

11. 効果判定とエンドポイントの定義(RECISTv1.1 対応)

11.1. 効果判定

- ・ 固形がんの腫瘍縮小効果判定は原則として New response evaluation criteria in solid tumours (Revised RECIST guideline (version 1.1))に従って行う。悪性リンパ腫等、RECIST 以外に疾患特異的な国際規準がある場合には RECIST 以外の判定規準も可とするが、いずれの場合も、引用のみは不可であり、規準の内容を本章に網羅的に記述すること。以下、v1.0 からの主な変更点は青字太字下線で示した。

RECISTv1.1 の引用文献)

Eisenhauer E.A. et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* 45 (2009) 228-247

腫瘍縮小効果判定は Revised RECIST guideline(version 1.1)^{x)}に従った以下の手順により行う。

RECISTv1.0 原著論文には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、RECISTガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「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」べきものである。

すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うべきものではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。JCOG では、この治療継続の是非の判断に用いるべき、臨床的・総合的な判断による「原病の悪化」を「増悪(progression)」と呼び、効果判定による総合効果としての「PD(Progressive Disease:進行)」と区別する。

効果判定規準での「PD」には該当しなくても、担当医が「増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を無効中止するべきである。逆に、効果判定による総合効果が「PD」となったとしても、臨床的に「増悪」と判断されない場合は治療を中止する必要はない。ただし、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中には、「明らかな増悪(unequivocal progression)」とは「治療中止がふさわしい程度の腫瘍量の増加に相当する」との表現があることから、非標的病変の PD 判定には一部「個々の患者における治療継続の是非の判断」が含まれることになり、混乱を招く記載となっているが、この“unequivocal progression”は飽くまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

なお、JCOG における「無増悪生存期間(Progression-free survival:PFS)のイベントである「増悪」は、効果判定の PD ではなく臨床的判断に基づく「増悪」とする。

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影CT(5 mmスライス)、上腹部造影CT(5 mmスライス)、上部消化管内視鏡(以上が必須項目)、および病変の存在が疑われた場合の骨盤 CT(5 mm スライス)により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は CT の横断画像にて行い、3次元構築画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。

ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

3次元構築画像による矢状断や冠状断での計測を許容する場合は、許容する条件を具体的に明記する。

例)腫瘍径の計測は原則として CT や MRI の横断画像にて行うが、縦隔病変、脊椎・脊髄近傍の病変、骨盤内病変については、CT の 3次元構築もしくは MRI の矢状断、冠状断での計測を許容する。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
 - ① 5 mm 以下のスライス厚の CT または MRI (→MRI を許容する場合)にて最大径 10 mm 以上
 - ② 5 mm を超えるスライス厚の CT や MRI (→MRI を許容する場合)にて最大径がスライス厚の 2 倍以上
 - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変
- 2) 5 mm 以下のスライス厚の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変

(短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は測定不能病変であり、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変ではない。)

- 3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている
(縦隔や胸壁に接していない)
- 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の表在性病変(皮膚転移など)

上記 1)–③④を測定可能病変としない試験においては③④を削除する。

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- ・嚢胞性病変(上記④を除く)
- ・放射線治療等の局所治療の既往のある病変
局所治療の既往のある病変を測定可能と扱う時には、許容される条件を明確にすること。
- ・髄膜病変
- ・腹水、胸水、心膜液
- ・炎症性乳がん
- ・皮膚/肺リンパ管症
- ・画像による確認はできないが、触知可能な腹部腫瘤や腹部臓器腫大

適格規準から考えて「あり得ない病変」は削除しておくこと。

例:乳がんの試験以外での「炎症性乳がん」、骨転移があると不適格となる試験での「骨病変」

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

標的病変の選択条件に優先順位を設ける場合には、試験ごとに設定し、下記の例を参考に追記する。

例)

登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に(1)5つまで、1臓器あたり最大2個まで(2)を選択して標的病変(Target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれること(3)と、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement) (4)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

なお、上記の(1)～(4)の選択条件の優先順位は、(2)→(4)→(1)→(3)とする。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として部位(コード)、検査方法、検査日を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。同一臓器や同一部位に同様の病変を多数認める場合、1つの非標的病変として記録してよい(例:多発性骨盤リンパ節腫大、多発性肝転移)

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

コース毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記

録する。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

•CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果 CR となることもある。

【CR の判定に PET 陰性を用いる場合】

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

•PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の径和が、ベースラインの径和に比し 30% 以上小さくなった場合。

•PD: Progression: 進行

標的病変の径和が、それまでのもっとも小さい径和に比して 20% 以上大きくなり、かつ絶対値で 5 mm 以上増加した場合(再発を含む)。

•SD: Stable Disease: 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

•NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR, PR, PD, SD いずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。

※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。

※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

•CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(試験毎に規定)がすべて施設基準値上限以下となった場合。

【CR の判定に PET 陰性を用いる場合】

CT で非標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての非標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

•Non-CR/non-PD: 非 CR/非 PD

1 つ以上の非リンパ節非標的病変が消失しない、または 1 つ以上のリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 以上、または腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

•PD: Progression: 進行

非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

「明らかな増悪」とは、標的病変が存在する場合には、標的病変の効果がSDやPRであったとしても、それを凌駕するほどの著しい腫瘍量の増加をさす。標的病変の腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

標的病変が存在しない場合には、目安として、径の 20%の増大、2 方向積の 44%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR, Non-CR/non-PD, PD いずれとも判定できない場合。

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査とのスキャン方法や撮影モダリティの違いによる画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。

ベースラインで存在した病変がいったん消失した後に再出現した場合、総合効果がCRとなった後の再出現であれば「PD」であるが、他の病変が残存している状態であれば、再出現のみで「新病変」や「PD」とするのではなく、標的病変であった場合には腫瘍径を径和に加算する。非標的病変であった場合は「PD」の定義における「明らかな増悪」に該当しない限り「Non-CR/non-PD」とする。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする²⁾。

ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性(減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 集積を認める)の病変が出現した場合は新病変の出現とする³⁾。ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった腫瘍性病変が確認された場合に新病変出現とする⁴⁾。

- 1) ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコールに明記すること(例:脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する)。
- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、再検した画像検査で新病変とした場合に、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、JCOG 標準での PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。
- 3) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていた場合にこの記述を用いる。
- 4) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていなかった場合に、3) とともにこの記述を用いる。

11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.1.9.a に従ってコース毎に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

注) 総合効果判定の頻度は、「コース毎」、「2 コース毎」など、プロトコール毎に設定する。

表 11.1.9.a: 総合効果の判定規準(標的病変を有する場合)

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	<u>Non-CR/non-PD</u>	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	PD 以外 or NE	なし	PR
SD	PD 以外 or NE	なし	SD
NE	PD 以外	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b: 総合効果の判定規準(標的病変を有さない場合)

非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
<u>Non-CR/non-PD</u>	なし	<u>Non-CR/non-PD</u>
NE	なし	NE
<u>PD</u>	問わない	PD
問わない	あり	PD

11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要する場合)

- ・単アームの第 II 相試験、過去の奏効割合との比較も重要であるランダム化第 II 相試験の場合は、confirmationが必要なこの規定を用いることを標準とする。

総合効果(overall response)はCR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」とし、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果(Best Overall Response)を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NEの順に、より良好なものに区分する。

・**CR(Complete Response): 完全奏効**

4週(28日)以上の間隔で連続2回以上の総合効果CRが得られた場合。

2回目の総合効果CRが確認され最良総合効果CRが確定した日を「CR確定日」とする。

・**PR(Partial Response): 部分奏効**

4週(28日)以上の間隔で連続2回以上のPR以上の総合効果(CRまたはPR)が得られた場合。

2回目の総合効果PRが確認され最良総合効果PRが確定した日を「PR確定日」とする。

・**SD(Stable Disease): 安定**

最良総合効果のCRもPRも得られなかったが、治療開始後2コース終了時の*判定以降まで総合効果がPDではなく、かつ総合効果が1回以上SD以上である場合。

※コース間隔に応じて、6~8週となるように試験毎に規定する。

例:

1コース総合効果	2コース総合効果	3コース総合効果	最良総合効果
SD	SD	PD	SD
NE	SD	PD	SD
SD	NE	PD	PD
NE	NE	PD	PD
SD、PR、CRのいずれか、	PD	-	PD
PR、CRのいずれか、	NE	PD	PD

・**PD(Progressive Disease): 進行**

最良総合効果CR、PR、SDのいずれにも該当せずに、総合効果がPDとなった場合。

・**NE(Not Evaluable): 評価不能**

総合効果がすべてNEであった場合

11.1.11. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要さない場合)

- ・術前治療の試験のように、confirmationを待たずに手術などの他の治療法を行う方が適切と考えられる場

合や、過去の奏効割合との比較が重要でなく群間での比較可能性が保たれていればよい第 III 相試験の場合、最良総合効果の CR、PR の判定に必ずしも confirmation を必要としない。その場合はこの規定を用いてよい。

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じて良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果の SD の判定には、治療開始時から 2 コース終了時の※判定まで総合効果が SD であることを必要とする(1 コース SD、2 コース PD は最良総合効果 PD)

第 1 コース後の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とし、第 1 コース後の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は評価不能 NE とする。

※コース間隔に応じて、6~8 週となるように試験毎に規定する。

注 1)

RECISTv1.1 原著論文によれば、Best overall response の「SD」判定は、治療開始後最低 6~8 週の間隔を置いて overall response が SD と判定されなくてはならないとされているため、1 コースが 3 週ないし 4 週の治療レジメンでは上記の規定になる。1 コース 3 週以上で 2 コース毎に効果判定を行うプロトコールでは治療開始後初回の効果判定で SD であれば SD としてよいためこの記述は不要となる。

注 2)

旧 WHO 効果判定規準では、最良総合効果の CR や PR の判定には、4 週以上の効果持続期間(duration of response)による確定(confirmation)がいずれの場合も必須であったが、新規準である RECIST criteria では、単アームの第 II 相試験では従来通り確定が必要としながらも、特に phase III や確定以前に手術を行う術前補助化学療法の phase II では確定なしで最良総合効果を判定してよいこととなった。試験の位置づけに従って、いずれか適切な方の定義を用いること。