



一般社団法人
日本臨床試験研究会

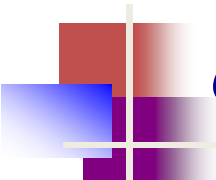
がん専門CRCのためのアドバンスドセミナー

CTCAEによる有害事象評価と RECISTによる腫瘍縮小効果判定 の基本と実際



国立がん研究センター
早期・探索臨床研究センター
先端医療科
中央病院・呼吸器内科
治験管理室長
山本 昇

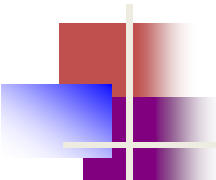
2013.08.31



Conflict of Interest disclosure

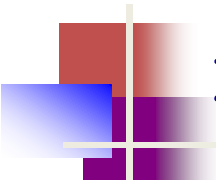
- **Manuscript fees**
 - **USACO Co.**

- **Research expenses**
 - **Chugai pharmaceutical Co., Ltd.**
 - **Eli Lilly Japan K. K.**
 - **Pfizer Japan Inc.**
 - **Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.**
 - **Takeda Bio Development Center Limited.**



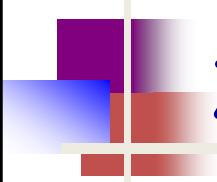
はじめに

- この依頼をいただいたのは今年の5月頃だったと思います
 - あまり得意な分野ではありません
 - 8月に入ってから、何を話せばよいか、考えました
 - 日本には、CTCAE, RECISTともに、その領域のauthorityがおられます
 - Authorityの真似をしても仕方ありません
 - 今日は、現場目線で考えてみました
 - 実際に
 - どうやっているか？
 - 何を注意しているのか？
- について、私見も交えて、お話しさせていただきたいと思います

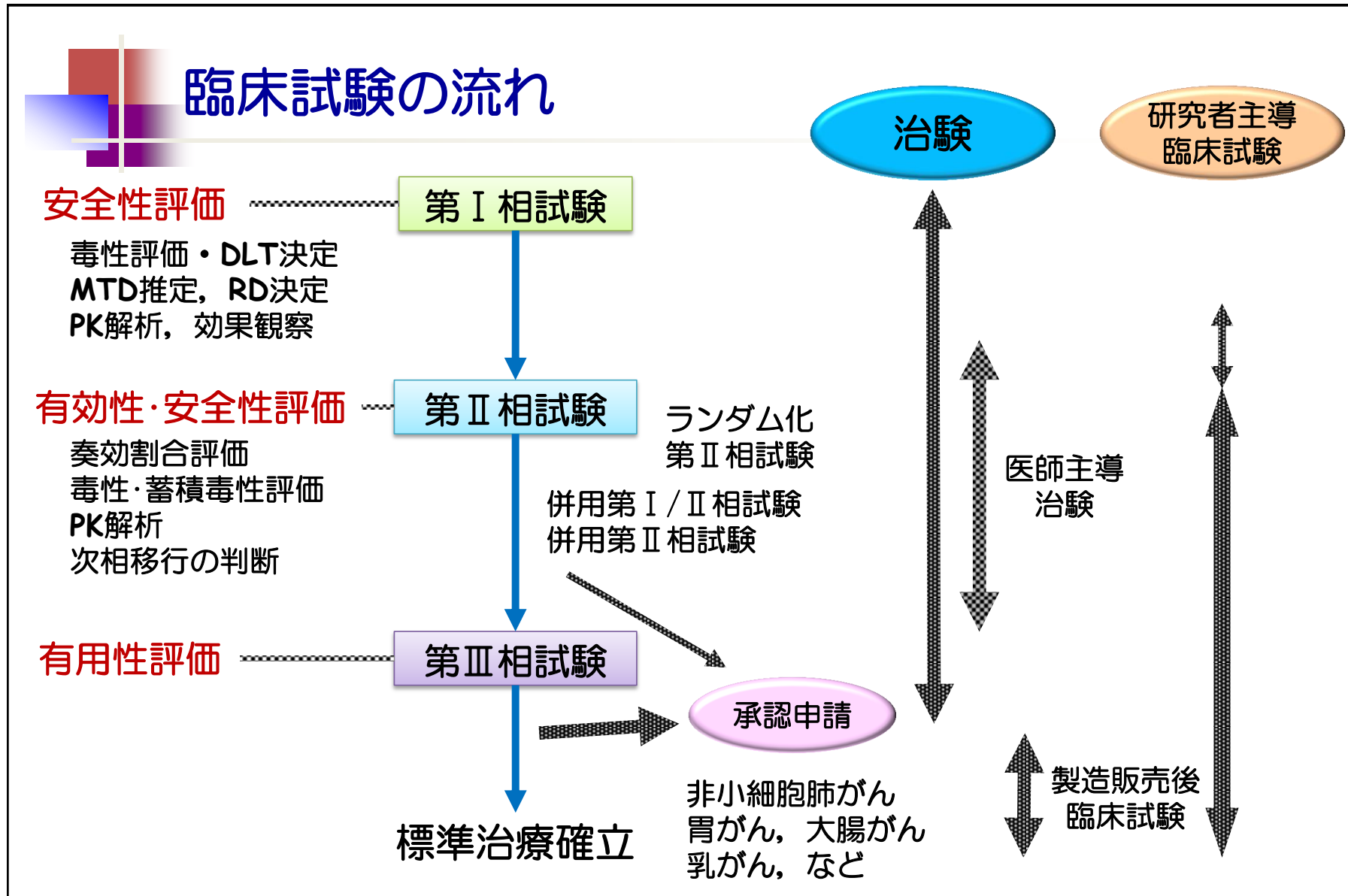


本日の内容

- がん臨床試験の流れと基本用語解説
- CTCAE
 - CTCAEとは？
 - 歴史
 - 意義
 - 構造
 - 基本的注意点
 - 現場で注意していること
- RECIST
 - RECISTとは？
 - 歴史
 - 構造
 - 基本的注意点
 - 現場で注意していること



がん臨床試験の流れと基本用語解説



有害事象と副作用

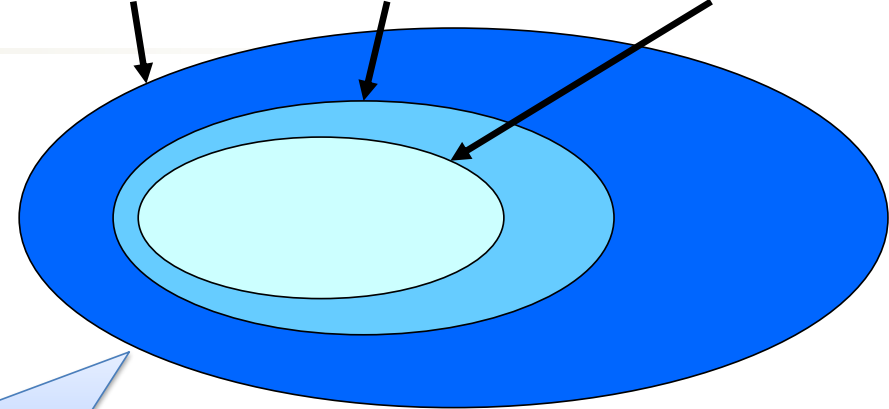
■ 有害事象 (adverse event : AE)

- 医薬品を投与された患者に生じた好ましくない医療上の全ての事象
- 臨床検査値の異常、症状、病気など
- 当該医薬品との因果関係は問わない

有害事象
(AE)

有害反応
(AR)

薬物有害反応
(ADR, 副作用)



CTCAEでは、ここを評価する

■ 有害反応 (adverse reaction : AR)

- 有害事象 (AE) のうち当該医薬品、放射線治療、手術療法などのすべての治療法との因果関係が否定できないもの

■ 薬物有害反応 (adverse drug reaction : ADR)

- 有害事象 (AE) のうち当該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」

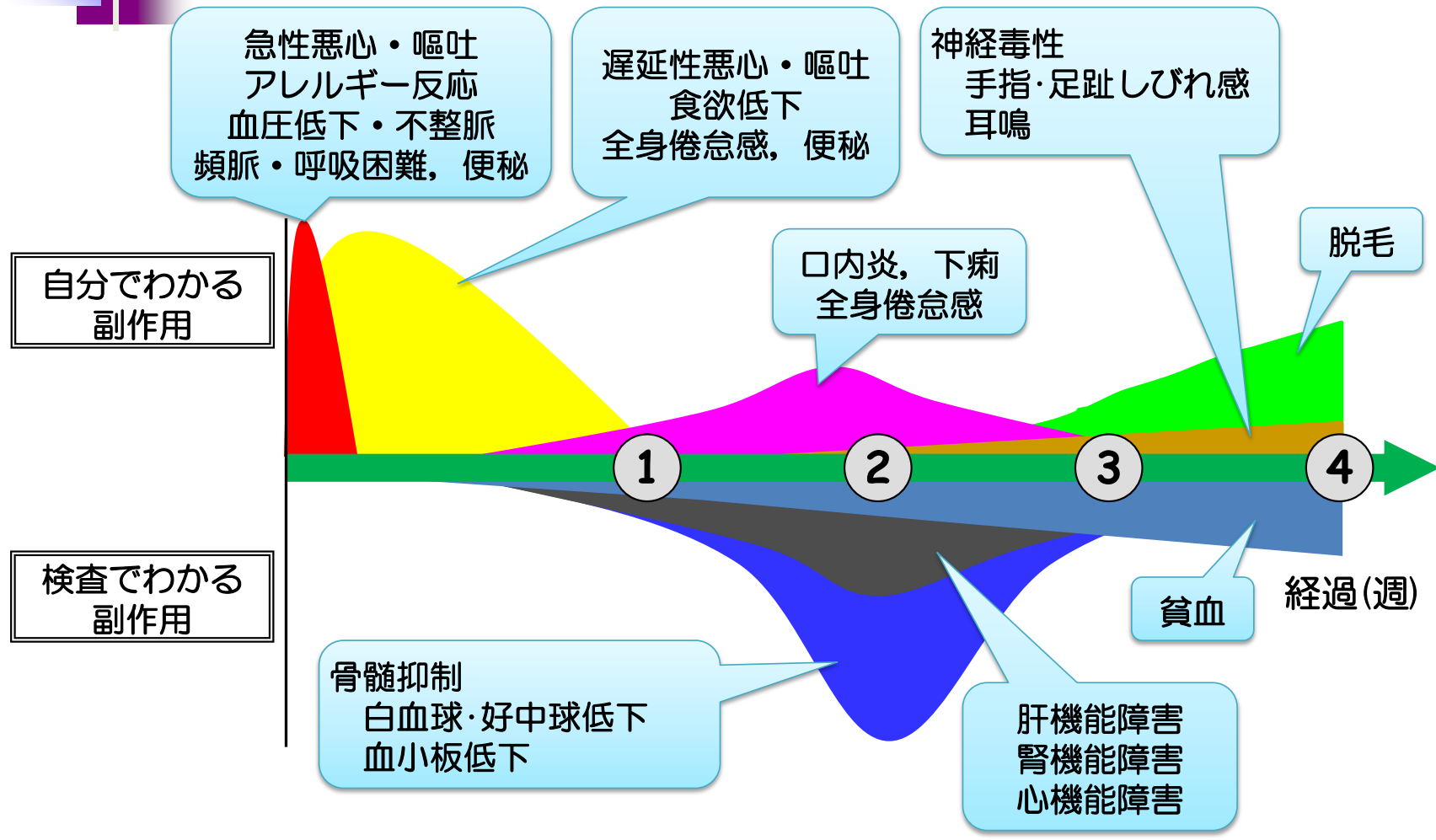


**Common Terminology Criteria for
Adverse Events
(有害事象共通用語規準)**

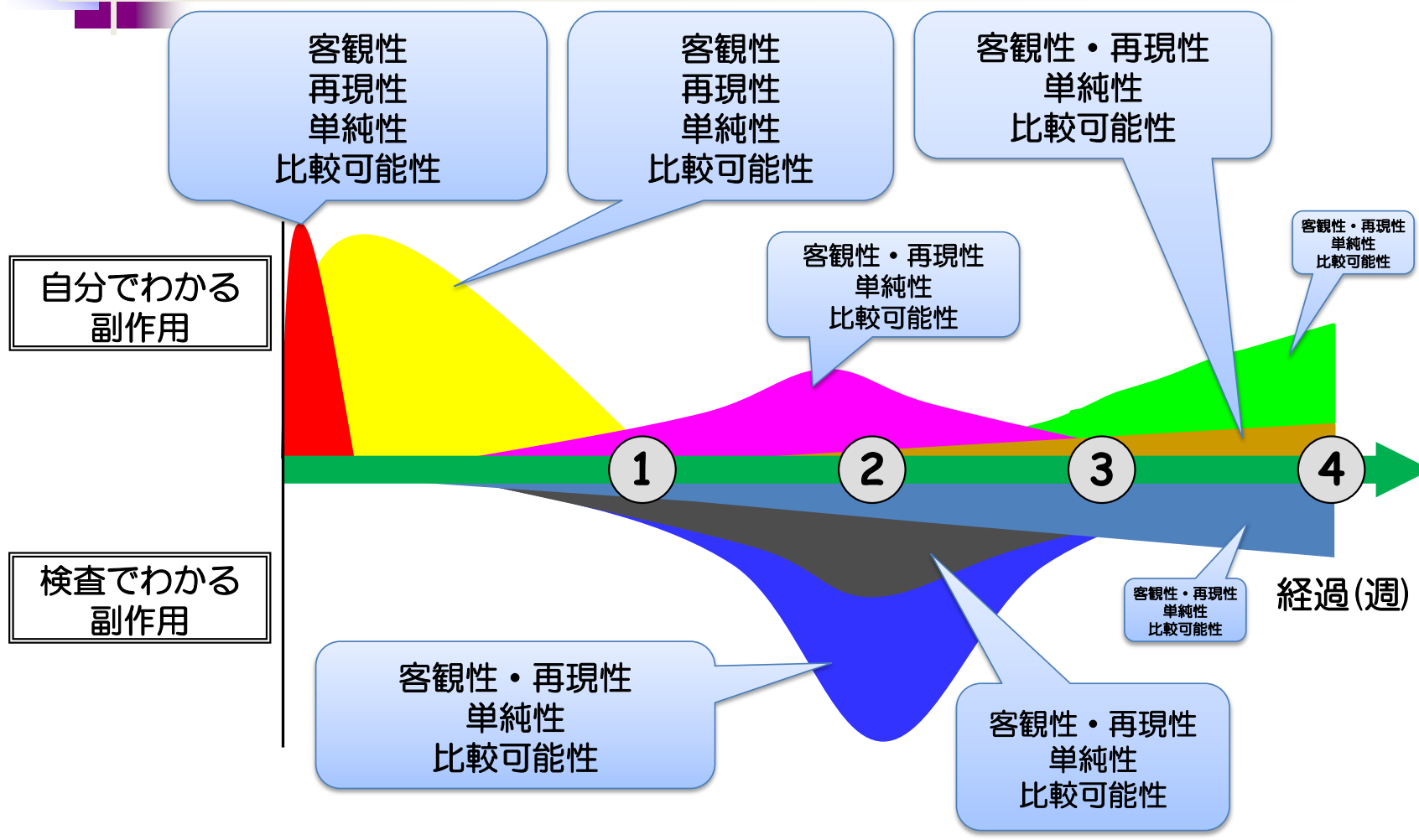


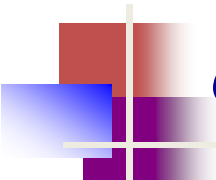
CTCAEとは

患者さんへの説明：抗がん剤治療の副作用発現時期 発現頻度/程度，時期については個人差があります



臨床試験における評価では……





CTCAEとは？

- がんの治療法・薬剤における有害事象を評価するための世界共通のものさし
 - すべてのがん領域での有害事象の記録・報告を標準化
- 各々の有害事象の用語と、重症度に関する定義を明記
- 臨床試験で用いる
- 実地医療（実地臨床）で用いる必要はない
 - 用いても構わないが……
 - 用い方次第（私見）



歴史

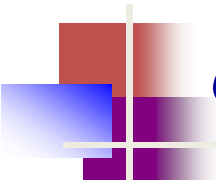
CTCAEの歴史（概要）

毒性規準から有害事象規準へ

- 1982 : NCI-CTC ver.1
 - Common **Toxicity** Criteria : 共通**毒性**規準
 - 旧JCOG副作用判定規準……NCI-CTC ver.1に準拠
- 1998.1 : ver.2.0
 - 1999.4 : JCOG版日本語訳（癌と化学療法）
 - 2001.9 : JCOG版日本語訳改訂第2版（JCOGホームページ）
- 2003.12 : CTCAE ver.3.0
 - Common **Terminology** Criteria for **AE** : **有害事象**共通用語規準
 - 2004.10 : 日本語版（CTCAE v3.0日本語訳, JCOGホームページ）
- 2009.5 : CTCAE ver.4.0（MedDRA用語に準拠）
 - 2009.12 : CTCAE v4.0-JCOG（JCOGホームページ）
- 2010.6 : CTCAE ver.4.03（MedDRA v12.0に対応, ver.4.0のまま）
 - 2010.9 : JCOG版（MedDRA/J v13.1に対応, JCOGホームページ）



標準化



CTCAE：標準化の意義

- 頻度の集計
 - どの程度の毒性が、どのくらいの頻度で出たのか？
 - 試験・薬剤間で、程度と頻度を比べることができる
- 症例の検討
 - 個々の症例で検討する際の言語の共通化
 - 毒性の定義
 - 何が重い？ 何が軽い？
 - 因果関係の考察
- 規制のための基準
 - 「報告義務のある有害事象」の定義
 - 重篤な有害事象
 - 情報共有における緊急性の目安
- 重要なこと
 - 正確性、客観性、単純性、再現性

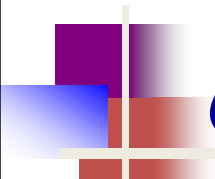
Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: Jun. 14, 2010)

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0 - JCOG)

[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v13.1) 対応 - 2010 年 9 月 11 日]



CTCAE

CTCAE v4.0日本語訳 (CTCAE v4.0-JCOG) を中心に説明させていただきます

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

CTCAE v4.0-JCOGの構造 (1)

MedDRA v12.0
Codeが表記
(n=790)

MedDRAの器官別大分類 (SOC) による分類
(v3.0/カテゴリーからの変更)
(n=26)

グレード (grade)

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	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; < 6.2-4.9 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中のヘモグロビン量の減少。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における日本語訳に
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	播種性血管内凝固	検査値異常はある	検査値異常および	生命を脅かす; 緊急	死亡	全身の凝血形成をきたす血	

日本語注釈

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
SOC: system organ class

CTCAE v4.0-JCOGの構造 (2)

MedDRA v12.0
Codeが表記
(n=790)

MedDRAの器官別大分類 (SOC) による分類
(v3.0/カテゴリーからの変更)
(n=26)

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 1 Definition 日本 【注釈】
------------------------------------	-----------------------	--------------------	---------------------------	---------	---------	---------	---------	---------	--

血液およびリンパ系障害		免疫系障害		精神障害	
心臓障害		感染症および寄生虫症		腎および尿路障害	
先天性、家族性および遺伝性障害		傷害、中毒および処置合併症		生殖系および乳房障害	
耳および迷路障害		臨床検査		呼吸器、胸郭および縦隔障害	
内分泌障害		代謝および栄養障害		皮膚および皮下組織障害	
眼障害		筋骨格系および結合組織障害		社会環境	
胃腸障害		良性、悪性および詳細不明の新生物		外科および内科処置	

CTCAE v4.0-JCOGの構造 (3)

MedDRA v12.0
Codeが表記
(n=790)

有害事象 (Adverse Event)
アルファベット順
(n=790)

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 < 10.0 g/dL; < LLN-6.2 mmol/L; < LLN-100 g/L	ヘモグロビン < 10.0 g/dL; < 6.2 mmol/L; < 100 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中のヘモグロビン量の減少。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における日本語訳に
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	検査値異常および	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	

日本語注釈

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology
SOC: system organ class

CTCAE v4.0-JCOGの構造 (4)

グレード (grade)

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 < 10.0 g/dL; < LLN-6.2 mmol/L;	ヘモグロビン < 10.0-8.0 g/dL; < 6.2-4.9 mmol/L;	ヘモグロビン < 8.0 g/dL; < 4.9 mmol/L; < 80 g/L;	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡	血液100 mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、聴聞、目覚め時の

Grade

内容

- 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
- 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*
- 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**

CTCAE v4.0-JCOGの構造 (5)

- Gradingは3つのタイプ (データタイプの違い)
 - 自他覚症状・・・臨床医・CRCが評価したgradeを集計
 - 臨床検査値
 - 絶対値
 - 施設基準値比

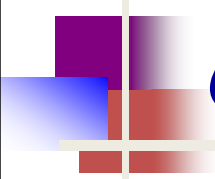
グレード (grade)

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】
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions									
10016256	一般・全身障害 および投与部位 の状態	Fatigue	疲労	休息により軽快 する疲労	休息によって軽 快しない疲労; 身 の回り以外の日 常生活動作の制 限	休息によって軽 快しない疲労; 身 の回りの日常生 活動作の制限	-	-	日常生活の遂行に十分な エネルギーが明らかに不 足し、全身的に弱くなった 状態
臨床検査 Investigations									
10049182	臨床検査	White blood cell decreased	白血球減少	<LLN-3,000 /mm ³ ; <LLN- 3.0 × 10e9 /L	<3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0- 2.0 × 10e9 /L	<2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0- 1.0 × 10e9 /L	<1,000 /mm ³ ; <1.0 × 10e9 /L	-	臨床検査で血中白血球が 減少

AEと因果関係（Attribution）

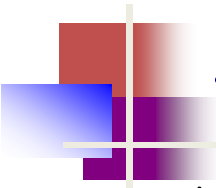
- AEと治療・手技との関連性を示す
 - CTCAE v4.0には記載されていない
 - 試験ごとに明記されている
- 発生したAEに対して、研究者（医師）が因果関係を評価
- 試験によっては、「否定できる」「否定できない」「不明」などもある

判定		英語表記	定義
因果関係あり	明確に	Definite	明らかにその治療による
	おそらく、十中八九は	Probable	その治療によるもののようだ
	ありうる	Possible	その治療によるかもしれない
因果関係なし	ありそうにない	Unlikely	その治療によらないもののようだ



CTCAE v4.0-JCOG

基本的注意点



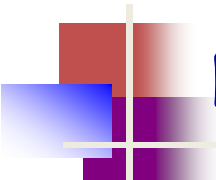
一般的注意 (1)

- すべての**AE**を網羅的に列挙、評価する必要はない
 - オーバークオリティは不要
 - 例：臨床検査値……基準値下限を下回っている場合……評価不要
 - 例：LDH (119～229 U/L) 100
 - 例：BUN (8～22 mg/dL) 5
 - 例：AST (13～33 U/L) 11, etc.
 - 例：定義の拡大解釈「好ましくない医療上の全ての事象」にも注意
 - 例：外出したら、暑くて、疲れた……
- どこまで記録・報告するかは、各試験のプロトコールに記載してある（はず）
 - 治験の場合：依頼者と協議しておくことが望ましい…（私見）
 - 意外と重要、あとで再集計させられることがある。



一般的注意（2）

- 試験によって評価する（**grading**する）**AE**が異なる場合がある
 - 治療開発の全体像や、試験の位置づけを理解する必要がある
- 例：第**III**相試験
 - 軽微な**AE**まで評価しない
- 例：新規抗がん剤の第**I**相試験（**first in human trial**）
 - 軽微な**AE**も評価
- いずれの場合も、プロトコールに明記する（してあるはず）



Nearest Matchの原則

- 観察されたAEが複数の**grade**の定義に該当する場合には、総合的に判断してもっとも近い**grade**に分類する
 - 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
- 例：患者さんに輸液を行った
 - 食欲不振 **grade 3** ?
 - 脱水 **grade 2** ?
 - 総合的に判断する

ベースライン (Baseline) の取り扱い

- いくつかのAEでは、ベースライン (baseline) からどの程度、変化したかで **grade** が定義されている
 - 体重増加、体重減少、下痢、EF、ヘモグロビン増加、など

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									
10047896	臨床検査	Weight gain	体重増加	ベースラインより 5-＜10%増加	ベースラインより 10-＜20%増加	ベースラインより ≥20%増加	-	-	体重の増加。小児では ベースライン成長曲線より 大きい
10047900	臨床検査	Weight loss	体重減少	ベースラインより 5-＜10%減少; 治 療を要さない	ベースラインより 10-＜20%減少; 栄養補給を要す る	ベースラインより ≥20%減少; 経管 栄養またはTPN を要する	-	-	体重の減少。小児では ベースライン成長曲線より 小さい 【JCOGにおける運用】 「日本語訳に関する注」参 照
10049182	臨床検査	White blood cell decreased	白血球減少	＜1,300 /mm ³ ; <LLN- 3.0 × 10e9 /L	＜3,000-2,000 /mm ³ ; <3.0- 2.0 × 10e9 /L	＜2,000-1,000 /mm ³ ; <2.0- 1.0 × 10e9 /L	＜1,000 /mm ³ ; ＜1.0 × 10e9 /L	-	臨床検査で血中白血球が 減少

- 治療前 **baseline** の状態で、**grade** を調整しない
 - 治療前 **grade 1** でも、治療後 **grade 2** は「**grade 2**」
- **Baseline** 時のデータを記録しておくことが望ましい (これが大変)

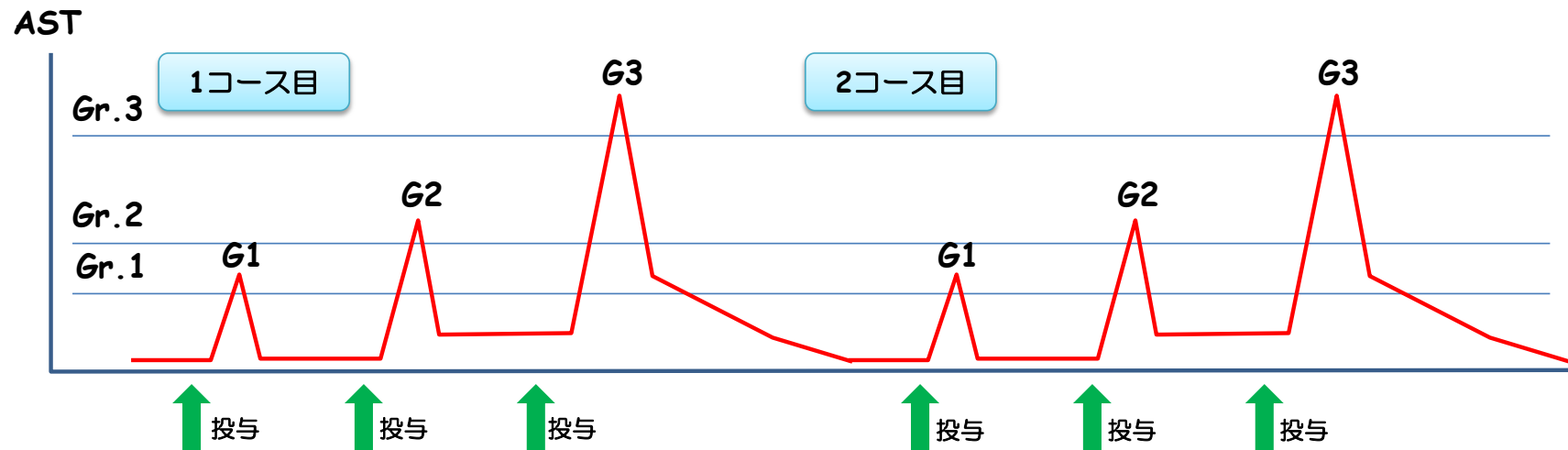
CTCAEに定義されていないAEは？

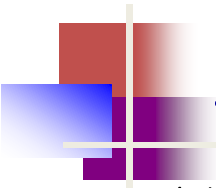
- なるべく近い定義のものをさがす（これが重要）
- ない場合
 - 各器官別大分類（**SOC**）の一番下に「その他（具体的に記載）」があり、**grade 1-5**の定義に当てはめて評価する

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】
心臓障害 Cardiac disorders									
10007541	心臓障害	Cardiac disorders - Other, specify	心臓障害、その他（具体的に記載）	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	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	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	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	

評価間隔 (interval)

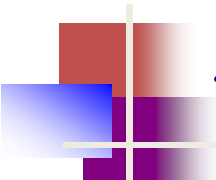
- AEの持続期間、急性・遅延性の区別に関する特定の規準はない
- プロトコルに規定されている「評価期間」に応じて評価する
- 評価期間内で観察された最悪**grade** のみレポートする
 - 「コース内変動」の評価は、意図されていない
- 例外(?) : 抗がん剤Aの毎週投与における肝機能(AST)推移
 - 普通に評価すれば、**grade 3**のAST上昇 ということになるが……
 - 「プロトコルで明記」もしくは「試験内で調整」するしかない





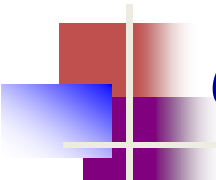
エピソード

- 例：嘔吐（vomiting）
 - **Grade 2**の嘔吐
 - 24時間に3-5エピソードの嘔吐（5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする）
- 「1エピソード」
 - 1回嘔吐したことを指すのではなく、嘔吐症状の一連の経過を指す
 - 短時間に連続して2-3回の嘔吐があった場合、「1エピソード」としてカウントする



その他

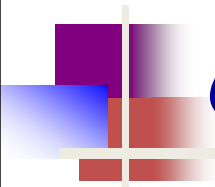
- 以下の**AE**はレポート/**grading**する必要はない
 - 治療器具の故障
 - **AE**なしの場合 (**grade 0**)
 - 疾患の増悪に起因する**AE**



Gradingの責任

- **AEのgradingにおける責任**
 - 当該試験の研究者（医師）

- **最終的な責任**
 - 研究代表者
 - 主任研究者
 - 責任医師



CTCAE v4.0-JCOG

私が現場で注意していること



私が現場で注意していること（1）

- 看護師さんとのコミュニケーション
 - 入院患者さんの場合、看護師さんが一番、患者さんを看ています
- 治験では、看護記録も原資料、ちょっとした記載もあつという間に**AE**候補に
 - 頭が痛い…頭痛？/**AE** 気分？ 冗談？
- 記録は**OK**、ただし……所見・状況を記録してもらう
 - **Grade 3**の下痢……はダメ！
 - ○～○時に下痢**10**回
- **AE**となる記録をしてもらったとき…ここまでは**OK**
 - 軽快・改善した日を記録してもらう…持続期間を要求される試験で



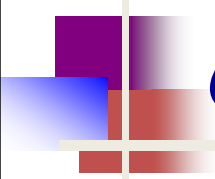
私が現場で注意していること（2）

- 医師間での役割分担
- 当院では、一人の患者を複数の医師で診療する場合あり（多い）
 - 複数の医師で、**AE**評価が異なる場合あり
 - そもそもあってはならないことであるが、これが現実
 - 疲労、食欲不振、頭痛……などの自他覚症状
 - 集計時に混乱
- **AE**評価・記録する担当医師を選定し、先発・完投してもらう
 - 一応、代行（リリーフ）も決めておく



私が現場で注意していること (3)

- 医師間・CRC間でのdiscussion
 - 自他覚症状では、**grading**を迷う場合あり
 - 因果関係の判断も迷う場合あり
 - ここで「因果関係あり」としたら、試験が止まってしまう……？
 - 医師・CRC・看護師など医療スタッフ間での**discussion**を重視
 - 最終的な責任は研究担当医（研究責任者）
- 治験の場合
 - 依頼者側との事前打ち合わせ
 - **AE**の取り上げ方、記録方法など
 - 依頼者、試験（相）によって異なる場合あり



CTCAE v4.0-JCOG

注意しているAE例
(実際にはたくさんありますが)

注意しているAE：発熱性好中球減少

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									
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°C (101°F) を超える、または1時間を超えて持続する38°C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°C (101°F) を超える、または1時間を超えて持続する38°C以上 (100.4°F) の発熱

- 発熱性好中球減少（出たらいきなり**grade 3**）
 - **ANC < 1,000/mm³で、かつ、1回でも38.3°C (101°F) を超える、または1時間を超えて持続する38°C以上 (100.4°F) の発熱**
- 感染巣が同定されたら（培養、胸部XPで肺炎、など）
 - 感染の**grading**
 - 好中球減少の**grading**（あれば）



注意しているAE：好中球数

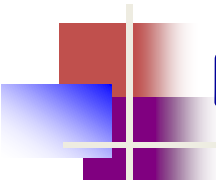
- 好中球数：ANC (Absolute Neutrophil Count)
 - 好中球分画のうち、成熟好中球がANC
 - 骨髓芽球
 - 前骨髓球
 - 骨髓球
 - 後骨髓球
 - 杆状核球
 - 分葉核球
 - 幼若好中球：通常は末梢血にあらわれない
骨転移やG-CSF投与時にみられる
 - 成熟好中球 = ANC
- 参考
 - 顆粒球数：AGC (Absolute Granulocyte Count)
 - AGC (顆粒球) = 好中球 (成熟好中球) + 好酸球 + 好塩基球
 - CTCAE v4.0にはgradingは存在しない



Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECISTガイドライン)



RECISTとは

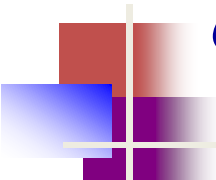


RECISTとは？

- 成人および小児の固形がんの臨床試験において使用する、標準的測定方法とサイズ変化の客観的評価に関するガイドライン
 - 脳腫瘍……個別の判断規準（JCO 8: 1277, 1990）
 - リンパ腫……個別のガイドライン（JCO 10: 579, 2007）
- 規準ではなく、ガイドライン
- 主な目的
 - 第II相試験
 - 主たるエンドポイントとしての腫瘍縮小効果
 - 新治療開発・研究継続の根拠を提供
 - 第III相試験
 - 副次的指標、サロゲート・エンドポイントとして使用
 - 一般日常診療
 - 本ガイドラインの主旨ではない
 - 臨床的な改善（症状改善）は、考慮されていない
 - 施行中の治療継続の決定（に利用しても構わない）



歴史



CTCAEの歴史（概要） WHOからRECISTへ

- **1979 : WHO response criteria**
 - WHOハンドブックに公表
 - 1981 : *Cancer*誌上に公表
- **1990's : International Working Party・・・WHO criteriaの改訂版策定作業**
- **2000 : RECIST ver.1.0**
 - JNCI 92: 205, 2000
- **2001.10 : 日本語訳JCOG版**
 - 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-
- **2008 : RECIST ver.1.1 draft**
- **2009.01 : RECIST ver.1.1**
 - EUR J Cancer 45: 228, 2009
- **2010.06 : 日本語訳JCOG版**
 - 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



EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228–247

available at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

journal homepage: www.ejconline.com

 ELSEVIER



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

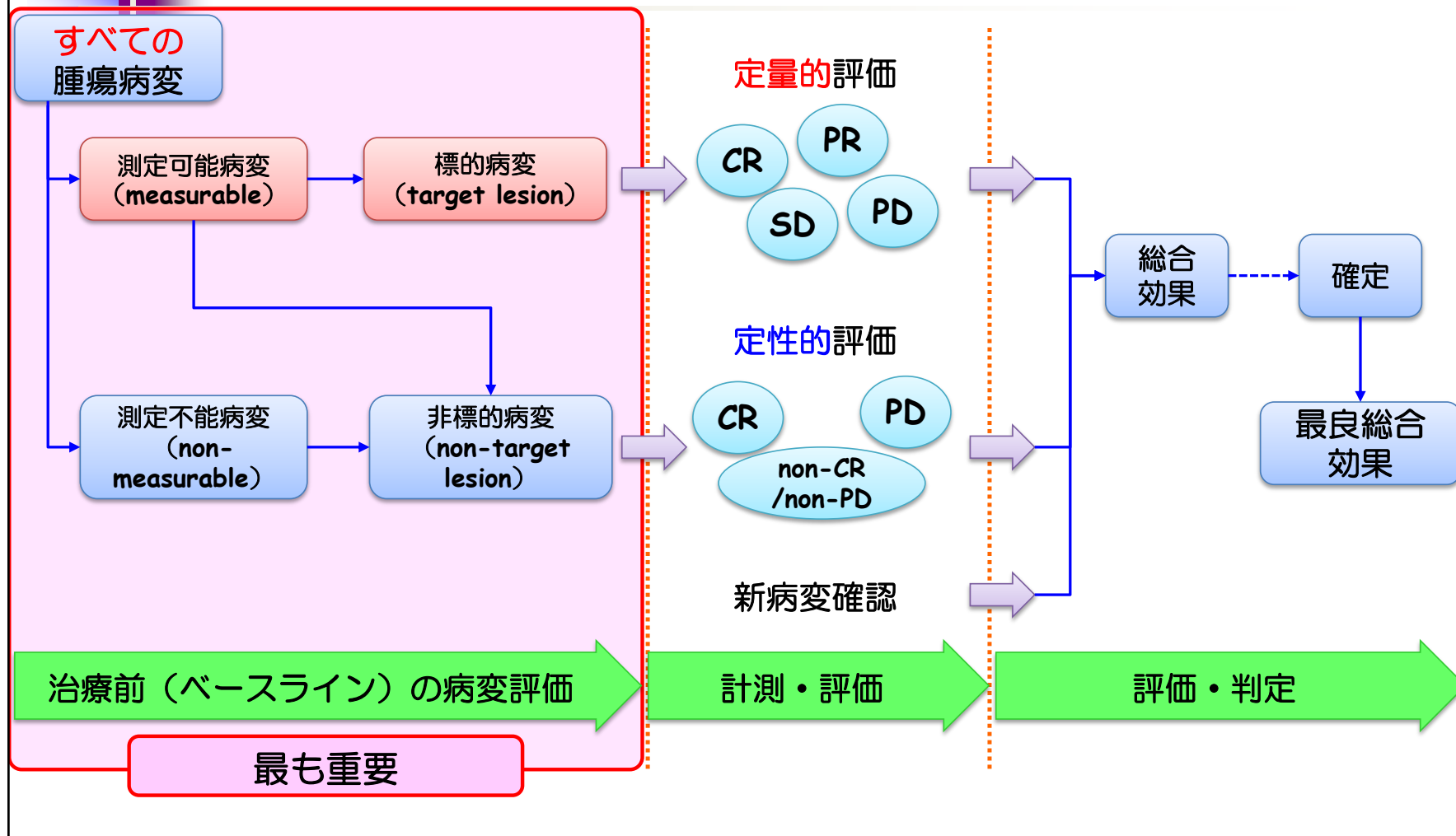
EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 45 (2009) 228–247

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

E.A. Eisenhauer^{a,*}, P. Therasse^b, J. Bogaerts^c, L.H. Schwartz^d, D. Sargent^e, R. Ford^f,
J. Dancey^g, S. Arbuck^h, S. Gwytherⁱ, M. Mooney^g, L. Rubinstein^g, L. Shankar^g, L. Dodd^g,
R. Kaplan^j, D. Lacombe^c, J. Verweij^k

^aNational Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group, 10 Stuart Street, Queen's University, Kingston, ON, Canada
^bGlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium
^cEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer, Data Centre, Brussels, Belgium
^dMemorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA
^eMayo Clinic, Rochester, MN, USA
^fRadPharm, Princeton, NJ, USA
^gDivision of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA
^hSchering-Plough, Kenilworth, NJ, USA
ⁱEast Surrey Hospital, Redhill, Surrey, UK
^jNational Cancer Research Network, Leeds, UK
^kErasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

RECISTの基本構造（&基本的注意点）



ベースラインの病変評価（1） 測定可能病変、測定不能病変

治療になるべく近い時期に実施
治療開始4週間以内

- **測定可能病変**（measurable lesion）
 - **腫瘍病変**・・・**1方向計測、最大径**（長径）
 - **CT：10mm以上**（スライス厚 5mm以下）
 - 臨床的評価（caliper）：10mm以上
 - 胸部XP：20mm以上（肺野）
 - **リンパ節**
 - **CT：短径15mm以上**（スライス厚 5mm以下）
- **測定不能病変**（non-measurable lesion）
 - **腫瘍病変**
 - 長径10mm未満
 - **リンパ節**
 - **10mm ≤ 短径 < 15mm**
 - **正常リンパ節（とみなす） < 10mm**
 - **測定不能病変**
 - 軟膜髄膜転移、腹水、胸水、心嚢水、炎症性乳がん、皮膚・肺のリンパ管症、視触診では認識できるが再現性のある画像検査法では測定可能ではない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

ベースラインの病変評価（2） 標的病変、非標的病変

- **標的病変**（target lesion）
 - 測定可能病変（measurable lesion）から選ぶ
 - **各臓器最大2個**
 - 肺は左右で1臓器、卵巣・腎臓は左右別々
 - 大きな病変から選ぶ（原則）
 - 再現性の低い場合は、次に大きな病変を選ぶ
 - **合計5個**まで
 - 選んだ病変の径和を「ベースライン径和」とする
 - 「腫瘍病変の最大径（長径）和」 + 「リンパ節の短径和」
- **非標的病変**（non-target lesion）
 - 標的病変以外の、リンパ節病変を含むすべての病変
 - ベースライン評価時に記録しておく（“すべて”は大変……忘れやすい）

非標的病変を
忘れないように

ベースラインの病変評価（3） 注意すべき病変など

実際には使えない
検査・病変も多い

- 骨転移
 - 骨シンチ, PET, XP...測定不可、存在/消失の確認は可能
- 嚢胞性病変
 - 単純嚢胞は、腫瘍とはみなさず...対象外
 - 嚢胞性転移（嚢胞部分も腫瘍）...測定可能病変としてもよい
 - 非嚢胞性病変があれば、そちらを選択することが望ましい
- 局所療法治療歴のある病変（例：放射線照射のある病巣）
 - 増悪していれば測定可能（プロトコールに記載しておく）
- 超音波検査
 - 計測不可、新病変出現時の補助診断（CTやMRIと併せて）
- 内視鏡・腹腔鏡、および細胞診・組織診
 - 病理学的完全奏効（CR）確認、再発確認などに使用
- 腫瘍マーカー
 - 完全奏効（CR）の際には、基準値上限を下回る必要あり

病変の評価：target & non-target lesion

標的病変 (target lesion)

- 完全奏効 (Complete Response : **CR**)
 - すべての標的病変の消失
 - 標的病変のリンパ節は、短径10mm未満に縮小
- 部分奏効 (Partial Response : **PR**)
 - 標的病変の径和が**30%以上減少**
- 進行 (Progressive Disease : **PD**)
 - 経過中の最小径和が**20%以上増加**
 - かつ、**径和が絶対値でも5 mm以上増加**
- 安定 (Stable Disease : **SD**)
 - **PR** に相当する縮小がなく、**PD** に相当する増大がない

非標的病変 (non-target lesion)

- 完全奏効 (Complete Response : **CR**)
 - すべての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下
 - リンパ節は病的腫大とみなされないサイズ (短径10mm未満)
- 非CR/非PD (**Non-CR/Non-PD**)
 - 1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える
- 進行 (Progressive Disease : **PD**)
 - 既存の非標的病変の**明らかな増悪**

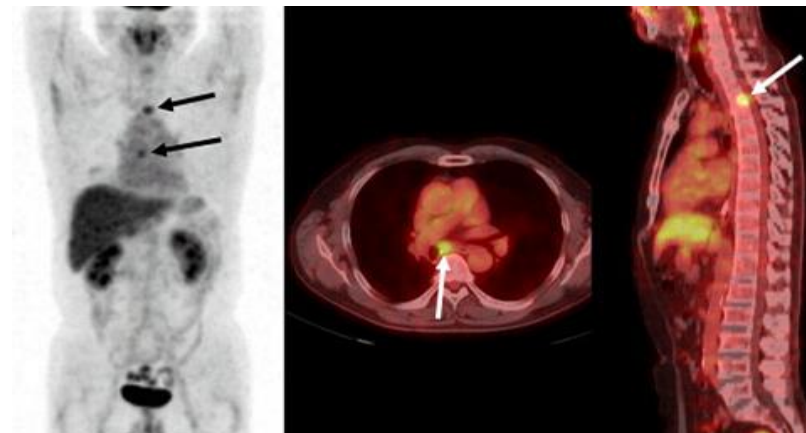
- 標的病変がPR/SDの場合、全体の腫瘍量増加として治療を中止すべき程度の**明らかな増悪**
- 1つ以上の非標的病変が若干増大しても「**明らかな増悪**」とは判定しない

病変の評価：new lesion

- 明らかな（unequivocal）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、治療を継続しつつ、再評価へ
 - 反復検査で新病変と判断された場合、増悪が確定した時の検査日を増悪判定日（JCOGでは）

■ FDG-PET

- ベースライン陰性 →陽性：PD
- ベースライン非施行 →陽性
 - CTで確認できればPD
 - 疑わしきはCTで再評価
 - CTで否定されればPDではない



※：プロトコールに定義を明記へ

総合効果（標的病変を有する場合）

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
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE



総合効果（参考：非標的病変のみを有する場合）

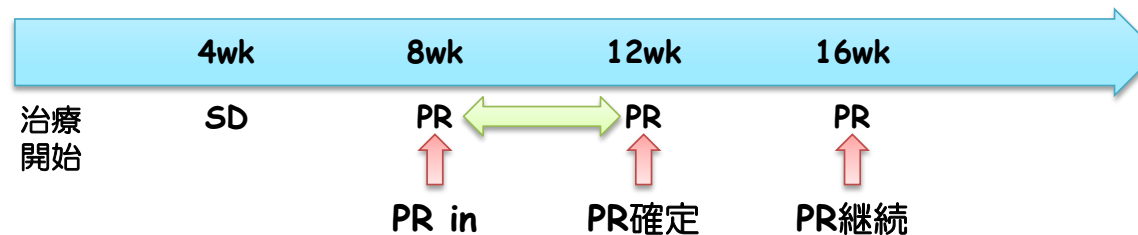
非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価なしがある	なし	NE
明らかな増悪	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

CR：完全奏効，PD：進行，NE：評価不能

確定：confirmation

■ CR, PR

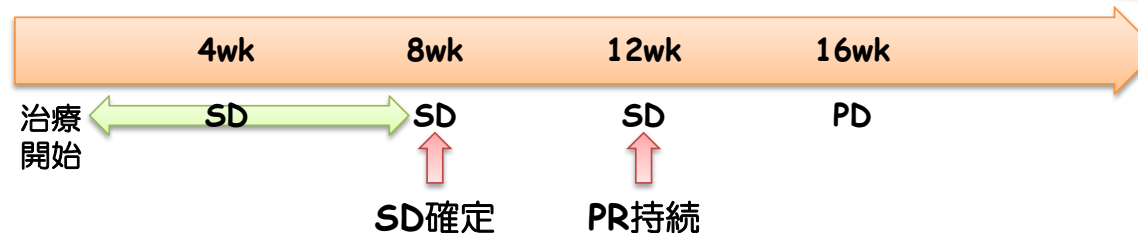
- 1ポイントの判定だけではダメ、もう1ポイントの評価が必要
- プロトコルで定められた次の評価時点…通常は4週後
- 各々の規準が満たされた時点で確定（例：PR確定など）



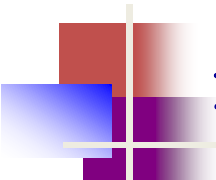
縮小効果がエンドポイント、非ランダム化試験では必要

■ SD

- 試験登録後、1回以上のSD規準確認が必要
- 通常、6～8週後（プロトコルで定義される）



SDの確定は常に必要



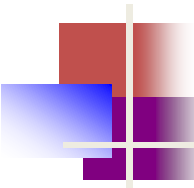
最良総合効果：best overall response

- 治療開始から治療終了までの間の**最良**の客観的腫瘍縮小効果
- 確定のための要件をすべて考慮に入れる
- 患者の全データが得られた時点で決定される

	1回目 4週後	2回目 8週後	3回目 12週後	最良総合効果
症例1	PR	CR	CR	CR
症例2	SD	PR	PR	PR
症例3	PR	PR	PD	PR
症例4	SD	SD	PD	SD
症例5	SD	PD	-	PD



私が現場で注意していること



私が現場で注意していること (1)

- 一般的に……
 - 病変評価および効果判定は面倒くさい
 - 計測する時間がない、あとで帳尻を合わせて計測すればよい？
- とにかく“**治療前**”にしっかりと**病変評価**を行う（当たり前）
 - チーム医療（複数医師で担当）の場合、事前の**discussion**を
- 効果判定時に**迅速に計測、記録**
 - よく、カルテに「PR in」とだけ記載して、実際の測定は、後回し……
 - 忙しいので、仕方がない！？
 - 外来診察時に、その場で計測、記録 → 患者説明
 - これを始めてから、**SDV**対応激減（治験の場合）
- **邪念を捨てて**、フラットに向き合う
 - 心情的に「PR in」「ギリギリPDセーフ」と計測してしまう??
 - でも、最終的には施設外校閲（**extramural review**）で却下される

私が現場で注意していること (2)

- 肺病変の場合、肺野条件／縦隔条件の両方を柔軟に利用
 - 肺野条件／縦隔条件の規定はない（ただし、同じ条件で）
 - 病変部位、サイズによって適宜判断
 - 肺病変が小さい場合、縦隔条件では計測できない場合あり
 - ただし、リンパ節は、縦隔条件で計測（条件切り替えの制限はない）

縦隔条件



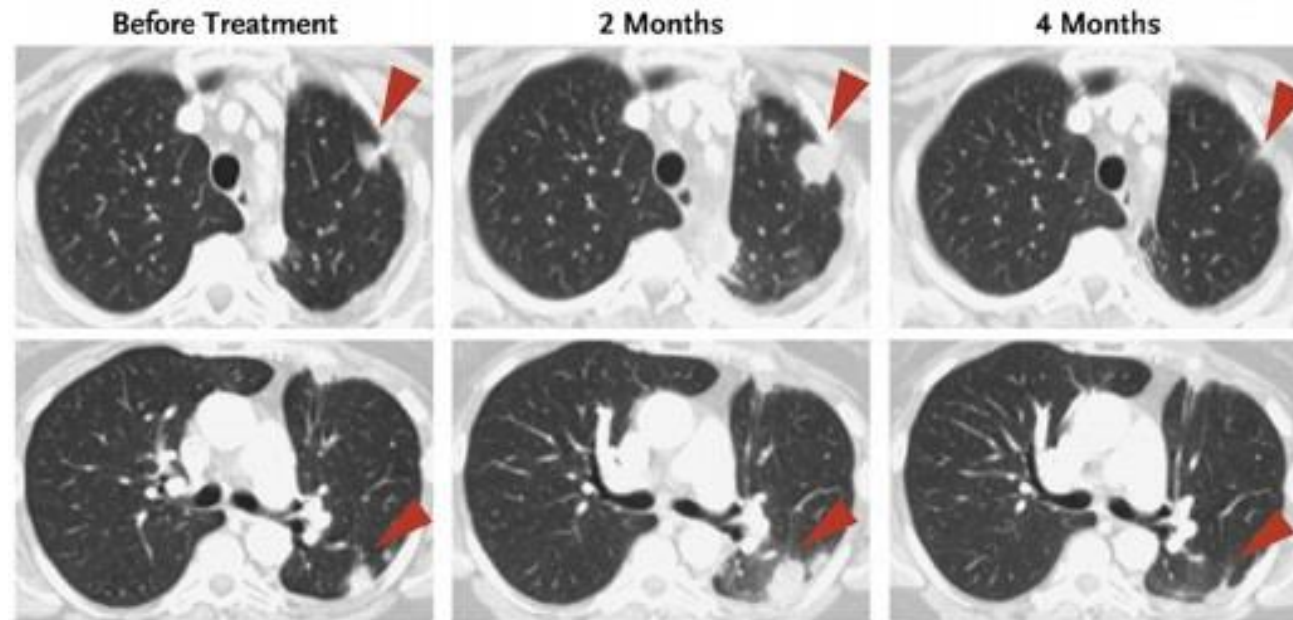
肺野条件



今後、検討すべき評価規準になるかも？（1）

Immune-Related Response Criteria

- 免疫系（T細胞）に作用する薬剤では、いったん増大した病変が、その後、縮小に転じる例が報告されている
- 例：非小細胞肺癌（NSCLC）に対する抗PD-1抗体の試験
 - 通常のRECISTだと、途中でPDになってしまう
 - しかし、実際には、その後、縮小が得られている



(NEJM 366: 2443, 2012)

今後、検討すべき評価規準になるかも？（2）

Immune-Related Response Criteria

(Clin Cancer Res 15: 7412, 2009)

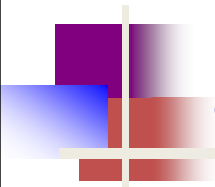
■ Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors:

Immune-Related Response Criteria

- WHO criteria（2方向測定）を改変
- 新病巣出現をある程度許容（PDとしない）
- RECIST1.1を組み合わせた**modified irRC**も提唱されている

役に立つか否か、
検討が必要

	WHO	irRC
New, measurable lesions (i.e., $\geq 5 \times 5$ mm)	Always represent PD	Incorporated into tumor burden
New, nonmeasurable lesions (i.e., $< 5 \times 5$ mm)	Always represent PD	Do not define progression (but preclude irCR)
Non-index lesions	Changes contribute to defining BOR of CR, PR, SD, and PD	Contribute to defining irCR (complete disappearance required)
CR	Disappearance of all lesions in two consecutive observations not less than 4 wk apart	Disappearance of all lesions in two consecutive observations not less than 4 wk apart



おわり

当院ではCRCを大募集中です
詳しくはホームページもしくは下記へ

問い合わせ先
山本 昇：nbryamam@ncc.go.jp