

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18860

研究課題名（和文）高齢がん患者を対象とした臨床研究の適切なエンドポイントに関する研究

研究課題名（英文）Appropriate endpoint of clinical research for older patients with cancer

研究代表者

水谷 友紀（MIZUTANI, Tomonori）

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：20365381

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：高齢がん患者においても余命を伸ばすことに主眼を置いて治療開発が行われている現状において、高齢がん患者を対象とした臨床試験のスコーピングレビューを行い、高齢がん患者における最適なエンドポイントを検討した。結果、対象試験の約8割は生存期間延長をエンドポイントとしていたが、生命の質（Quality of Life）、高齢者機能評価、有害事象をエンドポイントとしている試験もあり、それぞれの評価方法、解析方法を公表した。また、重要なエンドポイントではあるものの、人的・時間的な問題から評価されてこなかった認知機能障害を簡便に評価するためにスクリーニングツール（Mini-Cog）アプリを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢がん患者を対象とした臨床試験において、「いつまで生きることができるか」よりも「いつまで元気でいられるか」の方が重要である、ということは古くから指摘されていたが、これまで高齢がん患者における最適なエンドポイントを検討した研究はなかった。本研究では、生存期間延長以外にも適切なエンドポイントがあること、その評価方法や解析方法を具体的に提示した。また、Mini-Cogアプリを開発したことにより、認知機能障害も簡便に評価できるようになった。このことにより、高齢がん患者を対象とした今後の臨床試験およびレジストリ・データベースで「いつまで元気でいられるか」という情報を収集する基盤が構築されたと考える。

研究成果の概要（英文）：In the current landscape where treatment development for older adults with cancer is primarily focused on extending survival, we have conducted a scoping review of clinical trials targeting older adults with cancer to explore the optimal endpoints for this demographic. The results revealed that approximately 80% of the reviewed trials used survival extension as an endpoint. However, some trials also considered endpoints such as Quality of Life, geriatric assessment, and adverse events, and reported their respective evaluation and analysis methods. Additionally, recognizing the importance of cognitive impairment as a crucial endpoint that has often been neglected due to resource constraints, we have developed a screening tool app (Mini-Cog) to conveniently evaluate cognitive function.

研究分野：老年腫瘍学

キーワード：高齢がん患者 エンドポイント 臨床試験 老年腫瘍 認知機能

1. 研究開始当初の背景

全人口に対して65歳以上の人口の占める割合(高齢化率)が21%以上を占める社会は超高齢社会と呼ばれ、日本は2010年に超高齢社会へと突入した。高齢人口の増加に伴い高齢がん患者数も増加しているものの、高齢人口の増加速度があまりにも速いため、高齢がん患者に対して、どのような医療が適切なのかについての議論が追い付いていない。

近年、がんを患う高齢者を対象とした臨床試験が増えているものの、こうした試験でさえ、全生存期間(治療開始から死亡するまでの期間)をエンドポイントに設定している試験が多い。これは、全生存期間が、がんの臨床試験において最も明快(患者のベネフィットを直接反映する)かつ客観的(誰が見ても・何度見ても同じで、他の要因の影響を受けにくい)なエンドポイントであり、一般的に最も推奨されているエンドポイントであるためである。

一方、がんを患う高齢者が特に重要視している「いつまで元気でいられるか」ということをエンドポイントにしている臨床試験は少ない。これは、「元気」を、どう定義し、どう測定し、どう評価し、どう解析するかが定まっていないためである。

このように、がんを患う高齢者を対象とした臨床試験およびデータベースでは、全生存期間に関する項目は収集しているものの、「元気」に関する情報は収集できていない。すなわち、更なる高齢化社会を迎えるにあたり、本当に必要な情報が収集できていない状態である。そもそも脆弱であり余命の短いがんを患う高齢者にとって、「いつまで生きることができるか」よりも「いつまで元気でいられるか」の方が重要であり、より欲している情報であると推察される。このため、「いつまで元気でいられるか」というエンドポイントの定義および評価方法を定めることはアンメット・メディカル・ニーズであると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、高齢者を対象とした臨床試験のスコーピングレビューを行ったうえで、高齢がん患者において「いつまで元気でいられるか」というエンドポイントの定義および評価方法の「提言」を作成することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、がんを患う高齢者の最適なエンドポイントを評価するために以下の3点に取り組んだ。

(1) 「がんを患う高齢者」と「がんを患わない高齢者」のエンドポイントの比較

米国の臨床試験データベースである“ClinicalTrials.gov”を用いて、「がんを患う高齢者」と「がんを患わない高齢者」を対象とした第Ⅲ相試験のエンドポイントを比較した。具体的には、“ClinicalTrials.gov”(www.clinicaltrials.gov)にアクセスし、“Older adults (>65 years of age)”, “Phase III trial”, “Interventional study”をキーワードとして当該試験を検索した。抽出されたエンドポイントは14のカテゴリーに分類され、それぞれを「がんを患う高齢者」と「がんを患わない高齢者」で比較された。

(2) 「がんを患う高齢者」の最適なエンドポイントの提案

がんを患う高齢者を対象とした過去の臨床試験で用いられたエンドポイントの定義および評価方法をスコーピングレビューにて評価した。スコーピングレビューは、Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)に準拠して行った。エビデンス収集のための検索式は、杏林大学医学図書館 図書館員が申請者とともに作成した。具体的には、医学分野の代表的な文献情報データベースであるPubMedおよびCINAHLを用いて、65歳以上、悪性腫瘍、第Ⅲ相試験、Cochrane 感度・正解度最大化バージョン・フィルターで検索をした。申請者らによって各論文のエンドポイントが抽出され、それぞれの評価ツール、評価時期、収集方法、解析方法などが評価された。

(3) Mini-Cog アプリの開発

認知機能障害は高齢者にとって重要なエンドポイントではあるものの、自筆式ではなく、また人的・時間的な負担があることから、がんを患う高齢者を対象とする臨床試験では、認知機能障害が評価されていないことがわかった。このため、認知機能障害のスクリーニングツールであるMini-Cogのアプリを開発し、この有用性を評価した。

4. 研究成果

(1) 「がんを患う高齢者」と「がんを患わない高齢者」のエンドポイントの比較

2020年9月30日に“ClinicalTrials.gov”(www.clinicaltrials.gov)にアクセスし、“Older adults (>65 years of age)”, “Phase III trial”, “Interventional

study”をキーワードとして30,125件の論文が評価され、そのうち、「がんを患う高齢者」を対象とした臨床試験は7,328件、「がんを患わない高齢者」は22,797件であった。スクリーニングを経て本研究の対象となったのは、「がんを患う高齢者」を対象とした臨床試験は100件、「がんを患わない高齢者」は238件であった。

生存期間に関連したエンドポイントは、「がんを患う高齢者」では69%であったが、「がんを患わない高齢者」では4%であった。一方、高齢者機能評価を含むエンドポイントは、「がんを患う高齢者」では1%であったが、「がんを患わない高齢者」では35%であった。「がんを患う高齢者」では生存期間の延長は重要なエンドポイントだが、「がんを患わない高齢者」に比べて高齢者機能評価をエンドポイントに含めることで、より患者のベネフィットを反映しうると考える。本研究の結果はESMO2021で発表した。

(2) 「がんを患う高齢者」の最適なエンドポイントの提案

66件のランダム化比較試験(RCT)が本研究の対象となった。生存期間に関連したアウトカムをプライマリエンドポイントとしていたのは53試験(80.3%)であり、残りの13試験のプライマリエンドポイントを詳細に評価した。

全生存期間と生命の質(Quality of Life: QOL)を組み合わせた複合エンドポイントをプライマリエンドポイントにしている試験は1件あった(NVALT25-ELDAPT Trial (PMID: 30097357))。具体的には、 $QAS = \{(utility\ score) * (survival\ time)\}$ と定義し、QOL評価は、QOL assessment: EQ-5D and ICEpop CAPability measure for Older people (ICECAP-0)を用いていた。

高齢者機能評価のうち、日常生活動作(ADL)や手段的日常活動動作(IADL)をプライマリエンドポイントとしているのは3試験であった。例えば、IADLをプライマリに置いているのはPRODIGE 42 / GERIC012 (PMID: 36535196)であり、使用しているツールはLawton's scaleであり、がん治療により、IADLが低下した場合をイベントとしていた。

QOLをプライマリエンドポイントにしている試験は5件であった。そのうち、EORTC QLQ-C30を用いた試験が4件、The Elderly Functional Indexを用いた試験が1件であった。EORTC QLQ-C30を用いた試験では、global health scaleが10点低下した場合を臨床的に意味のある差としてイベントとしていた (PMID: 36102776, 2) PMID: 21252061, 3) PMID: 36473126, 4) PMID: 27908282)。

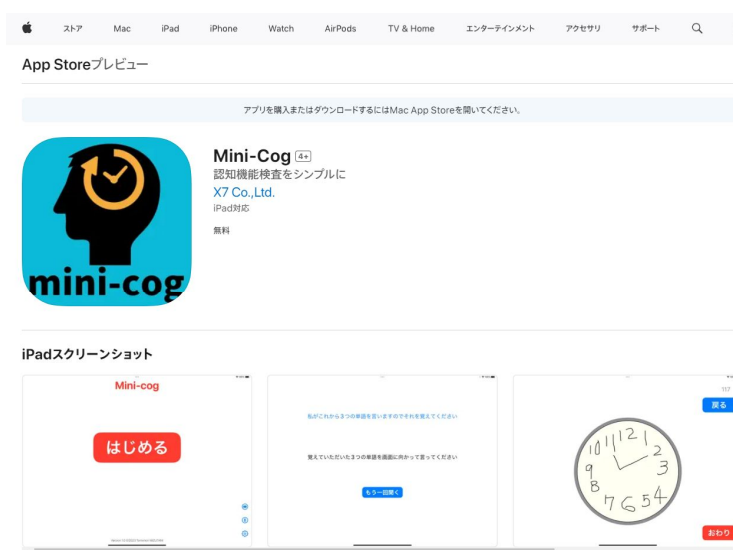
有害事象をプライマリエンドポイントにしている試験は6件であった。そのうち3件はCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)を用いており、その他、治療完遂割合、術後合併症、好中球減少発生割合などであった。その他、患者満足度や完全切除割合などをプライマリエンドポイントにしている試験もあった。

本研究の結果から、今後、がんを患う高齢者を対象とした臨床試験およびレジストリ・データベース適切なエンドポイントが設定され、適切な情報を患者に提供できるようになることで、高齢がん患者が自身の希望に沿った治療を適切に選択できるようになることを期待している。本研究の結果はESMO2023で発表した。

なお、本研究をESMO2023で発表した際、聴講者より、生物医学および薬理学の書誌データベースであるEmbaseでも検索すべき、とのコメントをもらった。Embaseの使用料は高額であるため使用は控えていたが、安額でも使用できるオプションがあったため、Embaseでも追加で検索した。その結果を含めて論文化する予定である。

(3) Mini-Cog アプリの開発

Mini-Cog アプリ (iPad 専用) を作成した (研究目的での使用のため研究者のみ)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mizutani Tomonori	4. 巻 52
2. 論文標題 Practical management of older adults with cancer: geriatric oncology in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1073-1081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jjco/hyac118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 YAMAMOTO Keiichiro、MIZUTANI Tomonori、IWATANI Tsuguo	4. 巻 54
2. 論文標題 Pitfalls of Healthcare Economics as Considered by Healthcare Professionals Things They Should Know Before Discussing Healthcare Rationing in a Medical Setting	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 63～70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3999/jscpt.54.2.63	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizutani Tomonori et.al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Leave no one behind: A global survey of the current state of geriatric oncology practice by SIOG national representatives	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Geriatric Oncology	6. 最初と最後の頁 101709～101709
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jgo.2024.101709	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Tomonori MIZUTANI
2. 発表標題 Interpretation of Randomized Clinical Trials
3. 学会等名 SIOG2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomonori MIZUTANI
2. 発表標題 An Overview of Geriatric Oncology in Global Clinical Practice: a SIOG National Representatives' Survey
3. 学会等名 JSMO2023 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomonori MIZUTANI
2. 発表標題 Primary endpoints of phase III trials for older patients with cancer
3. 学会等名 ESMO2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomonori MIZUTANI
2. 発表標題 An Overview of Geriatric Oncology in Global Clinical Practice: a SIOG National Representatives' Survey
3. 学会等名 The International Society of Geriatric Oncology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomonori MIZUTANI
2. 発表標題 Primary endpoints of confirmatory randomized controlled trials for older patients with cancer: A scoping review
3. 学会等名 ESMO2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本がんサポーターブケア学会	4. 発行年 2023年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 340
3. 書名 よくわかる老年腫瘍学	

1. 著者名 腫瘍内科編集委員会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 高齢がん患者に対する有害事象マネジメント	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------