

# PRO-MOTE研究について

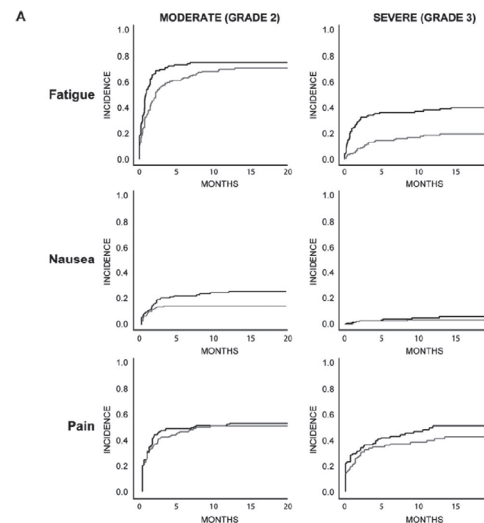
川崎医科大学 乳腺甲状腺外科学  
平 成人

2022/10/15 第14回 CSP-HOR年会

## Adverse Symptom Event Reporting by Patients vs Clinicians: Relationships With Clinical Outcomes

肺癌のランダム化比較試験 (N = 163)

における有害事象報告



医療報告に比べ、  
患者報告は  
- より早く  
- 頻度が高い

J Natl Cancer Inst 2009;101:1624-1632

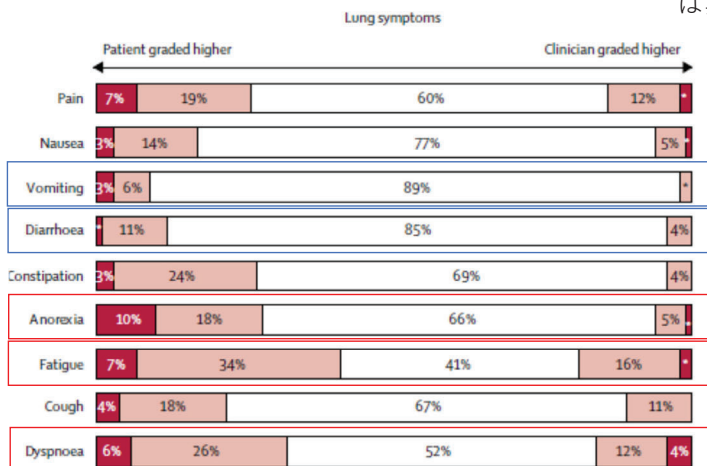
Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study



Ethan Basch, Alexia Iasonos, Tiffani McDonough, Allison Barz, Ann Culkin, Mark G. Kris, Howard I. Scher, Deborah Schrag

医療者評価 (CTCAE) と患者評価との一致率

- 症状により一致率は異なる



回数により評価できる症状の一致率が比較的高い

Lancet Oncol 2006;7: 903-09

## PROの定義

### Patients Reported Outcome

#### 定義

- "Patients' report of a health condition and its treatment" ( Value health 2003)
- "Any report of the status of a patient's health condition that comes directly from the patient, **without interpretation of the patient's response by a clinician or anyone else**" (FDA PRO ガイダンス, 2009)

“医療者や第三者の解釈を経ない”=主観性を重視

# がん領域でPROを評価する意義

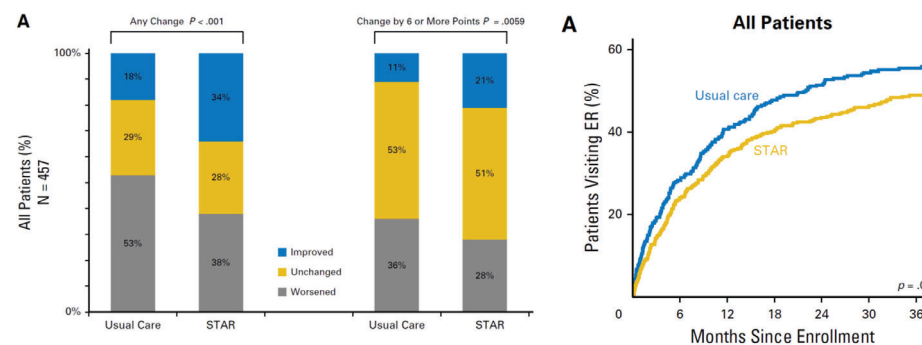
- 臨床試験の重要なエンドポイントとして

- 医療者の under-reporting
- 推奨/ガイドライン
  - ・ ASCO recommendation 1995
  - ・ FDA PRO guidance 2009
  - ・ ESMO (Clinical Benefit Scale) 2015

- 日常のがん診療における症状モニタリングとして

- 電子でデバイスの急速な普及
- 現在では、electronic PROs (ePRO)の利用が可能となった
- 先行研究によるePROの有用性の報告

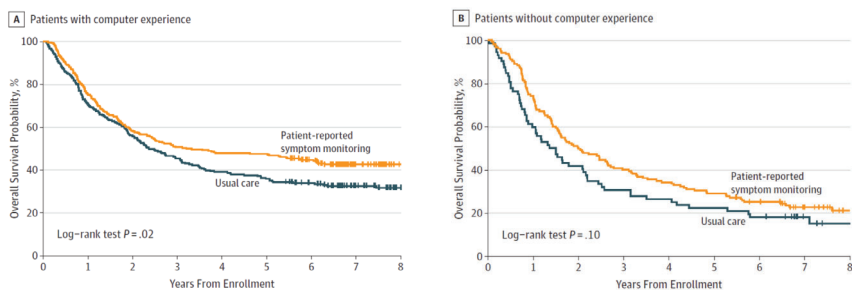
## Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial



1-year survival rate、STAR=75%, Usual care 69%, p=0.05

Basch E, et al. J Clin Oncol. 2016; 34: 557–565.

Figure. Overall Survival Among Patients With Metastatic Cancer Assigned to Electronic Patient-Reported Symptom Monitoring During Routine Chemotherapy vs Usual Care According to Computer Experience



Basch E, et al. JAMA 2017; 318: 1935-1936.

### ARTICLE

## Randomized Trial Comparing a Web-Mediated Follow-up With Routine Surveillance in Lung Cancer Patients

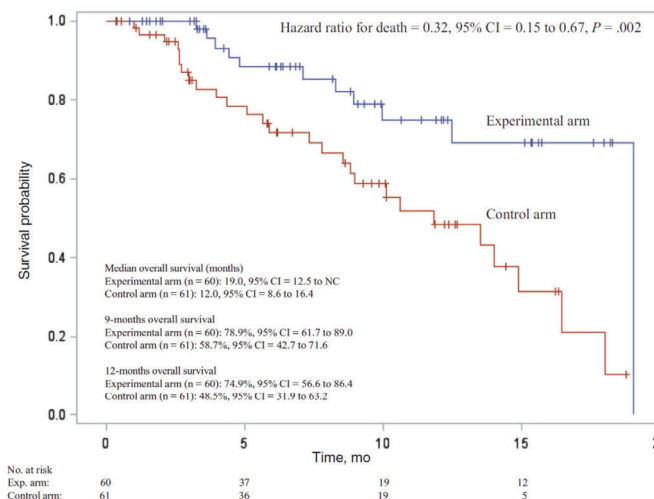


Figure 3. Kaplan-Meier estimates for the survival between the initiation and the end of the trial corresponding to the planned interim analysis. The P value is obtained from the one-sided log-rank test. CI = confidence interval; OR = odds ratio; OS = overall survival.

# がん診療におけるPROモニタリングの意義

- 患者満足度の改善
- 患者・医療者コミュニケーションの改善
- 重篤な有害事象の早期発見
- 緩和ケアの早期介入
- 患者アウトカムの改善 (QoL, 全生存期間)

## Recommendations

- Digital symptom monitoring with PROMs in routine clinical care during systemic cancer treatment is recommended, based on evidence of benefits on communication, satisfaction, treatment adherence, symptom control, QoL, emergency room and hospital admissions and survival [I, A].

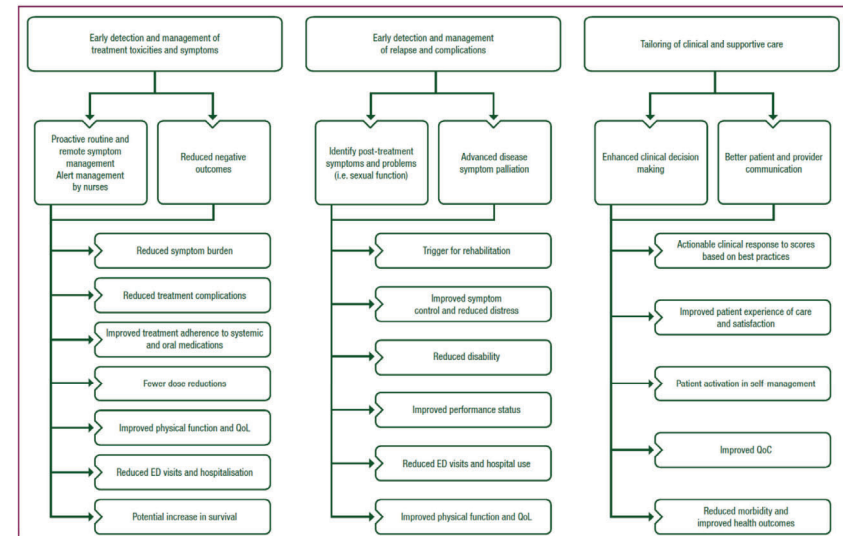


Figure 1. Therapeutic benefits of optimal implementation of PROMs in routine and remote cancer care. ED, emergency department; PROM, patient-reported outcome measure; QoC, quality of care; QoL, quality of life.

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>

## UMIN-CTR

試験名	対象疾患	実施組織	試験デザイン	N
RESPECT study	肺癌、胸膜中皮腫、消化器癌 (ICI投与例)	東京医科大学	観察研究	290
FORECAST study	大腸癌、胃癌、膵癌、胆道癌 (経口抗癌剤)	八王子薬剤センター	観察研究	80
CONNRC-ePRO study	外来化学療法	京都大学	観察研究	750
ASTRO試験	乳癌 (補助化学療法)	星薬科大学	観察研究	250
LIBRA試験	乳癌 (アベマシクリブ)	慶應義塾大学	RCT	60
QOL-ePAC	膵臓癌 (2次化学療法)	杏林大学	観察研究	150
RegiPRO study	固形癌	聖マリアンナ医科大学	観察研究	400
ePROを用いた副作用マネジメント	乳癌	相良病院	観察研究	80
PRO-MOTE	固形癌	CSPOR	RCT	1500
ePROモニタリング調査研究	転移乳癌	岡山大学	観察研究	200
NOVO-G QoL study	胃癌 (ニボルマブ)	聖マリアンナ医科大学	観察研究	30

<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.007>

観察研究,9; RCT, 2

試験名	対象疾患	実施組織	試験デザイン	N
Carbonatitic ePRO study	腎細胞がん (カボザチニブ投与例)	北海道大学 (多施設)	Phase 2, RCT	105
PRO-DUCE	乳がん (エンハーツ投与例)	北里大学 (多施設、CSPOR-BC)	RCT	110

## 研究の概要

切除不能進行がんおよび転移・再発固形がん患者に対する

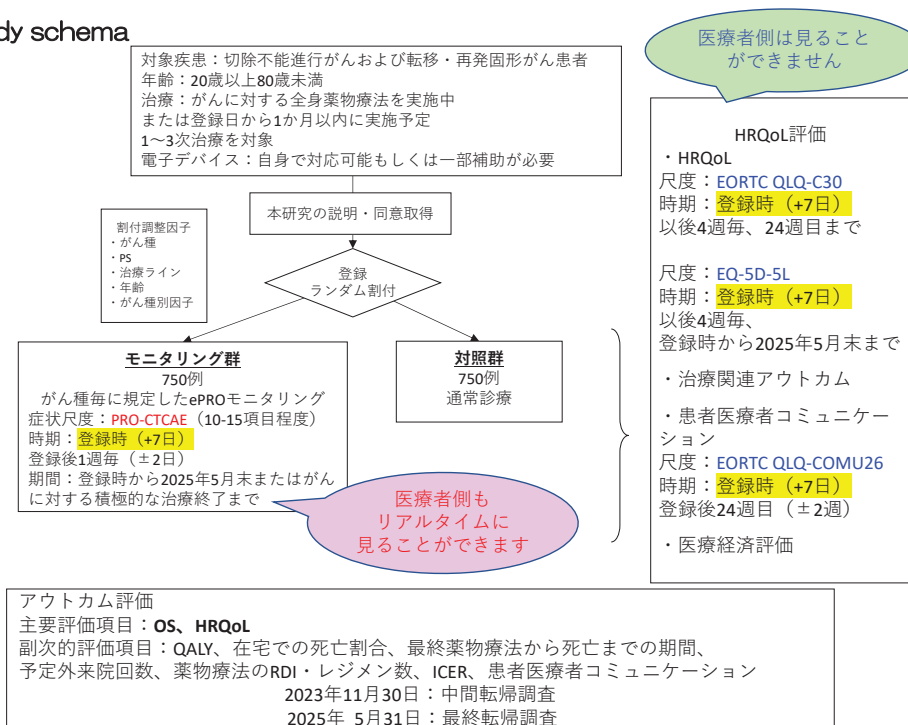
Electronic Patient Reported Outcome (ePRO)

モニタリングの有用性を検証する

多施設共同非盲検ランダム化比較試験

【試験名略称：PRO-MOTE】

### Study schema



### 選択基準

- (1) 切除不能な進行・転移・再発の固形がん
- (2) 登録時から6か月以上、自機関での治療、あるいは観察が見込める
- (3) ECOGのPSが0, 1, 2
- (4) 登録時点で、がんに対する全身薬物療法（細胞障害性抗がん薬、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬等）を単剤もしくは併用投与で実施している、または登録日より1か月以内に同薬物療法を開始予定（原則として外来薬物療法での治療を対象とする）
- (5) 電子デバイスの対応が可能である（一部補助が必要な場合も含む）
- (6) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満である
- (7) 対象者本人から本研究に対して文書による同意が得られている

(1) 進行・転移・再発の固形がんに対し、4次以後の薬物療法を実施している\*注1,2

(2) PROを調査し、かつ調査結果が医療者に還元される研究に参加している

(3) がん種別の除外基準として、以下のように定める

① 乳がん

- ・ ホルモン受容体陽性例に対する内分泌療法（他剤との併用を含む）を実施予定、あるいは実施している
- ・ HER2陽性例に対する初回の抗HER2療法を実施予定、あるいは実施している

② 肝がん

- ・ Child-Pugh B/Cの肝機能例

(4) その他、研究責任医師または研究分担医師が本研究の登録には不相当と判断した場合

- \*注：1. 周術期補助化学療法中の再発、または補助化学療法後24週以内の再発症例では、補助化学療法を1次療法として扱う  
 2. 乳がんに対する内分泌療法は含まない。

研究スケジュール（介入と評価）

被験者の QOL調査回答時期	許容 範囲	モニタリング群 ①②③④				研究担当者による EDC入力時期
		対照群 ①②③			④	
		① EQ-5D-5L	② EORTC QLQ-C30	③ EORTC QLQ-COMU26		
登録時	+7日*	●	●	●	●	被験者背景  . . . 中ア 止ラ 時！ にト は通 規知 定後 項の 目対 を応 入 力  2023/11/30 中間転帰調査  2025/5/31 最終転帰調査
登録後 1 週目	±2日	—	—	—	● 登録後 1週毎 (±2日)	
登録後 4 週目	±2週	●	●	—		
登録後 8 週目	±2週	●	●	—		
登録後 12週目	±2週	●	●	—		
登録後 16週目	±2週	●	●	—		
登録後 20週目	±2週	●	●	—		
登録後 24週目	±2週	●	(24週目まで)	●		
以後 4 週毎 (2025/5/31まで)	±2週	●	—	—		

がん種別のモニタリング項目とアラート閾値の設定

● PRO-CTCAE itemsからエキスパートオピニオンにより設定

乳癌, 13項目; 肺癌, 6項目; 胃癌 11項目; 大腸がん 11項目;

頭頸部癌, 11項目; 肝臓癌 10項目; 子宮体癌 12項目; 卵巣癌 11項目

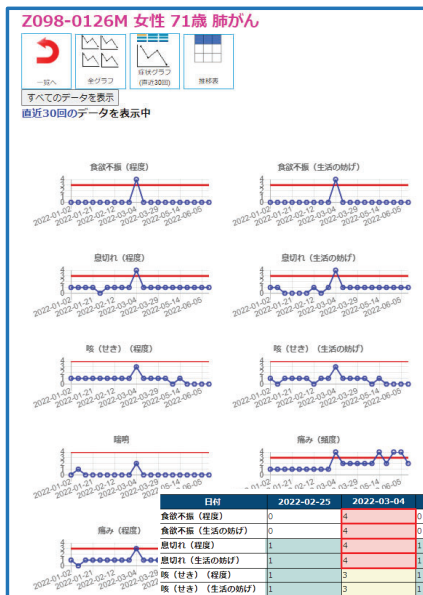
Ex. 乳がん

No.	項目	アラート発生閾値		
		重症度	頻度	生活への支障
1	食欲不振	Severe	-	Quite a bit
2	吐き気	Severe	Frequently	-
3	嘔吐	Severe	Frequently	-
4	便秘	-	-	-
5	下痢	-	Almost constantly	-
6	息切れ	Moderate	-	Somewhat
7	咳	Moderate	-	Somewhat
8	痛み	Severe	Frequently	Quite a bit
9	不眠	-	-	-
10	倦怠感	Severe	-	Quite a bit
11	不安	-	-	-
12	手足症候群	-	-	-
13	しびれ	-	-	-

Sample of the patient input screen



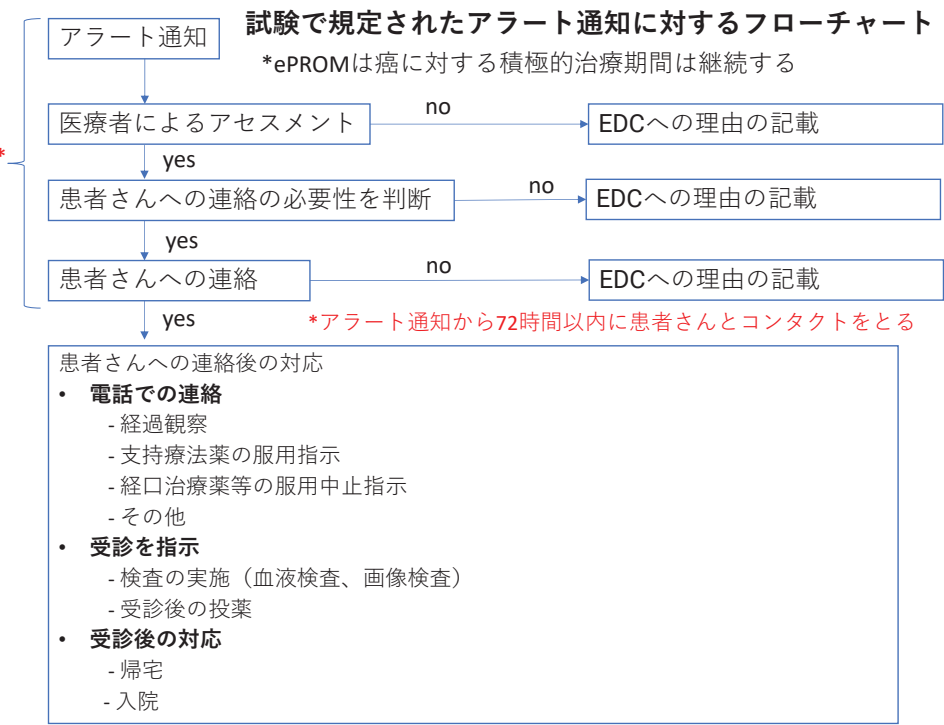




医療者は管理画面でePROMをリアルタイムに参照できる

食欲不振 (程度)	食欲不振 (生活の妨げ)	息切れ (程度)	息切れ (生活の妨げ)
咳 (せき) (程度)	咳 (せき) (生活の妨げ)	嘔吐	痛み (頻度)
痛み (程度)	痛み (生活の妨げ)	疲れ、だるさ、活力低下 (程度)	疲れ、だるさ、活力低下 (生活の妨げ)

項目	2022-02-25	2022-03-04	2022-03-11	2022-03-19	2022-03-29	2022-04-30	2022-05-07	2022-05-14	2022-05-21	2022-05-28	2022-06-05	2022-06-10
食欲不振 (程度)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食欲不振 (生活の妨げ)	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息切れ (程度)	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
息切れ (生活の妨げ)	1	4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
咳 (せき) (程度)	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
咳 (せき) (生活の妨げ)	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
痛み (程度)	1	4	2	2	2	2	2	4	1	1	1	1
痛み (生活の妨げ)	1	3	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
疲れ、だるさ、活力低下 (程度)	0	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
疲れ、だるさ、活力低下 (生活の妨げ)	0	2	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1



医療者へのアラート通知 (携帯アプリ、E-mail)

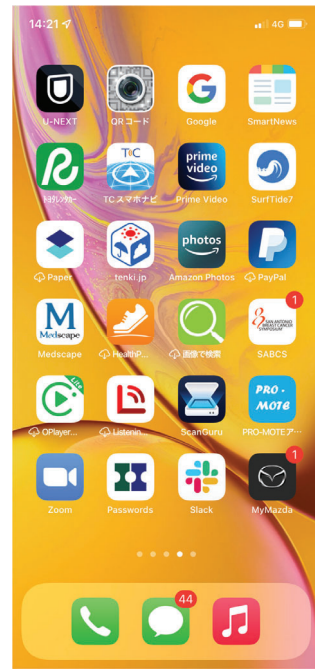


アラート内容の確認



事例 1

事例 2



14:22 PRO-MOTE -医療従事者 サイト-

**全報告リスト**  
(症例毎の報告は、症状 (水色) をタップ)  
(対応待の報告は、対応待リストをタップ)

直近 180日に届いた症状の報告です  
「対応入力」症状は早めにご確認ください

P020-0038M(4788527) 女性 48歳 受信:2022-06-01 13:43:41	最終保存者: 平 成人 連絡済
疲れ、だるさ、活力低下 (生活の妨げ) 【かなり】	再入力
P020-0038M(4788527) 女性 48歳 受信:2022-05-25 13:51:28	
食欲不振 (重症度) 【高度】	
息切れ (重症度) 【中等度】	
息切れ (生活の妨げ) 【ある程度】	

全報告リスト 対応待リスト

14:24 PRO-MOTE -医療従事者 サイト-

**全報告リスト**  
(症例毎の報告は、症状 (水色) をタップ)  
(対応待の報告は、対応待リストをタップ)

直近 180日に届いた症状の報告です  
「対応入力」症状は早めにご確認ください

P020-0048M(4755134) 女性 54歳 受信:2022-03-08 10:54:10	最終保存者: 平 成人 連絡済
息切れ (重症度) 【中等度】	
息切れ (生活の妨げ) 【ある程度】	
痛み (頻度) 【頻繁に】	
疲れ、だるさ、活力低下 (重症度) 【高度】	
疲れ、だるさ、活力低下 (生活の妨げ) 【かなり】	再入力
P020-0048M(4755134) 女性 54歳 受信:2022-02-15 20:36:24	

全報告リスト 対応待リスト

# PRO-MOTE

## QOL回答・アラート通知対応状況

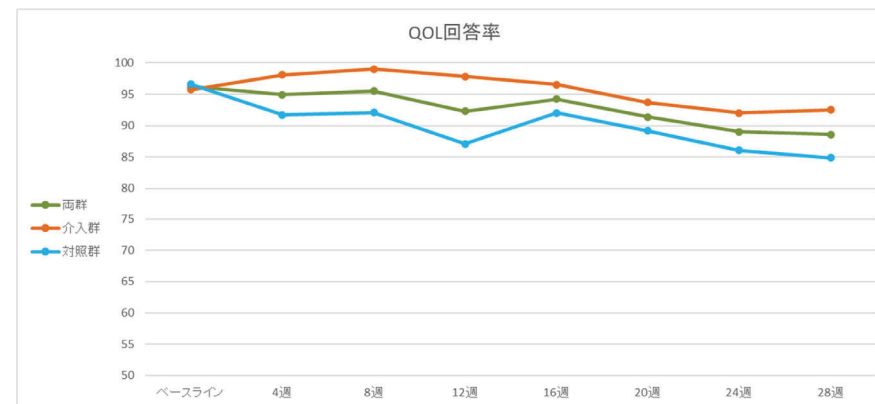
2021年6月 ~ 2022年8月



PRO-MOTEデータセンター

## QOL回答状況

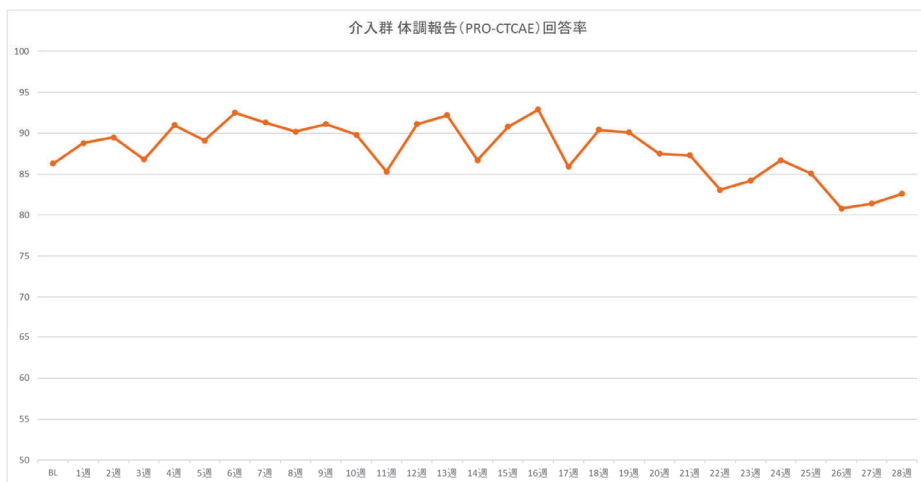
2022年8月31日時点



	ベースライン	4週	8週	12週	16週	20週	24週	28週
両群	96.2	94.9	95.5	92.3	94.2	91.4	89	88.6
介入群	95.7	98.1	99	97.8	96.5	93.7	92	92.5
対照群	96.6	91.7	92.1	87.1	92	89.2	86.1	84.9
該当症例数	234	214	202	183	173	162	154	140

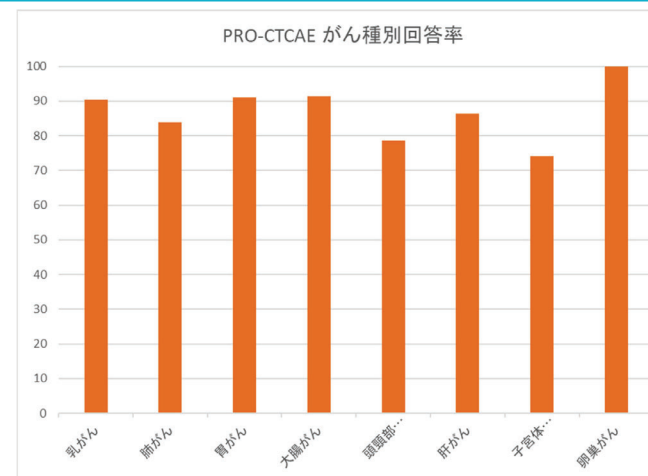
## PRO-CTCAE 時期別 回答状況

2022年8月31日時点



	BL	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週
週別回答率	86.3	88.8	89.5	86.8	91	89.1	92.5	91.3	90.2	91.1	89.8	85.3	91.1	92.2	86.7	90.8	92.9	85.9	90.4	90.1	87.5	87.3	83.1	84.2	86.7	85.1	80.8	81.4	82.6
総数	117	116	114	114	111	110	106	104	102	101	98	95	90	90	87	85	85	83	81	80	79	77	76	75	74	73	70	69	
回答数	101	103	102	99	101	98	98	95	92	92	88	81	82	83	78	79	79	73	75	73	70	69	64	64	65	63	59	57	57

## PRO-CTCAE がん種別 回答状況



	乳がん	肺がん	胃がん	大腸がん	頭頸部 扁平上皮がん	肝がん	子宮体... がん	卵巣がん
がん種別回答率	90.4	83.8	90.9	91.4	78.6	86.3	74.1	100
総数	468	800	552	685	196	95	27	85
回答数	423	670	502	626	154	82	20	85

(総数：症例ごとの必要回答時期数の和)

## アラート発生状況

	総数 (件)	比率 (%)
総回答	2562	(100)
アラート発生	452	17.6
連絡	147	5.7

平均すると(個人差・偏りを除いて考えた場合)

アラート発生:17.6% → 6分の1 程度

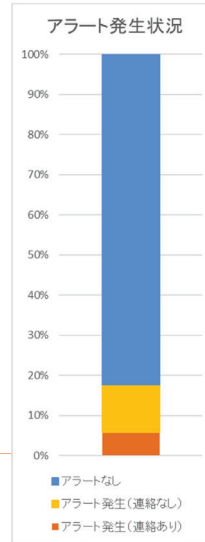
・一人の患者さんにつき、  
6週に1回程度、アラート発生。(未回答除く)

・たとえば、モニタリング群の患者さんを6名程度ご担当した場合、  
1週間に1回程度のアラート通知。

・「連絡」は、アラート通知の約1/3  
3週間に1回程度、患者さんへ連絡。

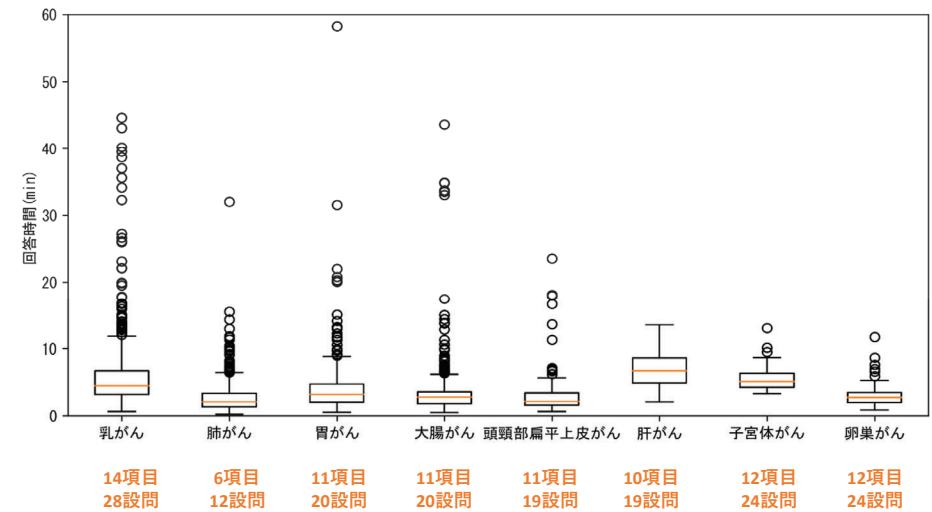
### 連絡後の状況(複数回答)

経過観察	86件
支持療法薬内服指示	25件
受診指示	20件
抗がん剤内服中止	4件
その他	29件



## PRO-CTCAE回答時間

初回・毎週・試験終了時まで



## 結 語

- ePROMは国内でも、多くの取り組みが始まっており、関心は高い
- ePROMの目的は、多様性に富んでいる
  - 薬物療法の副作用マネジメントを目的としたePROMが主流
  - 特定の薬物・有害事象に特化したePROM
  - 早期がんの補助療法、転移・再発例の薬物療法
  - アドヒアランス、QOL、生存期間
  - 僻地・離島医療への応用、医療者の負担軽減
- 国内からのePROMに関するエビデンスの創出が期待される