

# 日本医療研究開発機構 医薬品等規制調和・評価研究事業 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 患者報告アウトカムの取得率及び信頼性向上のためのガイドライン案策定  
(英語) Development of a draft guideline for improvement of acquisition and reliability of patient-reported outcomes

研究開発実施期間: 令和 4 年 8 月 1 日～令和 7 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 小早川 優子  
(英語) Yuko Kobayakawa

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:  
(日本語) 国立大学法人九州大学・大学病院 ARO 次世代医療センター・助教  
(英語) Kyushu University Hospital, Center for Clinical and Translational Research, Assistant Professor

## II 研究開発の概要

背景と目的: 患者報告アウトカム (Patient-Reported Outcome: PRO) は、患者中心の医療の進展とともにその重要性が認識され、近年は医薬品/医療機器の臨床試験における評価項目としての適用も広がっている。中でもタブレット端末等を利用して電子的に PRO データを取得する electronic PRO (ePRO) の臨床試験への適用は、分散型臨床試験 (Decentralized Clinical Trials, DCT) の普及や臨床試験の DX 化とともに今後益々増加すると予想される。臨床試験への PRO 適用に関しては、2009 年に FDA がガイダンスを発表して以降、これまでにいくつかのガイドラインや提言が公表されているが、これらは PRO に関する一般的な留意点が述べられたものであり、特定の疾患や病態に特化したものはない。取得方法に関しては、前述の FDA ガイダンス内で、回答時の不適切な身体的負担は PRO データの質と完答率を低下させると言及されているが、回答の支障になると予想される上肢の筋力低下や運動失調、巧緻運動障害、不随意運動等の運動機能障害を伴う疾患についての言及はない。一般的に電子的なデータ取得はデータの正確性や取得率向上を期待されるが、神経筋疾患患者を対象とした場合にも電子的な取得が最適な手段であるかは不明である。臨床試験での PRO 適用計画に際して、病態の特性を踏まえて留意すべき点や被験者の負担軽減策が明確となれば、試験計画を効率化し、対象が軽症例に限定されたり重症例ほどデータが欠測したりするといった偏りを回避し、PRO データの取得率と信頼性を向上できると期待される。そこで本研究では、PRO 取得に際し考慮すべき対象患者の病態として上肢の運動機能障害に焦点をあて、上肢の運動機能障害を呈する疾患を対象とした臨床試験で PRO データを収集する際の取得方法に関する留意点と、PRO データの取得率・信頼性向上のための対策を明らかにすることを目標とした。

結果：まず、運動機能障害を呈する神経筋疾患を対象とした臨床研究における PRO 適用状況と問題点を調査した。Clinicaltrials.gov を用いて、2007 年以降に開始された運動機能障害を主症状とする神経筋疾患を対象とした臨床試験（第 2～4 相）のうち、評価項目に PRO を含む臨床試験（PRO 関連臨床試験）を検索し、年代別・疾患別の試験数の推移や、用いられた PRO 尺度を集計した。その結果、これまで他領域疾患（悪性腫瘍、呼吸器疾患、循環器疾患、糖尿病、リウマチ等）における PRO 関連臨床試験の割合が 5～8%と報告されているのに対し、本調査での神経筋疾患における PRO 関連臨床試験数の割合は、低い疾患で 2 割、高い疾患では 8 割と、非常に高い割合を示した。また期間別の比較により、多くの疾患で経時的に PRO 関連臨床試験が増加している傾向にあった。用いられる PRO 尺度については、従来は包括的 PRO 尺度が多く使用されていたが、近年は比較的設問数の多い疾患特異的 PRO 尺度が用いられる傾向にあった。

次に、上肢の運動機能障害を有する患者の電子端末の利用状況と問題点を把握するためのアンケート調査を行った。回答が得られた 70 名のうち、87%がスマートフォン、パソコン、タブレット端末のいずれかを患者自身で操作しており、電子端末の利用率は一般的な社会動向と著変はなかった。一方で、「操作に不自由がある」と回答した患者の割合は、スマートフォン使用中の患者で 60%、パソコンで 51%、タブレット端末で 37%であり、若年者又は書字可能な患者に限定しても、半数以上がスマートフォン又はパソコンの操作に不自由があると回答した。神経筋疾患患者を対象に電子的に PRO を取得しようとする場合、対象者が若年者や軽症例であっても、煩雑な操作や多くの入力事項を必要としない等、留意する必要があると考えられた。

次に、運動機能障害を有する患者に適した ePRO 仕様を検討するため、神経筋疾患により利き手側上肢に運動機能障害がある患者を対象に、同一の設問に対して異なる媒体〔紙・スマートフォン・タブレット端末〕で回答した場合の完答率を比較する臨床研究を実施した。設問は数字を選択又は入力する等の平易なものとし、回答形式は PRO 尺度に頻用される Likert scale, Net promoter score, Visual analogue scale, 数値又は文字入力とした。参加した症例のうち、筋力低下以外（不随意運動・運動失調・パーキンソン症）が主体の疾患群では、軽症例でも電子端末の回答では完答率の低下が目立ち、重症例ではさらに電子端末での完答率が低下した。これらの完答率の低下は、特に直接入力形式または NPS 形式といった、細かな調整や作業が必要な回答形式で目立った。完答できなかった主な理由は、誤入力、未入力、画面スクロールを失敗して途中でログアウトする、制限時間内に回答できない、等であった。一方、筋力低下が主体の疾患群では、電子端末での回答でも完答率低下は目立たず、重症例ではむしろ電子端末で完答率が上昇した。これらの結果から、神経筋疾患の患者から PRO データを収集する際には、データの完全性と正確性は回答形式とデータ取得方法によって大きく異なる可能性が示唆された。一方で、対象群の症状にあわせた取得媒体の選択や画面構成等、適切な配慮があれば、神経筋疾患患者においても重症度に偏りなく PRO データを取得可能と考えられた。

これらの結果を踏まえて、具体的な PRO 尺度を用いた ePRO を構築し、重症度に関係なく患者自身で回答可能であるかの確認と、特に重症患者で想定される回答時の介護者の介入の影響を検討するための臨床研究を計画した。筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)に対する PRO 尺度として、日本語版自己評価型 ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)案を作成し、上肢の運動機能障害を有する患者にも適した仕様で ePRO を構築した。患者自身からの PRO データ取得率と、介護者が評価した自己評価型 ALSFRS-R スコアと患者が評価した自己評価型 ALSFRS-R スコアの一致率、さらに日本語版自己評価型 ALSFRS-R 案（ePRO 版）の有用性を検討するために、医療者が評価した ALSFRS-R スコアと患者が評価した自己評価型 ALSFRS-R スコアの一致率を検討した。参加した患者 24 名について、半数は書字不可能であったが、全例が自分自身で ePRO への回答が可能であった。データの欠測は 288 フォーム中 4 フォーム（1.4%）であった。患者と医師間の評価スコアの級内相関係数は 0.9 以上と高く、日本語版自己評価型 ALSFRS-R 案（ePRO 版）が ALS の新規 PRO として有用である可能性を示唆するとともに、ePRO を用いることで、重症例からはデー

タが取得できないといった偏りや、データの欠測を軽減できると考えられた。一方患者評価と介護者評価は、他覚的に評価しづらい項目や、介護度に係る項目で判定一致率が低く、設問の性質によっては介護者の介入が回答に大きく影響することが示唆された。

結論：神経筋疾患の多くは日常生活動作や QOL への影響が大きく、これらに対する患者自身の評価が改善することは重要な治療目標であり、PRO を評価項目に設定する臨床試験が増加傾向にあること、DCT や治験 DX の動きが進んでいることも踏まえると、医薬品等の開発における PRO の重要性は今後さらに増すと考えられる。これまで、PRO データを取得する際の一般的な注意点として、過度な負担を避けるべきことは既存のガイダンス等でも指摘されていたが、本研究では神経筋疾患という特定の患者集団に焦点を当て、取得媒体や回答形式が PRO データの質に与える影響を詳細に分析した。本研究により神経筋疾患患者を対象とする際には、取得媒体や回答形式によって PRO データの取得率やデータの正確性が変わること、症状によって至適な取得媒体が異なること、軽症例や若年者を対象とする場合でも回答時の負担へ配慮する必要があること等が明らかとなった。一般的に電子的なデータ取得はデータの取得率や正確性を改善すると認識されているが、神経筋疾患領域では必ずしも当てはまらないことに留意する必要がある。

**Background and Objectives:** Patient-reported outcomes (PROs) have gained increasing recognition with the advancement of patient-centered care, and their application as endpoints in clinical trials for pharmaceuticals and medical devices has expanded in recent years. The use of electronic PRO (ePRO) systems is expected to increase further with the rise of decentralized clinical trials (DCTs) and the digital transformation of clinical trials. While several guidelines and recommendations on PRO implementation have been published, these primarily address general considerations and lack disease-specific guidance. Regarding data collection methods, the FDA guidance mentions that undue physical burden during PRO completion can negatively impact data quality and completion rates. However, it does not specifically address the challenges faced by patients with upper limb motor dysfunction, such as muscle weakness, ataxia, dysmetria, or involuntary movements. While electronic data capture is generally expected to improve accuracy and collection rates, it is unclear whether electronic PRO collection is the optimal approach for patients with neuromuscular diseases. This study aimed to identify considerations and strategies for improving PRO data collection and reliability in clinical trials involving patients with upper limb motor dysfunction, focusing on optimizing study design and minimizing bias towards milder cases or missing data in more severe cases.

**Results:** We first investigated the current status and challenges of PRO implementation in neuromuscular disease clinical research involving motor dysfunction. Using Clinicaltrials.gov, we searched for phase 2-4 clinical trials initiated since 2007 in neuromuscular diseases with primary motor dysfunction that included PROs as endpoints. We analyzed trends in trial numbers by year and disease, and the types of PRO measures used. While previous reports indicate PRO inclusion rates of 5-8% in other disease areas (oncology, respiratory, cardiovascular, diabetes, rheumatism, etc.), our study found considerably higher rates in neuromuscular diseases, ranging from 20% to 80% depending on the specific disease. Furthermore, the number of PRO-related clinical trials showed an increasing trend over time for most diseases. While generic PRO measures were predominantly used in the past, there is a recent trend towards disease-specific PRO measures, even those with a larger number of items.

Next, we conducted a survey to understand electronic device usage and associated challenges among patients with upper limb motor dysfunction. Of the 70 respondents, 87% could operate a smartphone, computer, or tablet independently, consistent with general societal trends. However, a substantial proportion reported difficulties with smartphones or computers, even when limited to younger or literate patients. This suggests that ePRO implementation in

neuromuscular disease requires careful consideration, even in younger or less severely affected populations, to minimize complex operations and excessive input requirements.

To determine optimal ePRO specifications for patients with motor dysfunction, we conducted a clinical study comparing completion rates across different modalities (paper, smartphone, tablet) for the same set of questions. Questions were simple and simulated PRO formats like Likert scales, Net Promoter Score (NPS), Visual Analogue Scales (VAS), and numerical/text input. In the patient group with predominantly non-muscle weakness symptoms (involuntary movements, ataxia, parkinsonism), completion rates were lower with electronic devices, even in milder cases, and further decreased in more severe cases. This was particularly pronounced for direct input or NPS formats requiring fine motor control. Reasons for incomplete responses included missing items, accidental logouts due to scrolling errors, exceeding time limits, and input errors. Conversely, in the muscle weakness predominant group, completion rates were comparable or even higher with electronic devices, especially in more severe cases. These results suggest that data completeness and accuracy in neuromuscular disease PROs can vary significantly depending on the response format and data collection method. However, with appropriate considerations, such as selecting the appropriate modality based on the patient's symptoms, it is possible to collect PRO data across a range of severity levels.

Based on these findings, we developed an ePRO system using a specific PRO measure to assess feasibility across severity levels and the impact of caregiver assistance. We created a draft of Japanese self-administered version of the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R) and implemented it as an ePRO tailored for patients with upper limb motor dysfunction. The utility of the draft of Japanese self-administered version of ALSFRS-R (ePRO version) was investigated by examining the PRO data acquisition rate, the concordance rate between clinician-rated ALSFRS-R scores and patient-rated self-administered ALSFRS-R scores, and the concordance rate between caregiver-rated self-administered ALSFRS-R scores and patient-rated self-administered ALSFRS-R scores. Of the 24 participating patients, half were unable to write, but all were able to complete the ePRO independently. Data was missing from 4 out of 288 forms (1.4%). The intraclass correlation coefficient between patient and physician ratings was high ( $\geq 0.9$ ), suggesting that the Japanese version of the self-administered ALSFRS-R (ePRO version) may be useful as a new PRO for ALS. Furthermore, the use of ePRO may reduce bias, such as the inability to collect data from severely affected patients and minimize missing data. On the other hand, discrepancies between patient and caregiver ratings were observed for items difficult to assess objectively or related to caregiving needs, highlighting the need to consider potential caregiver influence in neuromuscular disease PRO assessment.

**Conclusion:** Many neuromuscular diseases significantly impact daily living and quality of life, making patient-reported improvements crucial treatment goals. Given the increasing trend of PRO inclusion in clinical trials and the growing adoption of DCTs and digitalization, the importance of PROs in drug development is expected to increase further. While existing guidance emphasizes minimizing patient burden during PRO data collection, this study focused specifically on neuromuscular disease populations, analyzing the impact of modality and response format on PRO data quality. Our findings demonstrate that data collection rates and accuracy vary depending on these factors, that optimal modalities differ based on symptoms, and that careful consideration of response burden is necessary even in milder cases or younger populations. While electronic data collection is generally perceived to improve data quality, this may not always hold true in the neuromuscular disease context, requiring careful attention.