

RECISTとCTCAE

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

第21回JCOG臨床試験セミナー
2018/10/13

JCOG運営事務局 SC部門
佐藤 雄哉

なぜ”国際共通”規準？

他国・他組織の試験結果と「比較」することで、

- 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

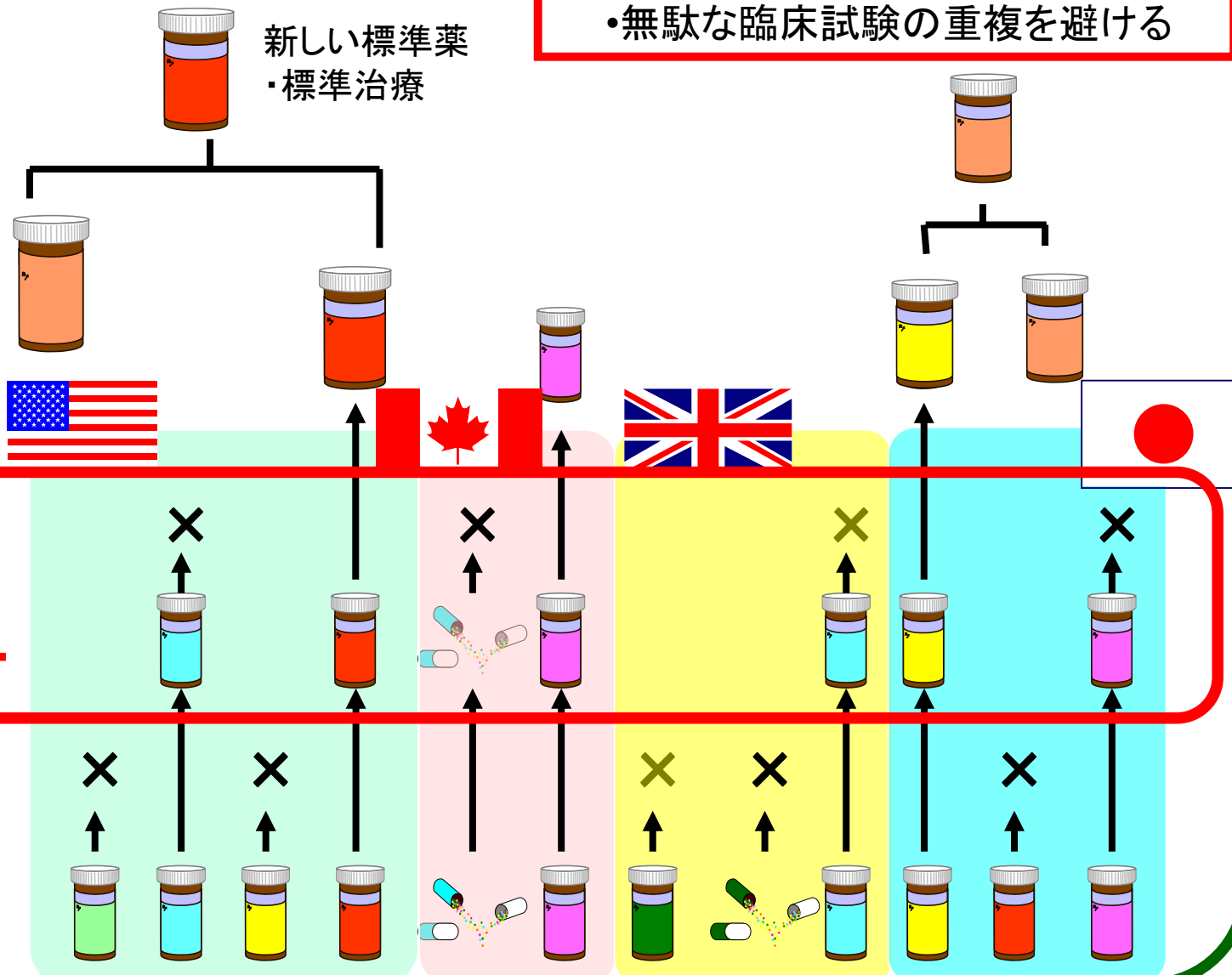
有効性

RECIST

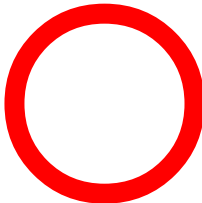
第I相

安全性

CTCAE



「国際共通規準」が必要なのは？

- 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

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>

RECISTが誕生したワケ

■ WHO効果判定規準(1981)

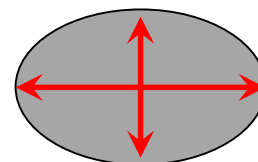
□ 不明確な点が多い

- 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?

グループ間の比較
ができない

□ 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



■ RECIST ver1.0(2000)

標準化 □ 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

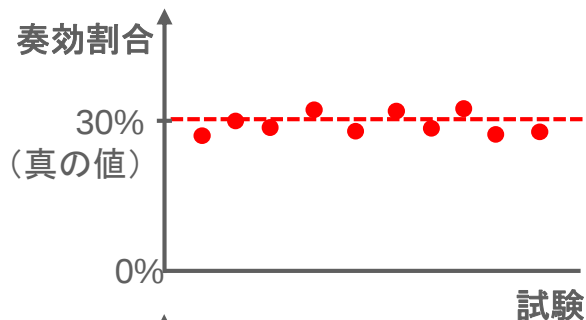
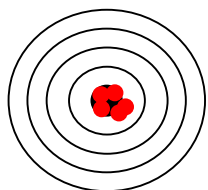
単純化 □ 標的病変数 10個 → 5個 など

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」&「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
- 「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. 腫瘍断面の「50%の減少」は必ずしも個々の患者にとって本質的な意味があるわけではない。

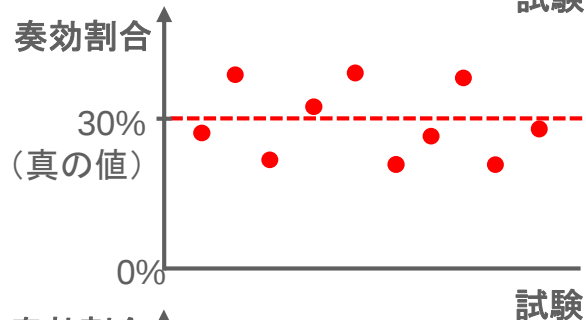
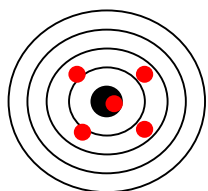
「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
(RECISTガイドライン)－日本語訳JCOG版－」序論より

「正確」Accuracy vs. 「精密」precision

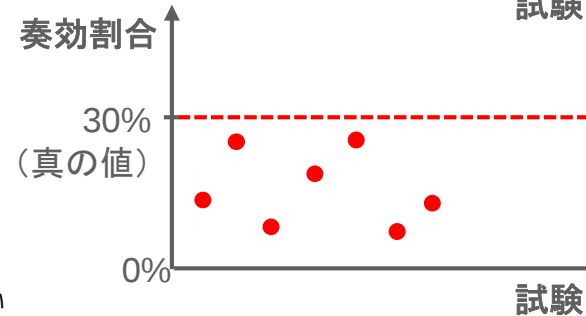
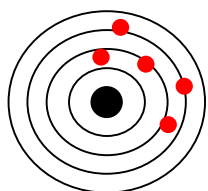
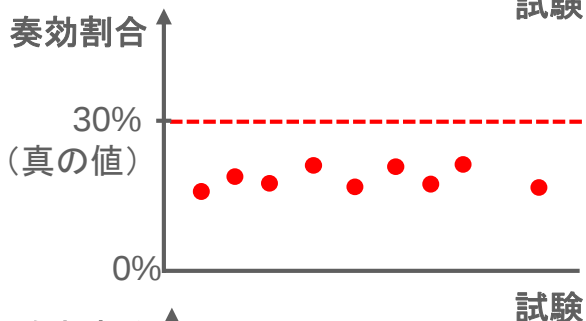
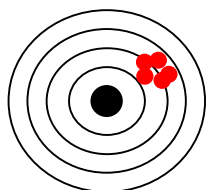


accurate
(正確)

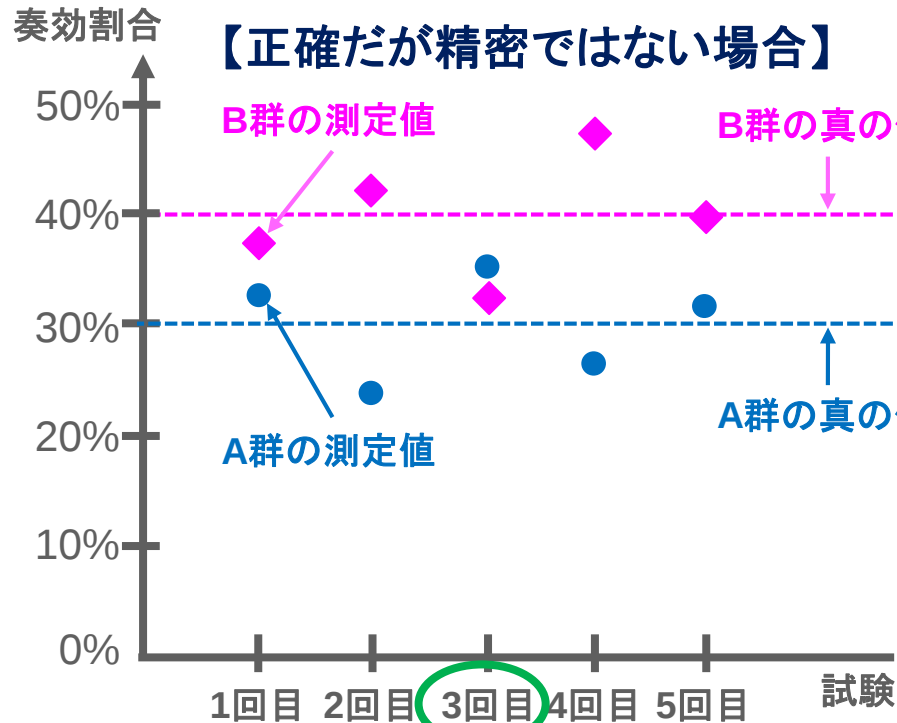
precise
(精密)



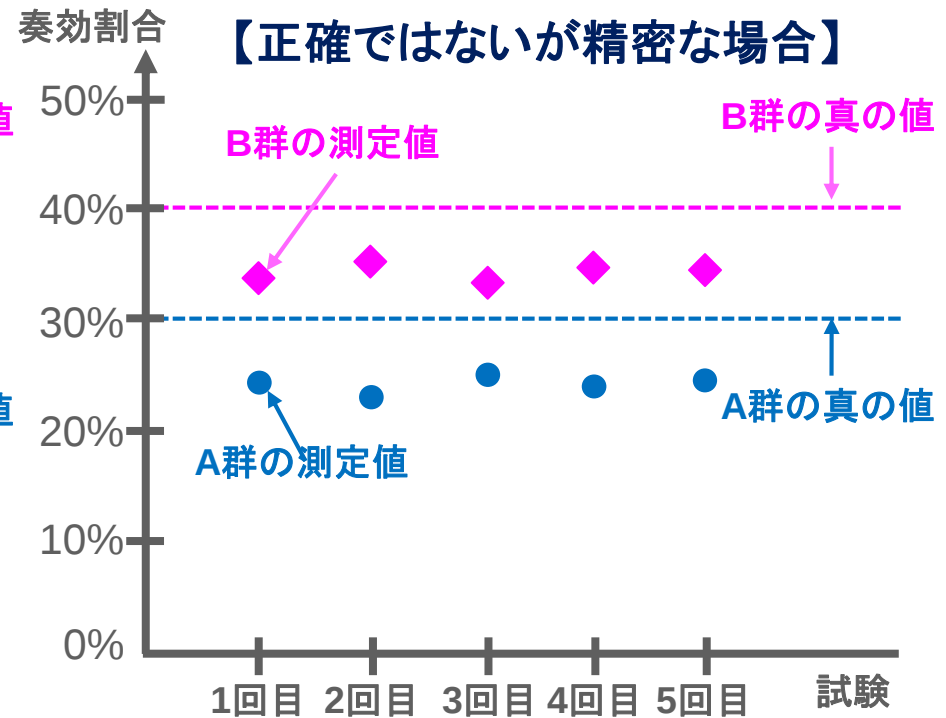
どちらかを犠牲にしなければならない場合は、どちらを優先？



「正確」Accuracy vs. 「精密」precision ＝比較可能性



時に治療Aがより有望と判断(誤り)

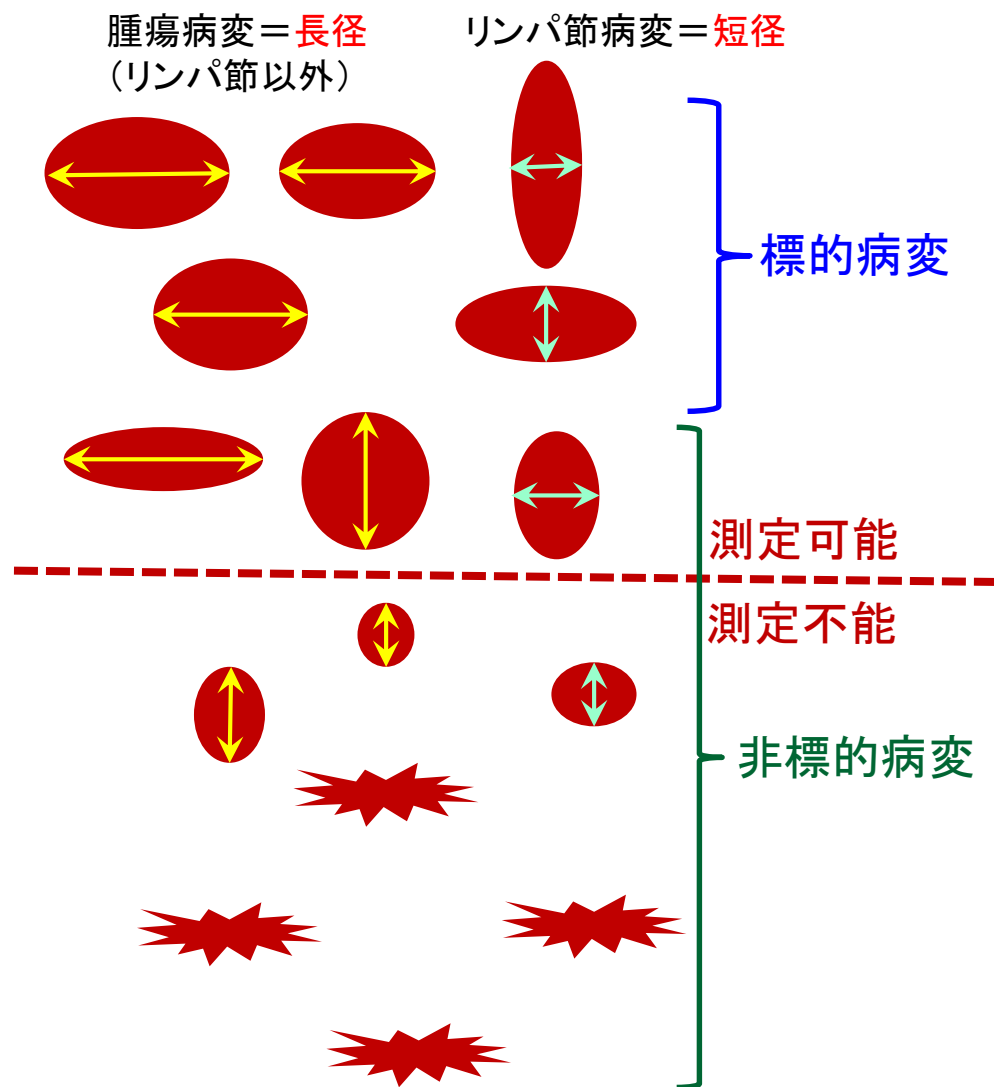


常に治療Bがより有望と判断(正しい)

- ・ 「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自体は問題ではない

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

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行う

- 標的病変の効果
- 非標的病変の効果
- 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

①まずは測定可能かどうかを判断

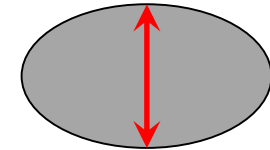
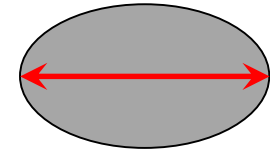
■ 測定「可能」病変

□ 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)

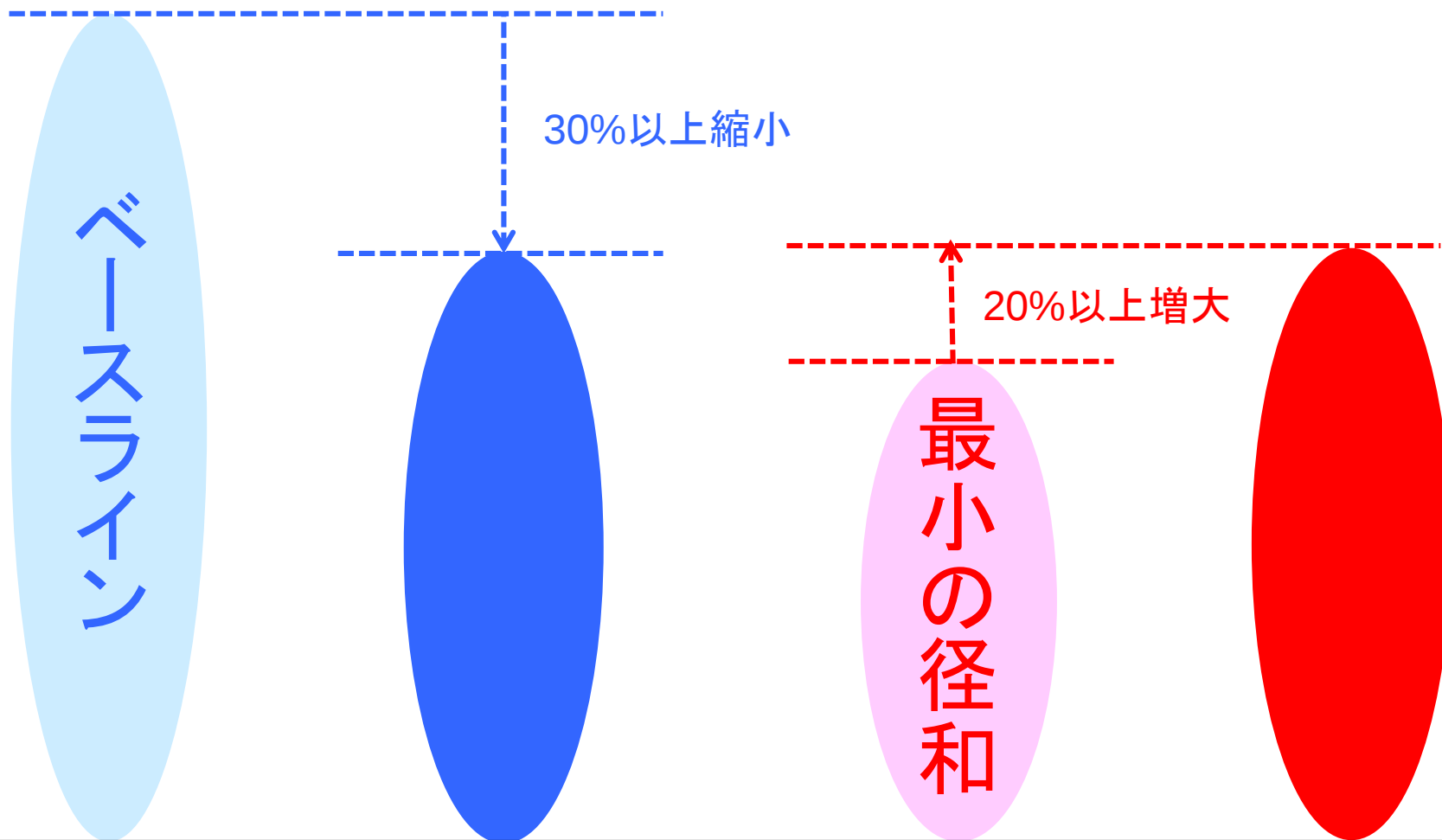
■ 新病変の有無 ～「あり」か「なし」

必ずしも径和はゼロにはならない！

標的病変の効果判定(補足)

PR 部分奏効

PD 進行



標的病変の効果判定の仮想例

ベースライン
(登録時)

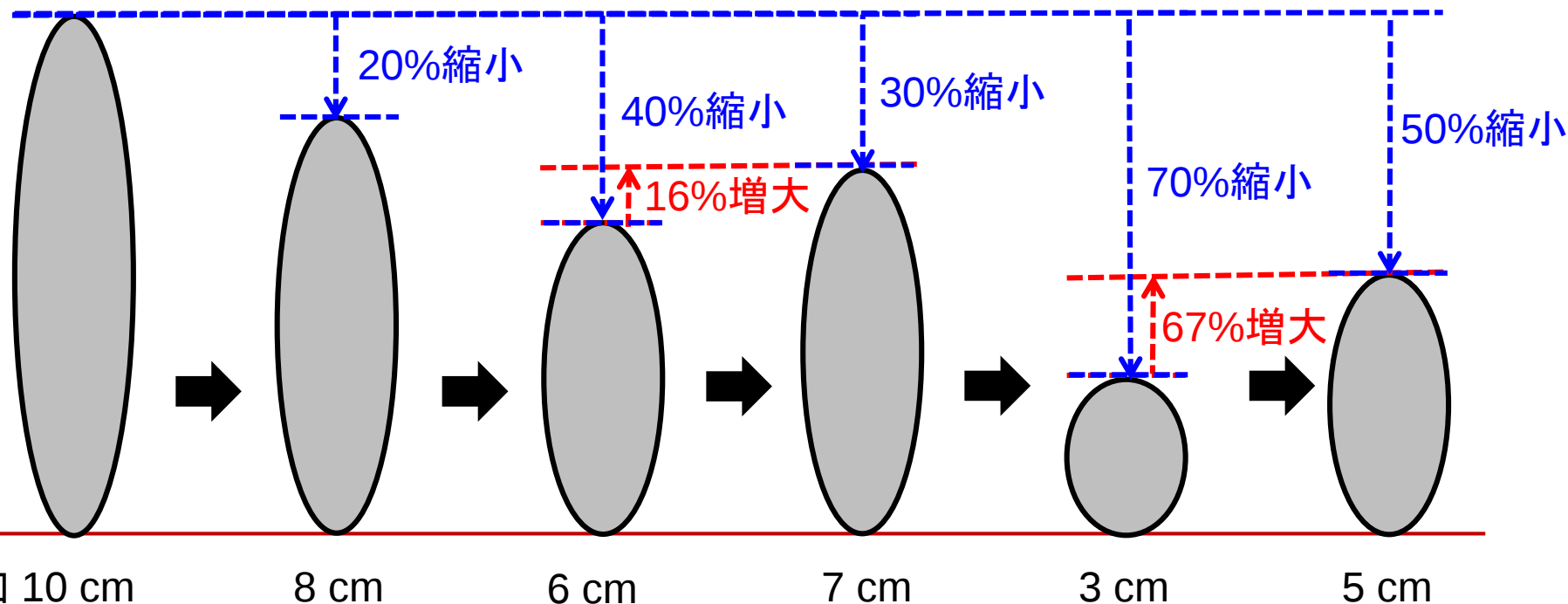
1コース後

2コース後

3コース後

4コース後

5コース後



径和の縮小/
増大率

$$(10-8) \div 10 = 20\% \text{縮小}$$

$$(10-6) \div 10 = 40\% \text{縮小}$$

$$(10-7) \div 10 = 30\% \text{縮小}$$

$$(7-6) \div 6 = 16\% \text{増大}$$

$$(10-3) \div 10 = 70\% \text{縮小}$$

$$(10-5) \div 10 = 50\% \text{縮小}$$

$$(5-3) \div 3 = 67\% \text{増大}$$

標的病変の効果

SD

PR

PR

PR

PD

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 →PDとならない
(24-20) ÷ 20 = 20% 24-20=4mm

■ “too small to measure”

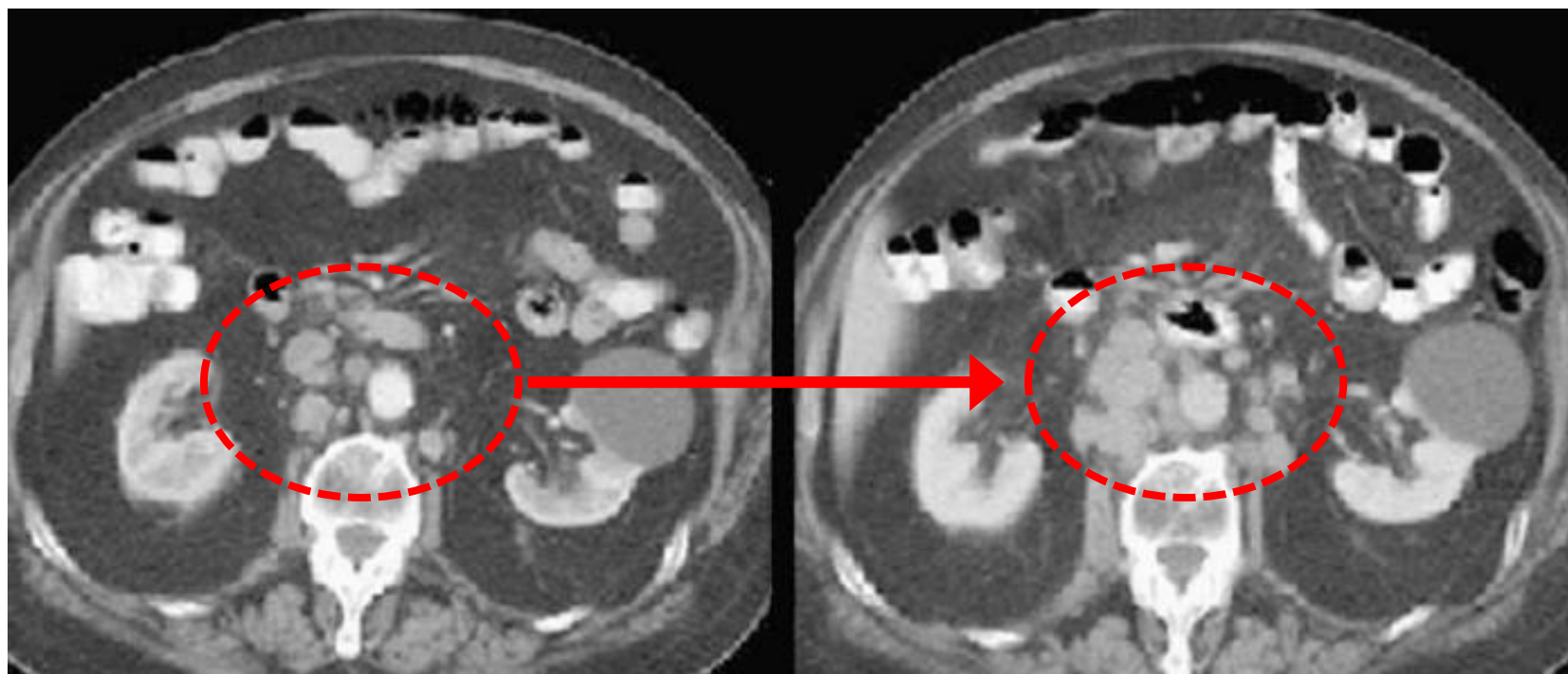
- 径が5mm以下
- 出来るだけ実測値を書く
- 測定できないが病変はある → 径5mmと記録
- 病変がなさそう → 径0mmと記録

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

□ 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	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

すべての「総合効果」から、1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・・・
 - 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必要なし

- 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

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

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

JCOGホームページからダウンロード可能

<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5.html>

2018年7月30日からver5.0 日本語訳公開！

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

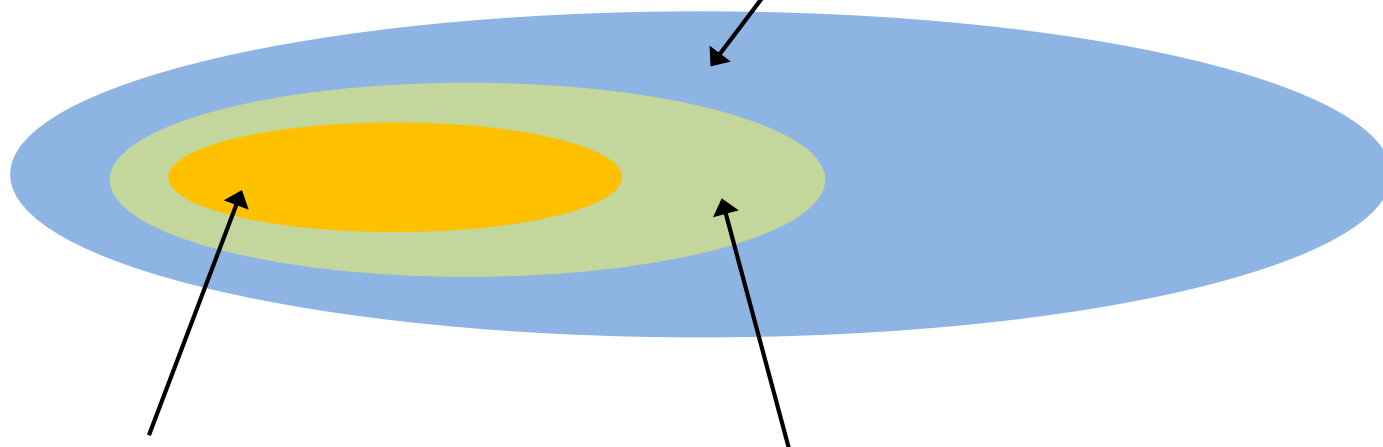
- 治療や処置に際して見られる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、臨床検査値の異常であり、治療や処置との因果関係は問わない

Terminology of AE/AR/ADR

有害事象 (AE)

患者に生じた好ましくない医療上のあらゆる出来事。

治療との因果関係を問わない。



薬物有害反応 (ADR)

AEのうち、医薬品との因果関係が否定できないもの。ARのうち医薬品に関係するもの＝いわゆる副作用

有害反応 (AR)

AEのうち、医薬品、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

AE: adverse event

AR: adverse reaction

ADR: adverse drug reaction

CTCAE ver5.0

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 v21.0) 対応 - 2018年7月30日]

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
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
10050823	感染症および寄生虫症	Lymph gland infection	リンパ節感染	-	限局性; 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	リンパ節の感染	-
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	-
10027199	感染症および寄生虫症	Meningitis	髄膜炎	-	-	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、局所的な神経障害	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	脳および/または脊髄の髄膜の急性炎症	-
10065764	感染症および寄生虫症	Mucosal infection	粘膜感染	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	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	粘膜表面の感染	-
10028524	感染症および寄生虫症	Myelitis	脊髄炎	症状がない; 軽度の徴候のみ(例: Babinski徴候, Lhermitte徴候)	中等度の脱力または感覚鈍麻; 身の回りの日常生活動作の制限	高度の脱力または感覚鈍麻; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	脊髄の炎症。脱力、知覚異常、感覚鈍麻、著しい不快感、失禁を伴う	-
10061304	感染症および寄生虫症	Nail infection	爪感染	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	-	-	爪の感染	-

MedDRA SOC AE term
code

Gradeの定義

AEの定義
検索上の注意

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG
JCOGホームページ <http://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
 - MedDRAへの対応
- 2017: CTCAE v5.0
 - CTCAE v5.0日本語訳JCOG版をHPで公表
 - **Navigation 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)か異常かでGradeの定義が異なる**

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*

- 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

■ 因果関係 *Attribution*

- 因果関係によらず、すべての有害事象は記録/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定義の原則

■ 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

因果関係 Attribution

■ 5段階で考察(NCIの定義)

- | | | |
|-------------|-------------|---------|
| □ 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
 - 「患者の希望で点滴した」→ 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 吐き気→治療後もずっと 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、腋窩温を用いる A : not related B : unlikely C : possible D : probable E : definite

	1 コース	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
	AE term		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

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

PRO-CTCAE

Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events

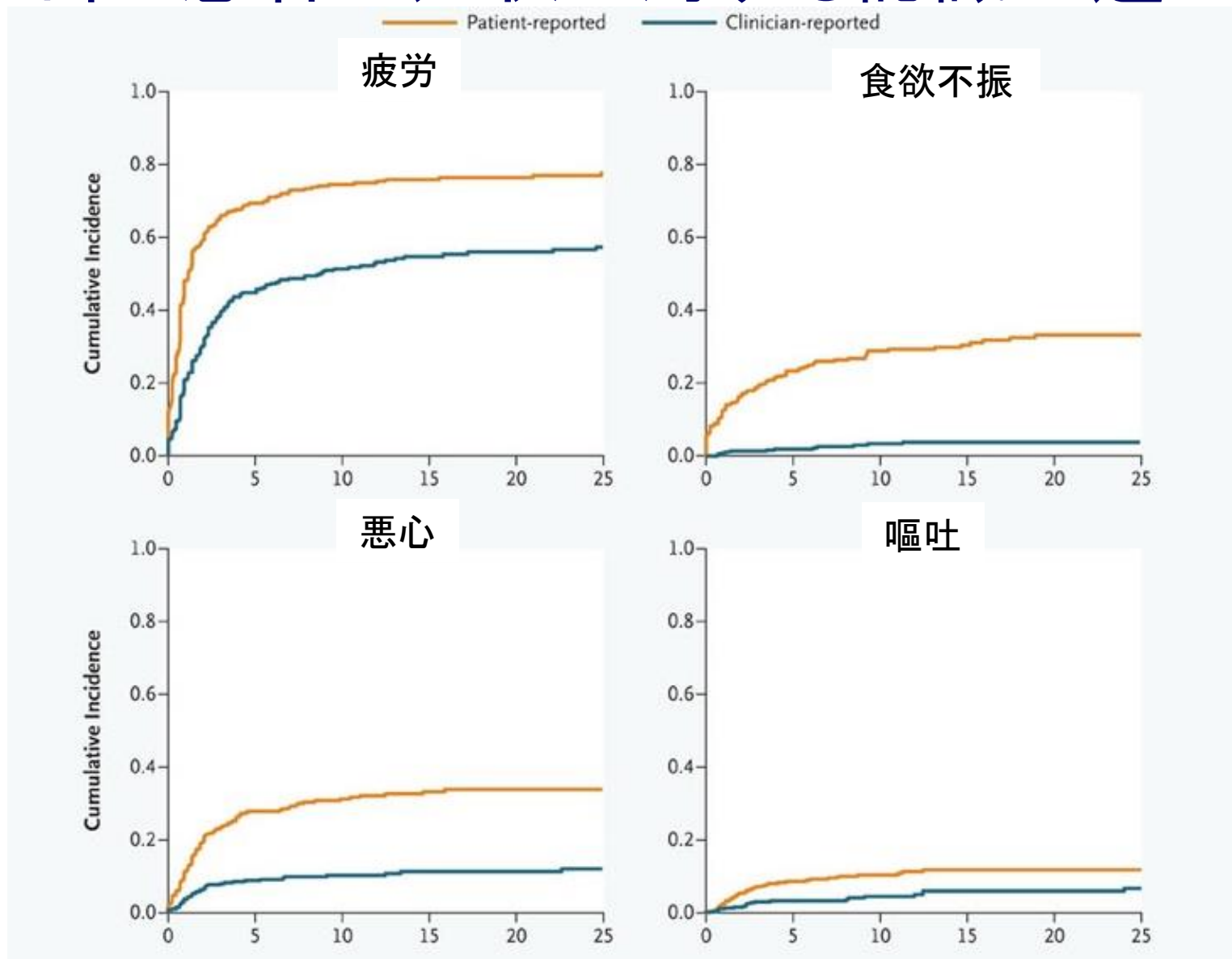
PRO-CTCAE™ ver1.0日本語訳JCOG版
JCOGホームページからダウンロード可能

http://www.jcog.jp/doctor/tool/PRO_CTCAE.html

Patient-Reported Outcome(PRO)

- 臨床医や他の誰の解釈も介さず、患者から直接得られる患者の健康状態に関する報告(FDA Guidance for Industry[2009])
- 患者の症状、徴候、疾病の状態に関連する機能等を患者の視点から測定
- 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

医師と患者の症状に対する認識の違い



PRO-CTCAE (version 1.0)

- 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グレーディング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（研究代表者：Ethan Basch））
- 既存のCTCAEを活かしつつ、PROの要素を導入し、**患者の自己評価にもとづいて有害事象を測定できるツール**
- 2011年9月にJCOG運営委員会で承認されたPRO-CTCAEの日本語訳が2017年2月にNCIのWebsiteで公開

(https://healthcaredelivery.cancer.gov/pro-ctcae/pro-ctcae_japanese.pdf)

NCI- PRO-CTCAE™ ITEMS - JAPANESE

Item Library Version 1.0

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に ×印をつけてください。

1. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
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？				
☐ そう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				
この 7 日の間で、食べ物が飲み込みにくいことは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
☐ そういうことはなかった	☐ 軽度	☐ 中等度	☐ 高度	☐ 極めて高度

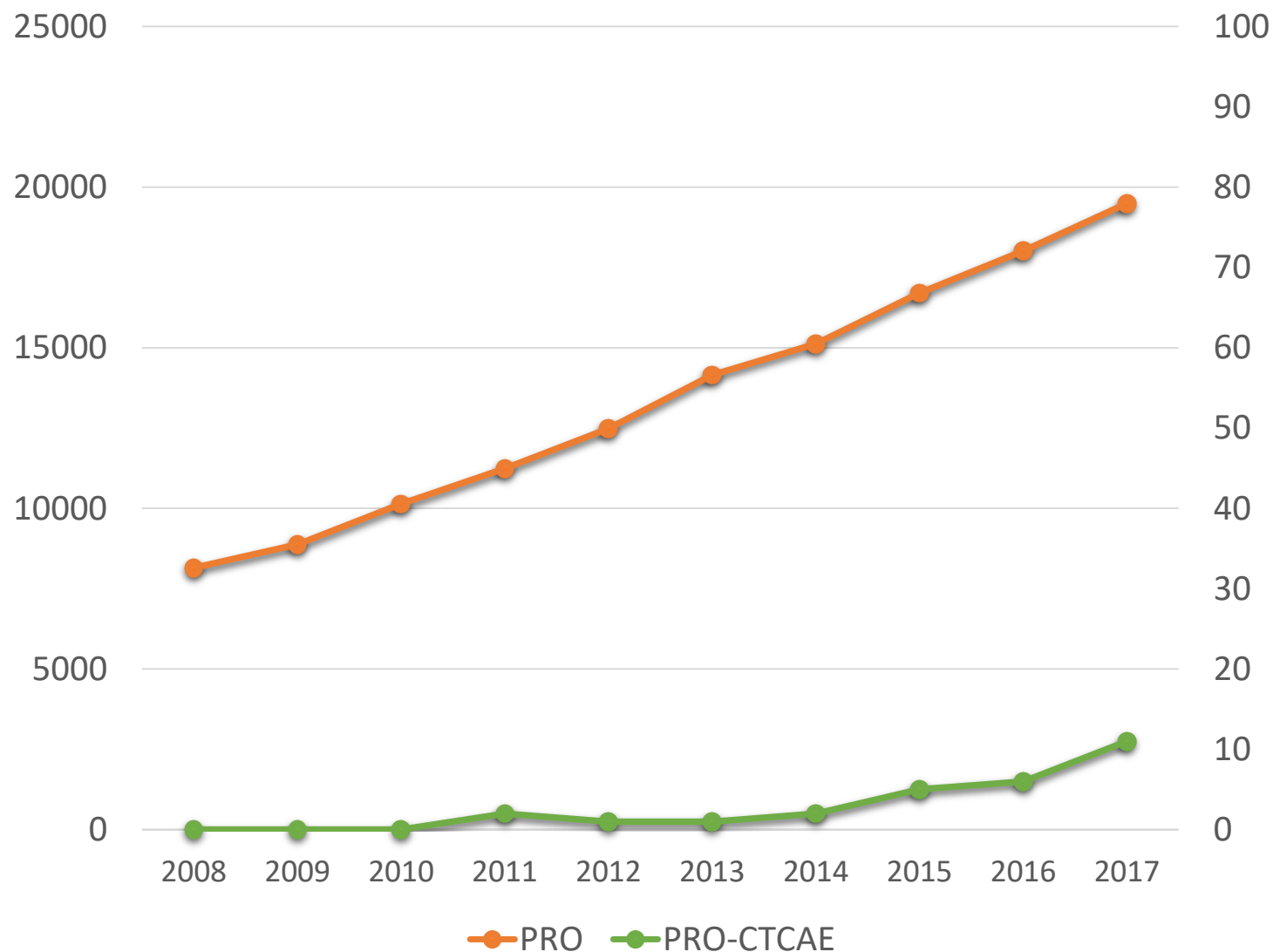
3. PRO-CTCAE™ Symptom Term: Mouth/throat sores				
口の中や喉の痛み				
この 7 日の間で、口の中や喉の痛みは一番ひどい時でどの程度でしたか？				
☐ そういうことはなかった	☐ 軽度	☐ 中等度		
この 7 日の間に、口の中や喉の痛みはどの程度ふだんの生活の妨げになりましたか？				
☐ 全然ならなかった	☐ 少し	☐ ある程度	☐ かなり	☐ 非常に

80の事象名、124の質問
＋
「その他の症状」記載欄

PRO-CTCAE (version 1.0)

- 試験毎に、目的に応じて部分的に利用可能
- 治療開始前の評価20分未満、治療開始後の評価10～15分未満
- 患者さんに症状を振り返ってもらう期間（リコール期間）は7日間と定められている
- PRO-CTCAEの評価項目に対応するCTCAEの項目を同時期に評価し、報告することが推奨

Pubmedでのヒット件数の推移



PROデータ収集について



TRIALMAX[™]
touch

Handheld diary for use
by patients at home or
by the caregiver



TRIALMAX[™]
slate

A tablet for use by
clinicians and patients
at the study site



TRIALMAX[™]
web

A web-based diary
designed for larger,
longer late-phase trials

<https://www.pharmaceutical-business-review.com/suppliers/crf-health/>

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”

■ PRO-CTCAE

営利目的での使用はご遠慮ください

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 v5.0日本語訳JCOG版
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcaev5.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/>

Appendix

MedDRAとは？

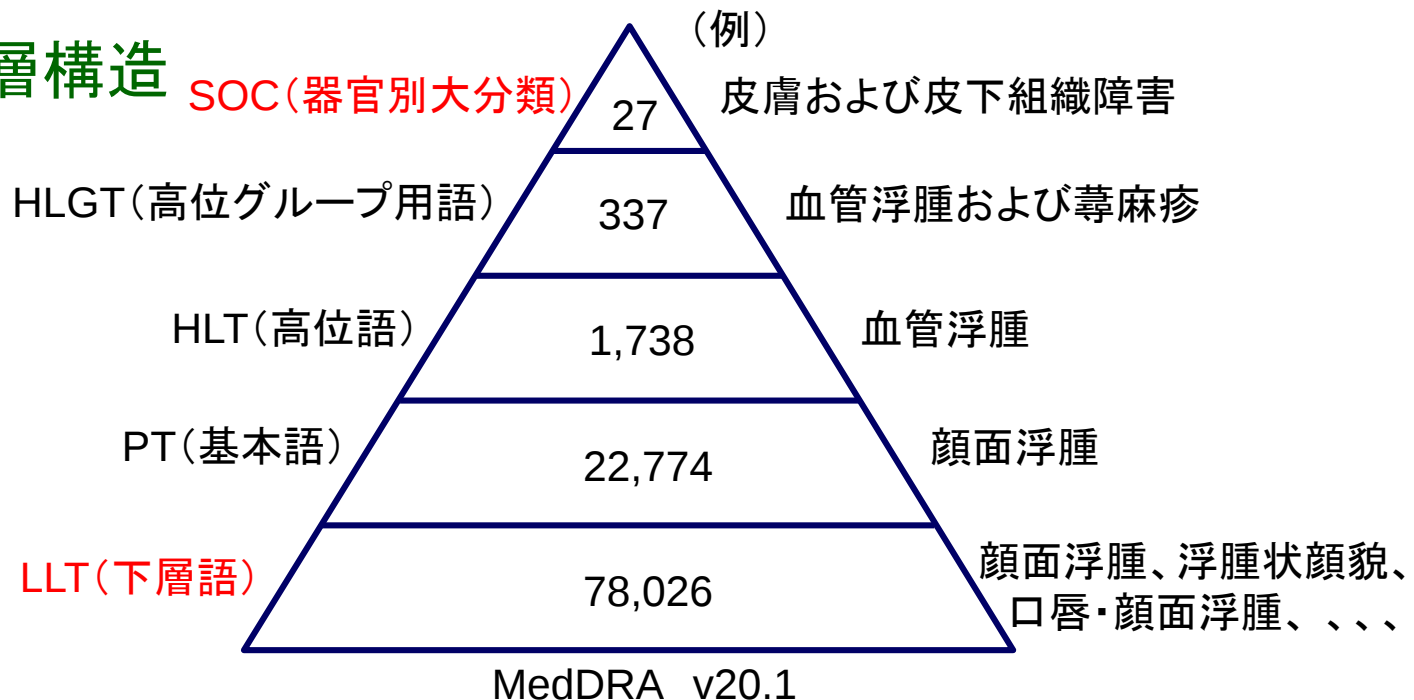
(Medical Dictionary for Regulatory Activities)

■ 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とMedDRA

	CTCAE	MedDRA
用語数	837	>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

JCOG術後合併症規準 (Clavien-Dindo分類)

JCOG術後合併症規準(Clavien-Dindo分類) ver2.0

JCOGホームページからダウンロード可能

http://www.jcog.jp/doctor/tool/Clavien_Dindo.html

H. Katayama, Y. Kurokawa, K. Nakamura, et al.

Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications:
Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria
Surg Today. 2016;46:668-685

JCOG術後合併症規準(Clavien-Dindo分類)
v2.0 (2013年4月11日承認)

	Gradingの原則							
	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V	後遺症"d"の補足説明(例)
AE term	正常な術後経過からの造瘻で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVRIによる治療を要さないもの。ただし、制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含まない(これらが必要と判断されたり行われたりしていてもGrade Iとする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放はGrade Iとする。	制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬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。	外科的治療、内視鏡的治療、IVRIによる治療を要する(全身麻酔を要さない治療)。	外科的治療、内視鏡的治療、IVRIによる治療を要する(全身麻酔下での治療)。	準集中治療室/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)、かつ、単一の臓器不全(透析を含む)。	準集中治療室/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)、かつ、多臓器不全。	患者の死亡	退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞"d"("disability")を該当する合併症のGrade Iに付加する(II-d, IIIa-dなど)。想定される退院時の状況を「例」として示した。
腸管虚血・壊死	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない	抗菌薬などの内科的治療を要する	IVRIによる治療/内視鏡的治療/外科的治療を要する	全身麻酔下での治療を要する(腸管切除など)	人工呼吸管理を要する肺障害; CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症; 複数の臓器不全	死亡	在宅での経腸的/経静脈的栄養管理
胃管壊死	経口造影剤検査やドレーン造影でわずかな瘻孔を認める(既存のドレーンによるドレナージのみ)	抗菌薬などの内科的治療、経腸的/経静脈的栄養管理を要する	IVRIによる治療/内視鏡的治療/待機的な外科的治療を要する; 既存のドレーンの入れ替えも含む	全身麻酔下での治療を要する	—	—	死亡	
逆流性食道炎	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない	PPIや胃酸分泌抑制薬などの内科的治療や経腸的/経静脈的栄養管理を要する(TPNを含む)	—	全身麻酔下での治療を要する	—	—	死亡	胸焼けの持続
麻痺性イレウス	臨床所見または検査所見のみで、経下薬以外の内科的治療や経静脈的栄養管理を要さない	経下薬以外の内科的治療やNGチューブの留置; 経静脈的栄養管理を要する(TPNを含む)	イレウス管の留置	全身麻酔下でのイレウス解除(腸管切除の有無は問わず)	腸管の広範壊死; 人工呼吸管理を要する肺障害; CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症; 複数の臓器不全	死亡	在宅での経静脈的栄養管理
胆汁瘻	術後3日目以降のドレーン排液アミラーゼ値が施設基準値上限の3倍以上だが、治療を要さない(既存のドレーンによるドレナージのみ)	抗菌薬などの内科的治療を要する	画像ガイド下でのドレーン留置・穿刺を要する; 既存のドレーン入れ替えも含む	全身麻酔下での治療を要する	人工呼吸管理を要する肺障害; CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症; 複数の臓器不全	死亡	CTで胆汁性囊胞の残存あり、時に発熱や腹痛
閉塞性イレウス	臨床所見または検査所見のみで、経下薬以外の内科的治療や経静脈的栄養管理を要さない	経下薬以外の内科的治療やNGチューブの留置; 経静脈的栄養管理を要する(TPNを含む)	イレウス管の留置	全身麻酔下でのイレウス解除(腸管切除の有無は問わず)	腸管の広範壊死; 人工呼吸管理を要する肺障害; CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症; 複数の臓器不全	死亡	在宅での経静脈的栄養管理
胃排出遅延	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない	蠕動亢進薬などの内科的治療やNGチューブの留置; 経腸的/経静脈的栄養管理を要する	—	全身麻酔下での治療を要する	—	—	死亡	食後の嘔気の持続
ダンピング症候群	臨床所見のみで治療を要さない	内科的治療を要する	—	全身麻酔下での治療を要する	—	—	死亡	ダンピング症状の持続
胆汁瘻	臨床所見または検査所見のみで治療を要さない(既存のドレーンによるドレナージのみ)	抗菌薬などの内科的治療を要する	画像ガイド下でのドレーン留置・穿刺を要する; 既存のドレーン入れ替えも含む	全身麻酔下での治療を要する(ドレナージ)	人工呼吸管理を要する肺障害; CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症; 複数の臓器不全	死亡	CTで仮性のう胞の残存あり、時に発熱や腹痛

JCOG術後合併症規準作成の背景

CTCAEは元来、化学療法有害事象を対象に開発された評価規準であるため、、、

■ 分類できないAEがある

- 例: AE termにダンピング症候群、胃排泄遅延、吻合部狭窄がなく、「その他」に分類するしかない
- 例: 腹腔内膿瘍に対応するAE termがなく、「腹膜感染」に分類するしかない

■ 分類Gradingが不適切なAEがある

- 例: 「腹膜感染」にGrade1とGrade2が存在しない
- 例: 「臍瘻」のGradingが術後臍液瘻の症状、治療に対応していないため、Gradingできない。

JCOG術後合併症規準作成の背景

2004年に術後合併症に特化した有害事象名とその重要度に関する定義として、**Clavien-Dindo分類**が作成された。

Clavien-Dindo 分類 grading の原則

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。 ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない(これらが必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする。
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 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 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 V:	患者の死亡
Suffix"d":	患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞"-d"("disability")を、該当する合併症の grade に付加する。想定される退院時の状況を「例」として示した。

Gradeの重症度は
ほぼCTCAEと対応

*脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、ただし一過性脳虚血性発作は除く

IC: intermediate care (準集中治療室)、ICU: intensive care unit (集中治療室)

JCOG術後合併症規準作成の背景

Clavien-Dindo分類は日常診療、臨床試験における術後合併症の評価規準に広く用いられるようになった。しかし、、、

- 個々の有害事象名が定義されていないことから、有害事象のデータ集積が正確に行えない。
 - 例：同じ有害事象に対して、ある試験では「イレウス」、ある試験では「小腸閉塞」に分類される。
- 全ての有害事象に対して、共通の重症度分類を用いることから、評価する医師によって重症度Gradeが異なることがある。
 - 「イレウス」で胃管を入れただけでGrade3？症状は軽微なので、Grade2？
- 術中合併症や術後「晩期」合併症には非対応

Clavien-Dindo
分類

CTCAE ver4.0

JCOG

術後合併症規準

- ❑ 有害事象名毎にClavien-Dindo分類に準じた重症度分類(Grade I-V(7段階))
- ❑ CTCAEにはない有害事象名を補う形で、全ての術後合併症を網羅する有害事象名のリストを作成