

CTCAEについて

さいたま市民医療センター薬剤科
大木 崇弘

CTCAEとは…

Common Terminology Criteria for Adverse Eventsの頭文字
有害事象共通用語基準

有害事象の評価や報告に用いることができる記述的用語集
各有害事象について重症度のスケール(Grade)を示している

共通の“ものさし”

有害事象とは、治療や処置に際して観察される、
あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値含む)、
症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。

CTCAEとは…

Common Terminology Criteria for Adverse Eventsの頭文字
有害事象共通用語基準

CTCAEは治験や臨床試験での多施設共同試験や
国際臨床試験などが行われる際の有害事象報告の
標準化を目的に開発されたが、臨床においては
医療従事者同士の共通言語として頻用されている。

臨床では患者に発症した有害事象の重篤度を標準化し、
その重症度に基づいた適切な対応によって症状の軽減、
重篤な有害事象の回避につなげる。

Nivolumab with carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab for first-line treatment of advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer

S. Sugawara^{1†}, J.-S. Lee^{2†}, J.-H. Kang³, H. R. Kim⁴, N. Inui⁵, T. Hida⁶, K. H. Lee⁷, T. Yoshida⁸, H. Tanaka⁹, C.-T. Yang¹⁰, M. Nishio¹¹, Y. Ohe⁸, T. Tamura¹², N. Yamamoto¹³, C.-J. Yu¹⁴, H. Akamatsu¹³, Y. Namba¹⁵, N. Sumiyoshi¹⁶ & K. Nakagawa^{17*}

Volume 32 ■ Issue 9 ■ 2021

治療関連有害事象はCTCAEで記載されている。

Adverse events	Nivolumab arm (N = 273) 試験群		Placebo arm (N = 275) 対照群	
	Any grades	Grade 3 or 4	Any grades	Grade 3 or 4
Any treatment-related AE ^a	269 (98.5)	201 (73.6)	274 (99.6)	198 (72.0)
Serious	114 (41.8)	85 (31.1)	74 (26.9)	63 (22.9)
Led to discontinuation	45 (16.5)	27 (9.9)	12 (4.4)	10 (3.6)
Led to dose delay	132 (48.4)	82 (30.0)	123 (44.7)	67 (24.4)
Led to death	5 (1.8)		4 (1.5)	
Reported from at least 10% of patients in either arm				
Alopecia	143 (52.4)	0 (0.0)	150 (54.5)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy	120 (44.0)	3 (1.1)	118 (42.9)	7 (2.5)
Neutrophil count decreased	116 (42.5)	87 (31.9)	139 (50.5)	98 (35.6)
White blood cell count decreased	93 (34.1)	40 (14.7)	98 (35.6)	41 (14.9)
Constipation	85 (31.1)	3 (1.1)	81 (29.5)	1 (0.4)
Decreased appetite	81 (29.7)	8 (2.9)	96 (34.9)	13 (4.7)
Rash	81 (29.7)	13 (4.8)	40 (14.5)	1 (0.4)
Anemia	78 (28.6)	15 (5.5)	92 (33.5)	17 (6.2)
Arthralgia	69 (25.3)	0 (0.0)	75 (27.3)	2 (0.7)
Nausea	68 (24.9)	3 (1.1)	83 (30.2)	5 (1.8)
Malaise	68 (24.9)	1 (0.4)	71 (25.8)	0 (0.0)
Myalgia	66 (24.2)	0 (0.0)	78 (28.4)	0 (0.0)
Hypertension	65 (23.8)	37 (13.6)	79 (28.7)	42 (15.3)
Proteinuria	65 (23.8)	13 (4.8)	69 (25.1)	10 (3.6)
Neuropathy peripheral	59 (21.6)	1 (0.4)	62 (22.5)	2 (0.7)
Platelet count decreased	59 (21.6)	16 (5.9)	61 (22.2)	6 (2.2)
Neutropenia	53 (19.4)	43 (15.8)	37 (13.5)	31 (11.3)
Stomatitis	50 (18.3)	2 (0.7)	51 (18.5)	1 (0.4)
Diarrhea	50 (18.3)	5 (1.8)	33 (12.0)	3 (1.1)
Pruritus	48 (17.6)	0 (0.0)	39 (14.2)	0 (0.0)
Epistaxis	43 (15.8)	0 (0.0)	38 (13.8)	0 (0.0)
Febrile neutropenia	43 (15.8)	41 (15.0)	25 (9.1)	24 (8.7)
Pyrexia	40 (14.7)	2 (0.7)	21 (7.6)	1 (0.4)
Hiccups	34 (12.5)	0 (0.0)	29 (10.5)	0 (0.0)
Dysgeusia	32 (11.7)	0 (0.0)	19 (6.9)	0 (0.0)
Rash maculopapular	30 (11.0)	12 (4.4)	11 (4.0)	3 (1.1)
Fatigue	19 (7.0)	2 (0.7)	28 (10.2)	2 (0.7)
Treatment-related immune-mediated AE ^b				
Rash	112 (41.0)	34 (12.5)	47 (17.1)	4 (1.5)
Hypothyroidism/thyroiditis	28 (10.3)	1 (0.4)	7 (2.5)	0 (0.0)
Pneumonitis	20 (7.3)	7 (2.6)	3 (1.1)	2 (0.7)

適正使用ガイド

薬価基準収載
抗悪性腫瘍剤/BRAF阻害剤

ビラフトビ
カプセル50mg
カプセル75mg
エンコラフェニブカプセル
BRAFTOVI®
劇薬、処方箋医薬品^(注) 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

特に注意を要する副作用

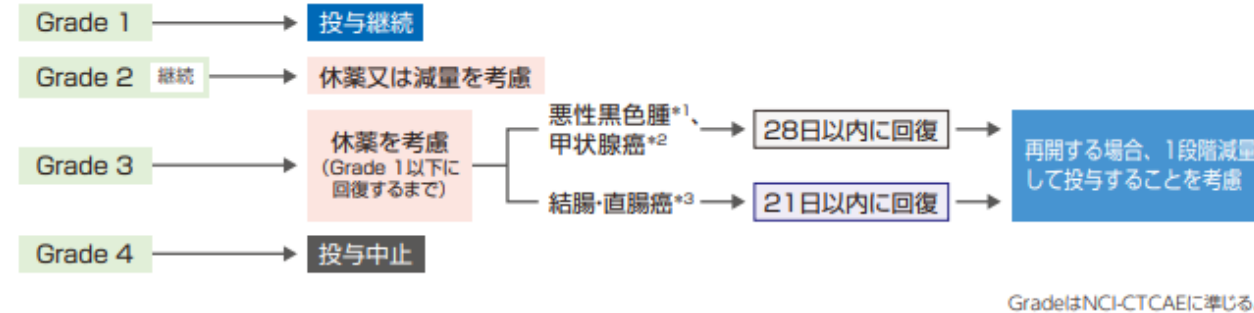
- 皮膚悪性腫瘍
- 眼障害
- 手掌・足底発赤知覚不全症候群
- 腫瘍崩壊症候群

薬価基準収載
抗悪性腫瘍剤/MEK阻害剤

メクトビ
錠15mg
ビニメチニブ錠
MEKTOVI®
劇薬、処方箋医薬品^(注) 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

特に注意を要する副作用

- 眼障害
- 心機能障害
- 肝機能障害
- 横紋筋融解症
- 高血圧
- 出血
- 腫瘍崩壊症候群



有害事象Gradeにより対応が異なる。

B001-2-12 外来腫瘍化学療法診療料

(9) 「注8」に規定する連携充実加算については、外来腫瘍化学療法診療料1を届け出た保険医療機関において、外来腫瘍化学療法診療料1のイの(1)を算定する日に、次に掲げる全ての業務を実施した場合に月1回に限り算定する。

ア 化学療法の経験を有する専任の医師又は化学療法に係る調剤の経験を有する専任の薬剤師が必要に応じてその他の職種と共同して、患者に注射又は投薬されている抗悪性腫瘍剤等の副作用の発現状況を評価するとともに、副作用の発現状況を記載した治療計画等の治療の進捗に関する文書を患者に交付すること。なお、当該文書に次に掲げる事項が記載されていること。

(イ) 患者に実施しているレジメン

(ロ) 当該レジメンの実施状況

(ハ) 患者に投与した抗悪性腫瘍剤等の投与量

(ニ) 主な副作用の発現状況（「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」に基づく副作用の重篤度のスケール（Grade）及び関連する血液・生化学的検査の結果等）

(ホ) その他医学・薬学的管理上必要な事項

※医科診療報酬点数表に関する事項(厚生労働省)より一部抜粋

患者への情報提供用紙に記載する有害事象評価には、CTCAE ver.5.0を用いるよう指示されている。

グレード Grades CTCAE ver.5にGrade 0はない！

有害事象の重症度を意味する。CTCAEでは1-5を以下の原則に従って定義している。

- 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*の制限
(＊食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理など)
- 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；
身の回りの日常生活動作**の制限
(**入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服など)
- 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**

※項目によってはGrade5はない。
※セミコロン(;)は「または」を意味する。

例えば…

好中球減少 Neutrophil count decreased

Grade 1 $< \text{LLN}-1500/\text{mm}^3$ LLN:(施設)基準範囲下限

Grade 2 $< 1500-1000/\text{mm}^3$

Grade 3 $< 1000-500/\text{mm}^3$

Grade 4 $< 500/\text{mm}^3$

Grade 5 -

末梢性感覚ニューロパチー Peripheral sensory neuropathy

Grade 1 症状がない

Grade 2 中等度の症状；身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3 高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する

Grade 5 -

ちなみに…

オキサリプラチンの国内第Ⅱ相臨床試験では、末梢神経障害の評価のみ、症状の発現期間の長さでグレードを分類するDEB-NTC (Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM)が用いられた。

DEB-NTCグレード

- グレード 0 症状なし。
- グレード 1 末梢神経症状の発現。
ただし、7日未満で消失。
- グレード 2 7日間以上持続する末梢神経症状。
ただし、機能障害はない
- グレード 3 機能障害の発現

Gradingにおける“nearest match”の原則

“Nearest match”の原則とは、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には、総合的に判断してもっとも近いGradeに分類する、というものの。

例えば、「Grade3:輸液を要する」と定義されている場合、輸液をしたからGrade3ではなく、輸液が必要であったかどうかと前後のGrade表記を鑑みて総合的に判断してもっとも近いGradeに分類する。

何らかの治療介入を要するかどうかでGradeが定義されている有害事象は「実際に何が行われたか」ではなく、「何がなされるべきか」の医学的判断に基づいてgradingする。

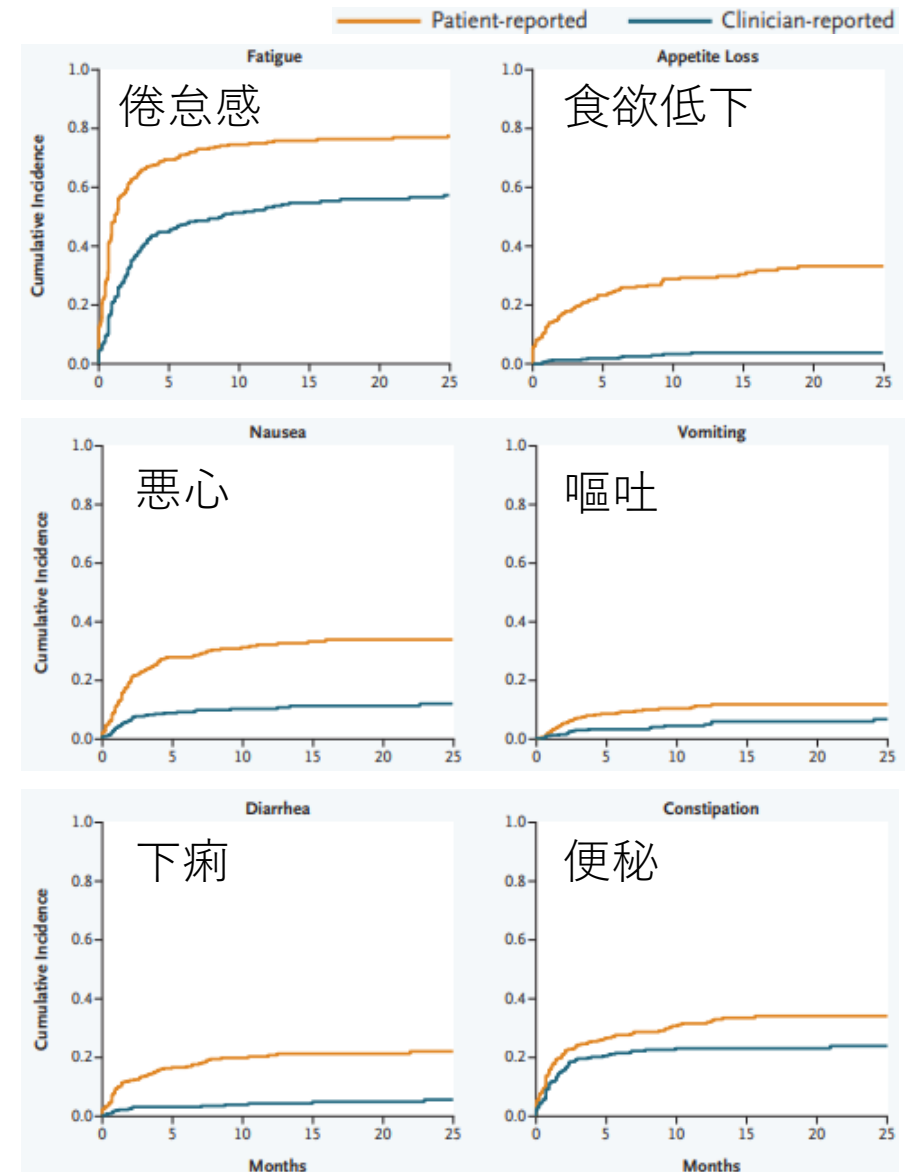
※Gradingは、面談当日のGradeではなく、評価期間内で観察された最悪のGradeを記録する。

PRO(Patient Reported Outcome)-CTCAE

- 医療従事者は患者の症状の重症度を過小評価する傾向にあると言われている。
- 医療従事者だけの有害事象評価では、毒性の評価が不十分である。

⇒ PRO-CTCAEの開発
(CTCAEとの併用が前提)

- CTCAEは790項目
- PRO-CTCAEは主観評価が可能な78症状124項目



日本語版があります。

PRO-CTCAE™(version 1.0) Patient-Reported Outcome (PRO) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

NCI- PRO-CTCAE® ITEMS-JAPANESE

Item Library Version 1.0

As individuals go through treatment for their cancer they sometimes experience different symptoms and side effects. For each question, please select the one response that best describes your experiences over the past 7 days...

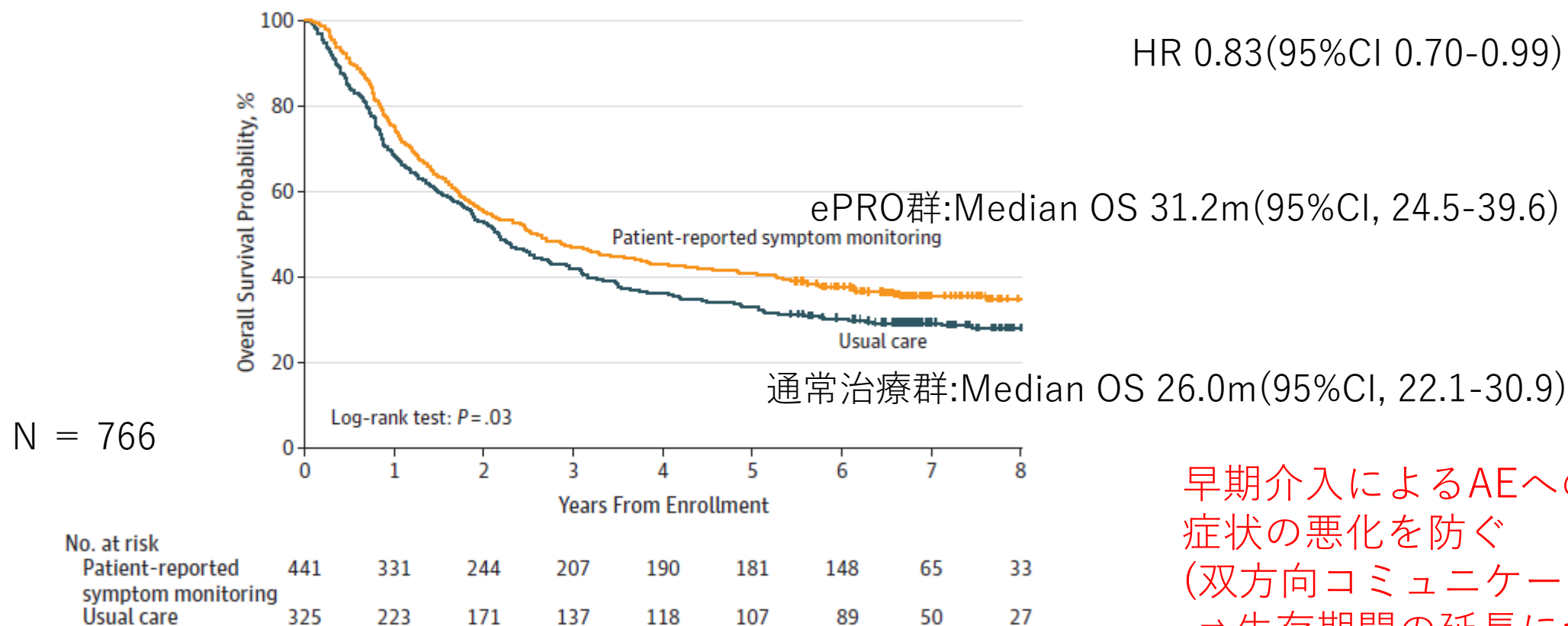
がんの治療を受けている方は、しばしば異なる症状や薬の副作用を経験いたします。それぞれの質問事項について、過去 7 日間にそれぞれの症状を経験されたかどうか、また経験された方は、その症状がどの程度だったか、もっとも自分の症状に適していると思われる回答を 1 つ選択してください。

1. PRO-CTCAE® Symptom Term: Dry mouth				
口の中の乾き				
a. 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

Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment

JAMA. 2017 Jul 11; 318(2): 197-198
PMID:28586821

Figure. Overall Survival Among Patients With Metastatic Cancer Assigned to Electronic Patient-Reported Symptom Monitoring During Routine Chemotherapy vs Usual Care



早期介入によるAEへの対応が
症状の悪化を防ぐ
(双方向コミュニケーション)
⇒生存期間の延長につながる

症例

S状結腸癌cStageIV

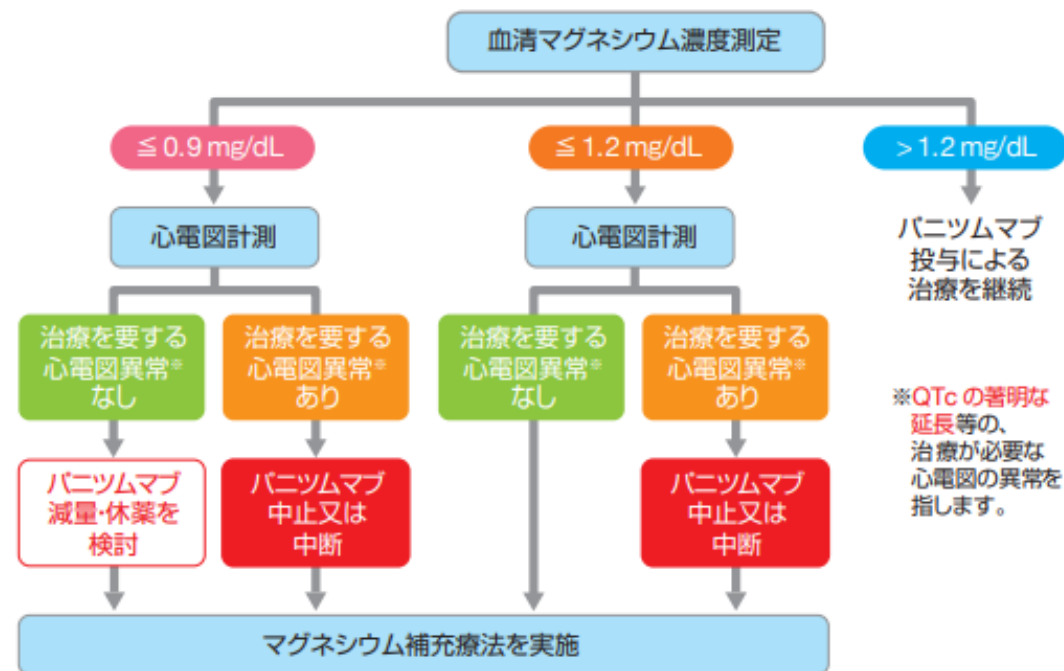
RAS野生型, HER2IHC2+, HER2FISH-, MSI-

治療レジメン: IRI+PANI(3rd line) 2週間毎

パニツムマブ 6mg/kg

イリノテカン 約110→90mg/m²

低マグネシウム血症に対する対処フローチャート



ベクティビックス適正使用ガイド第7版

パニツムマブ (遺伝子組換え) 注

ベクティビックス®点滴静注100mg

ベクティビックス®点滴静注400mg

Vectibix® for I.V. Infusion 100mg & 400mg

8. 重要な基本的注意

8.2 低マグネシウム血症、低カリウム血症及び低カルシウム血症があらわれることがあるので、本剤投与開始前、また、本剤投与中及び投与終了後も血清中電解質（マグネシウム、カリウム及びカルシウム）をモニタリングすること。[11.1.5参照]

11.1 重大な副作用

11.1.5 低マグネシウム血症 (22%)

QT延長、痙攣、しびれ、全身倦怠感等を伴う低マグネシウム血症があらわれることがあるので、症状の発現に十分注意すること。なお、低マグネシウム血症に起因した、低カルシウム血症、低カリウム血症等の電解質異常を伴う場合には、特に症状が重篤化することがあるので注意すること。電解質異常が認められた場合には、必要に応じ電解質の補給等の適切な処置を行うこと。[8.2参照]

低マグネシウム血症

↓

低カリウム血症

低カルシウム血症

低マグネシウム血症(CTCAE Ver.5)

Grade1 <LLN-1.2mg/dL

Grade2 <1.2-0.9mg/dL

Grade3 <0.9-0.7mg/dL

Grade4 <0.7mg/dL

Grade5 死亡

S状結腸癌cStageIV

RAS野生型, HER2IHC2+, HER2FISH-, MSI-

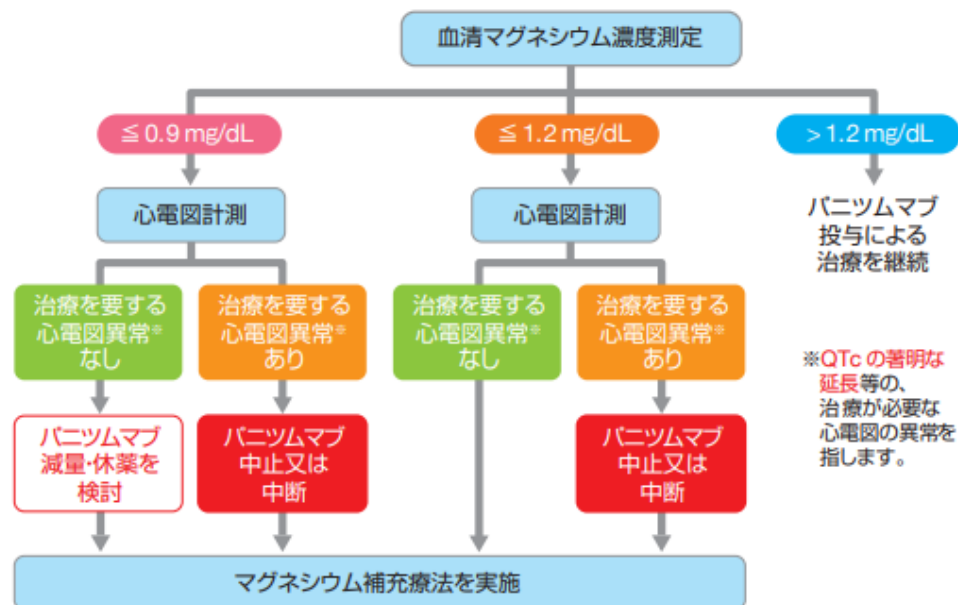
治療レジメン: IRI+PANI(3rd line) 2週間毎

パニツムマブ 6mg/kg

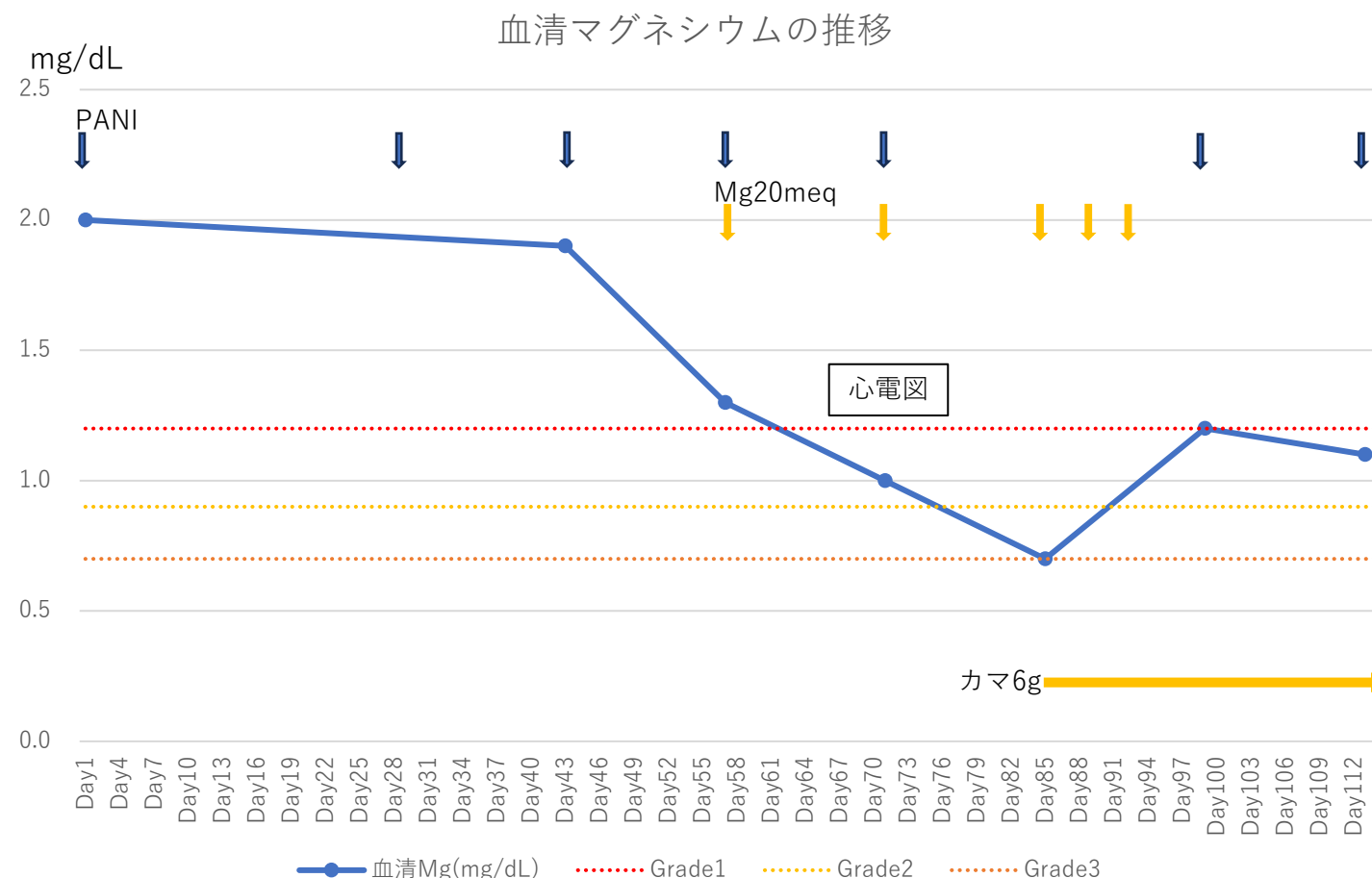
イリノテカン 約100→90mg/m²

有害事象Gradeに応じて心電図計測、
休薬、減量、マグネシウム補充などを行
い、治療を継続している

低マグネシウム血症に対する対処フローチャート



ベクティビックス適正使用ガイド第7版



まとめ

実臨床においてCTCAEは、治療関連有害事象の重症度を標準化し、適切に対応するためのツールである。

評価期間内で最悪の有害事象Gradeを記録する。

医療従事者は有害事象を過小評価する傾向にある。

用語の解説

日常生活動作(Activity of Daily Living : ADL)

身の回りの日常生活動作(self care ADL)

入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。生命維持に(自立した生活を行う上で)必要な最低限の身の回りの動作を行うことができる状態をいう。

身の回り以外の日常生活動作(instrumental ADL)

食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。