

「CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」 解説と指針 v1.0

Instructions and Guidelines for Japanese CTCAE v3.0 by JCOG and JSCO

作成: JCOG データセンター

JCOG データセンター案作成	2004 年 5 月 13 日
JCOG 運営委員会承認日	2004 年 7 月 1 日
JCOG データセンター修正案作成	2004 年 10 月 1 日
日本癌治療学会 癌治療効果判定基準作成委員会承認日	2004 年 10 月 27 日

【本「解説と指針」は比較的頻回の改訂が予想されており、その都度最新版を JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp>) にて公表する予定である。改訂版については、随時、JCOG ホームページにてご確認いただきたい】

0. はじめに

0.1. 本「解説と指針」の位置づけ

本「解説と指針」(以下、本指針)は、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 日本語訳 JCOG 版が正しく使用されることを目的としたものであり、NCI(National Cancer Institute)からオリジナル CTCAE v3.0 と併せて公表された CTCAE v3.0 Online Instructions and Guidelines (以下、オリジナル指針)の簡易版である。

オリジナル指針は 100 ページを超える膨大なものであるため今回全訳は行わず、必要最小限の情報を抜粋して作成した。内容はオリジナル指針の日本語訳を基本とするが、大幅に抜粋・要約を行ったため、本指針はオリジナル指針の翻訳そのものではないことをお断りしておく。オリジナル指針では、後半にカテゴリーや有害事象ごとの解説が含まれているが本指針では割愛した。今後の改訂の際に含める予定である。

本指針を通して CTCAE v3.0 への理解が深まり、がん臨床試験における有害事象が適切に記録/報告され、ひいては安全性評価の質が高まることを我々は期待している。

0.2. CTCAE v3.0 とは

CTCAE v3.0 は、がんの新しい治療法や治療モダリティ、補助療法の評価を容易にし、すべてのがん領域や治療モダリティ間での有害事象の記録や報告を標準化するために開発された。有害事象の発生に関する責任、過失の有無、因果関係の評価を目的とするものではない。また、実地臨床が適切かどうかの監視、異なった有害事象の重症度を比較する事なども目的としない。CTCAE v3.0 は、それぞれの有害事象の用語とその重症度(以下、Grade)に関する定義を示したものである。有害事象は症状として現れることもあれば、検査や画像診断のみでわかることもある。重要なことは、人体にとって有害となる治療の影響をもらさず捉えることである。

0.3. 「記録/報告」(report)

オリジナル指針では、有害事象のカルテへの記録や CRF(Case Report Form) への記載、研究組織内および規制当局への有害事象報告をすべて含む意味で“report”が用いられている。そのため本指針では“report”を「記録/報告」と表現した。

目次

0. はじめに	1
0.1. 本「解説と指針」の位置づけ	1
0.2. CTCAE v3.0とは	1
0.3. 「記録/報告」(report)	1
1. CTCAE の構成	4
1.1. カテゴリー <i>CATEGORY</i>	4
1.1.1. 検索上の注意 <i>Navigation Note</i>	4
1.1.2. その他(具体的に記載) <i>Other (Specify)</i>	4
1.2. 有害事象 <i>Adverse Events</i>	4
1.2.1. 包括用語 <i>Supra-Ordinate Terms</i>	4
1.2.2. 選択項目 <i>Select AE</i>	5
1.2.3. 略名 <i>Short Name</i>	5
1.2.4. 注 <i>Remark</i>	5
1.2.5. 関連 AE <i>Also Consider</i>	5
1.3. グレード <i>Grade</i>	6
1.3.1. ダッシュ(-) <i>Em Dash</i>	6
1.3.2. セミコロン(;), スラッシュ(/)	6
1.3.3. Grade 規準の選択 <i>Alternate Grading Criteria</i>	7
1.4. 因果関係 <i>Attribution</i>	7
2. Grade の定義に用いられている用語の説明	9
2.1. 日常生活 <i>Activity of Daily Livings (ADLs)</i>	9
2.2. 入院と入院延長 <i>Hospitalization and Prolongation of Hospitalization</i>	9
2.3. エピソード	9
2.4. 「手術に関連する出血」	9
2.5. 治療・処置 <i>Intervention</i>	9
2.6. 要する vs. 必要である <i>Indicated vs. Required</i>	10

3.	CTCAEv3.0(日本語訳 JCOG/JSCO 版)の使用上の注意 <i>Using the CTCAE</i>	10
3.1.	一般的注意 <i>Introduction</i>	10
3.1.1.	“nearest match”の原則.....	10
3.2.	評価の間隔等に関する注意.....	11
3.2.1.	遅発性反応や慢性的な有害事象の記録/報告 <i>Reporting Late Effects and Chronicity</i>	11
3.2.2.	発生日と終了日 <i>Start and Stop Dates</i>	11
3.2.3.	有害事象の再発 <i>AE Recurrence</i>	11
3.3.	治療のモダリティに関する注意.....	12
3.3.1.	集学的治療 <i>Multimodality Therapies</i>	12
3.3.2.	治療・処置 <i>Intervention</i>	12
3.3.3.	小児に関する有害事象の記録/報告 <i>Reporting Pediatric AEs</i>	12
3.4.	Grading に関する注意.....	12
3.4.1.	Grading の責任 <i>Grade Assignment Responsibility</i>	12
3.4.2.	Grade5(死亡) <i>Death</i>	12
3.4.3.	疾患の増悪 <i>Disease Progression</i>	13
3.4.4.	ベースライン (治療前値、登録前値) <i>Baseline</i>	13
3.4.5.	CTCAE v3.0 に定義されていない有害事象 <i>AEs not listed in the CTCAE v3.0</i>	13
3.4.6.	有害事象間での Grade の比較 <i>Consistency</i>	13
3.4.7.	用量制限有害事象 <i>Dose-Limiting Adverse Event</i>	13
3.4.8.	有害事象の許容範囲 <i>Acceptable vs Unacceptable AEs</i>	14
3.4.9.	Grade しないもの <i>What not to Grade</i>	14
3.4.10.	Grading の際に用いる情報源 <i>Information Sources for Grading AEs</i>	14
4.	CTCv2.0 から CTCAE v3.0 への重要な変更点.....	15
4.1.	カテゴリーの追加.....	15
4.1.1.	「死亡 DEATH」.....	15
4.1.2.	「成長と発達 GROWTH AND DEVELOPMENT」.....	15
4.1.3.	「手術/術中損傷 SURGERY/INTRA-OPERATIVE INJURY」.....	15
4.1.4.	「血管 VASCULAR」.....	15
4.2.	削除された有害事象 <i>Deleted Components</i>	15
4.2.1.	モダリティに特化した有害事象 <i>Modality-Specific AE Descriptions</i>	15
4.2.2.	患者集団に特化した有害事象 <i>Population-Specific AE Descriptions</i>	16
4.2.3.	Grade が大きく変更された有害事象.....	17
5.	選択が難しい有害事象(JCOG/JSCO 指針).....	18
5.1.	膣炎.....	18

1. CTCAE の構成


CTCAE v3.0は「カテゴリー」、「有害事象」、「Grade」の3つの階層から構成されている。また、これら3つの階層とは別に「因果関係」が判断される。以下に、それぞれの階層の概念や用語の定義、具体例を示す。

1.1. カテゴリー-CATEGORY

有害事象は、病態生理(例:アレルギー/免疫など)や解剖(例:皮膚科/皮膚など)に基づきカテゴリーされている。以下、カテゴリーで使用されている用語の定義について説明する。

1.1.1. 検索上の注意 Navigation Note

徴候/症状は、オリジナルCTCAE v3.0に従いカテゴリーごと(アルファベット順*)に並んでいる。そのカテゴリーにありそうな有害事象を探して見つからない場合、どのカテゴリーを探せばよいかを示すのが「検索上の注意」である。




心臓全般 CARDIAC GENERAL		Grade				
有害事象	Short name	1	2	3	4	5
検索上の注意: 狭心症(Angina)は、 心臓虚血/梗塞[心臓全般 CARDIAC-Cardiac] に grading する。						

*五十音順のリストを JCOG ホームページ上(<http://www.jcog.jp>)に公開している。

1.1.2. その他(具体的に記載) Other (Specify)

各カテゴリーの最後には「その他(具体的に記載)」という選択肢が用意されており、これらはCTCAE v3.0では有害事象として定義されていない症状を Grading する場合に用いる。例えば、角質増生は、ある種の新薬で起こり得る皮膚変化であるが、これに該当する有害事象はCTCAE v3.0では定義されていない。このような場合、「皮膚科/皮膚 - その他(具体的に記載)」を用い、「皮膚科/皮膚 - その他(角質増生)」を有害事象の名称として用いる。



皮膚科皮膚 DERMATOLOGY/SKIN		Grade				
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5
皮膚科/皮膚-その他 (具体的に記載____) Dermatology/Skin-Other (Specify____)	皮膚科-その他 Dermatology -Other	軽症	中等症	重症	生命を脅かす; 活動不能/動作不能	死亡

「死亡 DEATH」を除く全カテゴリーに「その他(具体的に記載)」があるが、この項目を用いる前に、当てはまる有害事象がないかを確認すること。「その他(具体的に記載)」を安易に用いると、有害事象の集計が煩雑になったり頻度が不明確になったりする。

1.2. 有害事象 Adverse Events

有害事象とは、「治療や処置に際して見られるあらゆる好ましくない徴候、症状、疾患(臨床検査値の異常も含む)であり、治療や処置との因果関係は問わない」と定義される。

有害事象は必ずしも治療的介入によって引き起こされるものだけではないことに注意する。

以下、有害事象に関する用語の定義について説明する。

1.2.1. 包括用語 Supra-Ordinate Terms

包括用語は、疾患の機序、徴候、症状、診断名に基づいて有害事象をグループ化したものである。包括用語と組み合わせる選択項目がその後、「- 選択」として記載されている。包括用語と選択項目を組み合わせたものが有害事象名となる。包括用語自体は有害事象名で

はないため、包括用語を単独で Grading や記録/報告に用いることはできない。

例えば、「消化管瘻-選択」は包括用語であり、「選択」で示された「食道」という特定の部位を組み合わせた「消化管瘻-食道」となって初めて有害事象名として使用できる。

1.2.2. 選択項目 Select AE

「選択項目」は上位の包括用語と組み合わせて用いる用語である。Grade の規準は、同じ包括用語内では同一である。また、「包括用語」と「選択項目」が組み合わせられた有害事象が医薬規制用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) の項目とコードに対応している。

消化管 GASTROINTESTINAL		Grade					
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5	
消化管瘻--選択 Fistula GI-Select	消化管瘻--選択 Fistula GI-Select	「包括用語」	「選択項目」	消化管機能の変化(例: 別約、下痢または消化管からの水分喪失); < 24 時間の静脈内輸液を要する	症状があり、消化管機能に高度の変化(例: 摂食習慣の制約/下痢/消化管からの水分喪失); 24 時間の静脈内輸液/経管栄養 / TPN を要する	生命を脅かす	死亡
腹部の瘻孔-細分類不能 Abdomen NOS 肛門 Anus 胆管 Biliary tree 結腸/盲腸/虫垂 Colon/cecum/appendix 十二指腸 Duodenum 食道 Esophagus 胆嚢 Gallbladder 回腸 Ileum 空腸 Jejunum 口腔 Oral cavity 膵 Pancreas 咽頭 Pharynx 直腸 Rectum 唾液腺 Salivary gland 小腸瘻-細分類不能 Small bowel NOS 胃 Stomach							
注: 瘻孔は、2 つの体腔間または体腔と皮膚の間に形成された異常な交通と定義する。瘻孔の部位は、異常が発生したと思われる部位を選択する。例えば、食道癌の切除や放射線照射による気管-食道瘻は消化管瘻-食道 Fistula, GI-esophagus として grading する							

1.2.3. 略名 Short Name

簡略化した有害事象の名称を「Short Name」として設けた。症例報告書 (Case Report Form: CRF) 等では略名を用いてよい。

内分泌 ENDOCRINE		Grade				
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5
神経内分泌: プロラクチンホルモン分泌異常 Neuroendocrine: prolactin hormone secretion abnormality	プロラクチン Prolactin	症状がない	症状があるが日常生活に支障がない; 治療を要する。	日常生活に支障あり; 無月経; 乳汁漏出		死亡

1.2.4. 注 Remark

「注」は、有害事象をより明確にするための説明文である。

全身症状 CONSTITUTIONAL SYMPTOMS		Grade				
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5
不眠 Insomnia	不眠 Insomnia	時に睡眠障害があるが機能障害はない	睡眠障害による機能障害があるが、日常生活には支障がない	頻繁な睡眠障害により日常生活に支障あり	活動不能/動作不能	
注: 疼痛などの他の症状によって不眠が生じる場合は不眠に grading してはならない。不眠の原因となった事象に grading すること						

1.2.5. 関連 AE Also Consider

いくつかの有害事象では、その有害事象が見られた場合に、参照して grading すべき「関連 AE」が併記されている。これは、その有害事象に併発することが多い有害事象について注意を促すためのものである。該当する場合は選択して Grading の上、記録/報告する。

皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
皮下脂肪萎縮 Atrophy, subcutaneous fat	皮下脂肪萎縮 Atrophy, subcutaneous fat	萎縮あり	顕著な萎縮			
関連 AE: 硬縮/線維症(皮膚および皮下組織) [皮膚科 DERMATOLOGY-Induration]						

1.3. グレード Grade

Grade は有害事象の重症度に応じて、0～5 の 6 段階に分かれる。

Grade 0 は有害事象が全く観察されないか、または検査値が正常範囲であることを意味する。CTCAE v3.0 では表中に Grade 0 は含まれていないが、ベースラインの評価で有害事象がないことを表したい時などに Grade 0 を用いることができる。

Grade 5 は有害事象による死亡(有害事象との因果関係がある死亡)と定義される。一部の有害事象では Grade5 が該当しないので、その場合はダッシュ(-)が記載されている。

Grade の一般的規準は以下のとおりである。

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 軽度の有害事象

軽度; 治療を要さない; 症状がない画像所見異常/検査値異常

Grade 2 中等度の有害事象

最低限の治療/局所的治療/非侵襲的治療を要する

Grade 3 高度の有害事象

入院や侵襲的治療/IVR/輸血/治療的内視鏡/手術などを要する顕著な症状を有する

Grade 4 生命を脅かす、または活動不能/動作不能となる有害事象

急性で生命を脅かす代謝性/心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置(緊急 IVR/治療的内視鏡/手術など)を要する。

Grade 5 有害事象による死亡

1.3.1. ダッシュ(-) Em Dash

一部の有害事象では、ある Grade が該当しない場合があるので、その部分にはダッシュ(-)が記載されている。

皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
皮下脂肪萎縮 Atrophy, subcutaneous fat	皮下脂肪萎縮 Atrophy, subcutaneous fat	萎縮あり	顕著な萎縮			
関連 AE: 硬縮/線維症(皮膚および皮下組織) [皮膚科 DERMATOLOGY-Induration]						

1.3.2. セミコロン(;), スラッシュ(/)

Grade 定義の文章中のセミコロン(;)やスラッシュ(/)は、「または」を意味している。

例えば「胃炎(胆汁逆流性胃炎を含む)」の Grade2 は、以下のように定義されているが、

症状がある; 胃機能の変化(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); < 24 時間の静脈内輸液を要する

以下の意味である。

症状がある または 胃機能の変化(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分) または < 24 時間の静脈内輸液を要する

1.3.3. Grade 規準の選択 Alternate Grading Criteria

いくつかの有害事象では、解剖学的部位や測定法、対象集団などによって Grade の規準が異なる。以下に例を示す。

1) 解剖学的部位

解剖学的部位によって Grade の規準が異なる有害事象がある。

例えば、「粘膜炎/口内炎 (機能/症状) Mucositis/stomatitis(functional/symptomatic)」は、上気道/上部消化管か下部消化管かで Grade の規準が異なる。

消化管 GASTROINTESTINAL						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
粘膜炎/口内炎 (機能/症状)-選択 Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) ~ Select 肛門 Anus 食道 Esophagus 大腸 Large bowel 喉頭 Larynx 口腔 Oral cavity 咽頭 Pharynx 直腸 Rectum 小腸 Small bowel 胃 Stomach 気管 Trachea	粘膜炎(機能/症状)-選択 Mucositis (functional/symptomatic) ~ Select	上気道/上部消化管: わずかな症状で摂食に影響なし; わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない	上気道/上部消化管: 症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嘔下することはできる; 呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない	上気道/上部消化管: 症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない; 呼吸器症状があり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある	死亡
		下部消化管: わずかに不快感があるが治療を要さない	下部消化管: 症状があり、内科的治療を要するが、日常生活に支障なし	下部消化管: 便秘禁やその他の症状により日常生活に支障がある		

注: 粘膜炎/口内炎(機能/症状)は、放射線、薬剤、GVHD による上気道/上部消化管の粘膜炎に適用してもよい

2) 測定法

測定法によって Grade の規準が異なる有害事象がある。例えば、低カルシウム血症や高カルシウム血症は、カルシウム値が補正カルシウム値かイオン化カルシウム値かでカットオフ値が異なる。

代謝/臨床検査値 METABOLIC/LABORATORY						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
血清カルシウム値上昇 (高カルシウム血症) Calcium, serum-high (hypercalcemia)	高カルシウム血症 Hypercalcemia	> ULN - 11.3 mg/dL > ULN - 2.9 mmol/L イオン化カルシウム: > ULN - 1.5 mmol/L	> 11.3 - 12.5 mg/dL > 2.9 - 3.1 mmol/L イオン化カルシウム: > 1.5 - 1.6 mmol/L	> 12.5 - 13.3 mg/dL > 3.1 - 3.4 mmol/L イオン化カルシウム: > 1.6 - 1.8 mmol/L	> 13.3 mg/dL > 3.4 mmol/L イオン化カルシウム: > 1.8 mmol/L	死亡

3) 対象集団

小児では、Grade の規準が異なる有害事象がある。

心臓一般 CARDIAC GENERAL						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
高血圧 Hypertension	高血圧 Hypertension	症状はなく、一過性(< 24 時間)の > 20 mmHg (拡張期圧)の上昇。以前正常であった場合は > 150/100 への上昇; 治療を要さない	再発性、または持続性(> 24 時間)、または症状を伴う > 20 mmHg (拡張期圧)の上昇 以前正常であった場合は > 150/100 への上昇; 単剤投与を要することもあり	2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	生命を脅かす (例: 高血圧クライゼ)	死亡
		小児: 症状はなく、一過性(< 24 時間)の > ULN への血圧上昇; 治療を要さない	小児: 再発性または持続性(> 24 時間)の > ULN への血圧上昇; 単剤の薬物治療を要することもあり	小児: 成人と同じ	小児: 成人と同じ	

注: 小児の患者に対しては、年齢および性に適した正常値 (ULN の > 95% 点) を用いる

1.4. 因果関係 Attribution

有害事象と治療や手技との関係の強さを示すのが因果関係(Attribution)である。患者が経験する有害事象の一つ一つについて、何がそれを引き起こしたのか、どの治療や状況が関係しているのかを評価して決定する。有害事象は、試験薬、原疾患、併用薬、その他の要因で起こり得る。

因果関係は、それによって治療が適切かどうかを評価するものではない。例えば、Grade4の好中球減少の原因が薬剤によるものだったとしても、その薬剤の投与が不適切だったとはいえない。同様に、侵襲的治療や放射線療法に関して合併症が発生したからといって、その手技や治療法が不適切とは限らない。

1) **有害事象の因果関係**

全ての有害事象は因果関係を問わず記録/報告する。因果関係の判定は二次的なものであり、有害事象を記録/報告するかどうかの判断には用いない。

2) **因果関係の判定と医師の責任**

各有害事象に関して研究者は因果関係を評価しなければならない。これは、患者の臨床評価に直接関わっていないデータマネージャーによって行われてはならない。

3) **因果関係の再評価**

因果関係については、最初に臨床現場にて評価が行われるが、その後に得られたその患者や他の患者からの追加の臨床情報によって変更される可能性がある。

なお、因果関係の判定には、以下の分類を用いる。

コード	判定	(英語)	定義
5	明確に	definite	明らかにその治療による
4	たぶん、十中八九は	probable	その治療によるものようだ
3	ありそうな	possible	その治療によるかもしれない
2	ありそうにない	unlikely	その治療によらないものようだ
1	関係ない	not related (unrelated)	明らかにその治療によらない

2. Grade の定義に用いられている用語の説明

2.1. 日常生活 *Activity of Daily Livings (ADLs)*

「日常生活」とは、自分で身の回りのこと(寝起き、着替え、食事、室内の移動、入浴、トイレの利用など)を行う基本的な活動能力を示す。身の回りのことを行う活動(食事、入浴、歩行、トイレ)と、何らかの道具を用いるような活動(買い物、洗濯、資産の管理、交通機関の利用)の両方を評価に用いることで、症状が日常生活にどの程度影響を与えているかを、身体的・精神的・社会的観点から評価することができる。

「日常生活」の評価では、理解する・コミュニケーションをとる・記憶する・見る・話す・感じる・動く・歩く等の活動に**神経学的な障害**が与える影響を評価する。つまり、身体の特定位の機能障害よりも、活動能力に障害があるかどうかという観点から評価する方が適切である。

2.2. 入院と入院延長 *Hospitalization and Prolongation of Hospitalization*

「入院」とは医療機関に一泊以上(overnight stay)することであり*、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、患者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを研究者が判断する。

「入院延長」は有害事象、有害事象に対する治療、治療の合併症などが原因で予想した以上に入院が長引いたことを意味する。

*オリジナル指針では、“overnight stay”には保険請求との関連で用いられる“so-called 23 hour observation”を含むとの記述があるが、我が国では一般的ではないので上記定義文から削除した。

2.3. エピソード

「消化管：嘔吐」で用いられている「エピソード」については、NCI-CTCv2.0の和訳では「1回」としたため誤解を招いたことから、今回、原文には**ない**注釈を加えた。

「1 エピソード」とは、1回嘔吐したことを指すのではなく、嘔吐発作の一連の経過を指す。すなわち、短時間に連続して2,3回の嘔吐があったとしても、それは「1 エピソード」としてカウントされる。

2.4. 「手術に関連する出血」

「出血：手術に関連する出血」Grade3の規定は、「プロトコールに記載された予期されるレベルを超えて非自己由来 pRBC 4.5 単位(小児では 10 cc/kg)以上の輸血を必要とする」となっている。

すなわち、手術を含む臨床試験においては、その手術によって予期される非自己由来 pRBC の輸血量のレベルをプロトコールに記載しておき、生命が脅かされない状況で、それを 4.5 単位(小児では 10cc/kg)を超える輸血が行われた場合にはここに grading することとなる。

2.5. 治療・処置 *Intervention*

オリジナル CTCAE v3.0 において“intervention”を含む用語は以下のように訳した。

- ・ Medical intervention: 内科的治療: 薬剤以外の治療的介入も含み、理学療法、特殊な看護、エクササイズなども含まれる。
- ・ Operative intervention: 外科的治療
- ・ Intervention; Therapeutic intervention: 治療
- ・ Invasive intervention: 侵襲的治療
- ・ Interventional radiology intervention: IVR による処置

- ・ Endoscopic intervention: 内視鏡的処置
- ・ Localized, local intervention: 限局性、局所的処置
- ・ Antiviral intervention: 抗ウイルス剤による治療

2.6. 要する vs. 必要である *Indicated vs. Required*

オリジナル CTCAE v3.0 では、grade の定義文中に indicated と required という類似の二種類の単語が用いられている。日本語訳では、indicated = 「要する」、required = 「必要である/とする」と訳しわけた。

「要する」と「必要である」のどちらを用いても同じ意味となることが多いが、その治療を行うことが適切な場合であっても、状況によりその治療が実際には行われなない場合があることから、

indicated = 「要する」が好んで用いられている。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にも関わらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。

3. CTCAEv3.0 (日本語訳 JCOG/JSCO 版) の使用上の注意 *Using the CTCAE*

3.1. 一般的注意 *Introduction*

CTCAE v3.0 のすべての有害事象の項目を網羅的に評価し報告することを研究者は求められていない。実際には、多くの臨床試験ではほとんどの有害事象は観察されない。有害事象をどこまで記録/報告するかはプロトコールごとに規定するべきものであり、有害事象を以下の 2 種類に分けて規定すべきである。

1) プロトコールで記録/報告を規定した有害事象

規定に際しては適切な評価間隔を慎重に設定する。このリストに含まれる有害事象はプロトコールの規定に従ってすべて記録/報告されるべきである。

2) それ以外の、通常の診療の過程で見られる何らかの徴候や検査値異常

何がこうした徴候や検査値異常に該当するかについて疑問がある際には、試験の関係者はプロトコールの責任者に相談すべきである。

これらの有害事象は、その因果関係にかかわらず記録/報告されるべきである。因果関係はその上で二次的に決定されるものであり、有害事象として記録/報告するか否かを因果関係により左右してはならない(「1.4. 因果関係 Attribution」参照)。

3.1.1. “nearest match” の原則

前バージョンである「NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版」が国内で利用されるにあたって、オリジナルの CTC とともに NCI より公表されたマニュアル「Common Toxicity Criteria Manual」に明記されていた“nearest match”の原則が理解されず混乱を招いた。

例えば、「grade3: 輸液を要する」と定義されていた「食欲不振」において、「輸液を行ってしまったから grade3 とする」といった誤用である。「NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版」においても本 CTCAEv3.0 日本語訳においても、「観察された有害事象が複数の grade の定義に該当するような場合、総合的に判断してもっとも近い grade に分類する」が原則である。この“nearest match”の原則はオリジナル指針では、「indicated vs. required」の解説として表現されている。

3.2. 評価の間隔等に関する注意

3.2.1. 遅発性反応や慢性的な有害事象の記録/報告 *Reporting Late Effects and Chronicity*

CTCAE v3.0 での大きな変更点のひとつに、v2.0 で放射線の晩期毒性に用いていた 90 日規定を削除したことがある。付表の「RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準」は削除され、すべての有害事象は CTCAE v3.0 本体に含められた。

CTCAE v3.0 では、有害事象の持続期間や、急性・遅発性の区別に関する特定の規準を設けていない。有害事象は、プロトコールごとに規定する、「評価期間(評価間隔:duration)」ごとに評価する。例えば、治療終了後 1 日まで、治療終了後 1 週間まで、治療終了後 1 年まで、化学療法のコースごとなど、である。

Grading に際しては、その評価期間の最終時点の grade ではなく、評価期間内で観察された最悪の grade を記録/報告する。CTCAE v3.0 の grade 定義には、有害事象が慢性かどうかや有害事象の持続時間は含まれていないため、有害事象を急性のものと遅発性のものに分けて評価したい場合には、プロトコールごとに評価期間/評価間隔を適切に規定して評価を行うこと。評価期間/評価間隔は、それまでの知識や、有害事象の発生が予想される時期や持続期間に基づいて設定すべきである。例えば、評価期間/評価間隔を 21 日と規定したプロトコールでは、重篤な嘔気はその期間の 1 日目に観察された場合も 20 日目に観察された場合も同様の扱いになるため、これらを区別して評価したい場合には評価間隔をより短く設定する必要がある。従来の化学療法の臨床試験では、化学療法の「コース/サイクル」を評価期間/評価間隔にすることが一般的であったが、手術手技などを評価する臨床試験ではコース/サイクルを用いることはできないため、より広い概念である「評価間隔(interval)」としてプロトコールで規定することが望ましい。例えば、手術手技の試験における術後イレウスの評価では、手術日当日、術後 2 日まで、術後 3~5 日まで、術後 6~10 日まで、術後 11~30 日までといった評価間隔が用いられるであろう。

同様に、いわゆる「遅発性」の有害事象についても、適切な評価間隔を定めて連続的に有害事象を評価すれば、有害事象の持続期間の評価や遅発性かどうかの判断が可能になる。例えば、放射線による口内乾燥を、亜急性のものと遅発性のものに分けて評価したい場合には、照射終了後 30 日まで、31~90 日、91~360 日の間隔で評価を行えばよいであろう。

3.2.2. 発生日と終了日 *Start and Stop Dates*

重篤な有害事象や予期されない有害事象が発生した場合には、有害事象報告システム [Adverse Event Expedited Reporting System (AdEERS)]*を通じて報告が行われるが、主要な有害事象についてはその発生日も報告される。こうした場合のように、発生日と終了日という情報が重要なのであれば、時系列に沿って有害事象を連続的に評価するべきである(例: Day 5 =grade 4; Day10 = grade 3; など)。

有害事象の持続期間を評価したい場合は、予めプロトコールで有害事象の評価間隔を規定する。

*AdEERS: 米国 FDA(Food and Drug Administration)における、有害事象急送報告のシステム。米国では、研究者主導型臨床試験・製薬企業による治験を問わず利用されている。本邦では研究者主導型臨床試験における同様の統一された仕組みはないので、各研究組織または研究ごとに報告方法を規定すること。

3.2.3. 有害事象の再発 *AE Recurrence*

規定した 1 つの評価期間/評価間隔内で、同じ有害事象が 2 回以上起きた時は、最も重い grade のみ記録/報告すればよい。

3.3. 治療のモダリティに関する注意

3.3.1. 集学的治療 *Multimodality Therapies*

CTCAEv3.0のほとんどの有害事象とgradeの規準は、特に指定のない限り、すべての治療モダリティに対して使用することができる。

集学的治療にて発生した有害事象はその患者の状態にもっとも臨床的に近いものにgradingされるが、それらがどの治療モダリティによって発生したかを判断することはほとんどの場合不可能であり、また、その判断を行うことはCTCAE v3.0の目的ではない。有害事象と治療の因果関係については、有害事象をgradingした後で二次的に検討すべきである。

3.3.2. 治療・処置 *Intervention*

評価期間内で発生した、プロトコールで記録/報告が規定された有害事象やそれと関連する有害事象は、すべて記録/報告しなければならない。例えば、主な介入が手術である試験で、新素材のグラフトを用いた手技によって局所的なアレルギー反応が発生したとする。その治療のために抗ヒスタミン薬を使用し全身性の反応が出現した場合、研究者は全身性の反応についても記録/報告しなければならない。その因果関係は、有害事象が報告された後に研究者およびスポンサーがそれぞれ判断する。

3.3.3. 小児に関する有害事象の記録/報告 *Reporting Pediatric AEs*

特に指定のない限り、小児にも成人と同じgradeの規準を用いる。

3.4. Gradingに関する注意

3.4.1. Gradingの責任 *Grade Assignment Responsibility*

有害事象のgradingに関する責任は、その試験に参加しているそれぞれの研究者にある。また、最終的な責任は研究代表者/主任研究者にある。

CTCAEは、臨床現場で得られる臨床所見と検査所見の組合せから有害事象を評価するツールとして作られており、試験に参加した被験者に対する研究者の直接的な診療から離れて、医療記録からデータを抽出することを支援するツールとすることは意図されていない。診療行為とデータ抽出やデータ管理を分離した用い方は推奨されない。

3.4.2. Grade5 (死亡) *Death*

CTCAE v3.0では、死亡については以下のいずれかの方法で記録/報告する。

1. CTCAE カテゴリーのいずれかの有害事象のgrade5として報告
2. CTCAE カテゴリーの「死亡-選択」のgrade5として報告
3. CTCAE カテゴリーの「死亡-その他(具体的に記載)」grade5として報告

上記1.に関して、CTC v2.0では、死亡時に観察されていたすべてのgrade3/4の有害事象にgrade5を適用していたが、CTCAE v3.0では1つの有害事象だけにgrade5を適用する。

上記2.の「死亡-DEATH」のカテゴリーは、1.の有害事象grade5に該当しない死亡に用いる。(例: 突然死、死亡しているところを発見された、何の症状もなく突然倒れて死亡、明らかな原病の増悪によるもの、多臓器不全など)

上記3.の「死亡-その他(具体的に記載)」grade5は、他に当てはまるものがない場合の最終手段として用いるものなので、可能な限り使用しないこと。

NCIのこの見解には賛同できない。CTCv2.0での「死亡時に観察されていたすべての

grade3/4 の有害事象に grade5 を適用も適切と思えないし、CTCAEv3.0 での「1 つの有害事象だけに grade5 を適用する」も適切と思えない。なぜなら「治療関連死亡」が生じた際に「どの有害事象が死亡の原因となったか？」は、1 つに特定できることもあれば複数と考える方が妥当な場合もあるはずと考えるからである。治療関連死亡を含む重篤な有害事象が生じた場合は、施設の研究者から、試験全体の責任者やモニタリング委員会(効果・安全性評価委員会など)に詳細な報告がなされ、死亡と治療、死亡と有害事象の因果関係が検討されるべきであるが、その際、実際に死亡の原因とされる有害事象は 1 つとは限らない。「Grade5」をどのように扱うかは、研究ごと、研究組織ごとに検討し、プロトコルに明記すべきである。

3.4.3. 疾患の増悪 Disease Progression

CTCAE v3.0 では、疾患の増悪 (progressive disease) は、RECIST や WHO、その他の標準的効果判定規準のような厳密な規準に従う必要はない。むしろ、研究者の臨床的な判断に基づいて判定し、増悪と判断した根拠を記録するようにすべきである。例えば、試験中に腫瘍の増大や増悪を示す所見がなく死亡した患者について「死亡-疾患の増悪-細分類不能」に grading すべきではない。一方、悪性腹水が確認されていた患者で、臨床的に腹水の増悪が明らかであった場合には、RECIST や WHO の増悪の規準を満たさなくても「死亡-疾患の増悪-細分類不能」に grading してよい。ただし、その場合も増悪の判断の根拠となった所見等はカルテ等の原資料に何らかの形で記録されるべきである。

3.4.4. ベースライン (治療前値、登録前値) Baseline

いくつかの有害事象では、症状や検査値がベースラインからどの程度変化したかによって grade が定義されている。しかし、それ以外では CTCAE v3.0 の規準に厳密に従って grading を行い、ベースラインの患者の状態によって grade を調整してはならない。後に発生した有害事象との比較を容易にするためにベースラインデータ(症状、検査データなど)を記録しておくことが推奨される。

なお、「何をベースラインとするか？」は試験ごとに明確にプロトコルで規定すべきである。通常は、ベースラインは「治療前」の状態や検査値を意味するが、試験によっては「登録前」であったり、「登録前の一定期間(例:1 ヶ月間)の平均値」や「治療開始後早期の一定期間(例:治療開始後 1 週間以内の検査)」であることもあり得る。

3.4.5. CTCAE v3.0 に定義されていない有害事象 AEs not listed in the CTCAE v3.0

CTCAE v3.0 に定義がされていない有害事象は、適切なカテゴリーの「その他(具体的に記載)」で grade1~5 の一般的な定義に当てはめて grading する。ただし、可能な限り定義された有害事象を用い、極力「その他(具体的に記載)」は用いないようにする。

3.4.6. 有害事象間での Grade の比較 Consistency

Grade の定義は有害事象によってさまざまであり、症状で定義されているものと、検査値で定義されているものがある。そのため、異なる有害事象間で grade を比較することはできない。例えば、grade3 の高マグネシウム血症と grade3 の消化管狭窄は同じ重症度を意味するわけではない。

3.4.7. 用量制限有害事象 Dose-Limiting Adverse Event

用量制限有害事象(Dose-Limiting Adverse Event: DLT: 投与制限有害事象)は、個々のプロトコルごとそれぞれ決定されるべきである。例えば、「すべての grade3 の有害事象を用量制限有害事象とする」としてしまえば簡単だが、それは不適切である。許容される有害事象は患者集団や、治療によって予想されるアウトカムによって異なるはずであり、例えば、治癒が期

待される治療では、姑息的治療よりも重篤な有害事象が許容され得る。

3.4.8. 有害事象の許容範囲 *Acceptable vs Unacceptable AEs*

有害事象の許容範囲はプロトコールごと決められるべきである。更に言えば、CTCAE では、grade1,2 を許容できる有害事象、grade3,4 を許容できない有害事象などとは規定していない。歴史的に、化学療法の第 I 相試験では、骨髄抑制以外の grade3,4の有害事象を許容されない有害事象や用量制限毒性としてきたが、そうしたやり方は新しい治療法にはそぐわない。

3.4.9. Grade しないもの *What not to Grade*

投薬に使用する治療器具等や機械の故障 (Treatment delivery system malfunctions) 自体は、有害事象として grading しない。評価が必要な場合は、プロトコールごと有害事象とは別に評価する。

3.4.10. Grading の際に用いる情報源 *Information Sources for Grading AEs*

Grading の際は、以下の情報源を用いる。

1) 患者日誌 *Patient Diary Reports of Adverse Event*

治療中の変化や症状を患者自身に記録してもらい、研究者がそれらの記録を基にして外来時に有害事象の評価を行うことがある。しかし、有害事象の重症度は報告者によってその判定が異なるという報告もあるため、患者日誌を用いる場合はその扱いについてプロトコールに明確に規定すべきである。例えば、患者日誌から直接転記する、または日誌の内容を解釈した上で医療従事者が判定する等の方法をプロトコールに明記する。

2) 問診と診察 *History and Physical Exam*

適切な問診や必要な診察が行われない限り、有害事象の適切な評価はできないことが既に知られている。問診では、患者から重要な情報を引き出す技術が必要となる。例えば、患者が重い下痢症状を訴えたとしたら、それに関連して起こる可能性のある血便や腹痛、口渇、眩暈、意識消失などの有害事象の有無についても質問すべきである。これらの「関連する有害事象」については CTCAEv3.0 での「関連 AE」「注」などが参考となる。

診察は、有害事象を示唆する徴候を見逃さないように注意深く行われるべきである。

3) 緊急事態 *Clinical Emergency*

重篤な有害事象は、まず発生した時点で記録と grading を行い報告する(有害事象報告システム)。その後、追加情報が得られた時点で再評価し、最も適切な grading を行う。

4. CTCv2.0 から CTCAE v3.0 への重要な変更点

4.1. カテゴリーの追加

4.1.1. 「死亡 DEATH」

「死亡」カテゴリーは、定義されている有害事象の grade5 とは判定できなかった死亡を記録/報告することを目的として追加された。例えば、死亡時の情報が全くない死亡や、grade5 のある有害事象項目や各カテゴリーの「その他(具体的に記載)」の grade5 に当てはめる事ができない死亡は、この「死亡」カテゴリーを用いて記録/報告する。「死亡」カテゴリーを設けたことによって、全ての死亡を一括して grade5 として扱いデータ管理することが可能となる。

「死亡」カテゴリーには、一つの「包括用語」として「CTCAE 用語に該当しない死亡」があり、下記のいずれかを選択する。

死亡-細分類不能 Death NOS;

疾患の増悪-細分類不能 Disease progression NOS;

多臓器不全 Multi-organ failure;

突然死 Sudden death

死亡 DEATH		Grade				
有害事象	Short Name	1	2	3	4	5
CTCAE 用語に該当しない死亡-選択 Death not associated with CTCAE term - <i>Select</i> : 死亡-細分類不能 Death NOS 疾患の増悪-細分類不能 Disease progression NOS 多臓器不全 Multi-organ failure 突然死 Sudden death	CTCAE 用語に該当しない死亡-選択 Death not associated with CTCAE term - <i>Select</i>					死亡

注: 該当する grade は Grade 5 のみである。以下の 2 項目に当てはまる場合のみ「CTCAE 用語に該当しない死亡-選択」を用いること
1: Grade 5 のある CTCAE 用語に該当しない場合
2: いずれのカテゴリーの CTCAE 用語「その他(具体的に記載)」を用いても不適切と判断される場合

4.1.2. 「成長と発達 GROWTH AND DEVELOPMENT」

がんの治療が、小児および思春期の患者に大きな影響があると認識されたために加えられた。骨年齢、骨成長、成長速度 (成長速度の低下)などが有害事象に含まれている。

4.1.3. 「手術/術中損傷 SURGERY/INTRA-OPERATIVE INJURY」

このカテゴリーの有害事象は、「手術時に認められた、顕著で予期されない損傷」と定義される。ただし、術中所見で手術計画が変更され手術操作が追加されたような場合には適応されない。患者にとって有害と考えられる、術中損傷によるすべての後遺症は有害事象として記録/報告されるべきである。

4.1.4. 「血管 VASCULAR」

ここに分類されている有害事象は、心血管系ではなく局所血管という意味で使用する。CTC v2.0 で心血管系(一般)となっていたいくつかの有害事象は、CTCAE v3.0 ではこの「血管」カテゴリーに入っている。

4.2. 削除された有害事象 Deleted Components

4.2.1. モダリティに特化した有害事象 Modality-Specific AE Descriptions

CTCAE v3.0 では、治療モダリティに特化した有害事象を可能な限り削除した。具体的には、「RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準」を削除した。放射線は現在では集学的治療の一部として行われることから放射線治療特異的な有害事象を分離して評価することが困難であること、90 日をカットオフとした急性/遅発性のカテゴリーは臨床的には役に立つとは言い難かったことが主な理由である。ただし例外として放射線に関連した以下の有害事象用語を残した。

1) 皮疹: 放射線による皮膚炎 選択

皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
皮疹 放射線に伴う皮膚炎-選択 Rash: dermatitis associated with radiation - Select - 化学放射線 Chemoradiation - 放射線 Radiation	放射線皮膚炎-選択 Dermatitis - Select	淡い紅斑または乾性落屑	中等度 - 鮮明な紅斑; 大部分が間擦部に限局した現状の湿性落屑; 中等度の浮腫	間擦部以外の湿性落屑; 小さな外傷や擦過傷により出血	真皮全層の皮膚壊死または潰瘍; 病変からの自然出血	死亡

2) その他: 以下に示す 3 つの注に放射線関連記載があるので、注意すること。
 粘膜炎/口内炎(機能/症状) 選択の注

消化管 GASTROINTESTINAL						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
粘膜炎/口内炎(機能/症状)-選択 Mucositis/stomatitis (functional/symptomatic) - Select 肛門 Anus 食道 Esophagus 大腸 Large bowel 喉頭 Larynx 口腔 Oral cavity 咽頭 Pharynx 直腸 Rectum 小腸 Small bowel 胃 Stomach 気管 Trachea	粘膜炎(機能/症状)-選択 Mucositis (functional/symptomatic) - Select	上気道/上部消化管; わずかな症状で摂食に影響なし; わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない 下部消化管; わずかに不快感があるが治療を要さない	上気道/上部消化管; 症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる; 呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない 下部消化管; 症状があり、内科的治療を要するが、日常生活に支障なし	上気道/上部消化管; 症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない; 呼吸器症状があり日常生活に支障がある 下部消化管; 便秘禁やその他の症状により日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある	死亡
注: 粘膜炎/口内炎(機能/症状)は、放射線、薬剤、GVHD による上気道/上部消化管の粘膜炎に適用してもよい						

熱傷の注

皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
熱傷 Burn	熱傷 Burn	軽微な症状; 治療を要さない	内科的治療; 最小限の壊死組織除去を要する	中 - 広範囲の壊死組織除去または形成術を要する	生命を脅かす	死亡
注: 熱傷は放射線、化学物質などによるものを含むすべての熱傷を意味する						

肺線維症(画像上の変化)の注

肺/上気道 PULMONARY/UPPER RESPIRATORY						
有害事象	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
肺線維症(画像上の変化) Pulmonary fibrosis (radiographic changes)	肺線維症 Pulmonary fibrosis	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり; 酸素吸入を要する	生命を脅かす; 人工呼吸を要する	死亡
注: 肺線維症は放射線または薬学的治療(手術を含む)より、通常3ヶ月以上に見られる。晩期の影響である。肺組織の繊維化/線維化を意味する。放射線または薬学的治療より、通常3ヶ月以内に見られる肺肺炎との鑑別が困難なこともある。 関連用語: 成し呼吸器症候群(ARDS) (肺 PULMONARY ARDS); 肺(肺 PULMONARY Opac) 呼吸器腫瘍(癌) (肺 PULMONARY Disease); 肺動脈炎(肺 PULMONARY Hypert); Grade 3 - 4 の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認) - 選択 [感染 INFECTION- Infection (documented)]; 好中球数が正常または Grade 1 - 2 の好中球減少を伴う感染 - 選択 [感染 INFECTION- Infection]; 好中球数が不明な感染 - 選択 [感染 INFECTION- Infection with unknown]						

4.2.2. 患者集団に特化した有害事象 Population-Specific AE Descriptions

CTC v2.0 では小児、白血病患者、骨髄移植を受ける患者、放射線治療を受ける患者など、患者集団に特化した有害事象があったが、CTCAE v3.0 ではそれらの有害事象を統合し、患者集団による区別を原則として排除した。

1) 造血幹細胞移植(BMT)と白血病規準

CTCAE v3.0 でこの規準は削除された。静脈閉塞性疾患 (Veno-Occlusive Disease:VOD) に関連した肝腫大(Hepatic enlargement)も同様に削除された。血小板輸血と赤血球輸血は、有害事象ではなく治療なので削除された。

4.2.3. Grade が大きく変更された有害事象

ここでは、CTC v2.0とCTCAE v3.0 では grading に大きな違いがある有害事象を具体例と共に一部示す。

1) 血小板

Grading に使用する検査値の規準が変わった。

血液/骨髄 BLOOD/BONE MARROW		
Grade		
有害事象	3	4

CTC v2.0:

血小板	10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L	< 10.0 x 10 ⁹ /L
Platelets	10000 - < 50000/mm ³	< 10000 /mm ³

CTCAE v3.0:

血小板	< 50,000 - 25,000 /mm ³	< 25,000 /mm ³
Platelets	< 50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L	< 25.0 x 10 ⁹ /L

2) DIC(播種性血管内凝固)

CTC v2.0 の grade3、grade4 がそれぞれ CTCAE v3.0 の grade2、grade3 になり、新しく grade4 が追加となった。

凝固 COAGULATION				
Grade				
有害事象	1	2	3	4

CTC v2.0:

DIC(播種性血管内凝固)	-	-	検査値異常はあるが出血なし	検査値異常と出血
---------------	---	---	---------------	----------

CTCAE v3.0:

DIC(播種性血管内凝固症候群)	-	検査値異常はあるが出血症状なし	検査値異常および出血症状あり	検査値異常があり、かつ生命を脅かすまたは活動不能/動作不能(例: 中枢神経出血、臓器障害、又は循環動態上重大な失血)
------------------	---	-----------------	----------------	--

3) QTc 延長

CTCAE v3.0 では、検査値をもとに grading するようになった。

不整脈 CARDIAC ARRHYTHMIA				
Grade				
有害事象	1	2	3	4

CTC v2.0:

QTc 間隔の延長 (> 0.48 秒) Prolonged QTc interval	症状はなく治療を要さない	症状はあるが治療を要さない	症状があり治療を要する	生命を脅かす(例: CHF、血圧低下、失神、ショックを伴う不整脈)
---	--------------	---------------	-------------	-----------------------------------

CTCAE v3.0:

QTc 延長 Prolonged QTc interval	QTc が > 0.45 - 0.47 秒	QTc が > 0.47 - 0.50 秒; ベースラインよりも 0.06 秒延長	QTc > 0.50 秒	QTc > 0.50 秒; 生命を脅かす徴候または症状(例: 不整脈、うっ血性心不全、ショック、失神); Torsade de pointe
-------------------------------	-----------------------	---	--------------	--

5. 選択が難しい有害事象 (JCOG/JSCO 指針)

CTCAEv3.0 においては、有害事象名および grade の定義からは、どの有害事象に grading すべきかの判断が難しく、オリジナルの CTCAEv3.0 にはその使い分けについての解説がなされていない有害事象がある。

臨床現場での混乱を減らす目的で、今後、JCOG と日本癌治療学会効果判定基準作成委員会の共同で、指針を示すこととした。必要に応じて NCI との連携も図る。

現時点では「膣炎」のみであるが、今後、CTCAE の使用経験や研究者から寄せられる質問に基づいて項目を増やしていく予定である。

5.1. 膣炎

カテゴリー名:有害事象名	使い分けの指針
性/生殖機能:膣粘膜炎	性成熟期の女性に対する卵巣の両側摘出、骨盤内への放射線治療、抗がん剤投与、加齢による自然閉経などによる卵巣機能の廃絶により生じる、膣の萎縮または膣粘膜の菲薄化に伴う易感染性状態に併発した、膣粘膜に局限した感染を想定する。
性/生殖機能:膣炎(非感染性)	膣とその周囲の粘膜下組織も含んだ膣壁全体の変化を想定する。膣粘膜の発赤などにはじまり、高度になれば膣壁の硬化に伴う膣腔の狭小化を生じる放射線膣炎が主として考えられる。潰瘍のみで発見されることは稀であり、直腸膣瘻や膀胱膣瘻とともに発見されることが多い。
感染: ・ Grade3 - 4 の好中球減少を伴う感染(臨床的または微生物学的に確認) - 膣 ・ 好中球数が正常または Grade 1 - 2 の好中球減少を伴う感染 - 膣 ・ 好中球数が不明な感染 - 膣	上記の「膣粘膜炎」や「膣炎(非感染性)」に該当しない、治療に伴って生じる一般的な局所感染症としての膣炎を想定する。ただし、grade 4(敗血症)に関しては、膣は外界に開いている臓器のため膣の癒着による閉鎖等がない限り膿瘍は形成しにくく、膣に感染の主座があって敗血症を起こすことは稀。

作成:JCOG データセンター臨床部門 佐藤暁洋、山内みずき、福田治彦