

PRO-CTCAEの紹介

第13回CSP-HOR年会 PRO-CTCAEをどう生かすか
 ~患者視点の応用・医療現場での応用~

2019年6月22日(土) 東京大学医学部教育研究棟14階 鉄門記念講堂

山口拓洋(東北大学)
 川口崇(東京薬科大学) 宮路天平(東京大学)

1

本日の内容

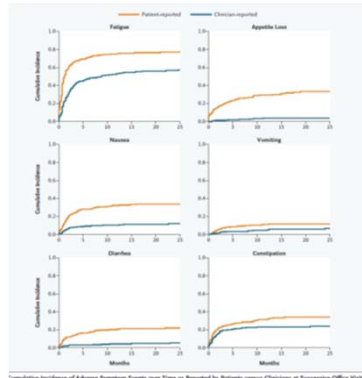
- PRO-CTCAE開発の経緯
- PRO-CTCAEの構成、入手方法
- PRO-CTCAEの使い方および注意点
- PRO-CTCAEを用いた研究の方向性

2

PRO-CTCAE開発の経緯



- 医療者は、患者の主観的症状に対して過小評価する傾向がある。
- 医療者だけ有害事象評価では、毒性の評価が不十分である。
- CTCAE v4では、800以上の項目があり、10%は「症状」の評価である。



Basch et al. The Missing Voice of Patients in Drug-Safety Reporting. NEJM. 2010

日本でも同様の傾向がある

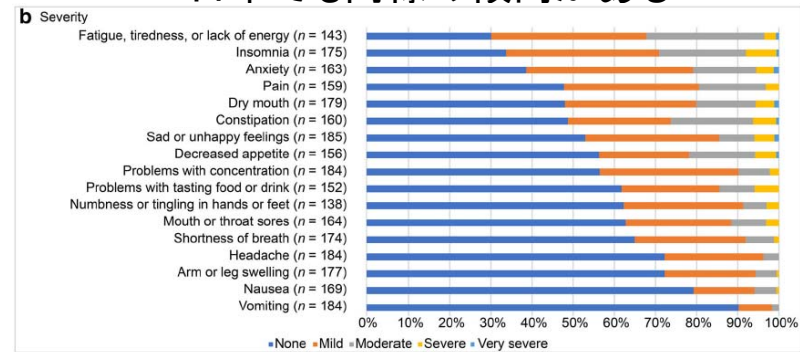


Fig 2. Response of PRO-CTCAE in patients assessed by the CTCAE as having no adverse events
 Kawaguchi et al. Journal of Patient-Reported Outcomes. 2018

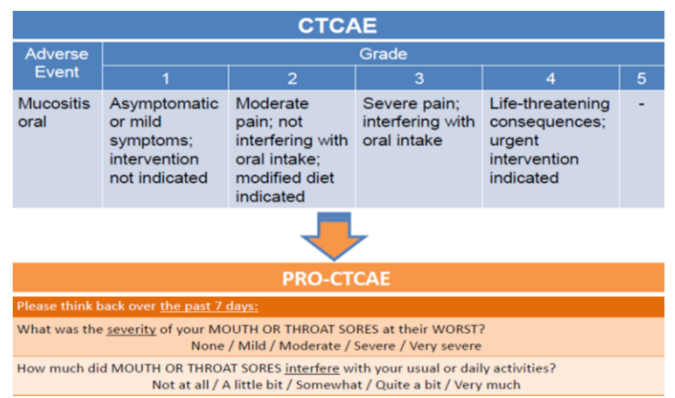
PRO-CTCAE 概要

- がん臨床研究における患者による症状的毒性の評価のために開発された尺度
- 有害事象評価の質の向上が目的
 - 患者の主観的経験に評価を加え
 - 医療者等の評価を補完
- CTCAEと一緒に使用することを前提に開発されている (PRO-CTCAE単独では用いられない)
- National Cancer Instituteが所有

尺度の構成

- 78症状 (124項目)
- 「有無」、「頻度」、「程度」、「生活への影響」などの属性
- 回答方法は、5段階のリッカート尺度による評価
- 想起期間は、7日間
- 評価媒体は、紙版、ePRO版、IVRS版などが開発されている

CTCAE vs. PRO-CTCAE Item Structure



PATIENT-REPORTED OUTCOMES VERSION OF THE COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (PRO-CTCAE™) ITEM LIBRARY (Version 1.0)

Oral	Cardio/Circulatory	Neurological	Sleep/Wake	Sexual
Dry mouth S	Swelling FSI	Numbness & tingling SI	Insomnia SI	Achieve and maintain erection S
Difficulty swallowing S	Heart palpitations FS	Dizziness SI	Fatigue SI	Ejaculation F
Mouth/throat sores SI				Decreased libido S
Cracking at the corners of the mouth (cheilitis/cheilitis) S	Cutaneous	Visual/Perceptual	Mood	Delayed orgasm P
Voice quality changes P	Rash P	Blurred vision SI	Anxious FSI	Unable to have orgasm P
Hoarseness S	Skin dryness S	Flashing lights P	Discouraged FSI	Pain w/sexual intercourse S
	Acne S	Visual floaters P	Sad FSI	
	Hair loss P	Watery eyes SI		
	Itching S	Ringings in ears S		
	Hives P			
Gastrointestinal	Hand-foot syndrome S	Attention/Memory	Gynecologic/Urinary	Miscellaneous
Taste changes S	Nail loss P	Concentration SI	Irregular periods/vaginal bleeding P	Breast swelling and tenderness S
Decreased appetite SI	Nail ridging P	Memory SI	Missed expected menstrual period P	Bruising P
Nausea FS	Nail discoloration P		Vaginal discharge P	Chills FS
Vomiting FS	Sensitivity to sunlight P	Pain	Vaginal dryness S	Increased sweating FS
Heartburn FS	Bed/pressure sores P	General pain FSI	Painful urination S	Decreased sweating P
Gas P	Radiation skin reaction S	Headache FSI	Urinary urgency FI	Hot flashes FS
Bloating FS	Skin darkening P	Muscle pain FSI	Urinary frequency PI	Nosebleed FS
Hiccups FS	Stretch marks P	Joint pain FSI	Change in usual urine color P	Pain and swelling at injection site P
Constipation S			Urinary incontinence FI	Body odor S
Diarrhea F				
Abdominal pain FSI				
Fecal incontinence FI				
	Respiratory			
	Shortness of breath SI			
	Cough SI			
	Wheezing S			

属性 (Attribute)
想起期間 (Recall period)
回答形式 (Response Option)

質問項目 (item) の構成

48. PRO-CTCAE™ Symptom Term: General pain

痛み

この7日の間に、体のどこかに痛みはありましたか？

<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかった	<input type="radio"/> ときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
----------------------------	--------------------------------	----------------------------	---------------------------	-------------------------------

この7日の間で、痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか？

<input type="radio"/> そういふことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
-----------------------------------	--------------------------	---------------------------	--------------------------	-----------------------------

この7日の間に、痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？

<input type="radio"/> 全然ならなかった	<input type="radio"/> 少し	<input type="radio"/> ある程度	<input type="radio"/> かなり	<input type="radio"/> ものすごく
--------------------------------	--------------------------	----------------------------	---------------------------	-----------------------------

頻度 (Frequency)

程度 (Severity)

生活への影響 (Interference)

9

PRO-CTCAE 入手方法

10
<https://healthcaaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/>

使用許諾 (Permission)

- 許諾不要
- 無料で研究に使用可能
- 利用規約は必ず読むこと

11

PRO-CTCAE Instrument & Form Builder

Use of the PRO-CTCAE is subject to NCI's [Terms of Use](#). Download the full instrument below, or use our Form Builder to produce a custom PRO-CTCAE form in any available language for your study. Form Builder is quick, easy to use, and eliminates the potential for cutting and pasting errors.

- [Item Library](#) (PDF, 138 KB) (English only)
- [English](#) (PDF, 311 KB)
- [French \(Simplified\)](#) (PDF, 436 KB)
- [Chinese \(Traditional\)](#) (PDF, 491 KB)
- [Czech](#) (PDF, 239 KB)
- [Danish](#) (PDF, 336 KB)
- [Dutch \(for Belgium and the Netherlands\)](#) (PDF, 261 KB)
- [French \(Canada\)](#) (PDF, 767 KB)
- [French \(Belgium, France and Switzerland\)](#) (PDF, 216 KB)
- [German](#) (PDF, 329 KB)
- [Greek](#) (PDF, 721 KB)
- [Hungarian](#) (PDF, 303 KB)
- [Italian](#) (PDF, 1.2 MB)
- [Japanese](#) (PDF, 609 KB)
- [Korean](#) (PDF, 1.5 MB)

Form Builder
 Use Form Builder to generate a custom built form for your study.

Form Builderから使いたいitemのみのフォームを作ることができる

12

NCI PRO-CTCAE™ ITEMS
Item Library Version 3.0
Japanese

英語版, Updated on 8 March 2018

NCI PRO-CTCAE™は、がん患者の生活の質を評価するための標準化された質問票です。患者の生活の質を評価するために、医師が患者の症状を評価するための標準化された質問票を使用します。患者の生活の質を評価するために、医師が患者の症状を評価するための標準化された質問票を使用します。

1. この7日間で、口中や喉の痛みは一番ひどい時どの程度でしたか？

Q1 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

2. この7日間で、口中や喉の痛みは一日のうちどの程度でしたか？

Q2 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

3. この7日間で、口中や喉の痛みは一日のうちどの程度でしたか？

Q3 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

4. この7日間で、口中や喉の痛みは一日のうちどの程度でしたか？

Q4 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

5. この7日間で、口中や喉の痛みは一日のうちどの程度でしたか？

Q5 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

NCI PRO-CTCAE™ ITEMS
Item Library Version 3.0
Japanese

Item updated on 8 March 2018

6. この7日間で、嘔吐はどの程度でしたか？

Q6 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

7. この7日間で、嘔吐は一日のうちどの程度でしたか？

Q7 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

8. この7日間で、嘔吐は一日のうちどの程度でしたか？

Q8 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

9. この7日間で、嘔吐は一日のうちどの程度でしたか？


Q9 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

10. この7日間で、嘔吐は一日のうちどの程度でしたか？


Q10 全くありません 軽度 中等度 重度 極めて重度

13


調査方法 (Mode of Administration)



紙媒体



電子的システム
(ePRO)



電話応答システム
(IVRS)

Bennett et al. *Health Qual Life Outcomes* 2016

14

対象年齢

英語版は、

- 18歳以上のがん患者の集団で、検証済み
- 16歳以上の青少年でも問題なく使用できるデータはあり
- 小児・青少年版(7歳-17歳)および代理入力版は現在開発中

日本語版では、

- 20歳以上のがん患者で言語的妥当性を検討

Miyaji et al. *J Patient Rep Outcomes* 2017;1:8.
Reeve et al. *J Pain Symptom Manage* 2017
Reeve et al. *Pediatr Blood Cancer* 2017

15

質問項目の選定の方法

- 臨床研究のデザインに応じて、試験毎に設定
- 78症状(124項目)すべてを評価する必要はない
- 研究で関心がある症状のみの評価でよい
- 1症状に対して複数質問項目 (items) が設定されている場合は、すべて評価が原則(電子媒体では条件分岐による患者負担軽減が可能)

16

症状によって、item数が異なる

1項目のみの場合

30. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Hand-foot syndrome				
手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)				
この7日の間で、手足症候群(手足にできる皮疹で、ひび割れ、皮がむける、赤くなる、痛みなどの症状)は一番ひどい時でどの程度でしたか?				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

1症状に対して複数項目がある場合

48. PRO-CTCAE™ Symptom Term: General pain				
痛み				
この7日の間に、体のどこかに痛みはありましたか?				
<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかった	<input type="radio"/> ときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
この7日の間で、痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか?				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度
この7日の間に、痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか?				
<input type="radio"/> 全然ならなかった	<input type="radio"/> 少し	<input type="radio"/> ある程度	<input type="radio"/> かなり	<input type="radio"/> ものすごく

17

評価時期

- 想起期間は「7日間」が原則
- 現時点では、想起期間を短縮、延長するところは、推奨されていない

48. PRO-CTCAE™ Symptom Term: General pain				
痛み				
この7日の間に、体のどこかに痛みはありましたか?				
<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> ほとんどなかった	<input type="radio"/> ときどき	<input type="radio"/> 頻繁に	<input type="radio"/> ほとんどいつも
この7日の間で、痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか?				
<input type="radio"/> そういうことはなかった	<input type="radio"/> 軽度	<input type="radio"/> 中等度	<input type="radio"/> 高度	<input type="radio"/> 極めて高度

57. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Irregular periods/vaginal bleeding		
生理不順		
この7日の間で、生理不順がありましたか?		
<input type="radio"/> あった	<input type="radio"/> なかった	<input type="radio"/> 私には当てはまらない質問です

8

スコアリング

- Itemごとにスコア(0-4)の分布や変化量を記述
- 複数のattributesのitemから、単一のスコアを算出する方法はまだ示されていない(研究が進行中)
- 対応するCTCAEのグレードおよび時点をPRO-CTCAEと併記させて記載すべき
- 欠損の割合も記載要

19

PRO-CTCAEを用いた臨床研究の方向性

シナリオ1:
がん臨床試験の評価項目として、CTCAEと併用して、PRO-CTCAEを活用する

Clinical Investigation

Phase 2 Trial of De-intensified Chemoradiation Therapy for Favorable-Risk Human Papillomavirus-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma

Bhishamjit S. Chera, MD,^{1,2} Robert J. Amdur, MD,^{1,3} Joel Tepper, MD,^{1,4} Bahjat Qaish, PhD,^{1,5} Rebecca Green, MSW,⁶ Shannon L. Auner, MA,⁷ Neil Hayes, MD, MPH,^{1,8} Jared Weiss, MD,^{1,9} Juneke Grilley-Olson, MD,^{1,9} Adam Zanation, MD,¹⁰ Trevor Hackman, MD,¹¹ William Funkhouser, MD,¹² Nathan Sheets, MD,¹³ Mark Weisler, MD,¹⁴ and William Mendenhall, MD¹⁵



20

Table 3 shows the incidence of grade 3 and 4 (clinician-reported CTCAE) and severe or very severe (patient-reported PRO-CTCAE) acute toxicity. No patient experienced grade 5

Toxicity	CTCAE version 4.0 (grade 3 or 4)	PRO-CTCAE (severe/very severe)
Hematologic/renal		
Anemia	2%	n/a
Thrombocytopenia	2%	n/a
Leukopenia	2%	n/a
Neutropenia	2%	n/a
Transaminase	2%	n/a
Nonhematologic		
Xerostomia	2%	75%
Dysphagia	39%	55%
Mucositis (oral and/or pharyngeal)	34%	45%


Toxicity	CTCAE version 4.0 (grade 3 or 4)	PRO-CTCAE (severe/very severe)
Nausea	18%	52%
Vomiting	5%	34%
Dermatitis radiation	5%	34%
General pain	5%	48%
Hoarseness	2%	3%
Fatigue	2%	59%
Anxiety	0	23%
Depression	0	18%
Appetite	20%	80%
Tinnitus	0	11%
Osteonecrosis	3%	n/a
Neurological	2%	n/a
Surgical	16%	n/a

Abbreviations: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Event; PRO = patient-reported. Values are percentages. There were no grade ≥3/4 renal toxicities.

化学放射線療法を受ける頭頸部癌患者における放射線皮膚炎に対する基本処置とステロイド外用薬を加えた処置に関するランダム化第3比較試験

研究代表者: 全田 貞幹 (国立がん研究センター東病院)
 研究事務局: 横田 知哉 (静岡県立がんセンター)

主要評価項目: Grade2以上の放射線皮膚炎 (CTCAEv4) の発症割合



CRT

経過観察 → ステロイド (or プラセボ) 塗布

放射性皮膚炎G1で開始

CRT終了後2w 放射性皮膚炎G1以下 or ステロイド塗布8wで介入終了

28. PRO-CTCAESM Symptom Term: Itching

皮膚の痒み

この7日の間で、皮膚の痒みは一番ひどかった時での程度でしたか?

そういふことはなかった 軽度 中等度 高度 極めて高度

UMIN CTR: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000030924

PRO-CTCAEを用いた臨床研究の方向性

シナリオ2:
 がんによる症状の有害事象のモニタリングにPRO-CTCAEを活用する

これまでの症状モニタリングは、外来患者の場合、数週間おきの来院時の問診や検査の際に実施されていたが、最近では、患者や介護者のスマートフォンやタブレット型端末を利用して、遠隔地から、リアルタイムに患者側から電子的に症状を報告できる仕組み (ePRO) が実装可能となっている。

Key Publication

- Item generation
 - Basch E, et al. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(9)
- Cognitive testing
 - Hay JL, et al. Qual Life Res. 2014; 23(1): 257-69.
- Validity, reliability & responsiveness
 - Dueck AC, et al. JAMA Oncol. 2015; 1(8): 1051-9.
- Compliance
 - Basch E, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017; 99(2): 409-18.
 - Basch E, et al. J Clin Oncol. 2018; 36(31): 3120-5.
- Pediatric (and proxy) PRO-CTCAE
 - Reeve BB, et al. J Pain Symptom Manage. 2017; 53(4): 759-66.
- US FDA/NCI perspective on clinical review, IND safety reporting and clinical site inspections
 - Kim J, et al. Clin Cancer Res. 2018; 24(8): 1780-4.
- Selection of items
 - Trask PC, et al. Clin Trials. 2018; 15(6): 616-23.
- What do "Mild", "Moderate", ... mean to patients?
 - Atkinson TM, et al. J Pain Symptom Manage. 2018; 55(3): e3-6.
- Use of free text items
 - Chung AE, et al. J Am Med Inform Assoc. 2019; 26(4): 276-85.

Japanese version

【論文】

- Yamaguchi T et al. Development Program for the Japanese Version of the PRO-CTCAE. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2013; 41(s2): s79-82.
- Miyaji T et al. Japanese translation and linguistic validation of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Journal of Patient-Reported Outcomes. 2017;1:8.
- Kawaguchi T et al. The Japanese version of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE): The psychometric validation and discordance between clinician and patient assessments of adverse events. Journal of Patient-Reported Outcomes. 2018;2:2.

【国際学会】

- ISOQOL: Miyaji (2016), Azuma (2017), Sano (2017)

【国内学会】

- 日本臨床試験学会: 山口 (2012)
- 日本臨床腫瘍学会: 山口 (2012, 2015, 2018)
- 日本癌治療学会: 金 (2017), 河原 (2017)
- 日本臨床試験学会: 宮路、川口 (2018)
- 日本臨床腫瘍薬学会: 川口、宮路、佐野、東、山口 (2018)



25



- Formed in late 2008 by C-Path in cooperation with FDA's Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and the pharmaceutical industry
- To establish and maintain a collaborative framework with appropriate stakeholders for the qualification of patient-reported outcome (PRO) instruments and other clinical outcome assessment (COA) tools that will be publicly available for use in clinical trials where COA-based endpoints are used to support product labeling claims

Patient-Reported Outcome (PRO) Consortium

Current Working Groups / Number of Funding Firms

• Asthma	10 member firms
• Cognition	9 member firms
• Depression	8 member firms
• Functional Dyspepsia	3 member firms
• Irritable Bowel Syndrome (IBS)	3 member firms
• Multiple Sclerosis (MS)	6 member firms
• Myelofibrosis	2 member firms
• Non-Small Lung Cancer (NSCLC)	11 member firms
• Pediatric Asthma	3 member firms
• Rheumatoid Arthritis (RA)	5 member firms

PRO-CTCAE Industry Working Group (2015-)

- Solution-focused group to address tactical barriers to implementation of PRO-CTCAE in oncology trials (Dr. Basch and 12 industries)
- Identify tactical barriers to implementation
- Develop solutions for prioritized issues to obtain descriptive symptomatic adverse event data for inclusion in USPI
- Provide proposals for FDA and NCI to review
- Gain consensus and buy-in from broader community
- Support NCI's overall program for implementation of PRO-CTCAE in oncology trials

Patel, Second Annual Workshop On Clinical Outcome Assessments In Cancer Clinical Trials 2017

まとめ

- PRO-CTCAEの使用上の注意点について紹介を行った
- PRO-CTCAEを用いた研究の方向性としては、大きく2つのシナリオが考えられる
 - PRO-CTCAEの特定のitemを臨床研究のエンドポイントに設定する
 - がんによる症状や治療の有害事象のモニタリングにPRO-CTCAEを活用する
- 産官学の垣根を越えた議論が必要であり、QOL/PROコンソーシアムがその一躍を担うことを期待する

29

Acknowledgements

- Kanako AZUMA (Tokyo Medical University Hospital)
- Motohiko SANO (Saitama Medical Center)
- Takako NAKAJIMA (St. Marianna University School of Medicine)
- Sandra MITCHELL (NCI)
- Ethan BASCH (UNC-Chapel Hill)
- Yasuo OHASHI (Chuo University)

