

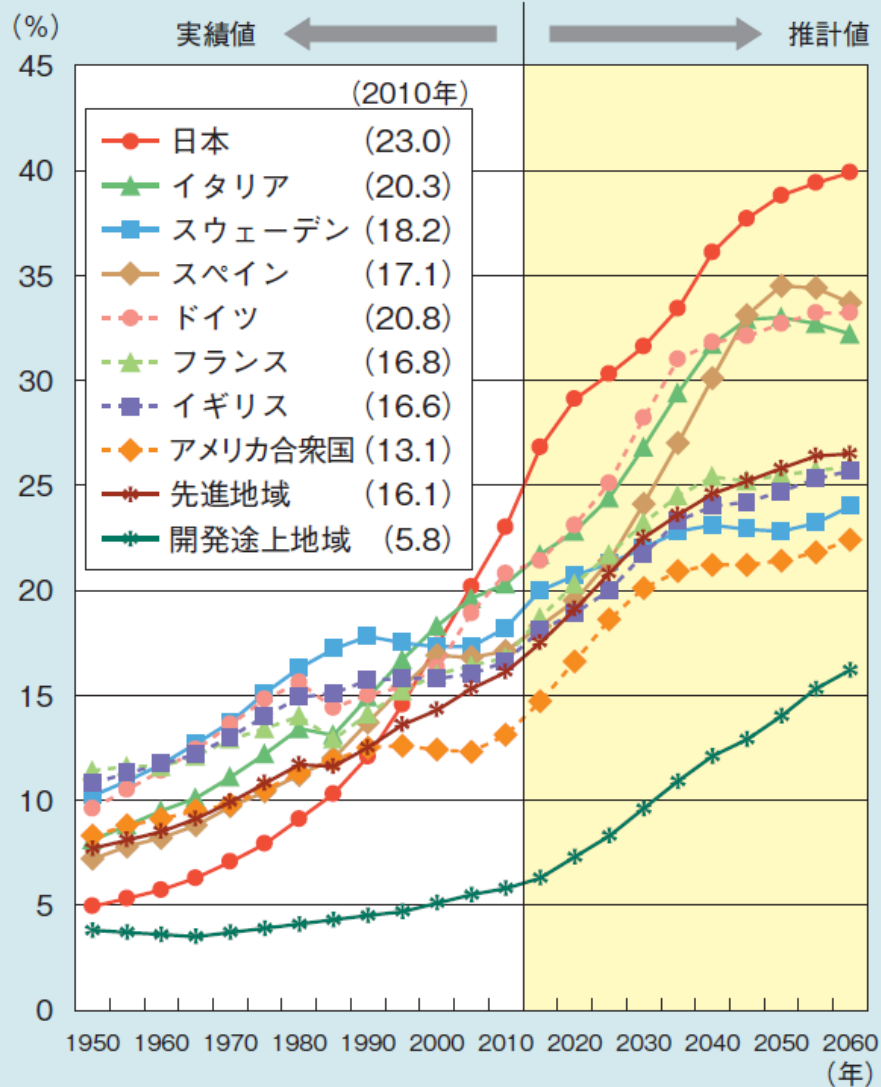
高齢者研究ポリシーのまとめ

JCOG高齢者研究委員会 事務局長
水谷 友紀

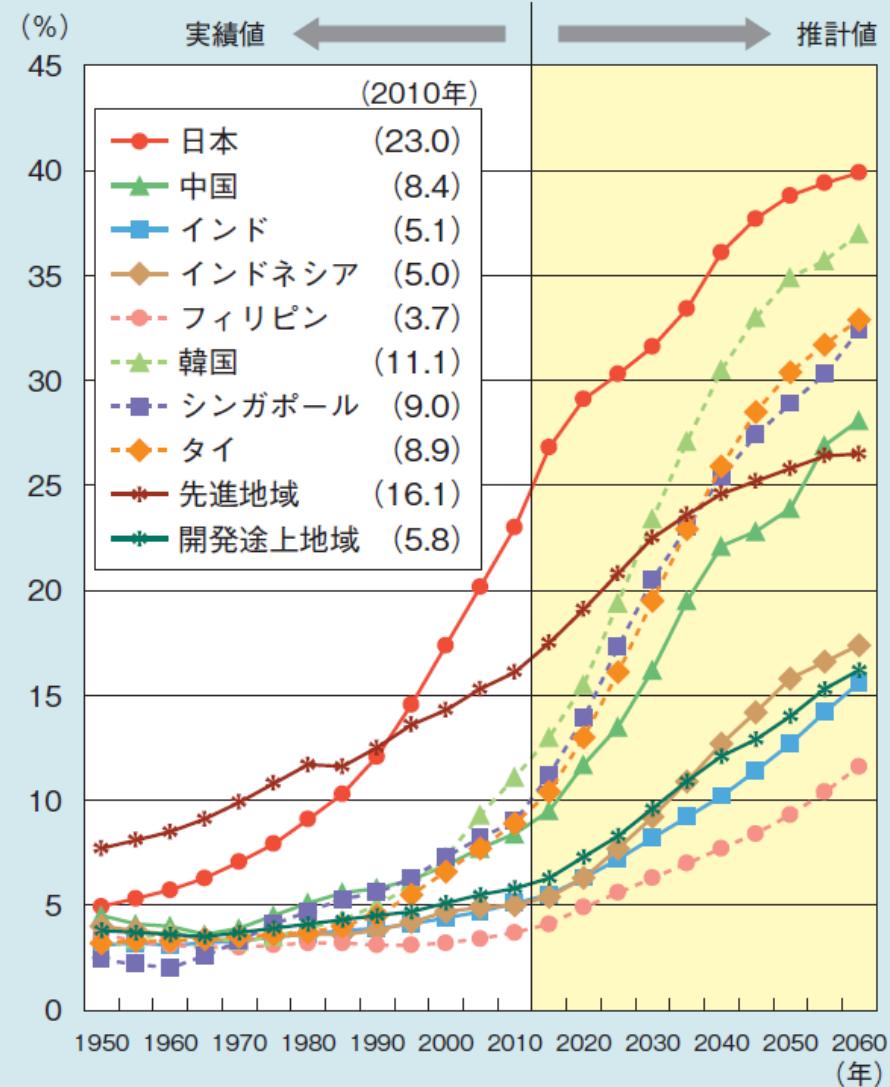


高齢化率の推移

1. 欧米



2. アジア



非高齢がん患者と治療戦略が異なるか？

• 老化による生物学的な変化

- DNA障害などにより高齢者では発がん率が高い
- 高齢者特有のがん種が存在する（MDSなど）

• 老化による生理学的な変化

- 臓器機能が低下していることにより薬物有害反応が生じやすい
- 複数の併存症を有している
- 常用薬剤数が増え相互作用や薬物有害反応が起こりやすい
- 認知症、せん妄、尿失禁などの高齢者特有の症状が生じる

• 老化による社会的な問題

- 介護者の有無により栄養状態や服薬状況が異なり得る
- 就労していない場合は経済状況が悪い

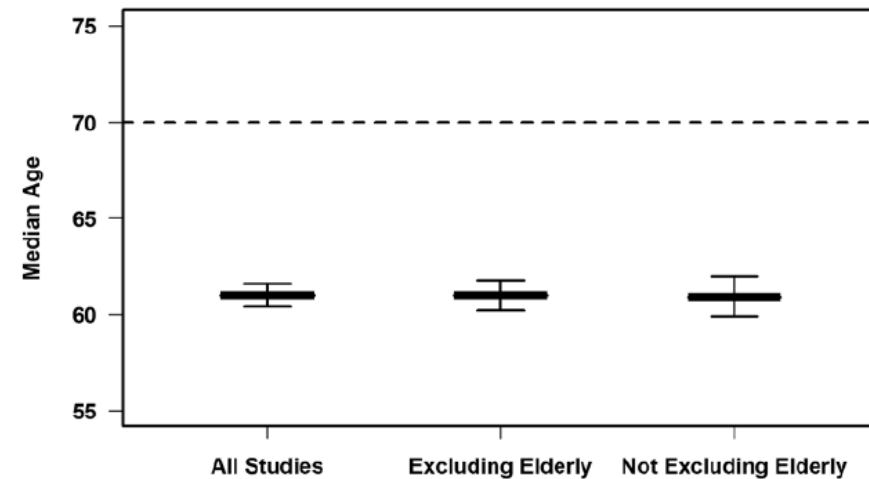
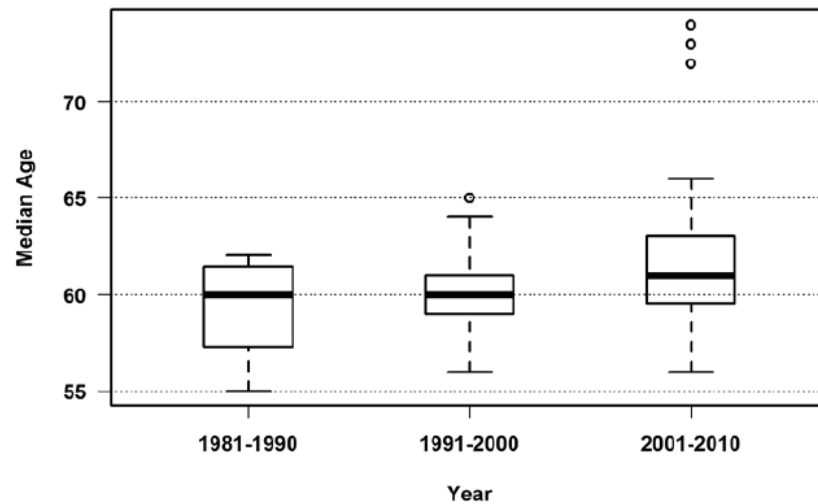
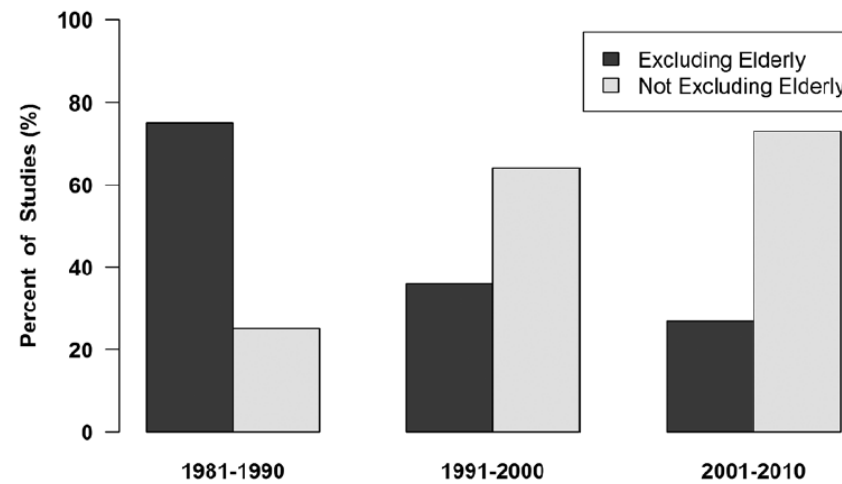
➤ 非高齢がん患者とは治療戦略が異なる

高齢者研究の現状

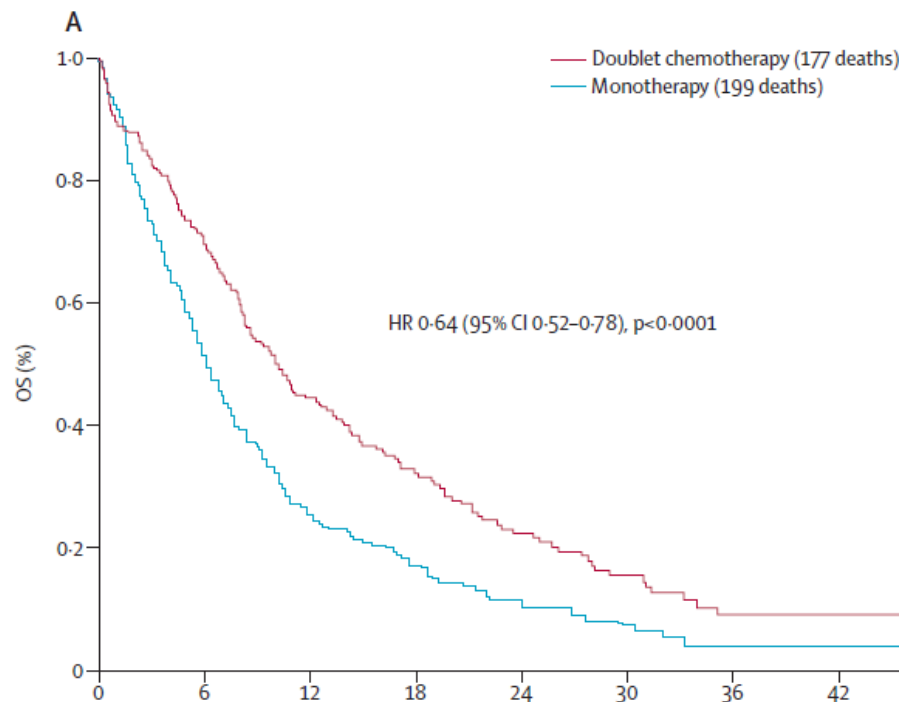
- **高齢がん患者は通常の臨床試験の対象外となることが多い**
 - 臓器機能障害や合併症を有している頻度が高い
 - 他病死が多いことで比較可能性が損なわれるリスクがある
 - 重篤な有害事象が生じやすいため毒性を過大評価する可能性がある
- **高齢がん患者に関するエビデンス創出のニーズが増している**
 - 高齢がん者を対象とした臨床試験を行う際の考え方・方法論が整理されていない



Elderly Patients with Advanced NSCLC in Phase III Clinical Trials: Are the Elderly Excluded from Practice-Changing Trials in Advanced NSCLC?



Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial



MMSE score			
≤23	67 (15.2%)	32 (14.6%)	35 (15.8%)
>23	374 (84.8%)	187 (85.4%)	187 (84.2%)
Missing data	10 (2.2%)	7 (3.1%)	3 (1.3%)
ADL score			
<6	88 (20.1%)	42 (19.4%)	46 (20.7%)
6	350 (79.9%)	174 (80.6%)	176 (79.3%)
Missing data	13 (2.9%)	10 (4.4%)	3 (1.3%)
CCI			
≤2	341 (75.6%)	173 (76.5%)	168 (74.7%)
>2	110 (24.4%)	53 (23.5%)	57 (25.3%)
BMI (kg/m ²)			
≤20	52 (11.5%)	36 (15.9%)	16 (7.11%)
>20-≤26	249 (55.2%)	122 (54%)	127 (56.4%)
>26-≤30	99 (22%)	43 (19%)	56 (24.9%)
>30	51 (11.3%)	25 (11.1%)	26 (11.6%)
Weight loss before randomisation (%)			
≤5	203 (45.7%)	85 (38.6%)	118 (52.7%)
>5	241 (54.3%)	135 (61.4%)	106 (47.3%)
Missing data	7 (1.6%)	6 (2.7%)	1 (0.4%)

各国の動き



2014年～ JCOG高齡者研究小委員会

JCOGにおける「高齢者」の定義

- **理想的には、**加齢による生物学的/生理学的な変化および社会的な問題が生じている集団を「高齢者」と定義すべき
 - 加齢による生物学的な変化：テロメア長、p16INK4A発現
 - 加齢による生理学的な変化：血液・生理学的検査、高齢者機能評価
 - 社会経済的な問題：面談
- 評価方法すら定まっていない現状では、「高齢者」を暦年齢ではなく、テロメア長や高齢者機能評価で規定することは一般には受け入れられない可能性がある
- 現時点では、暫定的に「高齢者」を暦年齢で規定する

何歳以上が高齢者？

- 世界保健機構（WHO）では
 - ・ 65歳以上を高齢者と定義

- 老年医学における高齢期区分では
 - 65-74歳までを前期高齢者、75歳以上を後期高齢者と2期に区分する考え
 - 65-74歳までを前期高齢者、75-84歳を中期高齢者、85歳以上を後期高齢者として3期に区分する考え

Wikipediaより改変

➤ JCOGでは、
「暦年齢65歳以上」を「高齢者」と定義する

高齢がん患者の「概念的」な分類

1. “fit patients”

元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができる患者

2. “unfit patients”

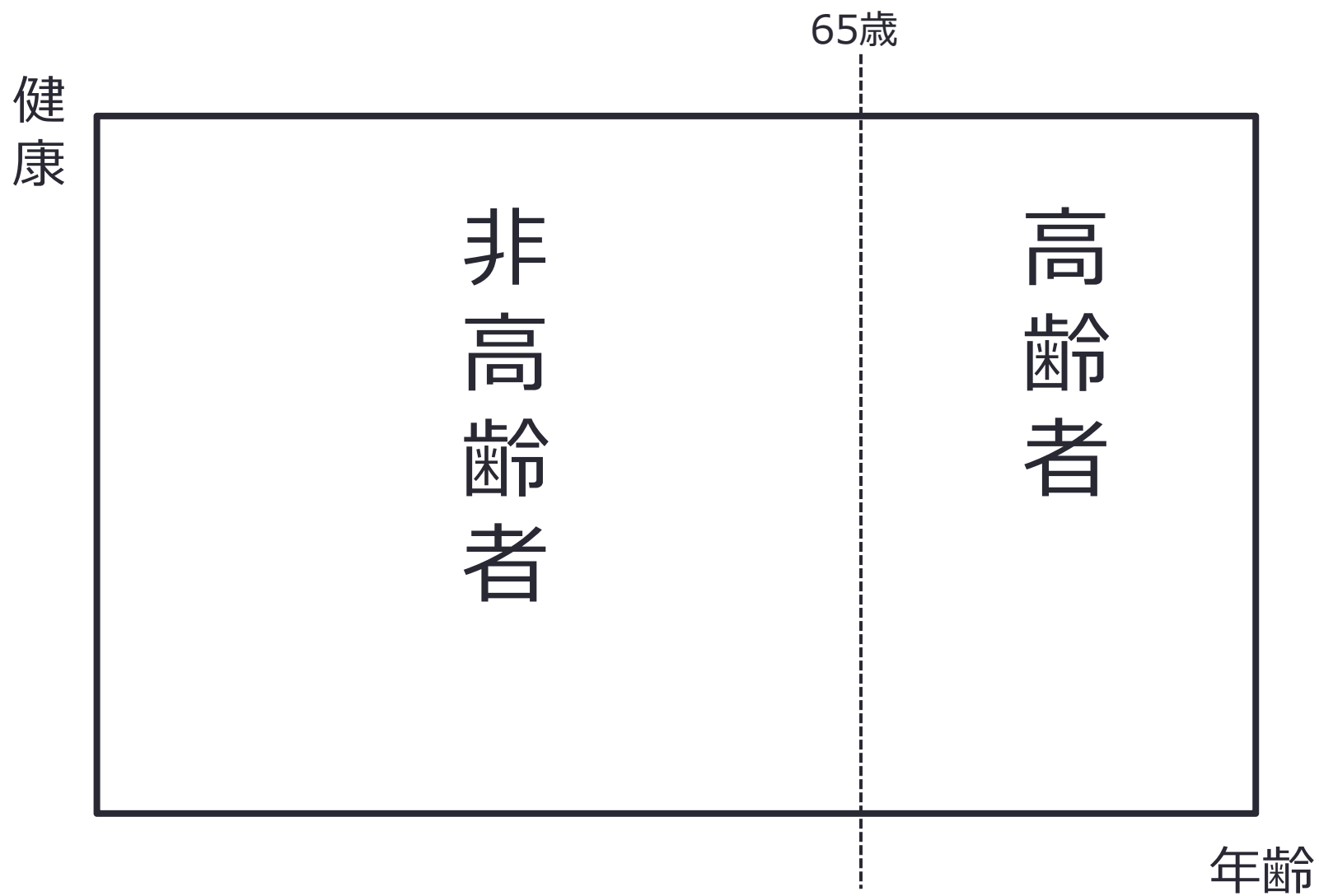
元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができない患者

① “vulnerable patients”

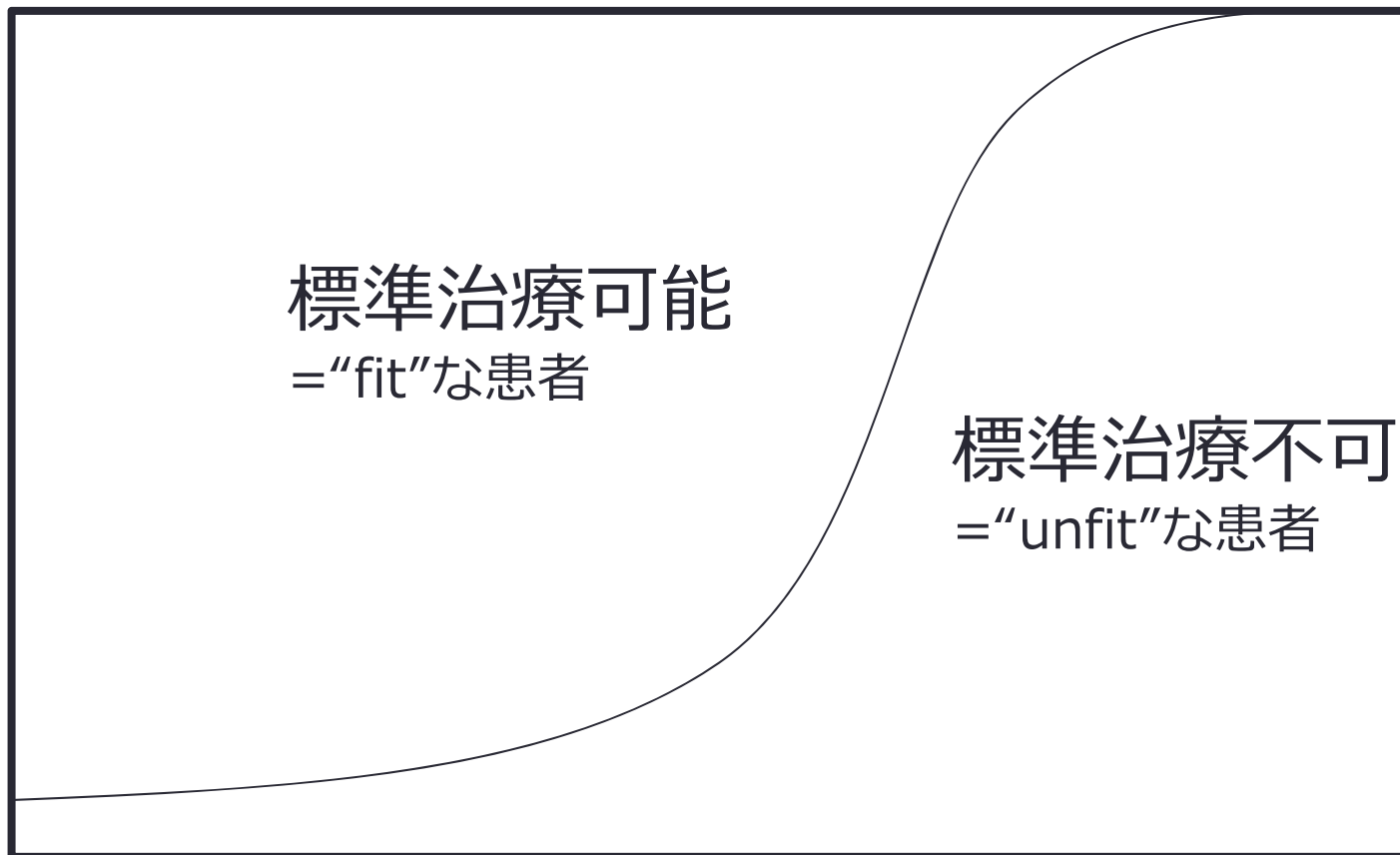
元気な非高齢者と同じ標準治療は受けることはできないが、何らかの治療を受けることはできる患者

② “frail patients”

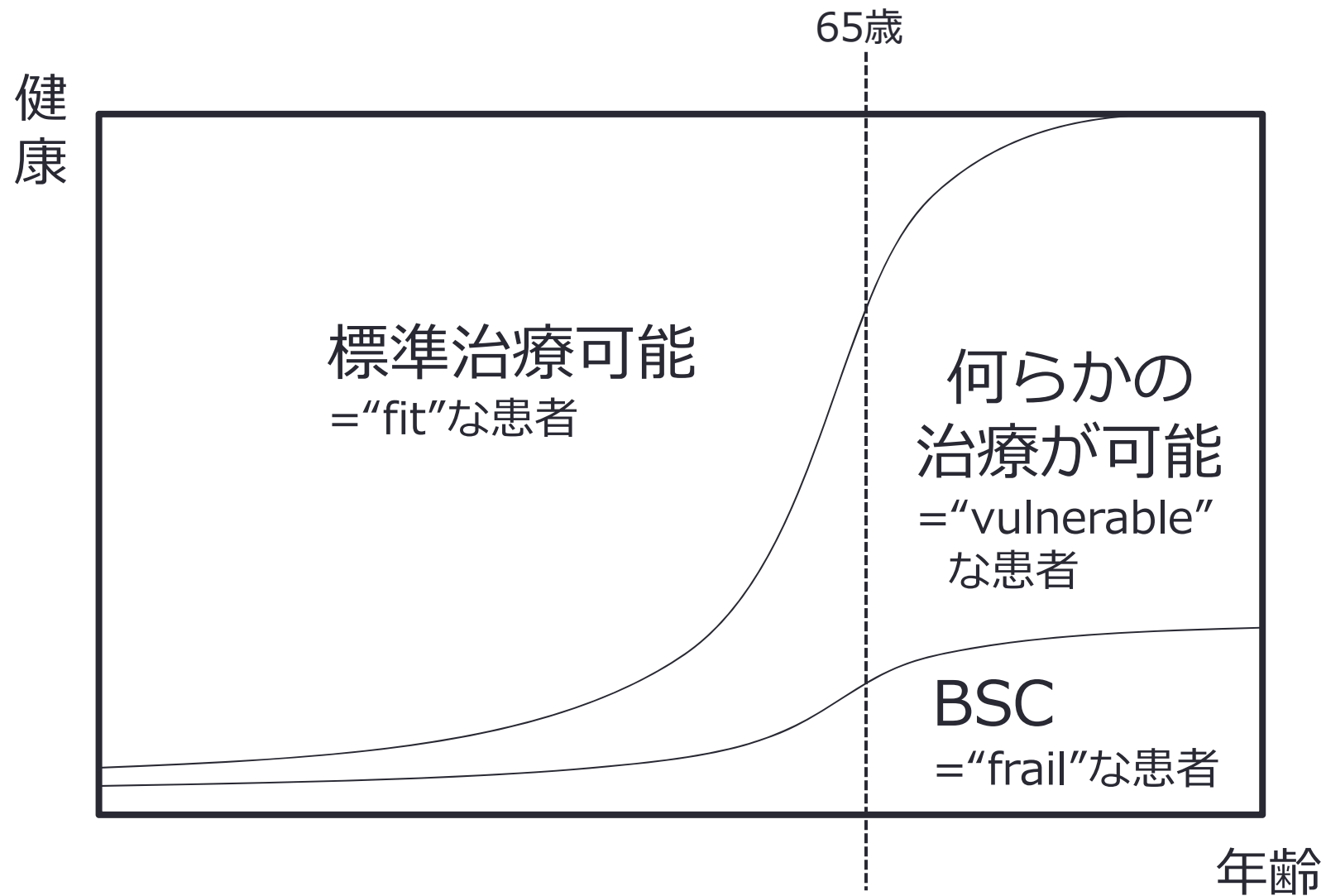
積極的な治療の適応にならないと思われる患者（BSCや緩和医療のみの治療の対象）

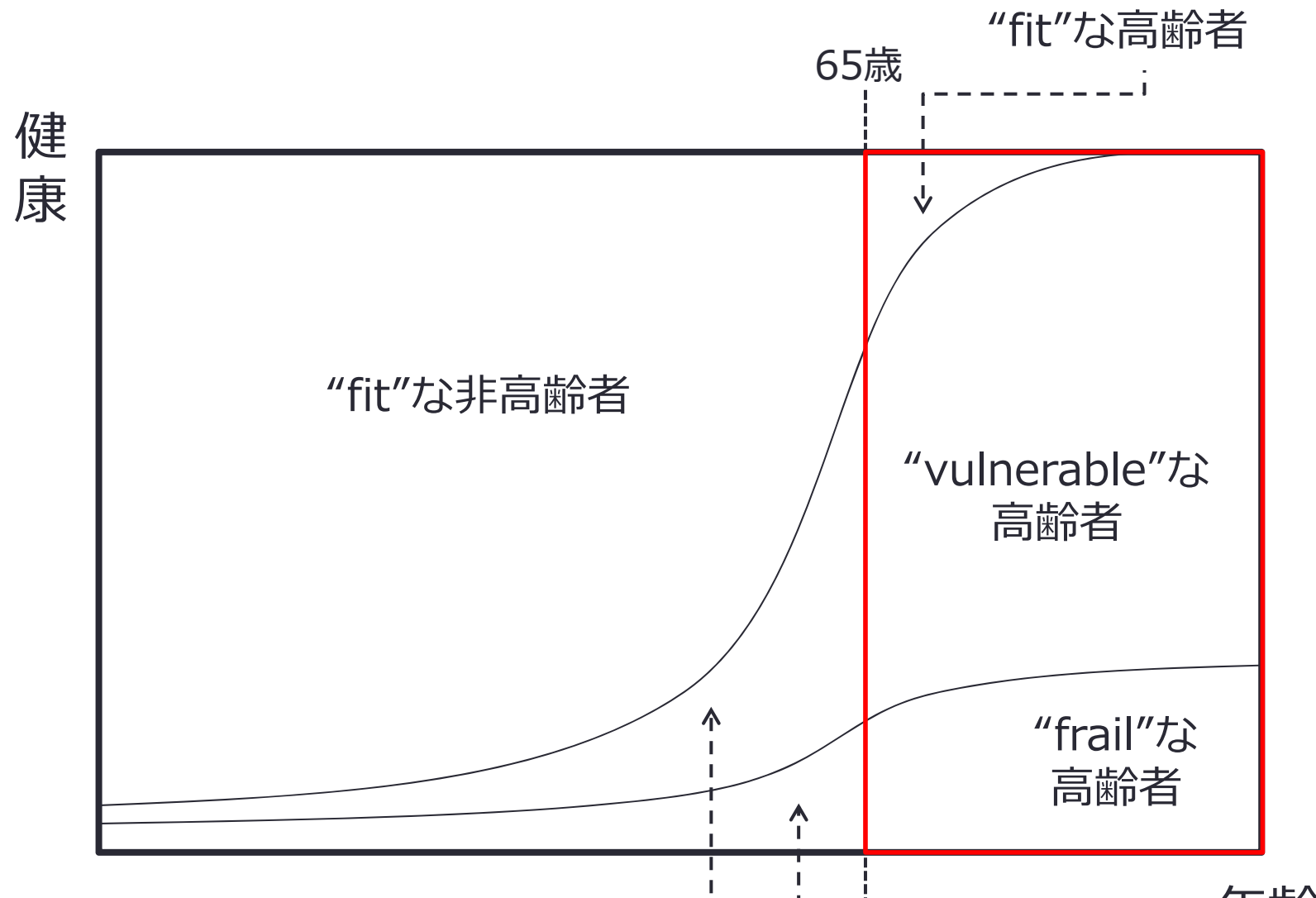


健康



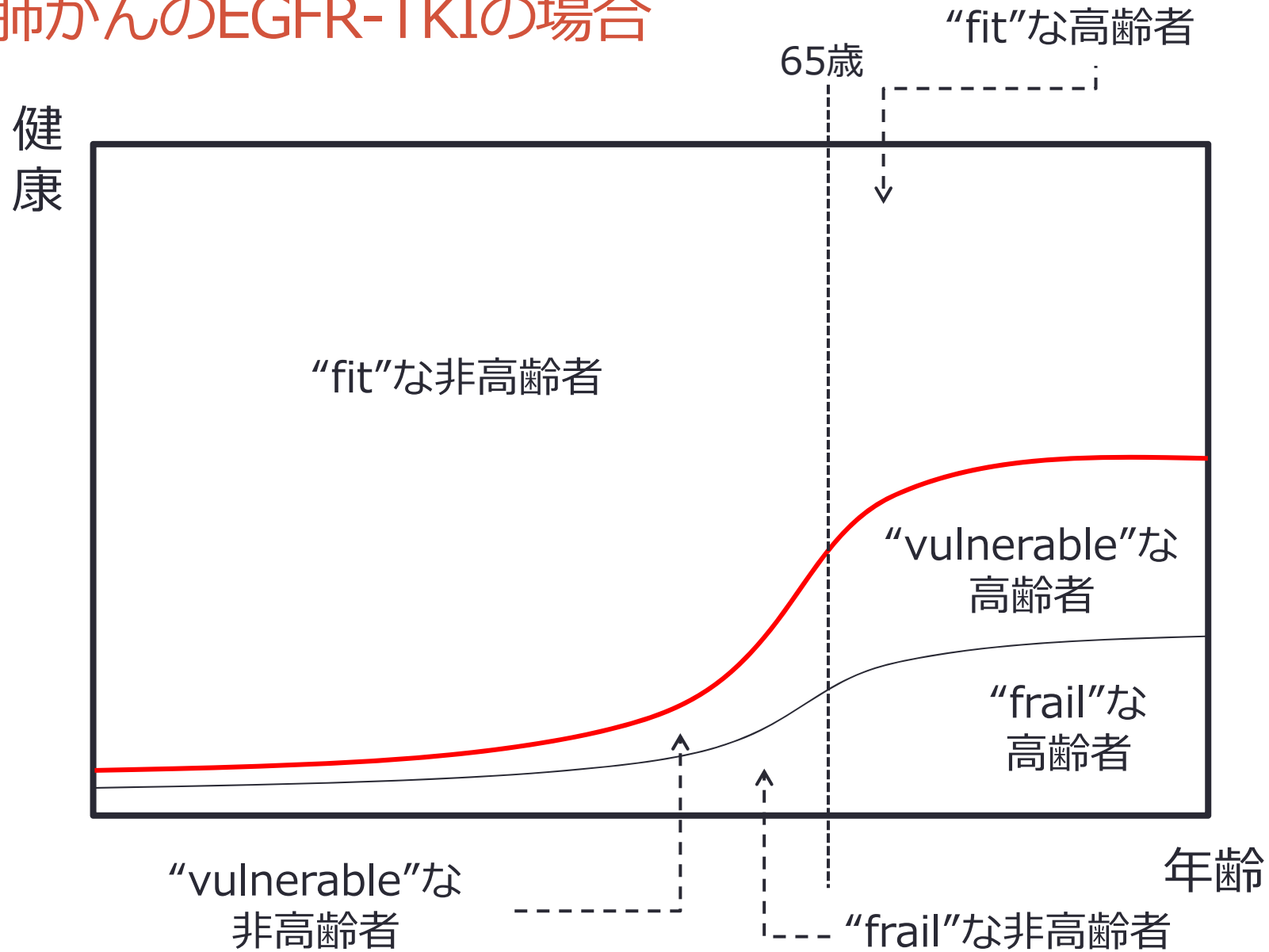
年齢



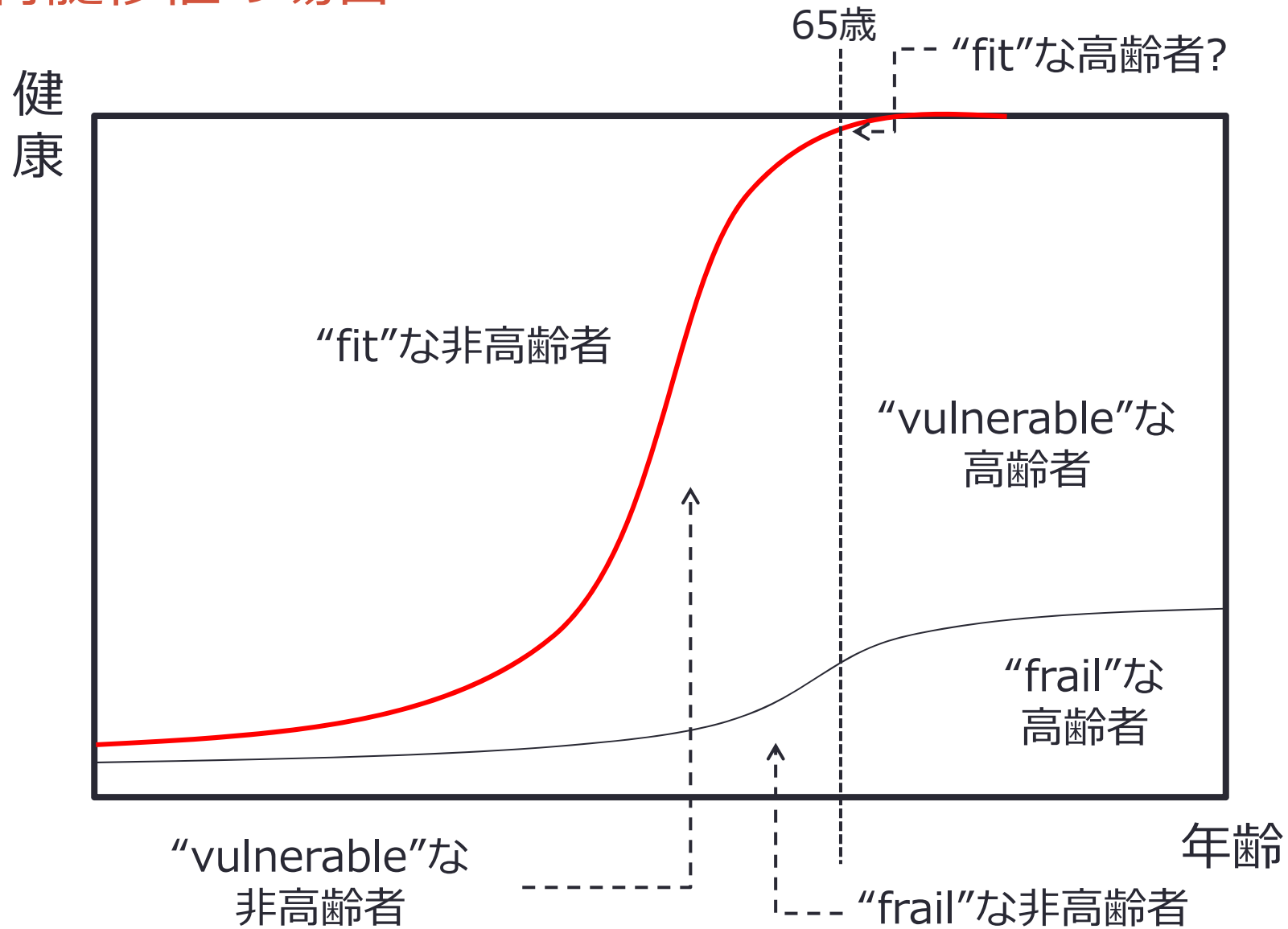


- JCOGにおける高齢者研究の主な対象は、“vulnerable”な高齢者 である

肺がんのEGFR-TKIの場合



骨髓移植の場合



何のために治療をするのか？

一般的な全生存期間等のエンドポイントのほかにも、身体機能、認知機能などをエンドポイントに含めることを推奨する

- **Co-primary endpoints**

- 2つ以上のエンドポイントの「すべて」または「いずれか」で事前に設定した値を超える場合のみ試験治療を良いと判断する。

- **Composite endpoints (複合エンドポイント)**

- 異なる要素を1つのエンドポイントの中に含める方法

高齢がん患者の「实际的」な分類

明らかにfit

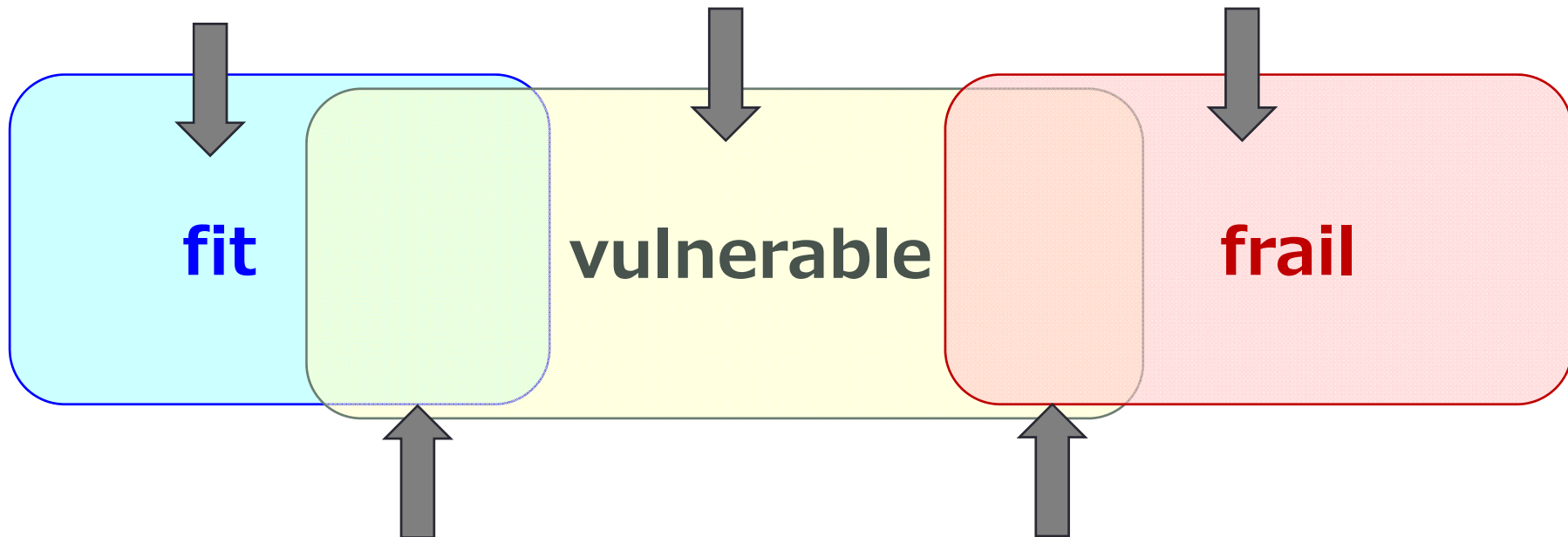
➢ No clinical question

明らかにvulnerable

➢ 標準治療よりless toxicなレジメンが有効か？

明らかにfrail

➢ No clinical question



fitかvulnerableか微妙

➢ 若年者と同じ標準治療により同様の有効性/安全性が得られるか？

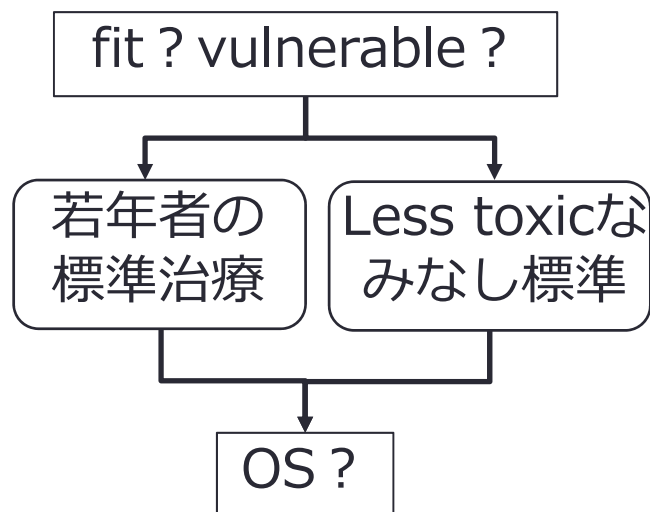
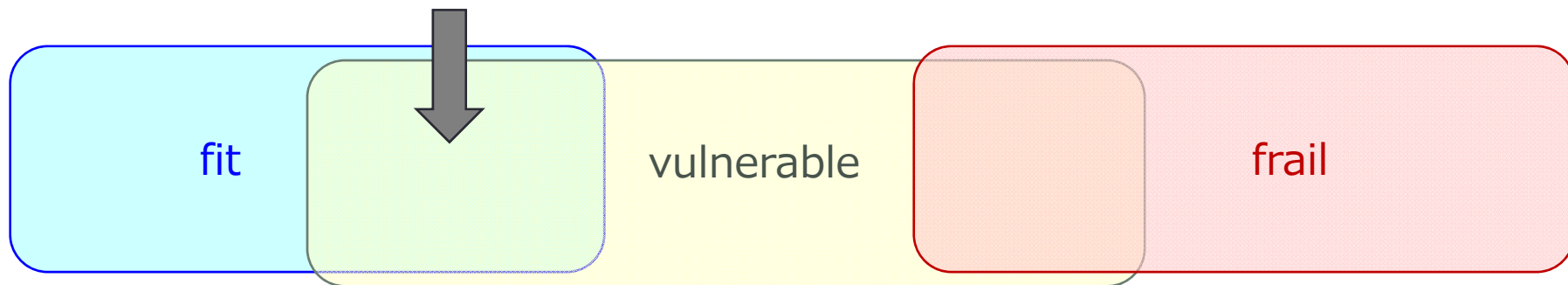
vulnerableかfrailか微妙

➢ BSCの対象か否か？

適切な研究デザインは、試験対象、clinical question、評価する治療によって異なる

1. 治療法の比較が目的である場合 (RCT)

対象：fitかvulnerableかが微妙



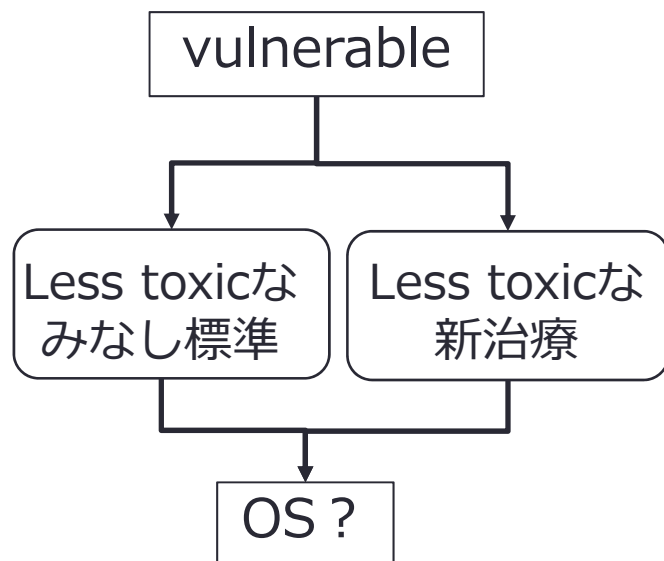
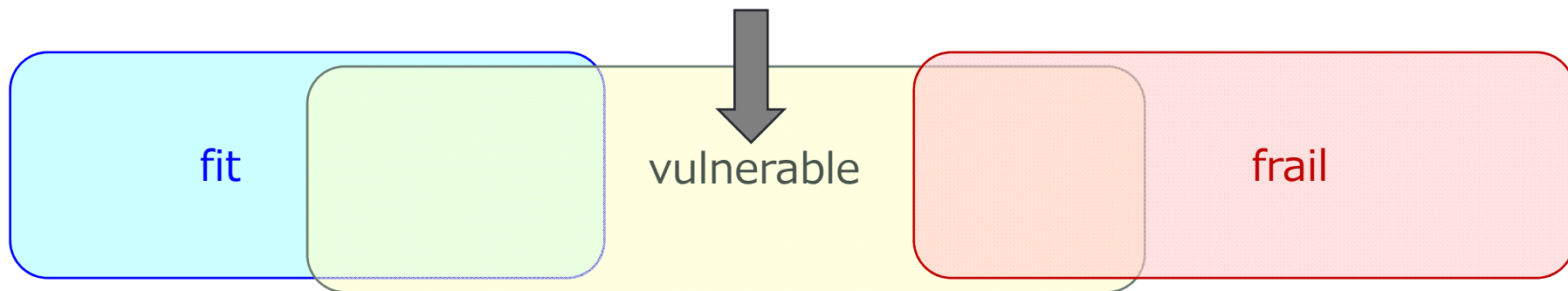
CQ: 若年者と同じ標準治療により同様の有効性/安全性が得られるか?

若年者の標準治療 vs. Less toxicなみなし治療

エンドポイントはOS?

1. 治療法の比較が目的である場合 (RCT)

対象：明らかにvulnerable



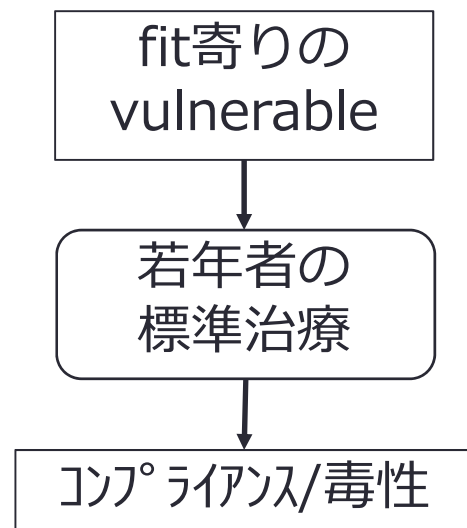
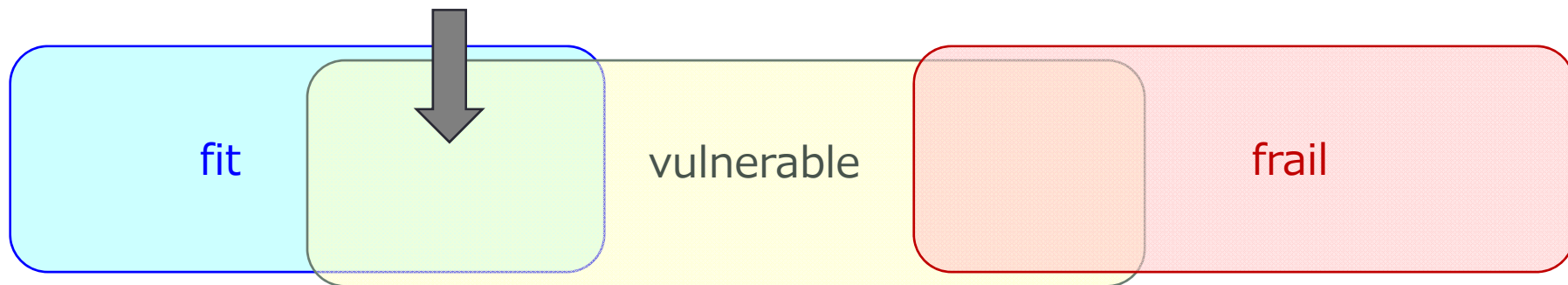
CQ: この対象に対する適切な治療は何か？

Less toxicなみなし標準 vs. Less toxicな新治療

エンドポイントはOS？

2. 外挿可能性を判断する場合（単群試験）

対象：fitかvulnerableかが微妙



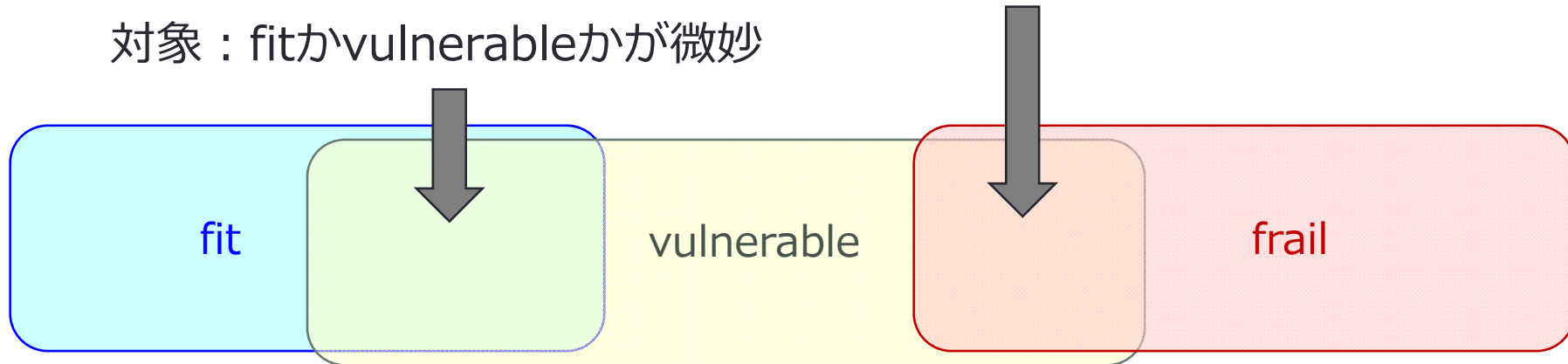
CQ: 若年者と同じ標準治療により同様の有効性/安全性が得られるか？

前向き単群試験で、若年者の標準治療を実施
➤ コンプライアンス、毒性が大きく劣っていないことを確認（≒ブリッジング試験）

3.条件を探索する場合（観察研究）

対象：vulnerableかfrailかが微妙

対象：fitかvulnerableかが微妙



70歳以上の
全高齢者

観察研究

(現状把握)
OS、毒性、コンプライアンスetc.

CQ:それぞれの境界をどう決めるか？

後向き or 前向き観察研究

エンドポイントはOS、毒性、コンプライアンス？

高齢者機能評価 (GA : Geriatric Assessment)

- 患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ
- 高齢者を評価する「ものさし」



GAの例

ドメイン	代表的なGAツール
身体機能	ADLs, IADLs, PS
合併症	Charlson Comorbidity Index (CCI)
薬剤	Medication Appropriateness Index (MAI)
栄養	BMI, Mini nutritional assessment (MNA)
認知機能	Mini-mental state examination (MMSE)
気分	Geriatric Depression Scale (GDS)
社会支援	MOS Social Support Survey
老年症候群	Confusion Assessment Method (せん妄)

日本語版がある代表的なGAツール

	ADL	IADL	CCI	MNA	MMSE	GDS
身体機能	◎	◎	-	-	-	-
合併症	-	-	◎	-	-	-
薬剤	-	-	-	-	-	-
栄養	-	-	-	◎	-	-
認知機能	-	-	-	-	◎	-
気分	-	-	-	-	-	◎
社会性	-	-	-	-	-	-
老年症候群	-	-	-	-	-	-
時間 (分)	5	5	5	<5	15	<5

GAツールの問題点

- **多忙な日常診療においてGAを実施することは難しい。**
 - 医療従事者の負担が大きい（1時間半～2時間を要する）
 - 日本にはGAツールを使い慣れているスタッフが少ない



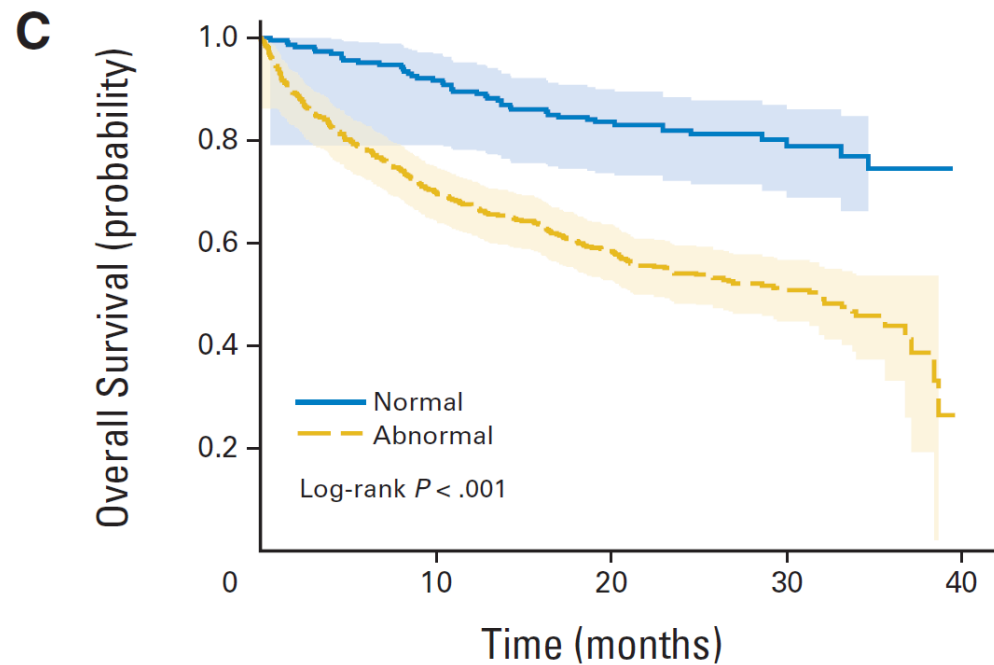
GAツール開発の流れ

1. 各domain専用のGAツールの開発
2. 包括的なGAツールの開発
 - CSGA : cancer specific geriatric assessment
3. スクリーニングツールの開発
 - VES-13
 - G8
 - MINI-COG
4. 複数のGAツールを組み合わせる
 - Minimum Dataset(MinDS) : EORTCで使用されている
 - G8 + IADL + CCI + 居住状況

スクリーニングツール

	G8	VES-13	fTRST	MINI-COG
身体機能	△	○	○	-
合併症	-	-	-	-
薬剤	△	-	△	-
栄養	○	-	△	-
認知機能	-	-	○	○
気分	△	-	△	-
社会性	-	-	-	-
老年症候群	-	-	-	-
時間 (分)	3	3	3	5

Performance of Two Geriatric Screening Tools in Older Patients With Cancer



HR: 0.38
95% CI; 0.27 to 0.52

感度 : 86.5%
95% CI; 83.7 to 89

特異度 : 59.3%
95% CI; 52.9 to 65.5

No. at risk	0	10	20	30	40		
Normal	240	219	202	177	126	67	22
Abnormal	697	517	420	324	208	104	23

Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations[†]

First author (reference)	Number of patients	Tools	% abnormal	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)	PPV % (95% CI)	NPV % (95% CI)
Soubeyran [6]	1425	G8	68	77 (74–79)	64 (59–70)	NR	NR
		VES-13	60	69 (66–71)	74 (69–79)	NR	NR
Kenis [7]	937	G8	74	87 (84–89)	59 (53–66)	86 (83–88)	61 (55–68)
		fTRST(1)	83	91 (89–93)	42 (36–48)	81 (78–84)	63 (56–71)
		fTRST(2)	55	67 (64–71)	80 (74–85)	90 (87–93)	47 (42–52)
Biganzoli [15]	259	VES-13	47	62 (54–69)	81 (71–88)	86 (79–92)	52 (44–61)
		Fried Frailty Criteria	75	87 (81–92)	49 (38–60)	77 (70–82)	66 (53–77)
Luce [10]	211	G8	80	65 (NR)	3 (NR)	44 (NR)	8 (NR)
		ISAR	79	70 (NR)	10 (NR)	47 (NR)	22 (NR)
		KPS <80	86	29 (NR)	44 (NR)	39 (NR)	34 (NR)
Baitar [11]	170	G8	76	92 (85–96)	52 (39–65)	78 (70–84)	78 (63–88)
		GFI	47	66 (56–75)	87 (76–94)	90 (82–95)	90 (82–95)
Kenis [12]	140	G8	NR	80 (NR)	40 (NR)	83 (NR)	35 (NR)
		GFI	NR	57 (NR)	87 (NR)	94 (NR)	36 (NR)
		fTRST(1)	NR	92 (NR)	50 (NR)	87 (NR)	63 (NR)
		fTRST(2)	NR	64 (NR)	100 (NR)	100 (NR)	43 (NR)

G8 (スクリーニングツール)

	G8
身体機能	△
合併症	-
薬剤	△
栄養	○
認知機能	-
気分	△
社会性	-
老年症候群	-
時間 (分)	3

- 簡便(医療者が評価)
- 多くのdomainを網羅
- ≤ 14 が異常(最良17点)
- 感度80%, 特異度60%
- 全がん腫では予後因子
- EORTCでも使用

1. 過去3か月間で食欲不振、消化器系の問題、そしゃく・嚥下困難などで食事が減少しましたか	0: 著しい食事量の減少 1: 中等度の食事量の減少 2: 食事量の減少なし
2. 過去3か月間で体重の減少はありましたか	0: 3kg以上の減少 1: わからない 2: 1～3kgの減少 3: 体重減少なし
3. 自力で歩けますか	0: 寝たきりまたは車椅子を常時使用 1: ベッドや車いすを離れられるが、歩いて外出できない 2: 自由に歩いて外出できる
4. 神経・精神的問題の有無	0: 高度の認知症または鬱状態 1: 中程度の認知障害 2: 精神的問題なし
5. BMI値	0: 19未満 1: 19以上21未満 2: 21以上23未満 3: 23以上
6. 1日に4種類以上の処方薬を飲んでいますか	0: はい 1: いいえ
7. 同年齢の人と比べて、自分の健康状態をどう思いますか	0: 良くない 0.5: わからない 1: 同じ 2: 良い
8. 年齢	0: 86歳以上 1: 80歳～85歳 2: 80歳未満

Minimum Dataset

	IADL	CCI	G8	居住状況
身体機能	◎	-	△	-
合併症	-	◎	-	-
薬剤	-	-	△	-
栄養	-	-	○	-
認知機能	-	-	-	-
気分	-	-	△	-
社会性	-	-	-	△
老年症候群	-	-	-	-
時間 (分)	5	5	3	<1

高齢者研究小委員会推奨のGAツール

注：これらは患者背景として収集することを想定している

◆ LEVEL-1（高齢者研究では**必須**）

➤ G-8

◆ LEVEL-2（高齢者研究で実施を推奨）

➤ IADLs（身体機能） + CCI（合併症） + 居住状況
+ **MINI-COG（認知スクリーニング）**

◆ LEVEL-3（試験の特性にあわせて選択）

➤ ADLs（身体機能）、MNA（栄養）、MMSE（認知）
GDS（気分）、多剤投与、社会との関わり、
老年症候群（転倒、せん妄、失禁、骨粗鬆症など）

JCOG研究でGAツールを用いる目的

- 高齢者機能を表す **患者背景因子** として収集する
- **適格規準** で対象患者を絞り込むために用いる
- ランダム化の際の **割付調整因子** に用いる
- **アウトカム指標** として用いる（例：治療により認知機能が低下するか否かを調べる、等）
- **治療変更規準** として用いる（例：ADLが○点低下したら治療強度を下げる）

高齢者機能評価の実施を推奨する（G8は必須）

適格規準に含めることも可能

- GFPC 0504, GFPC 0505の適格規準
Age (65 - 89歳) , PS (0 - 2) と
CCI, IADL, ADL, 老年症候群により“vulnerable”を選択

Geriatric inclusion criteria.

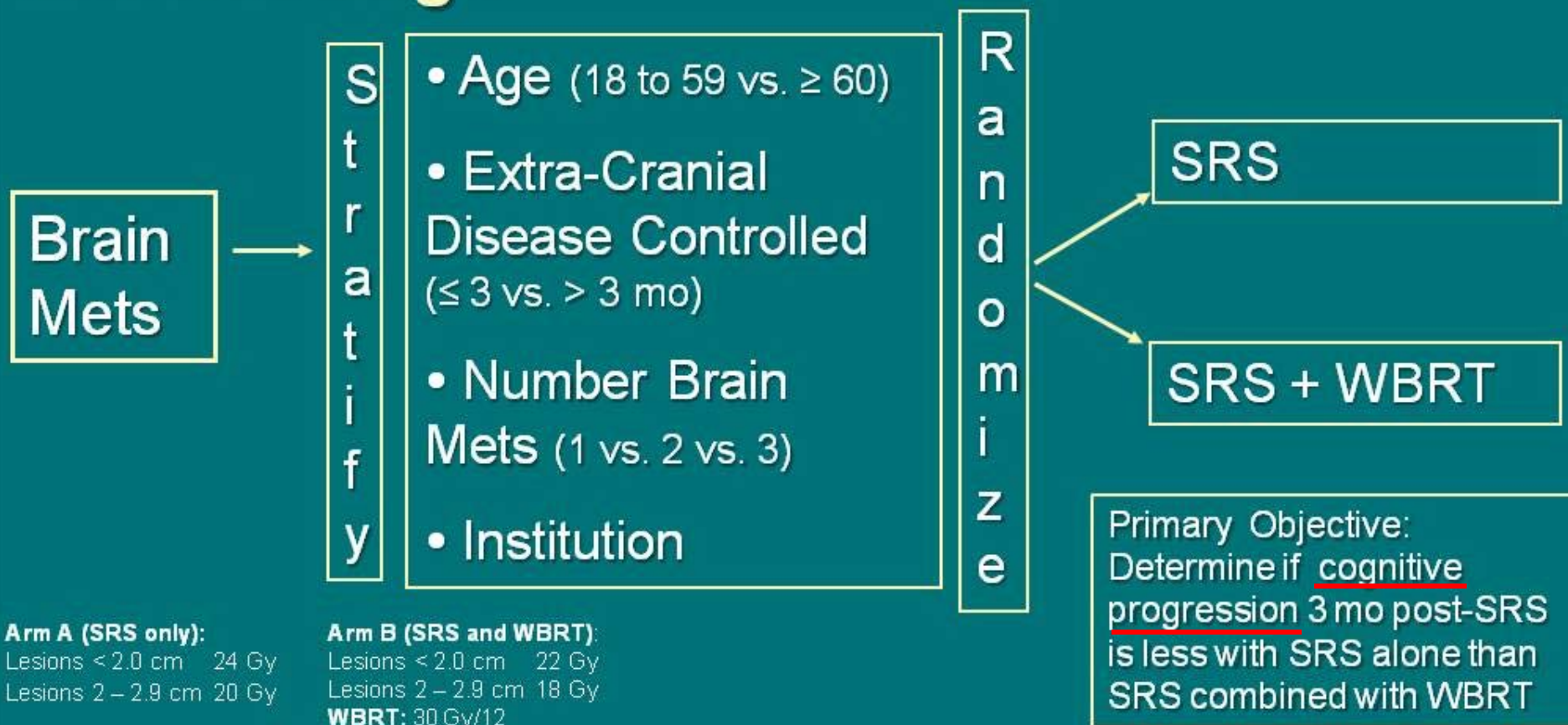
AGE [Charlson]	Dependence for IADL ^a	Dependence for ADL ^b	Geriatric syndrome ^c	Co-morbidity	Charlson score	PS	Treatment
65-69 [2]	1	0	0	0-2	2-4	0-1	Ineligible ^d
	1	0	0	0-2	2-4	2	Ineligible ^e
	<2	0	0	3-4	5-6	0-1	Ineligible ^e
	<2	0	0	3-4	5-6	2	<u>Eligible^f</u>
70-79[3]	1	0	0	0-1	3-4	0-1	Ineligible ^e
	<2	0	0	0-1	3-4	2	<u>Eligible^f</u>
	<2	0	0	2-4	5-6	0-2	<u>Eligible^f</u>
80-89[4]	1	0	0	0	4	0-1	Ineligible ^e
	<2	0	0	1-2	5-6	0-2	<u>Eligible^f</u>

NCCTG N0574 (Alliance): A Phase III Randomized Trial of Whole Brain Radiation Therapy in Addition to Radiosurgery in Patients with 1 to 3 Brain Metastases

Presenting Author: Paul Brown, MD
MD Anderson Cancer Center

A.L. Asher*, K.V. Ballman, E. Farace, J.H. Cerhan, S.K. Anderson, X.W. Carrero, F.G. Barker II, R. Deming, S.H. Burri, C. Ménard, C. Chung, V.W. Stieber, B.E. Pollock, E. Galanis, J.C. Buckner, K. Jaeckle

N0574 Design



Arm A (SRS only):
Lesions < 2.0 cm 24 Gy
Lesions 2 – 2.9 cm 20 Gy

Arm B (SRS and WBRT):
Lesions < 2.0 cm 22 Gy
Lesions 2 – 2.9 cm 18 Gy
WBRT: 30 Gy/12

Cognitive Deterioration at 3 months

Cognitive Test	SRS	SRS+WBRT	P-value
<u>HVLT Total Recall</u>	8.2%	30.4%	0.0043
<u>HVLT Delayed Recall</u>	19.7%	51.1%	0.0009
HVLT Recognition	22.6%	40.4%	0.0585
TMT Part A	16.7%	30.4%	0.1063
TMT Part B	19.0%	37.2%	0.0677
<u>COWA</u>	1.9%	18.6%	0.0098
Pegboard-Dominant	29.3%	47.7%	0.0656

まとめ

高齢者研究ポリシーのまとめ

- JCOGにおける「高齢者」の定義は「暦年齢65歳以上」である
- JCOGにおける高齢者研究の主な対象は、「元気な非高齢者と
同じ標準治療は受けることはできないが、何らかの治療を受けることはできる高齢者（“vulnerable elderly patients”）
- 一般的な全生存期間等のエンドポイントのほかにも、身体機能、
認知機能などをエンドポイントに含めることを推奨する
- 適切な研究デザインは、試験対象、clinical question、評価する
治療によって異なる。
- 高齢者機能評価の実施を推奨する（G8は必須とする）