

シンポジウム11 医薬品・医療機器開発とQALY計測と利用可能性

医薬品審査におけるQOL評価

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構(PMDA)
審議役(新薬審査等担当) 山田 雅信

本講演の内容は演者の個人的意見であり、PMDAとしての見解ではありません。



Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

有効性の主要評価項目について

主要評価項目（主要変数）は、

- 試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与えうる変数であるべきである
- 臨床的に適切で重要な治療上の利益に関する妥当で信頼のおける指標であることが十分に証拠づけられているべきである
- 通常ただ一つにすべきである
- 生活の質（QOL）及び保健経済に関する測定値も、**主要変数となる可能性**がある

「臨床試験のための統計的原則」(ICH-E9ガイドライン)
(平成10年11月30日 医薬審第1047号)

かつての総合的評価の例①

◆ 医師の全般的評価

1) 全般改善度（試験終了時の全般改善度を最終全般改善度とする）（7段階）

著明改善、改善、やや改善、不変、やや悪化、悪化、著明悪化

2) 概括安全度（4段階）

3) 全般有用度（7段階）

極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、やや好ましくない、好ましくない、非常に好ましくない

◆ 患者の印象（5段階）

非常によくなった、よくなった、少しよくなった、よくも悪くもならなかった、悪くなった

対象疾患：関節リウマチ

被験薬：デキサメタゾンパルミチン酸エステル注射液（静注）

対照薬：デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム注射液（筋注）

（有効性）観察項目：朝のこわばりの持続時間、握力、疼痛点数、活動性関節数 等

「二重盲検試験による慢性関節リウマチに対するリポステロイド（リメタゾン）の臨床試験」
塩川 優一ら 臨床評価 13(1):195-227,1985

かつての総合的評価の例②

- ✓ 睡眠記録用紙(1)~(3)を患者に渡し、患者に記入の協力を求める。
- ✓ 睡眠調査票(医師用)は主治医が記入する。
 - 1) 全般改善度 (5段階)
 - 1.著名改善 2.改善 3.軽度改善 4.不変 5.悪化
 - 2) 概括安全度 (3段階)
 - 1.全く副作用なし 2.軽い副作用(治療継続) 3.副作用のため中止
 - 3) 有用度 (5段階)
 - 1.極めて有用 2.有用 3.やや有用 4.どちらともいえない 5.好ましくない

対象疾患:各種の原因による睡眠障害(夜間の不眠)

被験薬:ゾピクロン錠

対照薬:フルラゼパム塩酸塩カプセル

(有効性)観察項目:就眠、途中覚醒、熟眠感、夢、覚醒時刻、睡眠時間、覚醒時気分 等

「各種不眠症に対するZopiclone(27 267 R.P.)の臨床評価—Flurazepamを対照薬とした多施設二重盲検試験—」
小林 亮三ら 臨床評価 14 (1):77-108,1986

抗悪性腫瘍薬の評価①

- 第Ⅲ相試験では延命効果などを中心とした臨床効果を検討するが、**QOL(quality of life)の評価も併せ行うことが望ましい**
- 第Ⅲ相試験成績においては、生存率、生存期間をプライマリーエンドポイントとし、**他の適切なエンドポイントとして、QOLなどを求め、これらに対し、何らかの有用性(プライマリーエンドポイントが同等である場合は他の特徴を含めてよい)**が示される必要がある

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成3年2月4日 薬新薬第9号)

抗悪性腫瘍薬の評価②

- 第Ⅲ相試験で目標としたプライマリーエンドポイントで同等性が証明された場合は、他の特性、例えばQOLの改善(患者の肉体的苦痛の軽減、精神的満足度等)などの有用性が示される必要がある
- QOLだけをエンドポイントにして、延命効果をエンドポイントにしないのは不可である(解説)
- QOLのエンドポイントは難しいが、治療中の入院しない日数(off-hospital day)、発熱期間とその頻度、治療費(ただし、入院にまつわる日常生活費を除く必要がある)、社会復帰率、精神的・肉体的苦痛の緩和を評価する各種の方法がある(解説)

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成3年2月4日 薬新薬第9号)

抗悪性腫瘍薬の評価③

- 第Ⅲ相試験では、生存率、生存期間等をプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして安全性、**妥当性の評価された方法による症状緩和効果**やQOL(Quality of Life)等に関する評価を行い、これらに対し何らかの有用性が示される必要がある

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂後)
(平成17年11月1日 薬食審査発第1101001号)

最近の承認申請品目におけるQOL評価

- ピボタル試験の主要評価項目としてQOL評価のみが設定されたものはなかった
- 副次評価項目の一つとしてQOL評価が設定された例はいくつかあり、重要な評価項目の一つとされたものもあった
- 広い意味での患者による評価（Patient Reported Outcome : PRO）となる痛みの評価（VASなど）や疾患特異的な症状のスコアなどの患者による評価を主要評価項目としている疾患領域もいくつかみられた

QOL(PRO)評価が重視される疾患領域等の例①

- 過敏性腸症候群(IBS)、機能性ディスぺプシア → 機能的疾患であり、患者の症状改善等に対する印象が重要
- 成人成長ホルモン分泌不全症(AGHD)
- 心不全 → 臨床評価ガイドライン*でQOL評価を重視
- パーキンソン病 → UPDRS等のスコア

* 抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂後)
(平成23年3月29日 薬食審査発0329第18号)

QOL(PRO)評価が重視される疾患領域等の例②

- 認知症 → 認知機能評価の他、全般的臨床症状評価、日常生活動作評価等を重視(CIBIC-plus、CGI-C、ADCS-ADL等のスコア)
- 前立腺肥大症に伴う排尿障害 → IPSS(排尿に関する質問票)が主要評価項目として繁用
- 過活動膀胱 → 尿意切迫感などの患者評価
- 更年期障害、月経困難症 → 症状のスコア評価など
- 消炎鎮痛剤、麻薬性鎮痛剤等 → 痛みの評価(VASなど)、基礎疾患等に応じたQOL評価

QOL(PRO)評価が重視される疾患領域等の例③

- 睡眠障害など中枢性疾患 → 患者の訴えを評価せざるを得ない
- 関節リウマチ → 活動性評価の他、QOL評価としてHAQ-DI等のスコアが用いられる
- 慢性閉塞性肺疾患(COPD) → SGRQスコアなどが用いられる
- アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎 → 鼻症状スコア、眼掻痒スコアなど
- 頭頸部癌 → 局所病勢コントロール

有効性評価項目の設定とQOL(PRO)評価

- 有効性評価項目は、対象疾患における治療目的、治療目標に応じて設定される
- 治療目標に直結する生存率や合併症発生率等の真のエンドポイントを評価できる評価項目とすることが望ましいが、試験の実施可能性に問題がある場合には代替エンドポイントの選択も必要
- QOL評価自体が真のエンドポイントとなる場合もあるが、多くは真のエンドポイント(又は代替エンドポイント)と併せて評価されることが多い

有効性評価項目としてのQOL(PRO)評価

- QOL(PRO)評価の重要性が見直されている
 - 患者自身が最も疾患の状態をよく知っている場合がある → 痛み、睡眠障害等
 - 代替エンドポイントでの評価では、被験薬剤の効果を評価する上で、患者の治療を受けたことに対する評価が直接的に反映されない場合がある → MRI画像上の変化、PSGによる睡眠時間等
 - 医師を介した評価よりも正確な場合がある
 - 医師の経験や知識による評価のばらつき
 - 問診時の聞き方によるばらつき

QOL (PRO) 評価を用いる上での留意点①

- 一般的なQOL評価では、疾患と関連しない変化も評価に含まれる可能性がある
 - 疾患と関連する変化を適切に捉えるための工夫が必要
- 指標の内容の適切性
 - 疾患関連の変化を適切に確認できるようになっているか
 - 各設問と症状変化との関連が明確か
 - 各項目の設問内容は意味が明確か
 - 患者にとって理解しやすいか
 - 誰が見ても同じ意味に解釈できるか

QOL (PRO) 評価を用いる上での留意点②

- 既存の (QOL (PRO) 評価以外の) エンドポイントとの関連性
 - これまで用いられてきた指標との関連が明らかとなっているか
- 再現性
 - 同じ状態であれば、評価する患者や時期によらず、安定した結果が得られるか
- 感度
 - 症状変化の推移をどの程度評価できるか
- どの程度の変化が臨床的に意義ありと判断できるか

QOL(PRO)評価 まとめ

- 今後の新医薬品開発において、QOL(PRO)評価を有効性評価項目として含めていくことは、適切なベネフィット/リスク評価を行い、開発される医薬品の真の価値を判断していく上でも必要と考える
- 適切なQOL(PRO)評価を行うためには、用いる指標の適切性を予め十分に確認しておく必要がある
- 治療の目的、目標を踏まえて、適切な他のエンドポイントと組み合わせてQOL(PRO)評価指標を用いることが実際的と思われる
- 新医薬品開発の早期から、審査当局と相談しながら開発を進めることが必要である

ご清聴ありがとうございました！



平成26年9月6日（土） レギュラリースcience学会第4回学術大会