

RECISTとCTCAE

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
Common Terminology Criteria for Adverse Events

第19回JCOG臨床試験セミナー
2016/10/15

JCOG運営事務局 研究支援部門
江場 淳子

なぜ”国際共通”規準？

他国・他組織の試験結果と比べて
正しく次の相へ開発を進める
無駄な臨床試験の重複を避ける

第III相

総合評価

従来の標準薬
・標準治療

新しい標準薬
・標準治療

第II相

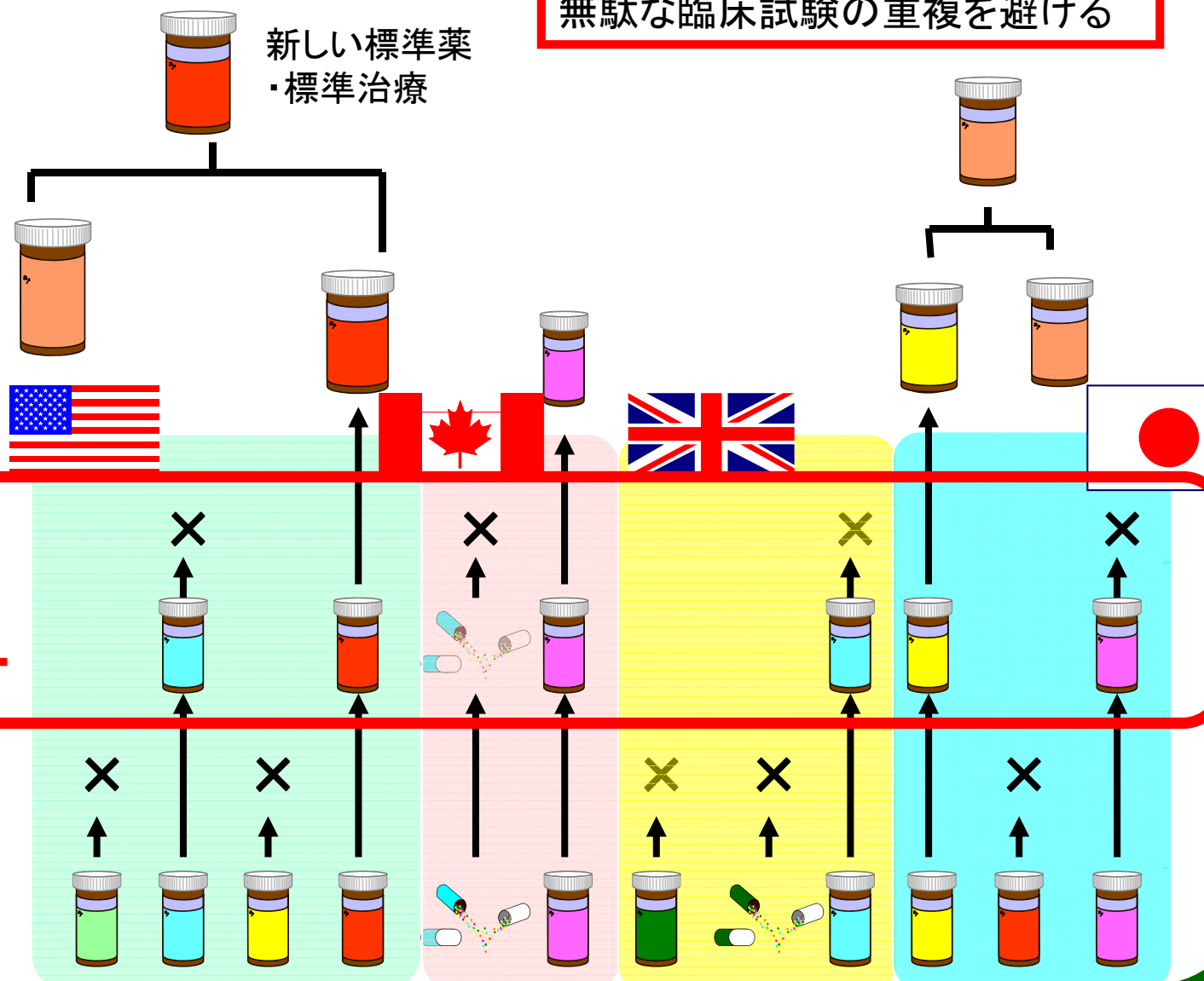
有効性

RECIST

第I相

安全性

CTCAE



RECIST

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 ver1.1日本語訳JCOG版(2010)
JCOGホームページからダウンロード可能
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/recistv11.html>

臨床試験は「比較」: 比較に重要なものは？

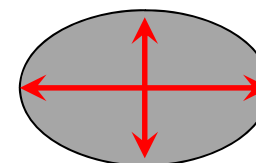
- 個々の患者に対する治療
 - 症状が改善している間は「有効」
 - 患者が辛いと感じれば「有意な毒性」
 - **個々の患者さんの症状、病態に応じて治療を行うことが重要**
- 1つの試験の二群間での比較
 - 試験内で、共通のものさしが必要
 - 試験独自のものさしを用いても構わない
- 他グループの試験、過去の試験との比較
 - 異なる国、グループ、施設、評価者が比較
 - 試験間で、共通のものさし、共通の測り方が必要

RECISTが誕生したワケ

■ WHO効果判定規準(1981)

- 不明確な点が多い
 - 評価対象病変の選択規準
 - 総合効果の算出法: 病変毎? 臓器毎? 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
- 病変ごとの二方向積(長径×短径)で評価

グループ間の比較
ができない



■ RECIST ver1.0(2000)

- 標準化** □ 世界中の単群第II相試験の奏効割合が相互に比較可能となった
- 単純化** □ 二方向計測 → 一方向計測

■ RECIST ver1.1(2009)

- 標準化** □ 測定可能病変として病的リンパ節腫大の定義の明確化
- 進行(PD)の定義の明確化
- 単純化** □ 標的病変数 10個 → 5個 など

RECIST はなんのための“ものさし”か？

■ 「第Ⅲ相」へのgo/no-goの指標＝臨床試験のツール

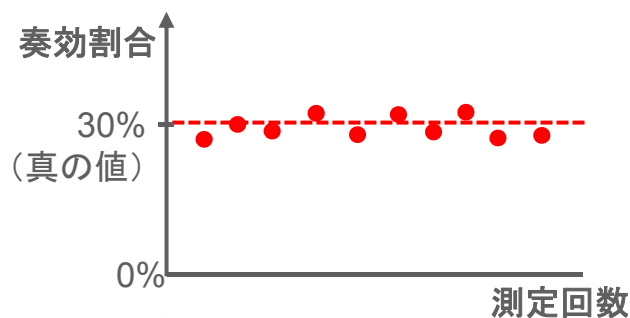
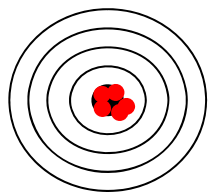
- RECISTは「正確さ」より、「精密さ」と「比較可能性」を優先
- 「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」
- 単アームの第Ⅱ相試験の結果から第Ⅲ相試験に進めるかどうかの判断

「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)－日本語訳JCOG版－」序論より

■ 「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)
- e.g. 腫瘍総量の「50%の減少」は個々の患者にとって本質的な意味があるわけではない。

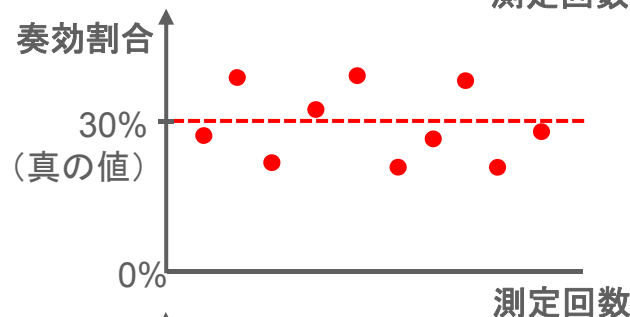
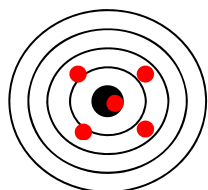
「正確」Accuracy vs. 「精密」precision



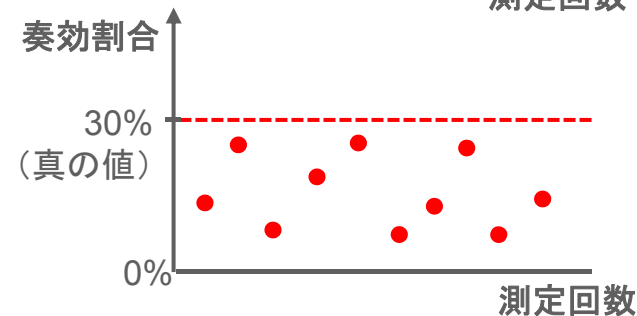
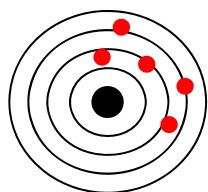
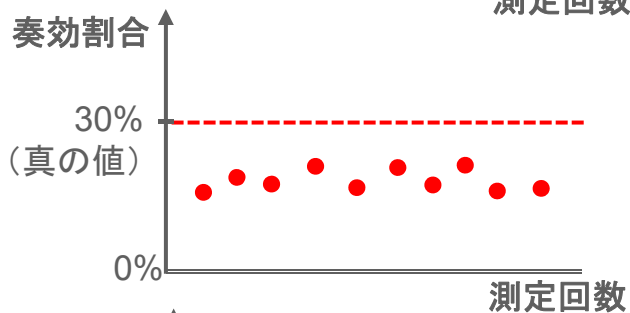
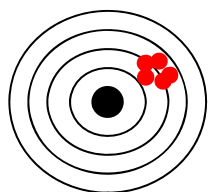
accurate
(正確)



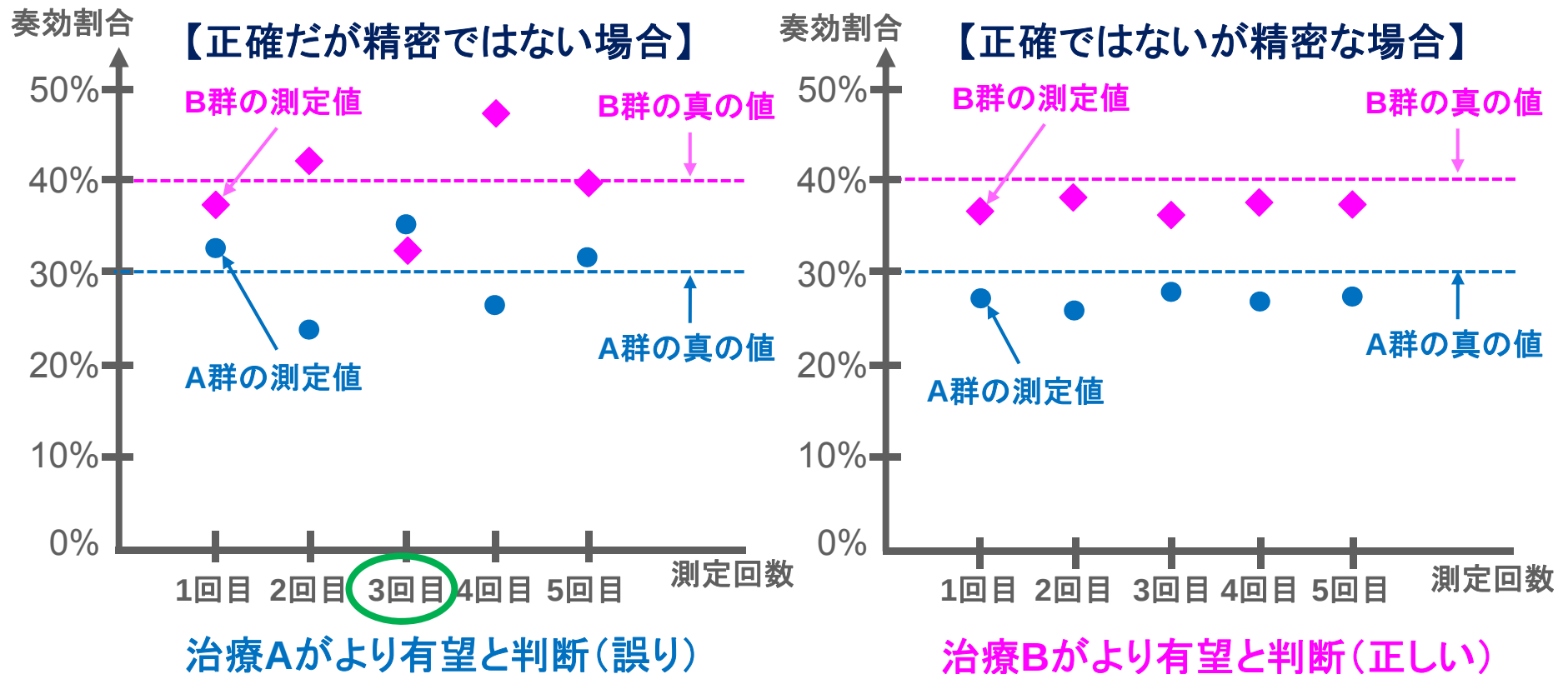
precise
(精密)



どちらかを犠牲にしなければならない場合は、どちらを優先？



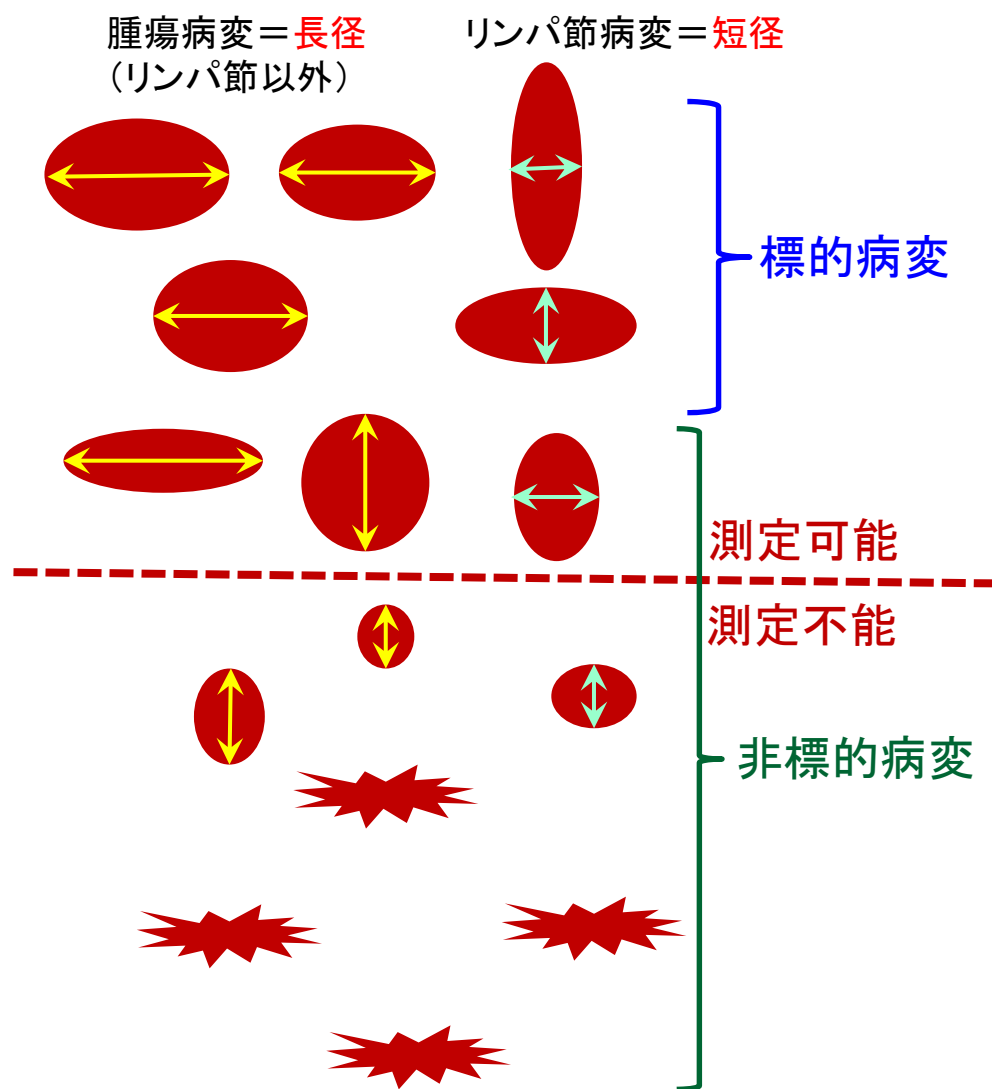
「正確」Accuracy vs. 「精密」precision ＝比較可能性



- ・ 「比較可能性」(精密さ)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は問題にならない

RECIST(v1.1)を用いた 効果判定の実際

RECISTの基本的ロジック



1. すべての病変を「測定可能」か「測定不能」かに分類

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

2. 測定可能病変の中から「標的的病変」を選択

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

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
(4週間以内が目安)

3. カテゴリー毎に効果判定を継続

- 標的的病変の効果
- 非標的的病変の効果
- 新病変の有無

RECISTの基本的ロジック

3. 各カテゴリーでコース毎に効果を判定
 - 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
 - 全コースの「総合効果」から、1つの「最良総合効果」を算出
 - 奏効割合:「最良総合効果」がPR以上である患者の割合

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

全コースを通じた「最良総合効果」を算出

①まずは測定可能かどうかを判断

■ 測定「可能」病変

□ 腫瘍病変（非リンパ節病変）

- 長径10mm以上（CTスライス厚は5mm以下、スライス厚＞5mmの場合は、スライス厚の2倍以上）
- 軟部組織成分を含む溶骨性骨病変は測定可能病変となりうる

□ リンパ節病変

- 短径15mm以上（CTスライス厚は5mm以下）

■ 測定「不能」病変

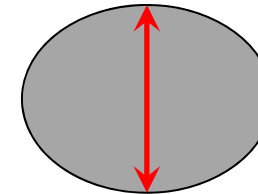
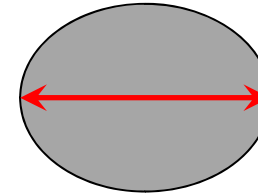
□ 小病変

- 腫瘍病変（非リンパ節病変）
 - 長径10mm未満だが病変はありそう
- リンパ節病変
 - 短径10-15mm

※短径10mm未満のリンパ節は病変とみなさない＝正常

□ 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 etc.



②標的病変を選択

■ 標的病変

- 測定可能病変のうち、径の大きなものから順に**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
(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

③各カテゴリーで効果を判定

■ 標的病変の効果 ～径和の縮小/増大率

- CR 完全奏効
Complete Response

すべての腫瘍病変が消失
リンパ節病変は短径10mm未満

- 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

■ 非標的病変の効果 ～消えたか増大したか

- CR 完全奏効
Complete Response

すべての腫瘍病変が消失
リンパ節病変は10mm未満
腫瘍マーカーが基準範囲上限以下

- Non-CR/Non-PD
非CR/非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

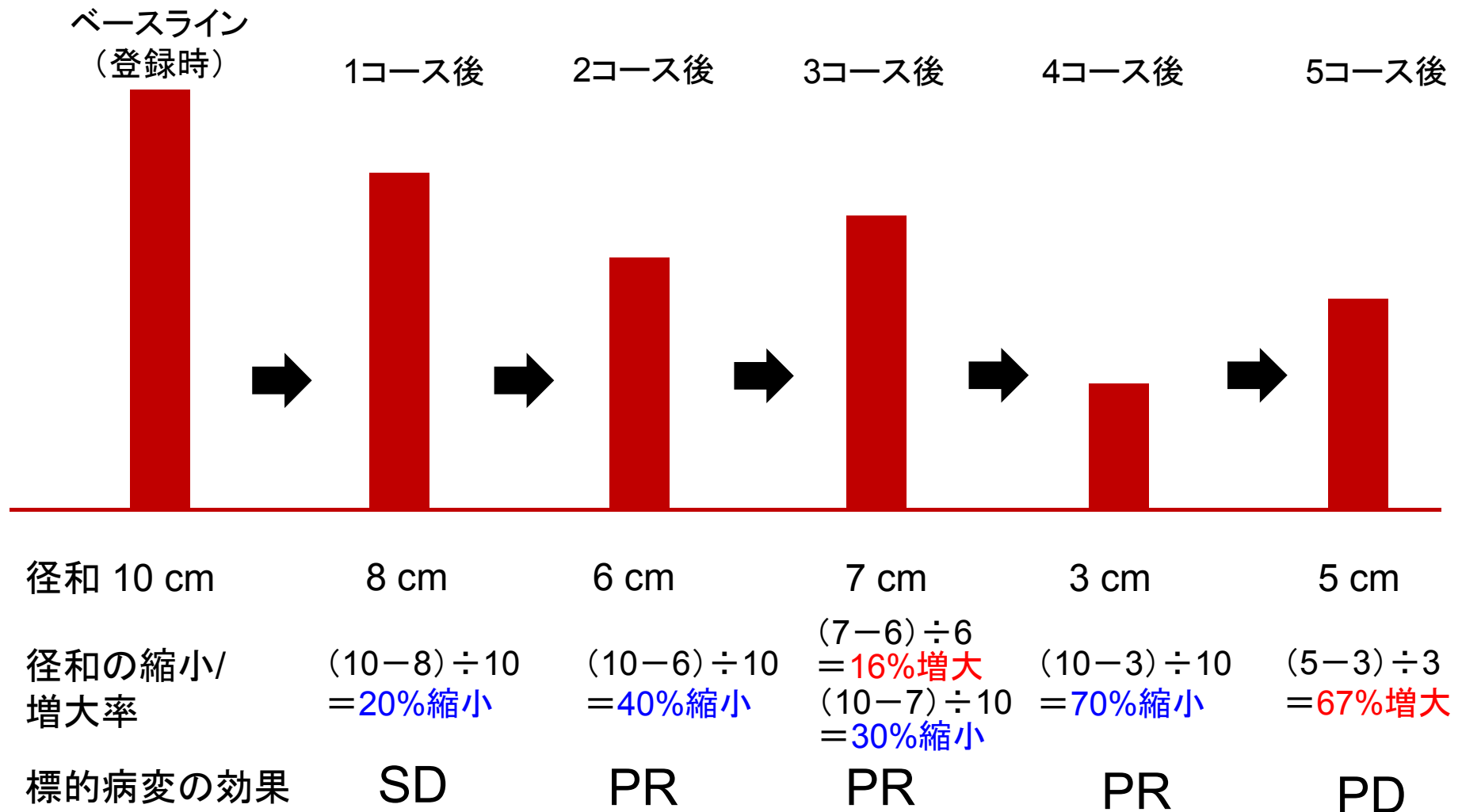
- PD 進行
Progressive Disease

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」

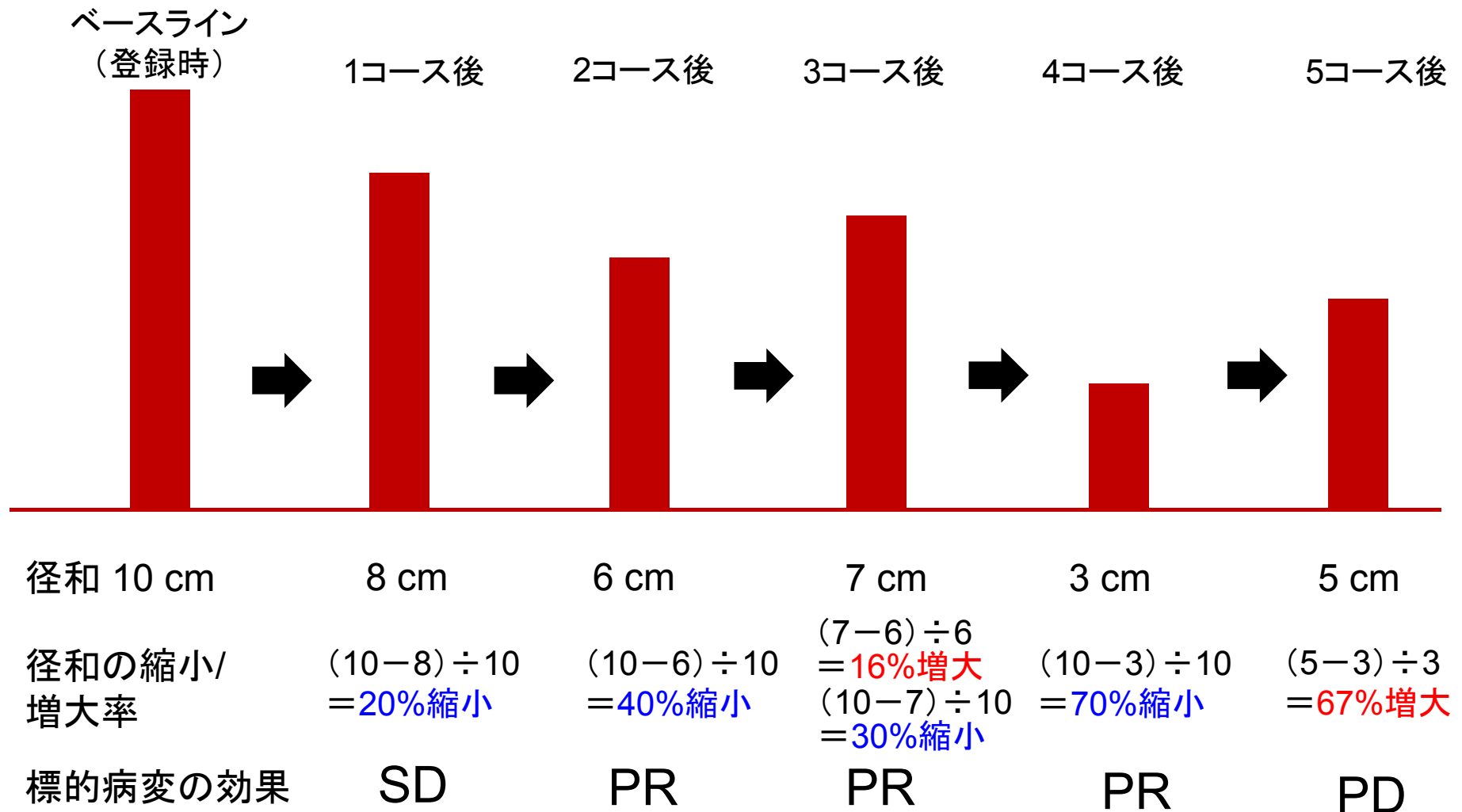
必ずしも径和はゼロにはならない！

標的病変の効果判定の実例



縮小率 = ベースラインの径和が分母 (30%以上縮小でPR)
 増大率 = 最小の径和が分母 (20%以上増大でPD)

標的病変の効果判定の実例



縮小率 = ベースラインの径和が分母 (30%以上縮小でPR)
 増大率 = 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5mm以上増大
 - e.g. 径の和が20mm→24mmではPDとならない
 $(24-20) \div 20 = 20\%$

■ “too small to measure”

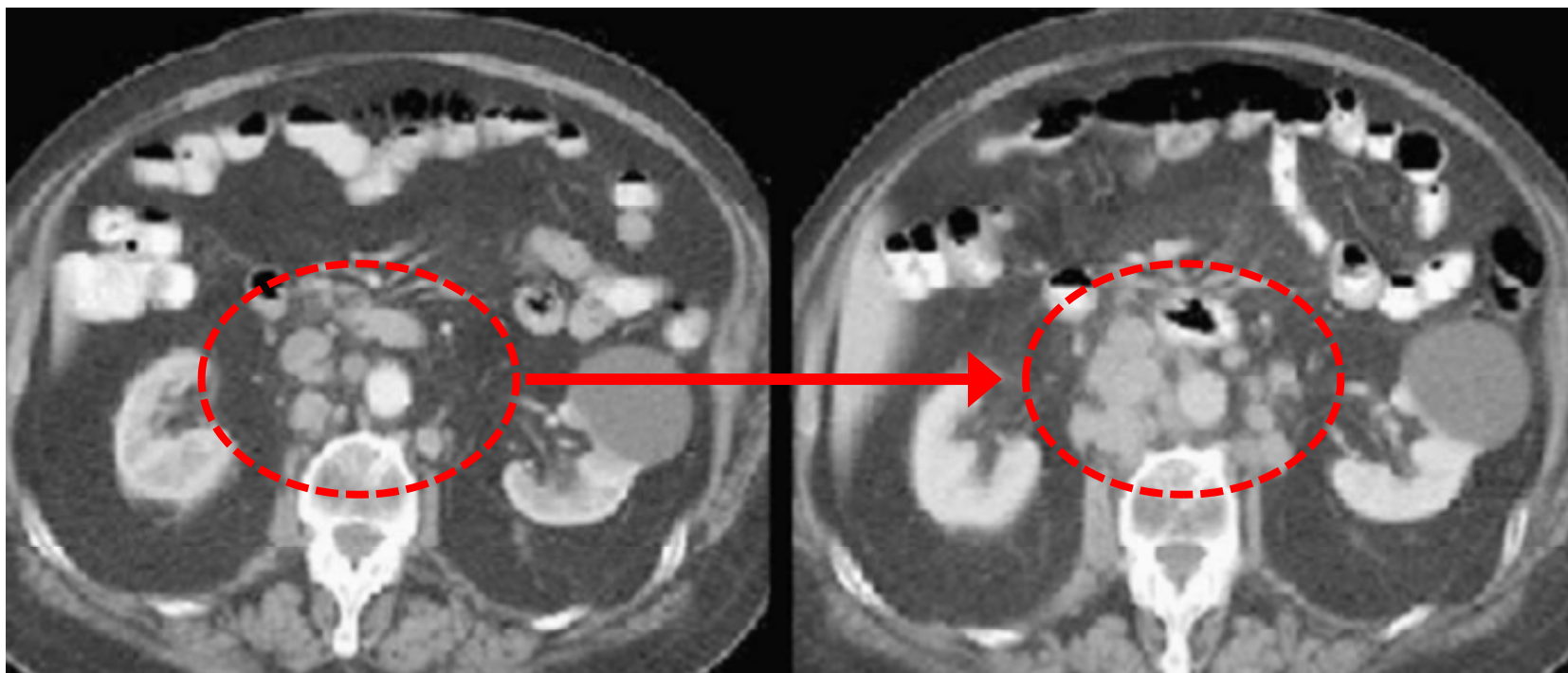
- 径が5mm以下
- 出来るだけ実測値を書く
- 測定できないが病変はある → 径5mmと記録
- 病変がなさそう → 径0mmと記録

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.

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*
 - ベースラインPET陰性 → PET陽性: PD
 - ベースラインPET非施行 → PET陽性
 - 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

□ 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	No	CR
CR	Non-CR/Non-PD	No	PR
PR	Non-PD	No	PR
SD	Non-PD	No	SD
PD	Any	Any	PD
Any	PD	Any	PD
Any	Any	Yes	PD

⑤最良総合効果の判定

■ 効果の確定 confirmation→測定誤差でないことを保証

□ Confirmationあり

- 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・・・
 - 2回連続でCRであることが必要(最良総合効果CR)
 - 2回連続でPR(or CR)であることが必要(最良総合効果PR)

総合効果	治療開始	SD	PR	PR	CR	PD
------	------	----	----	----	----	----

→ 最良総合効果 PR

□ Confirmationなし

- ランダム化比較試験や術前治療を含む試験では不要
- 全コースを通じて最もよい「総合効果」=最良総合効果

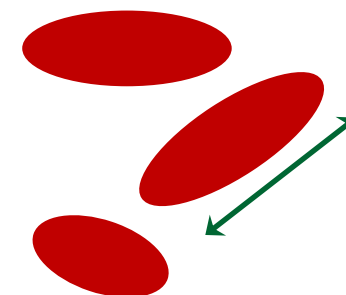
総合効果	治療開始	SD	PR	PR	CR	PD
------	------	----	----	----	----	----

→ 最良総合効果 CR

※ ただし、最良総合効果をSDとするには、プロトコルで定義される、登録後の最短の間隔(通常は6～8 週間以上)を経た時点で、1 回以上SDの規準を満たさなければならない。

復習：効果判定の手順

1. すべての病変について測定可能かどうかを判断
 - 腫瘍病変 長径10mm以上
 - リンパ節病変 短径15mm以上
2. 測定可能病変の中から標的病変を選択
 - 5個まで(1臓器につき2個まで)
 - 標的病変以外はすべて非標的病変
3. 各カテゴリーでそれぞれ効果を判定
 - 標的病変 CR, PR, SD, PD
 - 非標的病変 CR, Non-CR/Non-PD, PD
 - 新病変 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
5. 「最良総合効果」の判定
 - 奏効割合がprimary endpointならconfirmationが必要



RECISTのまとめ

■ RECISTの目的

- 単群の第II相試験における「奏効割合」を、ヒストリカルコントロールと「精密に」比較すること
 - 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PRとSDの間を線引きし、比較可能性を上げる
- 治療の継続/中止を決める指標ではない
 - 効果判定と治療中止規準は別個に考える
- RECISTは効果判定規準そのものではない
 - 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、試験ごとにプロトコルで規定が必要
- 異なる効果判定規準分類もあるが基本の考え方は同じ
 - RANO、Cheson など

CTCAE

Common Terminology Criteria for Adverse Events
有害事象共通用語規準

CTCAE ver4.0日本語訳JCOG版
JCOGホームページからダウンロード可能
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html>

CTCAEとは？

■ CTCAE

- Common Terminology Criteria for Adverse Events
(共通有害事象用語規準)
- 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
- がんの臨床試験ではCTCAEに基づいて有害事象を報告
 - がん以外ではCTCAEは使われていない
 - 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
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/Clavien_Dindo.html>

有害事象とは？

■ 以下をすべて含む

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

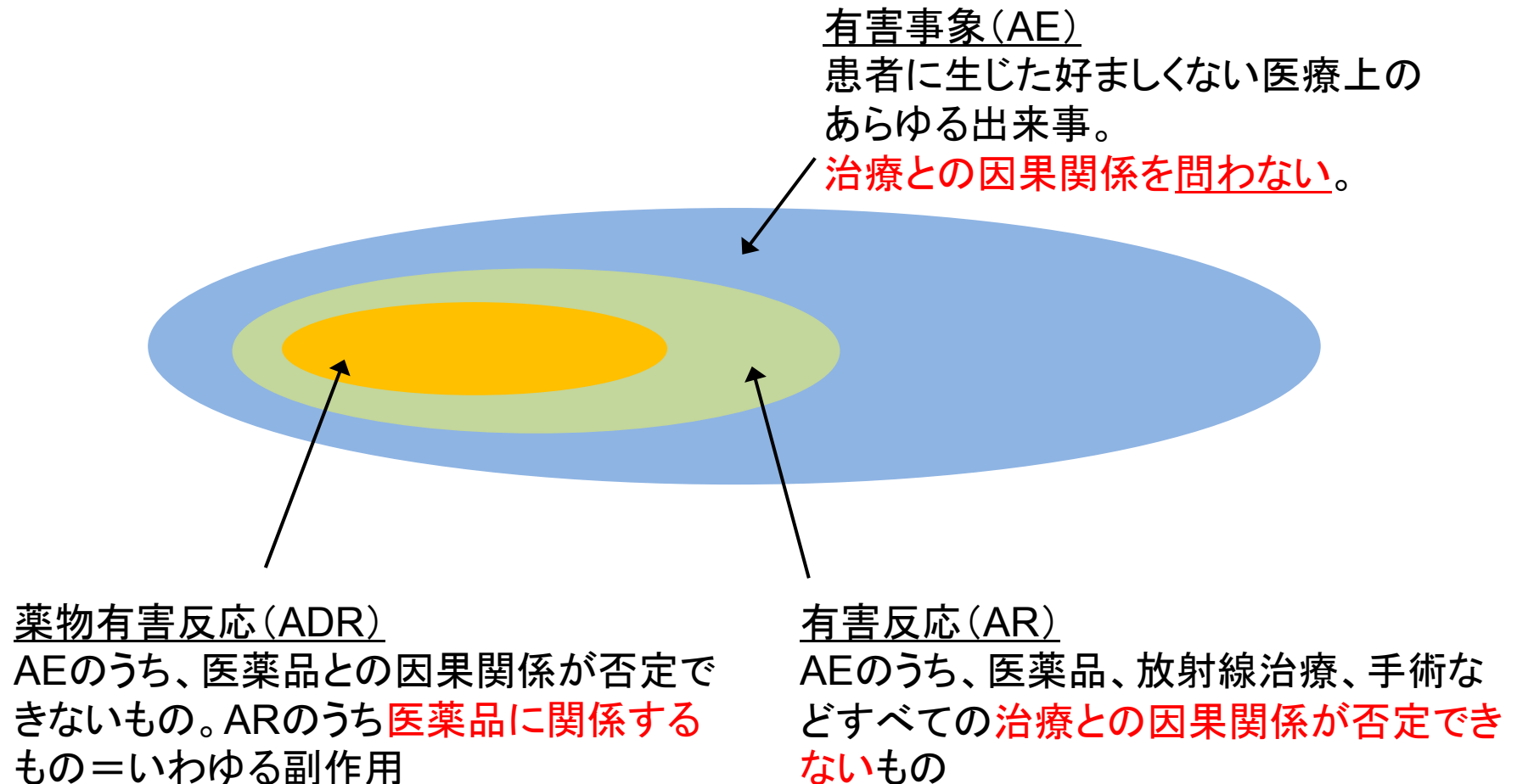
■ NCI のAdverse Eventsの定義

- 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は問わない

Terminology of AE/AR/ADR



CTCAE ver4.0

有害事象共通用語標準 v4.0日本語訳JCOG版(CTCAE v4.0 – JCOG)
[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記: MedDRA/J v14.0)対応 – 2011年12月17日]

CTCAE v4.0 MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
血液およびリンパ系障害 blood and lymphatic system disorders									
10002272	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <8.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビンの減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嘔吐、易疲労感の貧血徴候を含む 【JCOGにおける運用】 「日本語訳に関する注」参照 AEの定義
10048580	血液およびリンパ系障害	Bone marrow hypocellular	骨髄細胞減少	軽度の低形成または年齢相応細胞密度からの≤25%の低下	中等度の低形成または年齢相応細胞密度からの>25-≤50%の低下	高度の低形成または年齢相応細胞密度からの>50-≤75%の低下	2週間を超えて持続する骨髄無形成	死亡	骨髄の造血細胞産生能不全
10013442	血液およびリンパ系障害	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	-	検査値異常はあるが出血なし	検査値異常および出血がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	全身の凝固形成をきたす血液凝固機序の全身性かつ病的な活性化。血小板と凝固因子の消耗による出血リスクの増加
10016288	血液およびリンパ系障害	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	-	-	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	ANC <1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱
10019491	血液およびリンパ系障害	Hemolysis	溶血	検査で認められる溶血のみ(例: 直接抗グロブリン試験; DAT;	溶血があり、かつ≥2 g/dLのヘモグロビン低下	輸血または内科的治療を要する(例: 副腎皮質ステロイド)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	広範な赤血球膜の破壊を示す臨床検査結果によって特徴づけられる病態

CTCAE ver4.0日本語訳JCOG版
www.jcog.jp

CTCAEの歴史

- 1983: ver 1 (旧 NCI-CTC)
 - 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 → 共通規準でなくなった
 - NCI によりワーキンググループ
 - 米/欧/カナダの臨床試験グループと規制当局
- 1998: NCI-CTC ver 2.0 -β版
 - JCOG版日本語訳: 1999.4 - 癌と化学療法 26(8)
- 1999: 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: CTCAE v3.0
 - CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版をHPで公表
- 2009: CTCAE v4.0
 - CTCAE v4.0日本語訳JCOG版をHPで公表
 - **改訂の最大のポイントは、MedDRAへの対応**
- 2016: CTCAE v5.0改訂予定

MedDRAとは？

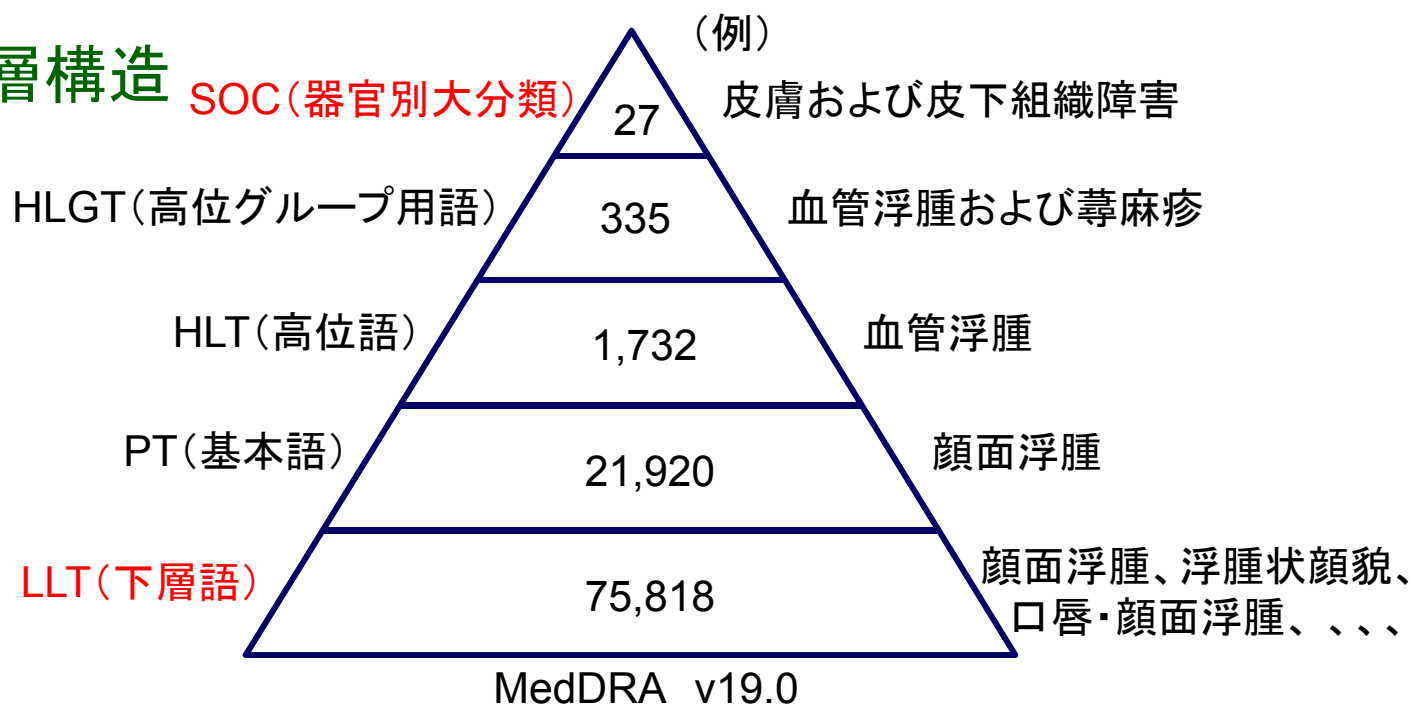
(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

■ 医薬品の情報処理のための国際的な共通用語集

- ICH(医薬品規制調和国際会議)が作成
- 全疾患領域の用語を包括的にカバー
- 医薬品の安全性情報の処理・伝達に用いられる
 - 治験薬の承認審査の申請資料、副作用報告など

データの
標準化

■ 5階層構造



CTCAE ver4.0

有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版(CTCAE v4.0 – JCOG)
[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0(日本語表記: MedDRA/J v14.0)対応 – 2011年12月17日]

CTCAE v4.0 MedDRA v12.0 Code	CTCAE v4.0 SOC 日本語	CTCAE v4.0 Term	CTCAE v4.0 Term 日本語	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	CTCAE v4.0 AE Term Definition 日本語 【注釈】
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders									
10002372	血液およびリンパ系障害	Anemia	貧血	ヘモグロビン<LLN-10.0 g/dL; <LLN-6.2 mmol/L; <LLN-100 g/L	ヘモグロビン<10.0-8.0 g/dL; <8.2-4.9 mmol/L; <100-80 g/L	ヘモグロビン<8.0 g/dL; <4.9 mmol/L; <80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビンの減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む 【JCOGにおける運用】 「日本語訳に関する注」参照 AEの定義
10048580	血液およびリンパ系障害	Bone marrow hypocellular	骨髄細胞減少	軽度の低形成または年齢相応細胞密度からの≤25%の低下	中等度の低形成または年齢相応細胞密度からの>25-≤50%の低下	高度の低形成または年齢相応細胞密度からの>50-≤75%の低下	2週間を超えて持続する骨髄無形成	死亡	骨髄の造血細胞産生能不全
10013442	血液およびリンパ系障害	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固	-	検査値異常はあるが出血なし	検査値異常および出血がある	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	全身の凝血形成をきたす血液凝固機序の全身性かつ病的な活性化。血小板と凝固因子の消耗による出血リスクの増加
10016288	血液およびリンパ系障害	Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	-	-	ANC<1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	ANC <1,000/mm ³ で、かつ、1回でも38.3℃(101°F)を超える、または1時間を超えて持続する38℃以上(100.4°F)の発熱
10019491	血液およびリンパ系障害	Hemolysis	溶血	検査で認められる溶血のみ(例: 直接抗グロブリン試験; DAT; 溶血があり、かつ≥2 g/dLのヘモグロビン低下	溶血があり、かつ≥2 g/dLのヘモグロビン低下	輸血または内科的治療を要する(例: 副腎皮質ステロイド)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	広範な赤血球膜の破壊を示す臨床検査結果によって特徴づけられる病態

CTCAE ver4.0日本語訳JCOG版
www.jcog.jp

CTCAEの構造

- SOC: *System Organ Class* (器官別大分類)
 - 26分類
 - 例: 胃腸障害、免疫系障害、感染症および寄生虫症、精神障害、、、
- AE term: 有害事象 *Adverse Event*
 - 791個
 - すべての有害事象は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
 - 0: 正常 ~ 5: 死亡
- 因果関係 *Attribution*
 - すべての有害事象は因果関係によらず記録/報告(report)する
 - 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

Gradeの定義

■ 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

Gradeの定義

CTCAE v4.0	Clavien-Dindo分類 v2.0
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 I 正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要さない もの。
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の制限	Grade II 制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の 薬物療法を要する 。 輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
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の制限。	Grade III 外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要する。 Grade IIIa: 全身麻酔を要さない治療 Grade IIIb: 全身麻酔下での治療
Grade 4 生命を脅かす 。緊急処置を要する。	Grade IV IC/ICU 管理を要する、 生命を脅かす 合併症（中枢神経系の合併症を含む） Grade Iva: 単一の臓器不全（透析を含む） Grade Ivb: 多臓器不全
Grade 5 有害事象による 死亡	Grade V 患者の 死亡

CTCAEとMedDRA

	CTCAE	MedDRA
用語数	791	>75,000
内容	がん領域	全疾患領域
重症度/重篤度 スケール	あり	なし
階層	2階層	5階層

- 「正確さ」よりも「比較可能性」を重視
- 同一事象は同一termで報告されるべき
- 稀な有害事象は“Other, specify”として例外処理
 - 各SOCに“Other, specify”(その他、具体的に記載)項目あり
例:肝胆道系障害—その他(乳糜腹水)
 - 頻用には注意！集計できなくなる

因果関係 Attribution

■ 5段階で考察(NCIの定義をJCOGでも踏襲)

- | | | |
|-------------|-------------|---------|
| □ Definite | clearly | 明確に |
| □ Probable | likely | おそらく |
| □ Possible | may be | ありうる |
| □ Unlikely | doubtfully | ありそうにない |
| □ Unrelated | clearly not | 関係ない |

↑
因果関係あり
└─┘

■ JCOG試験での因果関係 あり/なし を分ける定義

□ Possible

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

□ Unlikely

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

CTCAE使用上の注意(1)

■ “nearest match”の原則(v2.0マニュアル)

- もっとも近い内容の分類に grading する
- 完全に当てはまらなくてもよい
- 一部でも該当していればより高い gradeに分類・・・ではない

■ “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
- Based on the medical opinion of what should be done, not what was actually done

例: 脱水

- Grade1: 経口水分補給を要する; 粘膜の乾燥; 皮膚の張り (turgor) の減弱
- Grade2: <24時間の静脈内輸液を要する
 - 「喉が渇いて水を飲んだ」から grade1・・・ではない
 - 「患者の希望で点滴した」から grade2・・・ではない

CTCAE使用上の注意(2)

■ “no modification at baseline”の原則

- 治療前(baseline)の状況により grade を調整しない
- 治療前 grade1で治療後 grade2 は、grade2

例:

Q: 治療前 grade2 AST上昇→治療中もずっと grade2

これは有害事象ではない?

A: 「grade2の有害事象」である. ただし治療との因果関係は unlikely 以下

■ Grade説明文中のセミコロン(;)の解釈

- セミコロン(;)は「または」を意味する。

例 高尿酸血症

Grade 3: >ULN-10 mg/dL(0.59 mmol/L)であり,
生理機能に影響がある

Grade 4: >10 mg/dL; >0.59 mmol/L; 生命を脅かす

JCOG試験の症例報告用紙(CRF)の例

有害事象評価 (CTCAEv4.0) ・ 最悪gradeの日付は、最悪値が観察された初日を記入 (Grade 0では"0"と記入。日付は記入不要)

・ 各項目の Grade 評価規準は、別紙 (有害事象評価項目)を参照 ・ Grade 1 以上の場合は、因果関係についても記入

・ 化学放射線療法を中止した場合は最終照射日までの期間を観察する

・ 化学療法 2コース を中止した場合は「IMRTday22～day42まで」の期間を観察し、2コースに記入

* 体温の評価には、腋高温を用いる A : not related B : unlikely C : possible D : probable E : definite

	1 コース AE term	コース前 Grade	1 コース中 最悪値と日付	G 1 以上 因果関係		2 コース	コース前 Grade	2 コース中 最悪値と日付	G 1 以上 因果関係
			月 日	Grade				月 日	因果関係
IN30	発熱性好中球減少症		月 日		IN30	発熱性好中球減少症		月 日	
EA21	聴覚障害		月 日		EA21	聴覚障害		月 日	
EX06	放射線性皮膚炎		月 日		EX06	放射線性皮膚炎		月 日	
GI41	口内乾燥		月 日		GI41	口内乾燥		月 日	
GI43	味覚異常		月 日		GI43	味覚異常		月 日	
GI66	嚥下障害		月 日		GI66	嚥下障害		月 日	

- AE term (定型項目/非定型項目)
- Grade
 - コース中の最悪値
 - すべてのvisit
- Attribution (因果関係)

臨床試験におけるCTCAEの使われ方

■ 安全性の結果の報告

- 第I相・第II相: 過去の試験の安全性の水準と比較
- 第III相: 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

■ DLT(用量制限毒性)、MTD(最大耐用量)の定義

- 第II相におけるRecommended dose(推奨用量)の決定

■ 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 3の下痢でコース開始延期

■ 重篤な有害事象(SAE)の報告規準

- JCOG(JCTN※): 緊急報告の対象
 - 死亡
 - Grade 4
 - 予期されないGrade 3/2/1の有害事象 かつ 有害事象の治療のために24時間以上の入院または入院期間の延長が必要となるもの
 - その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

※ <http://jctn.jp>

CTCAEのまとめ

■ CTCAEは有害事象の国際共通規準

- 世界中の臨床試験データを比較可能とすることが目的
- 「正確性」より「比較可能性(精密性)」を優先
- CTCAEは有害事象評価規準そのものである

■ CTCAEの原則

- “nearest match”の原則
- “what should be done”の原則
- “no modification at baseline”の原則

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
 - 「正確性」より「比較可能性(精密性)」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
(プロトコー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、そのまま用いることができる
 - 原則: “nearest match” “what should be done”
“no modification at baseline”

参考文献

■ RECIST

- ❑ New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) EJC 2009;45:228-247
- ❑ RECIST v1.1日本語訳 JCOG版
http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf
- ❑ RECIST ver1.1のQ&A
“RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee” EJC 2016;62:132-137
- ❑ ICR web <http://www.icrweb.jp/>

■ CTCAE

- ❑ 有害事象共通用語規準 v4.0日本語訳JCOG版
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev4.html>
- ❑ CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版「解説と指針v1.0」
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_guideline_041027_2.pdf
- ❑ ICR web <http://www.icrweb.jp/>