



効果判定と有害事象 ～RECISTとCTCAE～

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
研究企画推進部 多施設研究支援室

佐野 裕亮

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

なぜ“国際共通”規準が必要か？

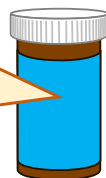
第III相

総合評価

新しい標準薬
・標準治療



従来の標準薬
・標準治療



他の臨床試験の結果と**比較**を行う必要

- ・正しく次の相へ開発を進めるため
- ・臨床試験の無駄な重複を避けて、効率的に治療開発を進めるため

臨床試験の横断的な比較を行う規準（ものさし）

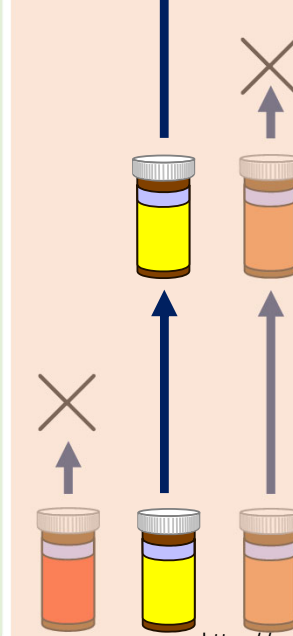
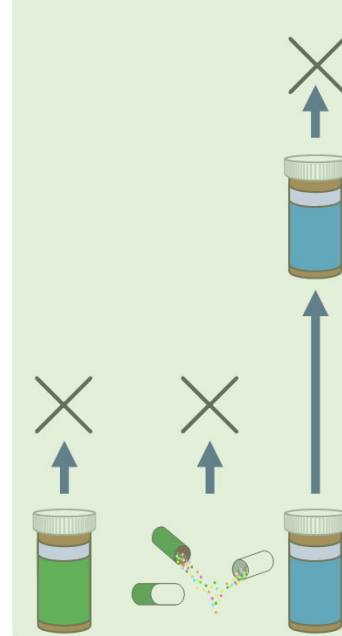
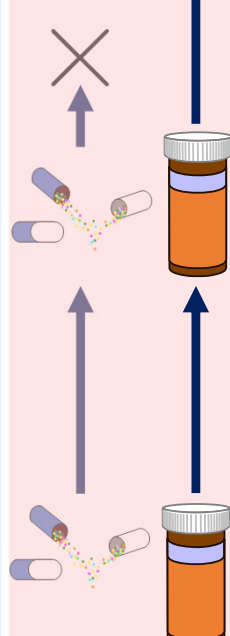
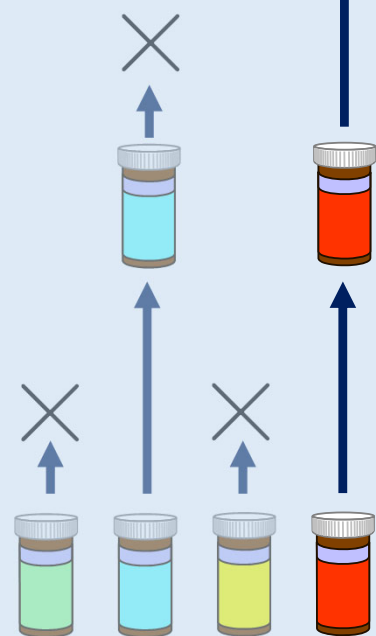
- ・有効性の評価：RECIST
- ・安全性の評価：CTCAE

第II相

有効性の評価

第I相

安全性の評価



RECIST

固形がんの治療効果判定のための
新ガイドライン
(RECIST ガイドライン)

— 改訂版 version 1.1 —

日本語訳 JCOG 版 ver.1.0

New response evaluation criteria in solid tumours:
Revised RECIST guideline (version 1.1)

E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford,
J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar,
L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, J. Verweij

EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228–247

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

固形がんの治療効果判定のためのガイドライン

RECIST ver. 1.1日本語訳**JCOG**版（**2010**）

JCOGウェブサイトからダウンロード可能

<https://jcog.jp/doctor/tool/recistv11/>

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

RECISTが誕生したワケ

■ WHO効果判定規準（1981）

- 不明確な点が多数
 - 評価対象病変の選択規準
 - 総合効果の算出法：病変ごと？臓器ごと？全体？
 - 進行（PD）の定義：病変ごと？積和の増大？
- 各研究グループが**独自**に改変・追加していった
- 病変ごとの**二方向積（長径×短径）**で評価
 - 病変を正確に評価しているのかもしれないが、**複雑で再現性が乏しい**

グループ間の
比較ができない

■ RECIST ver. 1.0（2000）

- 世界中の単群第II相試験の奏効割合が、試験同士で比較可能に【標準化】
- 二方向計測 → **一方向計測** 【単純化】

■ RECIST ver. 1.1（2009）

- 測定可能病変として病的リンパ節腫大の定義の**明確化** 【標準化】
- 進行（PD）の定義の**明確化** 【標準化】
- 標的病変数を最大**10**個 → **5**個（臓器毎に最大**5**個→**2**個） 【単純化】

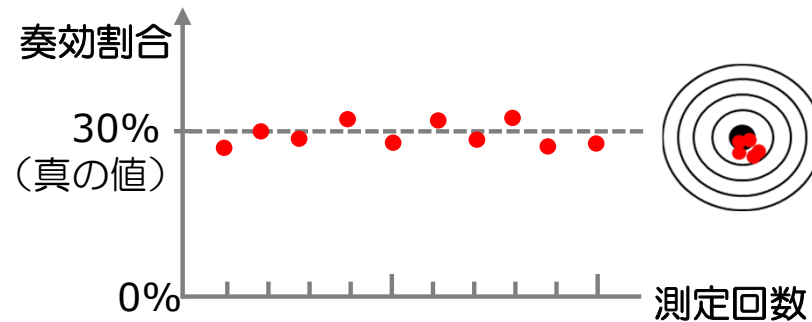
「正確さ」 Accuracy vs. 「再現性」 Reproducibility

- 正確さ：測定値の平均値と真の値の近さ
- 再現性：測定値のバラツキの大きさ

正確さ 再現性

○

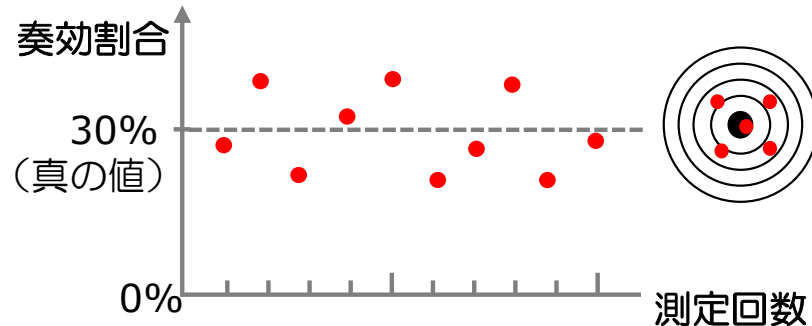
○



理想の評価方法

○

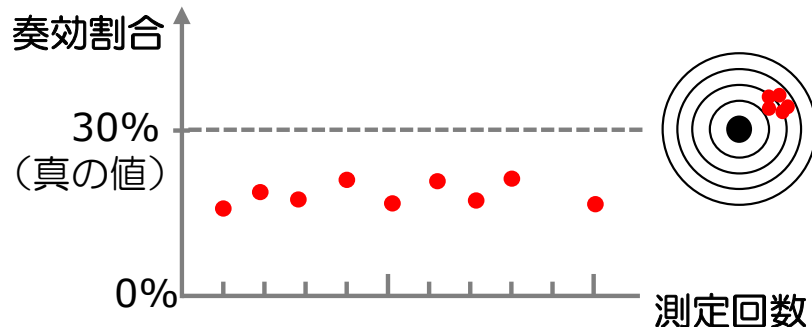
×



- 情報量が多い（≡複雑）
- 病変をより**正確**に評価できているかもしれない
- 評価者により評価が**バラつく**

×

○



- 情報量が少ない（≡単純）
- 病変は必ずしも**正確**に評価できていないかもしれない
- 評価者の**評価が均一**

⇒「正確さ」と「再現性」の**どちらを優先すべきか？**

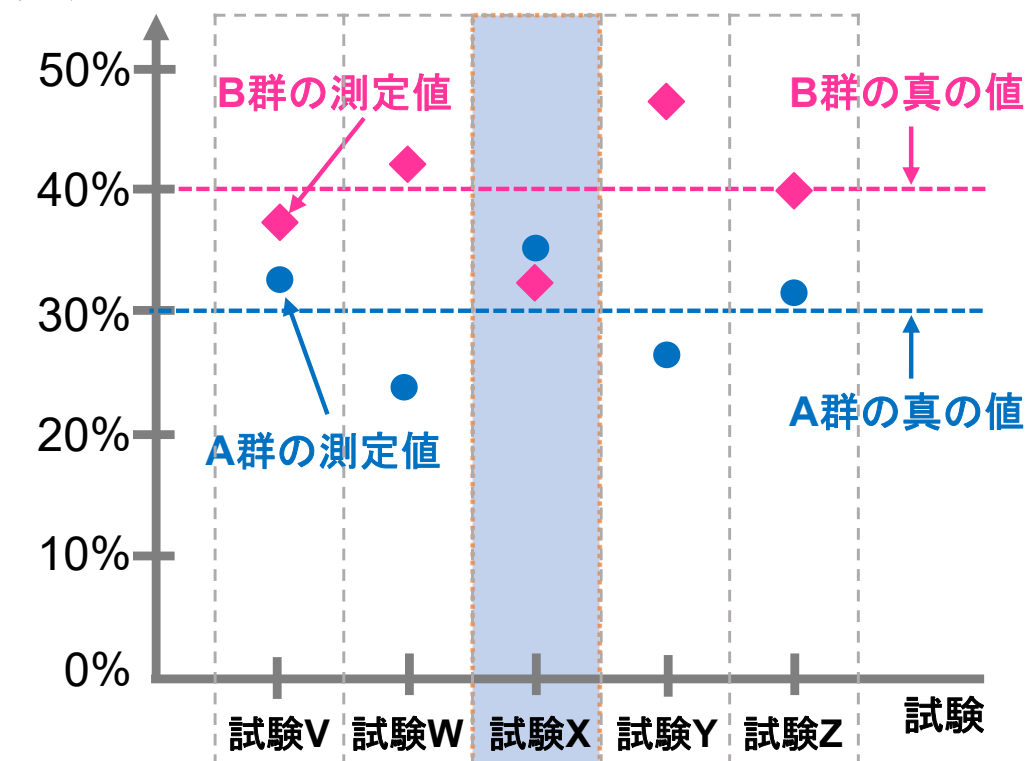
営利目的での利用はご遠慮ください

<https://www.icrweb.jp>

「正確さ」 Accuracy vs. 「再現性」 Reproducibility

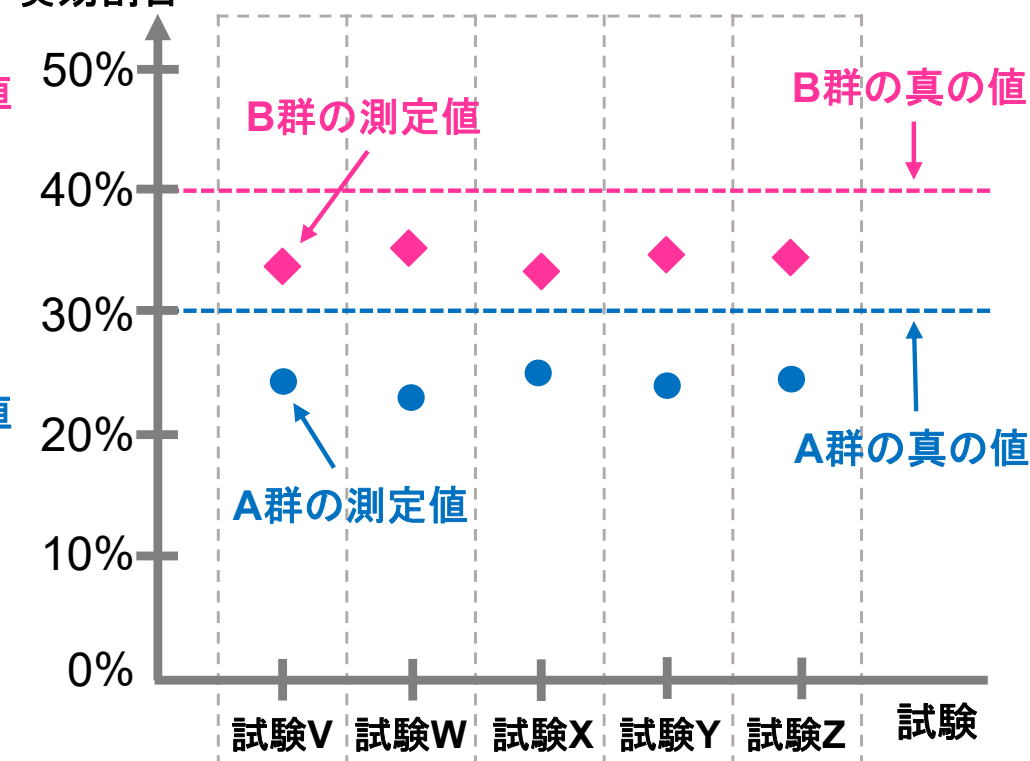
2群の奏効割合を、ある評価方法で評価したいいくつかの試験を比較する場合

【正確だが再現性の低い方法】



➡ 時に治療Aがより有望と判断（誤り）

【正確ではないが再現性の高い方法】



➡ 常に治療Bがより有望と判断（正しい）

- 「比較可能性」（再現性）を重視した判定規準をみんなが使うことで「より有望な治療」が正しく第III相試験に進む可能性が高くなる
- 世界中で過小評価しているなら過小評価自体は問題ではない

RECISTは何のための“ものさし”か？

- 第III相へ治療開発を進めるか否かの指標＝臨床試験のツール
 - 薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる
 - 単群第II相試験の結果から第III相試験に進めるかどうかの判断
 - **RECIST**は「正確さ」より、「再現性」&「比較可能性」を優先



「治療」の継続/中止を決める指標ではない

- 日常診療でも臨床試験でも治療の継続/中止は、臨床的/総合的判断で決めるべきで、**RECIST**で決める必要はない（むしろ不適切）
- 腫瘍径和の「**30%縮小**」や「**20%増大**」のカットオフ値には医学的・臨床的な意味はない

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

RECISTによる効果判定の手順

① すべての病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類

測定可能病変

- 腫瘍病変（リンパ節以外）：長径 **10 mm**以上
- リンパ節病変：短径 **15 mm**以上

② 測定可能病変の中から「標的病変」を選択

- 全部で**5個**まで（**1臓器2個**まで）
- 標的病変以外はすべて非標的病変

③ カテゴリー（標的病変/非標的病変/新病変）毎に効果判定を行う

- 標的病変の効果 **CR, PR, SD, PD**
- 非標的病変の効果 **CR, Non-CR/Non-PD, PD**
- 新病変の有無 あり, なし

④ カテゴリー毎の効果の組み合わせで「総合効果」を判定

- コース毎に「総合効果」を判定

⑤ 「最良総合効果」の判定（評価する場合）

- 全コースの「総合効果」から、**1つ**の「最良総合効果」を決める
- 奏効割合：「最良総合効果」が**PR**以上である患者の割合

①「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類

■ 測定「可能」病変

□ 腫瘍病変（非リンパ節病変）

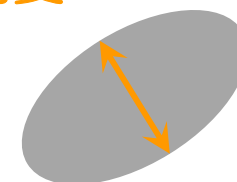
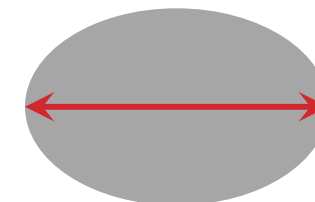
- 長径 **10 mm以上**（CTスライス厚 **5 mm以下**）

- スライス厚 **> 5 mm**の場合は、スライス厚の**2倍以上**

□ リンパ節病変

- 短径 **15 mm以上**（CTスライス厚 **5 mm以下**） **リンパ節病変**

腫瘍病変
(非リンパ節病変)



■ 測定「不能」病変

□ 小病変

- 腫瘍病変（非リンパ節病変）

- 長径 **10 mm未満**だが病変はある

- リンパ節病変

- **10 mm ≤ 短径 < 15 mm**

※ 短径 **10 mm未満**のリンパ節は**病変とみなさない（正常リンパ節）**

□ 真の測定不能病変

- 腹水、胸水、心嚢水、炎症性乳がん、髄膜病変、肺のリンパ管症など

□ 管腔臓器の病変

- 腸管は移動・蠕動するため再現性をもった評価が困難

② 測定可能病変の中から「標的病変」を選択

■ 標的病変

- 測定可能病変のうち、合計で**5個まで**
- **1臓器につき2個まで**
 - 1臓器をどう数えるか？（**RECIST v1.1**で記載なし）
 - 試験毎に規定が必要
 - ＜**JCOG**試験の標準的な数え方＞
 - 左右のある臓器（肺・腎など）は**左右合わせて1臓器**とする
 - 部位によらず、**全身のすべてのリンパ節を1臓器**とする
（患者**1人**あたり標的病変に含めるリンパ節は**2個まで**）
 - 測定可能病変を有する臓器が満遍なく含まれるように
 - 計測しやすく、再現性があるもの（径が大きくても測りにくい病変は避ける）

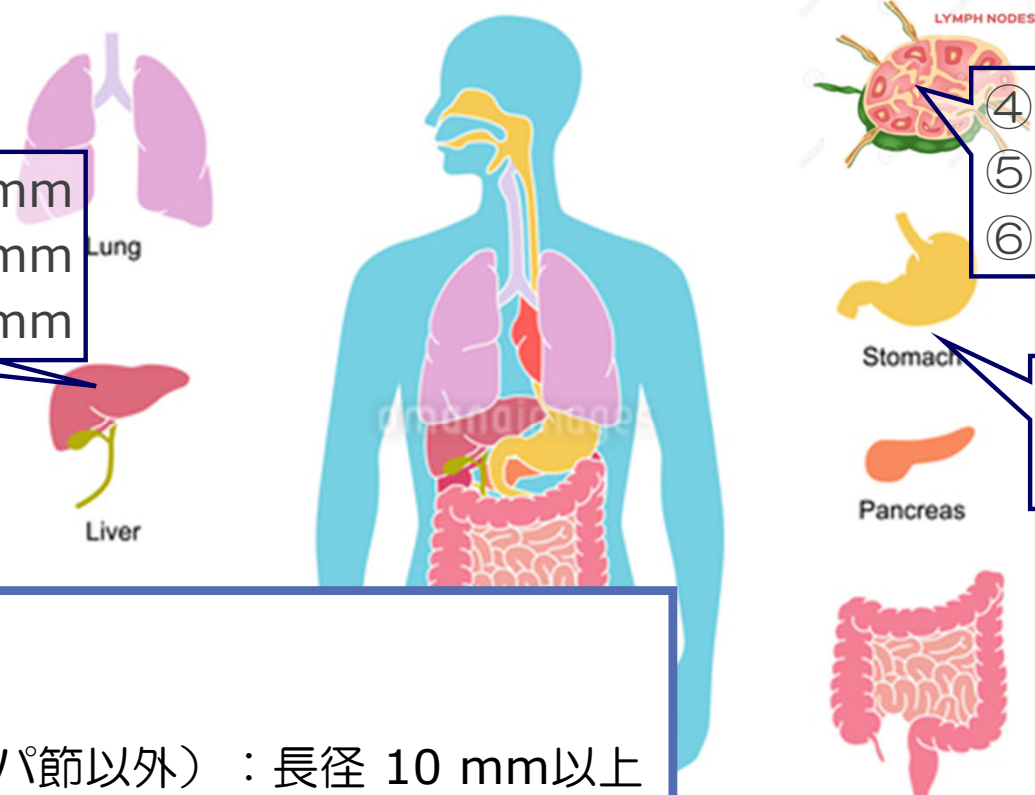
■ 非標的病変

- 標的病変「以外」はすべて非標的病変

治療開始前の評価は、できるだけ治療開始に近い時期に行う
（**早くとも治療開始前4週以内が目安**）

測定可能/不能病変と標的病変の評価

Q. 以下の病変のうち、測定可能病変、測定不能病変、標的病変に該当するものを選択してください（スライス厚 5 mmのCT画像で評価）

- 
- ① 肝左葉：30×12 mm
 - ② 肝左葉：25×23 mm
 - ③ 肝右葉：23×15 mm

- ④ 幽門部LN：35×13 mm
- ⑤ 噴門部LN：30×15 mm
- ⑥ 傍大動脈LN：20×15 mm

- ⑦ 胃：45×30 mm
- ⑧ 腹水：中等量貯留

【Hint】

➤ 測定可能病変

- ・ 腫瘍病変（リンパ節以外）：長径 10 mm以上
- ・ リンパ節病変：短径 15 mm以上

➤ 標的病変

- ・ 測定可能病変の中から「標的病変」を選択
- ・ 全部で5個まで（1臓器につき2個まで）

測定可能病変：
測定不能病変：
標的病変：

③ カテゴリー毎に効果判定を行う

■ 標的病変の効果：径和の縮小/増大割合

- **CR**（完全奏効）
Complete Response すべての腫瘍病変が消失
かつ、リンパ節病変は**短径 10 mm**未満に縮小
- **PR**（部分奏効）
Partial Response 径和が**ベースライン**に比べ**30%以上減少**
- **SD**（安定）
Stable Disease **CR/PR**でもなく、**PD**でもない
- **PD**（進行）
Progressive Disease 径和が**経過中の最小値**に比べ**20%以上増大**
かつ、**絶対値でも5 mm以上増加**

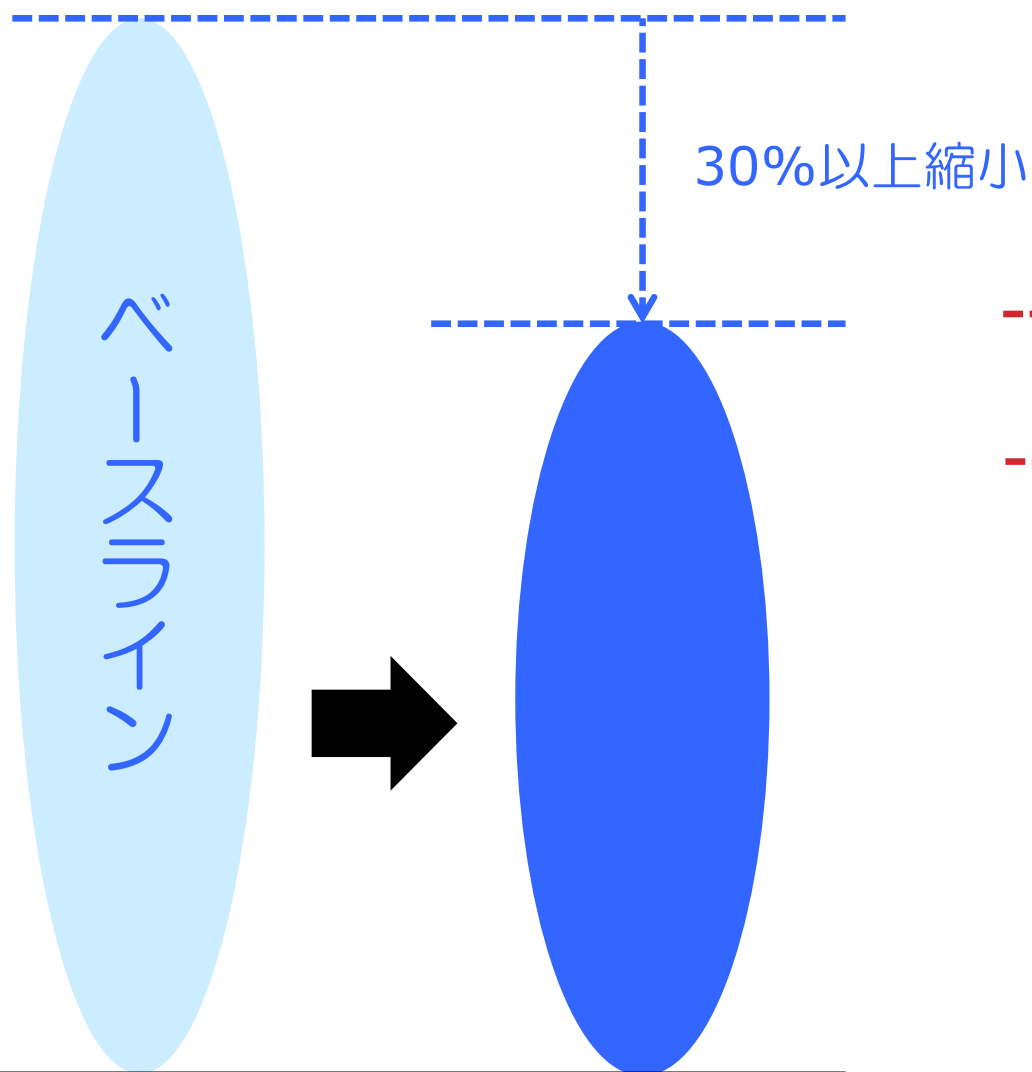
■ 非標的病変の効果：消失か増大したか

- **CR**（完全奏効） すべての腫瘍病変が消失
かつ、リンパ節病変は**短径10 mm**未満に縮小
（腫瘍マーカーが基準範囲上限以下）
- **Non-CR/Non-PD** ひとつ以上の非標的病変の残存
（腫瘍マーカーが基準範囲上限を超える）
- **PD**（進行） 非標的病変の明らかな増大
（**Unequivocal progression**）

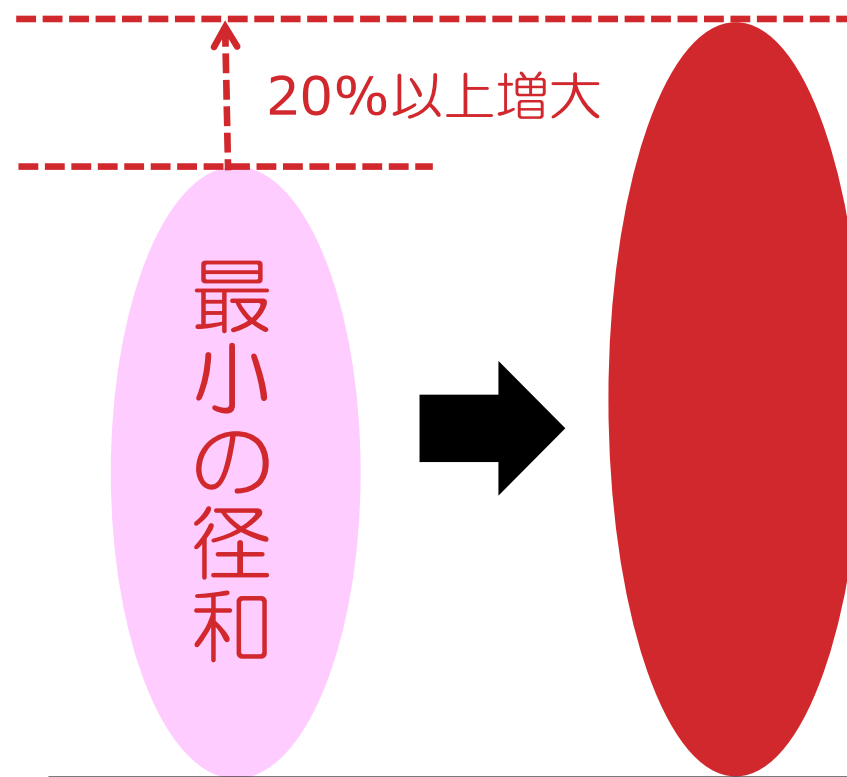
■ 新病変の有無：「あり」か「なし」か

標的病変の効果判定：PRとPDの補足

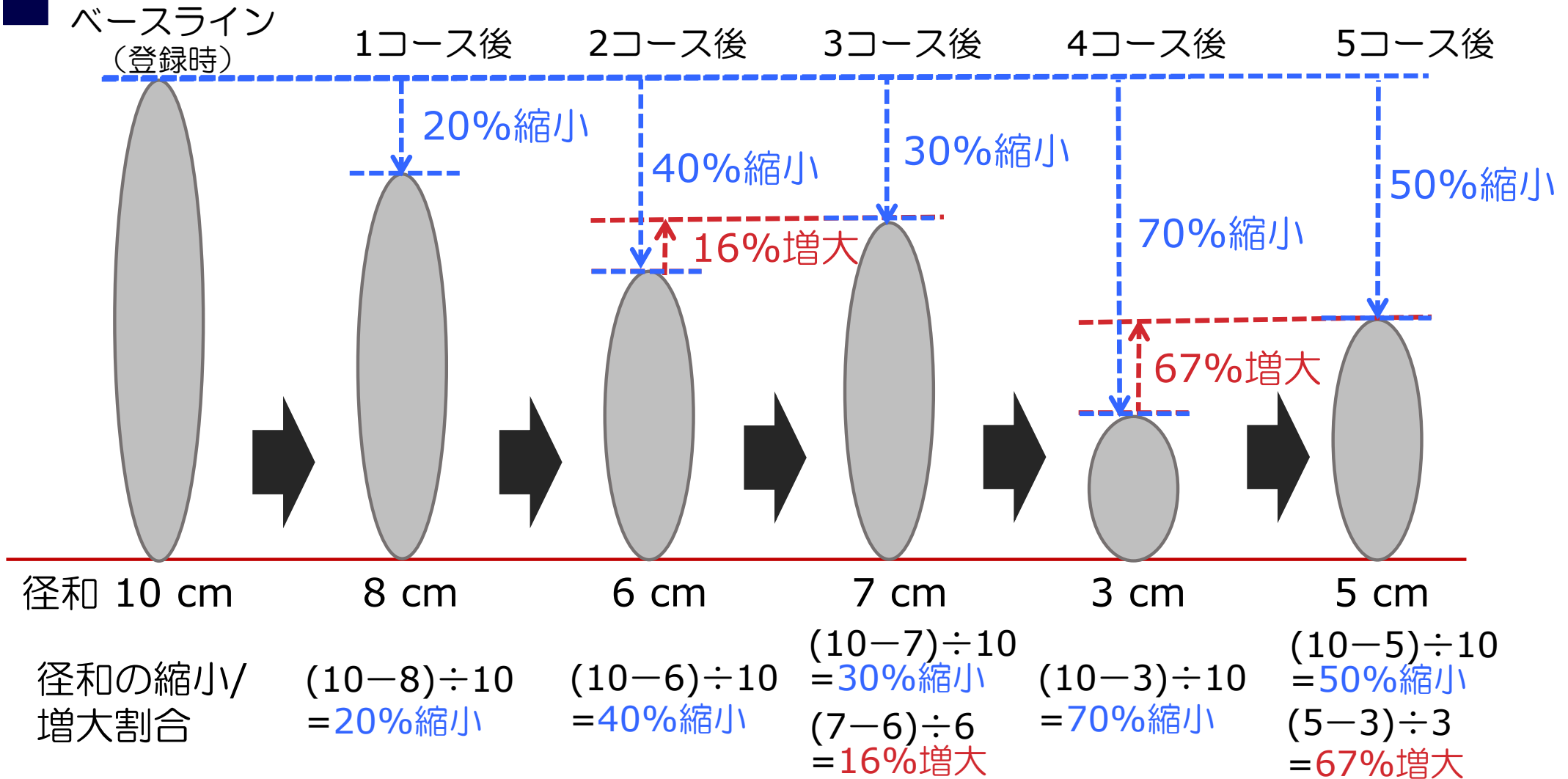
PR（部分奏効）



PD（進行）



評価病変の効果判定の仮想例



標的病変の効果

縮小割合 = ベースラインの径和が分母 (30%以上縮小でPR)

増大割合 = 最小の径和が分母 (20%以上増大でPD)

注意：標的病変が非常に小さくなった場合

■ 標的病変のPD

- 径の和が最小値に比して**20%**以上増大かつ
- 径の和が最小値から**5 mm以上**増大であることが必要
 - e.g. 径の和が**20 mm → 24 mm** ・ ・ ・ **PD**とならない
 $(24 - 20) \div 20 = 20\%$ **$24 - 20 = 4 \text{ mm}$**

■ “too small to measure”

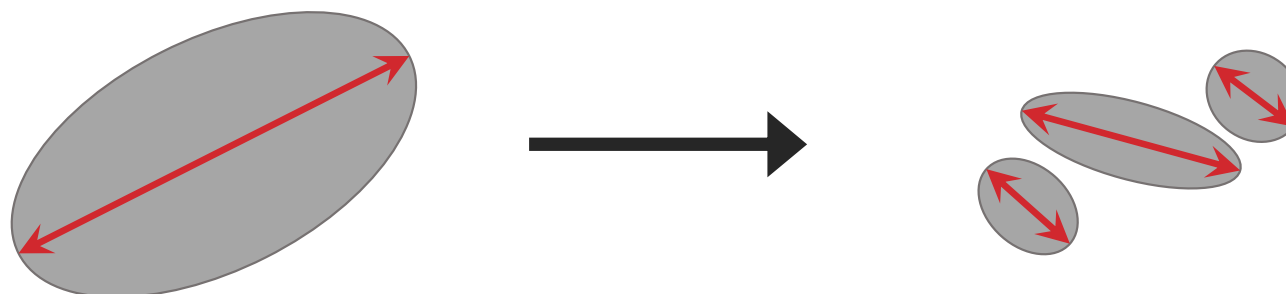
- 画像上、病変が非常に小さくなってしまい測定が困難な時
- 径が**5 mm以下**
 - できるだけ実測値を記載する
 - 実測値の記載が難しい時
 - 測定できないが、病変はあるもの → 「径 **5 mm**」と記録
 - 病変がなさそうなもの → 「径 **0 mm**」と記録

注意：標的病変の形が変わった場合

- 治療中に形が変わった場合、長径を測る方向は？
 - 方向が変わってもよいので、その時点で長径を測る



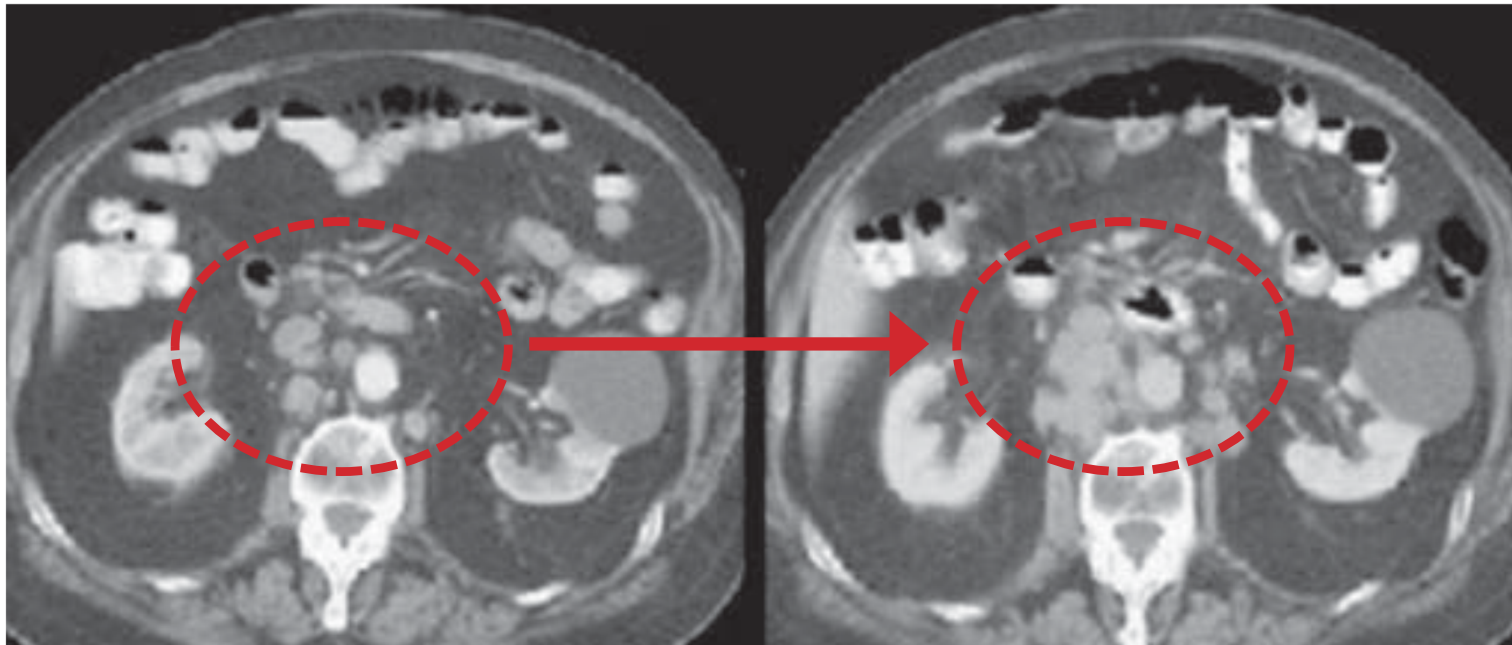
- 腫瘍病変が分裂した場合、標的病変径和の算出方法は？
 - それぞれの長径を足し合わせる
 - 長径和として大きくなることもあるが仕方ない



Unequivocal progression

■ 非標的病変のPD

- “unequivocal progression”：明らかな増悪
 - 腫瘍量全体の増加が治療中止に十分値する程度の著しい増悪
(The treating physician would feel to change therapy)
 - 1つの非標的病変の径の増大を意味しない



Eisenhauer EA et al. EJC 2009;45:228-47.

<https://www.icrweb.jp>

新病変の有無

■ 新病変（**new lesion**）の定義

□ **Must be unequivocal**：明らかな新病変出現

- 検査の種類/方法によって判断が変わるようなものは腫瘍でないこともある
- 疑わしい場合は治療を続けて再評価

□ **FDG-PET**の取り扱い

- ベースライン**PET**陰性 → **PET**陽性：**PD**
- ベースライン**PET**未実施→ **PET**陽性：ただちに**PD**にはしない
 - **CT**で確認できれば**PD**
 - 疑わしいものは**CT**でフォロー
 - **CT**で否定されれば**PD**ではない

④ 総合効果の判定

■ 総合効果 Overall Response

- 決められたコース毎に判定

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR /Non-PD	なし	PR
PR	Non-PD	なし	PR
SD	Non-PD	なし	SD
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	あり	PD

⑤ 最良総合効果の判定

すべての「総合効果」から、ひとつの「最良総合効果」を算出

■ 効果の確定 **confirmation** → 測定誤差でないことを保証

□ **Confirmation**必要

- 奏効割合が**primary endpoint**である単群試験では必須
- 効果の確定のためには・・・
 - 最良総合効果**CR**：2回連続で**CR**であることが必要
 - 最良総合効果**PR**：2回連続で**PR**（or **CR**）であることが必要

	1コース後	2コース後	3コース後	4コース後	5コース後
総合効果	SD	PR	PR	CR	PD

→ 最良総合効果

□ **Confirmation**なし

- ランダム化試験や増悪が**primary endpoint**である試験では不要
- 全コースを通じて最もよい「総合効果」＝「最良総合効果」

	1コース後	2コース後	3コース後	4コース後	5コース後
総合効果	SD	PR	PR	CR	PD

→ 最良総合効果

RECISTのまとめ

■ RECISTとは

- 単群の第II相試験等において「奏効割合」を、ヒストリカルコントロールと「精密に」比較するためのツール
 - 奏効割合の他に、無増悪生存期間（PFS）にも使われる
- 世界共通の規準であり、試験間の比較可能性を高めることが目的
- 治療の継続/中止を決める指標ではない
 - 効果判定と個々の患者の治療継続/中止は別個に考える
- RECISTは効果判定規準そのものではなく「ガイドライン」
 - 用いる画像モダリティ、判定のタイミング、測定可能病変の定義、confirmationの有無などは、試験毎にプロトコルで規定が必要
- 臓器によっては異なる効果判定規準もあるが基本の考え方は同じ
 - RANO規準（脳腫瘍）、Lugano分類（リンパ腫） など

CTCAE

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: November 27, 2017

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 5.0

Published: Nov 27, 2017

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v5.0 - JCOG)

[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記: MedDRA/J v24.0) 対応 - 2021 年 3 月 5 日]

Common Terminology Criteria for Adverse Events

有害事象共通用語規準

JCOGウェブページからダウンロード可能

<https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/>

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

CTCAEとは

- **Common Terminology Criteria for Adverse Events**
 - **National Cancer Institute**（アメリカ国立がん研究所、**NCI**）主導で作成された網羅的な有害事象のリスト
 - 化学療法、放射線治療、手術などの**modality**によらず、あらゆる有害事象に対応
 - 共通の有害事象名と共通の**Grade**規準で構成
 - 有害事象評価規準そのものである
 - がん領域以外ではほとんど使われていない
 - 手術の臨床試験では異なる有害事象規準（**e.g. Clavien-Dindo**分類）が用いられることも
 - **JCOG**術後合併症規準
（https://jcog.jp/doctor/tool/clavien_dindo/）

✓ 有害事象を評価するための世界共通のものさし

CTCAEの歴史

- **1983年：ver. 1（旧NCI-CTC）**
 - **NCI**によりワーキンググループ設立→米/欧/カナダの臨床試験グループと規制当局が作成
 - 旧**JCOG**副作用判定規準・癌治療学会副作用規準・・・これに準拠
 - 以降、多くのグループが項目を独自に追加→共通規準ではなくなった
- **1998年：NCI-CTC v2.0 -β版**
 - **JCOG**版日本語訳：**1999.4 -癌と化学療法26(8)**
- **1999年：NCI-CTC改訂 versionは2.0のまま**
 - **2001.9：JCOG**版日本語訳改訂第2版→広く利用
- **2004年：CTCAE v3.0**
 - **CTCAE ver. 3.0**日本語訳**JCOG/JSCO**版をHPで公表
- **2009年：CTCAE v4.0**
 - **CTCAE ver. 4.0**日本語訳**JCOG**版をHPで公表
 - **MedDRA用語**に準拠
- **2017年：CTCAE v5.0**
 - **CTCAE ver. 5.0**日本語訳**JCOG**版をHPで公表（**2018年7月30日公開**）
 - **Navigational Note（検索上の注意）**の復活
 - **治療開始前（ベースライン）**の検査値が基準範囲内（正常）か異常値かで**Grade**の定義が異なる**Term**の存在

臨床試験におけるCTCAEの使われ方

■ 安全性の結果報告

- 第I相・第II相試験：過去の試験の安全性の水準と比較
- 第III相試験：治療群間での安全性を比較（例：有害事象発生割合）

■ 適格規準

- 例：Grade 2以上の白血球減少（ $3,000/\text{mm}^3$ 以下）は不適格

■ 治療変更・中止規準

- 例：Grade 3の肺臓炎でプロトコール治療中止
- 例：Grade 2の下痢で次コース開始延期

■ DLT（用量制限毒性）、MTD（最大耐用量）の定義

- 第II相試験におけるRecommended dose（推奨用量）の決定

■ 重篤な有害事象（SAE）の報告規準

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

有害事象（Adverse Events）とは？

■ 以下のすべてを含む

- **Side effect**：副作用
- **Complication**：合併症
- **Toxicity**：毒性
- **Surgical Complication**：手術合併症

■ NCIのAdverse Events（AE）の定義

- Any unfavorable symptoms, sign, or disease (including an abnormal laboratory finding) associated with the use of a medical treatment or procedure that may or may not be considered related to or caused by the medical treatment or procedure.

■ JCOG訳

- 治療や処置に際して見られる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、臨床検査値の異常であり、**治療や処置との因果関係を問わない**

有害事象と有害反応

■ 有害事象 Adverse Event (AE)

- 患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事
- 治療との因果関係は問わない

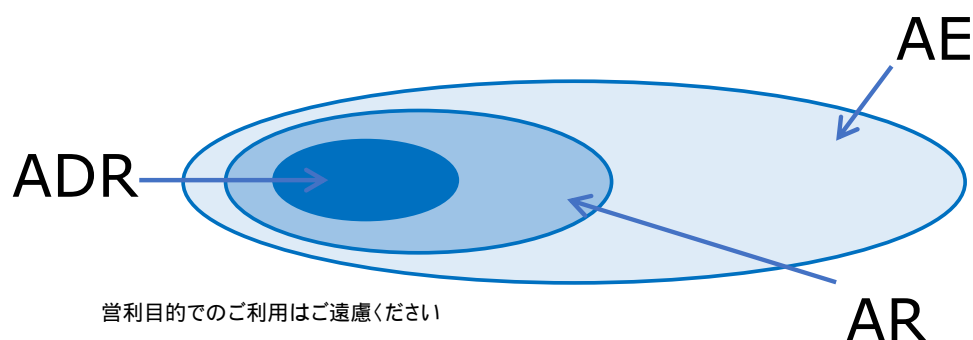
■ 有害反応 Adverse Reaction (AR)

- **AE**のうち、医薬品のほか、放射線治療、手術などすべての治療との因果関係が否定できないもの

※ **ICH**ガイドラインでは明確には定義されていない

■ 薬物有害反応 Adverse Drug Reaction (ADR)

- 投与量によらず、医薬品に対する有害で意図しない反応
- **AE**のうち医薬品との因果関係が否定できないもの
＝いわゆる副作用



営利目的でのご利用はご遠慮ください

- 有害事象の記録/報告の必要性は、因果関係の有無では決まらない
- 因果関係の判定は二次的に行うものであり、有害事象を記録/報告するかどうかの判断には用いない

因果関係 Attribution

- ❑ **CTCAE**には因果関係についての定義はない
- ❑ **5段階で考察（NCIの定義より）**

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される
	probable	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化した可能性はありそうにない、プロトコル治療による可能性が高いと判断される
	possible	The AE may be related to the intervention 有害事象が、 どちらかと言えばプロトコル治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく（plausible） 、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性は低いと判断される
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したと考えるよりも、 どちらかと言えば原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方がもっともらしい（plausible） と判断される
	unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコル治療による可能性がほとんどないと判断される

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

CTCAEの構造

■ SOC : System Organ Class (器官別大分類)

- 26分類

- アルファベット順

例：血液及びリンパ系障害 **Blood and lymphatic system disorders**、心臓障害 **Cardiac disorders**、耳および迷路障害 **Ear and labyrinth disorders**、内分泌障害 **Endocrine disorders**・・・

■ AE term : 有害事象 Adverse Event

- 837個

- すべての有害事象名は**MedDRA**用語に対応

- すべての有害事象はいずれかの**SOC**に属する

- それぞれの有害事象に簡単な定義あり

■ グレード Grade

- 有害事象の重症度/重篤度分類：定義の用語は**MedDRA**非対応

- **0**：正常～**5**：死亡

■ 定義 Definition

- 各**AE**用語の意味を明確にするため、簡潔な定義を示す

■ 検索上の注意 Navigational Note

Grade定義の基本的原則

■ 重篤度（**seriousness**）を分類するもの

- 生命への影響や永続的な障害の程度を評価
- 症状の強さのみではない
- **Grade 0**
 - 正常；有害事象が観察されない；または検査値が正常範囲
- **Grade 1**
 - 軽症；症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
- **Grade 2**
 - 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作（食事の準備、買い物、電話の使用、金銭の管理など）の制限
- **Grade 3**
 - 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作（入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服など）の制限
- **Grade 4**
 - 生命を脅かす；緊急処置を要する
- **Grade 5**

■ 有害事象による死亡

CTCAE termの実例

v3.0で設けられ、v4.0で削除されていたが、v5.0で復活

MedDRA code

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0 - JCOG)
[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記: MedDRA/J v24.1) 対応 - 2021年3月5日]

検索上の注意

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語 【定義】	検索上の注意
10023874	感染症および寄生虫症 SOC	Laryngitis AE term	喉頭炎	Gradeの 定義	中等度の症状; 内服治療を要する(例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; 侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	喉頭の炎症 AEの定義	治療を要さない症状には、咽喉痛または嘔声[呼吸器、胸郭および縦隔障害]を参照してgradingする
10065755	感染症および寄生虫症	Lip infection	口唇感染	限局性、局所的治療を要する	内服治療を要する(例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; 侵襲的治療を要する	-	-	口唇の感染	-
10061229	感染症および寄生虫症	Lung infection	肺感染	-	中等度の症状; 内服治療を要する(例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; 侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	肺の感染、肺炎を含む	感染が誤嚥による場合は、誤嚥[呼吸器、胸郭および縦隔障害]も参照してgradingする
10057483	感染症および寄生虫症	Mediastinal infection	縦隔感染	-	-	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; 侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	縦隔の感染	-
10003504	呼吸器、胸郭および縦隔障害	Aspiration	誤嚥	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	摂食習慣の変化; 食事や嚥下後の咳や窒息のエピソード; 内科的治療を要する(例: 吸引、酸素)	呼吸困難と肺炎の症状(例: 誤嚥性肺炎); 入院を要する; 経口摂取が不可能	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化; 気管内挿管や緊急処置を要する	死亡	肺への固形物や液体物の吸入	-

感染が誤嚥による場合は、誤嚥 [呼吸器、胸郭および縦隔障害] も参照してgradingする

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版 (CTCAE v5.0 - JCOG)

<https://jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5/>

営利目的でのご利用はご遠慮ください

<https://www.icrweb.jp>

検索上の注意 Navigational Notes

■ 例：排尿困難

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語 【定義】	検索上の注意
10013990	腎および尿路障害	Dysuria	排尿困難	あり	-	-	-	-	排尿痛	感染と関連がある場合は感染を記録/報告する。 Grade 2以上では以下も参照してgradingする。膀胱痙縮または非感染性膀胱炎[腎および尿路障害]、 尿路感染[感染症および寄生虫症]

感染感染と関連がある場合は感染を記録/報告する。
Grade 2以上では以下も参照してgradingする。
 膀胱痙縮または非感染性膀胱炎 [腎および尿路障害]、
 尿路感染 [感染症および寄生虫症]

■ 例：アレルギー反応

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語 【定義】	検索上の注意
10001718	免疫系障害	Allergic reaction	アレルギー反応	全身的治療を要さない	内服治療を要する	気管支痙攣; 続発症により入院を要する; 静脈内投与による治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	抗原物質への曝露により生じる局所あるいは全身の有害反応	注入に関連する場合は、注入に伴う反応[傷害、中毒および処置合併症]を用いる。 アレルギー反応と注入に伴う反応の両方を記録/報告しない

注入に関連する場合は、注入に伴う反応 [傷害、中毒および処置合併症] を用いる。
 アレルギー反応と注入に伴う反応の両方を記録/報告しない

■ 例：蛋白尿

CTCAE v5.0 MedDRA v20.1 Code	CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0 Term	CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v5.0 AE Term Definition 日本語 【定義】	検索上の注意
10037032	腎および尿路障害	Proteinuria	蛋白尿	蛋白尿 1+; 尿蛋白 ≥ ULN- < 1.0 g/24時間	成人: 蛋白尿 2+ ~ 3+; 尿蛋白 1.0- < 3.5 g/24時間; 小児: 尿蛋白/クレアチニン比 0.5-1.9	成人: 尿蛋白 ≥ 3.5 g/24時間; 蛋白尿 4+ 小児: 尿蛋白/クレアチニン比 > 1.9	-	-	臨床検査で尿中に過剰に蛋白が認められる状態。主にアルブミンであるが、グロブリンも含まれる	試験紙法よりも24時間蓄尿を優先する

試験紙法よりも24時間蓄尿を優先する

CTCAE v5.0の変更点

□ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (**AST**) 増加

CTCAE v4.0

ULN (upper limit of normal) : 基準範囲上限

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN

CTCAE v5.0

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン

Q. 基準範囲が13~30 (ULN=30 U/L) で、
 ベースライン (治療前) 40 U/L、治療開始後 110 U/Lの場合

■ v4.0では Grade ?

■ v5.0では Grade ?

補足① プロトコール作成時の注意点



Q. JCOG試験では、臨床検査値のコース開始規準や休止/減量規準に、CTCAEのGradeではなく、どうして実数値で規定しているの？

例：過去の試験（CTCAE v4.0）では休止規準に「AST Grade 3以上」と設定されていたため、本試験（CTCAE v5.0）でも同様の設定とした。

過去の試験 CTCAE v4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	>ULN-3.0×ULN >30-90	>3.0-5.0×ULN >90-150	>5.0-20.0×ULN >150-600	>20.0×ULN >600

ULN : 30 U/L

AST>150 U/Lで休止

本試験（CTCAE v5.0）で、登録時AST 60 U/Lの患者が登録された場合

本試験 CTCAE v5.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	ベースラインが基準範囲内の場合 >ULN-3.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >1.5-3.0×ベースライン >80-180	ベースラインが基準範囲内の場合 >3.0-5.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >3.0-5.0×ベースライン >180-300	ベースラインが基準範囲内の場合 >5.0-20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >5.0-20.0×ベースライン >300-1200	ベースラインが基準範囲内の場合 >20.0×ULN; ベースラインが異常値の場合 >20.0×ベースライン >1200

AST 300 U/Lでも治療は実施されることになってしまう
→臨床的に妥当ですか？

CTCAEはver.によって定義が変わり得るものであり、それによって治療の実施の可否（患者の安全性）が左右されるべきものではない → **実数値**で規定

補足② JCOG共用基準範囲

- JCOGでは、現在、臨床検査値の基準範囲に「**JCOG共用基準範囲**」を使用
 - それ以前は、各施設の施設基準範囲を収集して**Grading**に使用していた
 - 施設基準範囲のバラツキが、検査値自体のバラツキよりも大きいことが問題



- 特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会（**Japanese Committee For Clinical Laboratory Standards : JCCLS**）の**共用基準範囲**を採用
 - 基準**2013年6月**～策定作業
 - バラツキの原因
 - 範囲が検査室毎に異なった値を採用
 - 基準個体の選別の明確な基準がない
 - 計算方法が統一されていない
 - 少数例から不安定な条件で設定
 - 日本臨床衛生検査技師会調査など**6,345**人分のデータ
 - 基準範囲の定義と設定：個々の臨床検査値の分布を考慮
- **2014年4月 CTCAE v4.0-JCOG**から「**JCOG共用基準範囲**」として使用
- **CTCAE**の臨床検査値**term**の**ULN/LLN**に当てはめる

JCOG共用基準範囲

JCOG共用基準範囲一覧

末梢血液一般			基準範囲	
項目名	略語	単位	男性	女性
白血球数	WBC	10 ³ /μL	3.3～8.6	
好中球数※	Neut	10 ³ /μL	2.0～	
リンパ球数※	Lym	10 ³ /μL	1.0～	
CD4 リンパ球数※	CD4	10 ³ /μL	0.8～	
赤血球数	RBC	10 ⁶ /μL	4.35～5.55	3.86～4.92
ヘモグロビン	Hb	g/dL	13.7～16.8	11.6～14.8
ヘマトクリット	Ht	%	40.7～50.1	35.1～44.4
平均赤血球容積	MCV	fL	83.6～98.2	
平均赤血球色素量	MCH	pg	27.5～33.2	
平均赤血球血色素濃度	MCHC	g/dL	31.7～35.3	
血小板数	PLT	10 ³ /μL	158～348	

生化学一般			基準範囲	
項目名	略語	単位	男性	女性
総蛋白	TP	g/dL	6.6～8.1	
アルブミン	ALB	g/dL	4.1～5.1	
グロブリン	GLB	g/dL	2.2～3.4	
アルブミン、グロブリン比	A/G		1.32～2.23	
尿素窒素	UN	mg/dL	8～20	
クレアチニン	CRE	mg/dL	0.65～1.07	0.46～0.79

JCOG共用基準範囲一覧（CTCAE v5.0対応版）

<https://jcog.jp/doctor/tool/kijun/>

CTCAE使用上の注意点①

■ “nearest match” の原則

- もっとも近い内容の分類に**grading**する
- 複数の**Grade**の定義に同程度に該当し、いずれかに決めがたいときはより高い**Grade**と評価する（**highest Grade**を記録）

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
〇〇	A1; B1	A2; B2	A3; B3	A4; B4	死亡

条件Aでは、A2とA3で迷うがnearest matchでA2

条件Bでは、B2とB3で迷うがnearest matchでB3

Grade 3

例：治療後に誤嚥症状を来している患者。肺炎は起こしていないが、嚥下時の咳嗽の症状が強く、経口摂取ができない。

CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
誤嚥	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	摂食習慣の変化; 食事や嚥下後の咳や窒息のエピソード; 内科的治療を要する (例: 吸引, 酸素)	呼吸困難と肺炎の症状(例: 誤嚥性肺炎); 入院を要する; 経口摂取が不可能	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化; 気管内挿管や緊急処置を要する	死亡

CTCAE使用上の注意点②

■ “what should be done” の原則

- 「実際になされたこと」ではなく、「なされるべきこと」という医学的判断によりgradingを行う。
- Based on the medical opinion of **what should be done**, not what was actually done

例：内服抗がん薬の治療を受けている患者が予約外受診。検査結果を見た医師は、「脱水を起こしているので、しっかり水分摂取してください」と説明した。それに対して患者が、「心配なので、点滴してほしいです」と話し、点滴を受けて帰宅した。

CTCAE v5.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
脱水	経口水分補給の増加を要する; 粘膜の乾燥; 皮膚ツルゴールの低下	静脈内輸液を要する	入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡

- ✓ 水分摂取を促す : **what should be done**
- ✓ (患者希望で)点滴をした : **what was actually done**

本日の内容

■ 効果判定と**RECIST**

- **RECIST**とそのロジック
- **RECIST**による効果判定の方法
 - 仮想例による効果判定

TRY

■ 有害事象と**CTCAE**

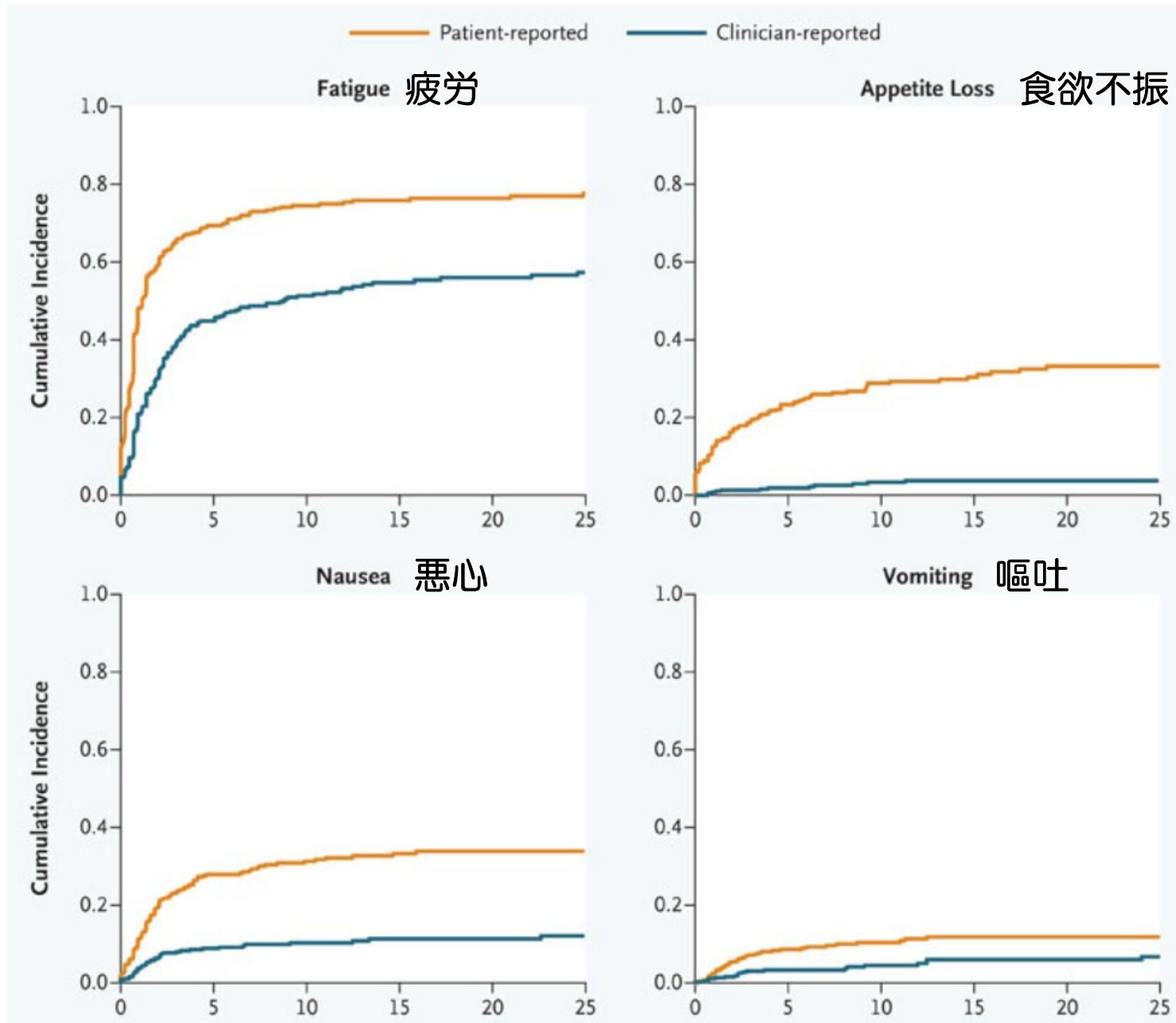
- **CTCAE**の概要と歴史
- 有害事象と有害反応
- **CTCAE**を使った有害事象の評価
 - **CTCAE**使用上の注意点
- **PRO-CTCAE**

TRY

PRO-CTCAE

- 近年、臨床試験での医療者によるアウトカム評価に加え、患者自身による主観的評価（**Patient-Reported Outcome [PRO]**）の重要性が認識されてきた
- **PRO**の考え方を、がん臨床試験の有害事象評価に適用し、より正確度と精度の高い**grading**を行う評価システムを構築することを目的として開発（米国**NCI**の研究班）
 - Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events
- 既存の**CTCAE**を活かしつつ、**PRO**の要素を導入し、患者の自己評価に基づいて有害事象を評価できるツール
- **PRO-CTCAE™ ver1.0**日本語訳**JCOG**版
JCOGウェブページからダウンロード可能
https://jcog.jp/doctor/tool/pro_ctcae/

医師と患者の症状に対する認識の違い



NCI- PRO-CTCAE® ITEMS-JAPANESE

Item Library Version 1.0

As individuals go through treatment for their cancer they sometimes experience different symptoms and side effects. For each question, please select the one response that best describes your experiences over the past 7 days...

がんの治療を受けている方は、しばしば異なる症状や薬の副作用を経験いたします。それぞれの質問事項について、過去7日間にそれぞれの症状を経験されたかどうか、また経験された方は、その症状がどの程度だったか、もっとも自分の症状に適していると思われる回答を1つ選択してください。

1. PRO-CTCAE® Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
a. この7日の間で、口の中の乾きは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
☐ ということは なかった	☐ 軽度	☐ 中等度	☐ 高度	☐ 極めて高度

2. PRO-CTCAE® Symptom Term: Difficulty swallowing		
食べ物が飲み込みにくい		
a. この7日の間で、食べ物が飲み込みにくいことは		
☐ ということは なかった	☐ 軽度	☐ 中等度

- 80の事象についての124の質問
- 試験毎に、目的に応じて部分的に利用可能
- PRO-CTCAEの評価項目に対応するCTCAEの評価項目を同時期に評価し、報告することが推奨

3. PRO-CTCAE® Symptom Term: Mouth/throat sores	
口の中や喉の痛み	
a. この7日の間で、口の中や喉の痛みは	
☐ ということは なかった	☐ 軽度

CTCAEのまとめ

■ CTCAEは有害事象の国際共通評価規準

- 世界中の臨床試験データとの比較に用いることが目的
- 共通の有害事象名と共通の**Grade**規準で構成されている
- 「正確さ」より「**比較可能性（再現性）**」を優先

■ 有害事象とは

- 有害事象 **Adverse Event**（**AE**）：治療との**因果関係は問わない**
- 有害反応 **Adverse Reaction**（**AR**）：治療との**因果関係が否定できない**
 - 緊急報告の対象は**有害事象 Adverse Event（AE）**

■ CTCAEの原則

- “**nearest match, highest grade**”
 - ・ もっとも近い内容に**grading**。決めがたいときはより高い**Grade**と評価。
- “**what should be done**”
 - ・ “**なされるべきこと**”という医学的判断をもとに**grading**。

Take Home Message

■ RECISTとCTCAEは、がん臨床試験の国際共通規準

- 世界中の臨床試験データを比較可能とすることが目的
- 「正確さ」より「再現性&比較可能性」を優先

■ RECIST

- 効果判定の国際共通のガイドライン
- 効果判定規準そのものではない
(プロトコルで詳細を記述する必要がある)
- 治療の継続/中止を決める指標ではない

■ CTCAE

- 有害事象の国際共通規準
- RECISTと異なり、有害事象評価規準そのものである
- 原則：“nearest match” “what should be done”