的なアプローチは欠測の問題を根本的に解決するものではない。

PRO 評価を行うにあたっては、これらの他にも多くの問題点が指摘されている (Table 4)。技術的には上述の他に、PRO 研究における統計学的サポートの充実も必要とされている。⁴ また PRO 評価は人的、時間的に多大な負担を伴うが、それらにみあった経済的な拠出がなされていないことなども問題でありこれらを改善していくことが必要である。

最近、Gotay らにより PRO が PS よりも予後をより反映する指標であることが報告されるなど、PRO が化学療法の有効性の surrogate marker となり得ることが示唆されている。⁵ 癌治療の大きな動向として、抗癌剤治療から分子標的治療へと大きなパラダイムシフトが起こっている。肺癌領域では EGFR を標的とした阻害剤 (ゲフィチニブ、エルロチニブ) が開発されており、第 II 相、第 III 相試験では、奏効率、生存期間延長効果とともに QOL が評価され、治療効果を検証する重要な情報として QOL が有用であることが立証されている。¹¹ 今後、新たな分子標的治療薬が数多く臨床応用される中で、患者自身からみた QOL 保持、改善を主眼に置いた治療法の開発が益々重要になってくるものと考えられる。また、現在の QOL 評価法には EGFR チロシンキナーゼ阻害剤に特徴的な皮膚症状などの発現に関する項目が含まれていないため、これらに関連した新たな評価項目も検討する必要があると思われる。

近年、第 III 相臨床試験における QOL 評価法の 1 つとして PRO 評価が多く用いられている。欠測値などの問題もあるが、癌薬物療法の outcome として生存期間が延長している昨今、QOL 評価に基づく治療法選択の重要性

が増していることを示唆している。PRO 評価を行う問題点は様々であるが、臨床試験における治療法の優劣を評価する方法の1つとして十分な情報となるよう、問題点の検討をさらに進めていく必要があると思われる。

REFERENCES

- Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355:2542-2550.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin*. 2000;50:7-33.
- Sanders C, Egger M, Donovan J, Tallon D, Frankel S. Reporting on quality of life in randomised controlled trials: bibliographic study. *BMJ*. 1998;317:1191-1194.
- Ganz PA, Gotay CC. Use of patient-reported outcomes in phase III cancer treatment trials: lessons learned and future directions. *J Clin Oncol*. 2007;25:5063-5069.
- Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:1355-1363.
- Pirker R, Krajnik G, Zöchbauer S, Malayeri R, Kneussl M, Huber H. Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 1995;6:833-835.
- Reeve BB, Potosky AL, Smith AW, Han PK, Hays RD, Davis WW, et al. Impact of cancer on health-related quality of life of older Americans. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:860-868.
- Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:66-72.
- Tanvetyanon T, Soares HP, Djulbegovic B, Jacobsen PB, Bepler G. A systematic review of quality of life associated with standard chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:1091-1097.
- Brown J, Thorpe H, Napp V, Fairlamb DJ, Gower NH, Milroy R, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7417-7427.
- Bezjak A, Tu D, Seymour L, Clark G, Trajkovic A, Zukin M, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*. 2006;24:3831-3837.
- Paccagnella A, Favaretto A, Oniga F, Barbieri F, Ceresoli G, Torri W, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with mitomycin and vinblastine in advanced non small cell lung cancer. A multicenter, randomized phase III trial. *Lung Cancer*. 2004;43:83-91.
- von Plessen C, Bergman B, Andresen O, Bremnes RM, Sundstrom S, Gilleryd M, et al. Palliative chemotherapy beyond three courses conveys no survival or consistent quality-of-life benefits in advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2006;95:966-973.
- Park JO, Kim SW, Ahn JS, Suh C, Lee JS, Jang JS, et al. Phase III trial of two versus four additional cycles in patients who are nonprogressive after two cycles of platinum-based chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5233-5239.
- Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, Takada M, Katakami N, Matsui K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol*. 2006;24:3657-3663.
- Danson S, Middleton MR, O'Byrne KJ, Clemons M, Ranson M, Hassan J, et al. Phase III trial of gemcitabine and carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin or mitomycin, vinblastine, and cisplatin in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2003;98:542-553.
- Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K, Kölbeck K, Dufmats M, Westberg R, et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:8380-8388.
- Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:142-153.
- Socinski MA, Schell MJ, Peterman A, Bakri K, Yates S, Gitten R, et al. Phase III trial comparing a defined duration of therapy versus continuous therapy followed by second-line therapy in advanced-stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:1335-1343.
- Helbekkmo N, Sundström SH, Aasebø U, Brunsvig PF, von Plessen C, Hjelde HH, et al. Vinorelbine/carboplatin vs gemcitabine/carboplatin in advanced NSCLC shows similar efficacy, but different impact of toxicity. *Br J Cancer*. 2007;97:283-289.
- Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, ed. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press; 1949:191-205.
- Spitzer WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, et al. Measuring the quality of life of cancer patients: a concise QL-index for use by physicians. *J Chronic Dis*. 1981;34:585-597.
- Coates A, Dillenbeck CF, McNeil DR, Kaye SB, Sims K, Fox RM, et al. On the receiving end—II. Linear analogue self-assessment (LASA) in evaluation of aspects of the quality of life of cancer patients receiving therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1983;19:1633-1637.
- Schipper H, Clinch J, McMurray A, Levitt M. Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index-Cancer: development and validation. *J Clin Oncol*. 1984;2:472-483.
- Johnson JR, Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep*. 1985;69:1155-1159.
- Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1996;14:671-679.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-

- of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365-376.
28. Kobayashi K, Takeda F, Teramukai S, Gotoh I, Sakai H, Yoneda S, et al. A cross-validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) for Japanese with lung cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:810-815.
29. Kenward MG, Lesaffre E, Molenberghs G. An application of maximum likelihood and generalized estimating equations to the analysis of ordinal data from a longitudinal study with cases missing at random. *Biometrics.* 1994; 50:945-953.