

貯法：避光・室温保存
 使用期限：2年(使用期限の年月は外箱に記載されています。)
 【取扱い上の注意】の項参照

承認番号	02AM646
薬価収載	1990年5月
販売開始	1990年5月
効能追加	2000年7月
再審査結果	2000年9月

抗悪性腫瘍剤

パラプラチン®注射液

毒薬、指定医薬品、要指示医薬品
 注意—医師等の処方せん・指示により
 使用すること

PARAPLATIN® INJECTION

(カルボプラチン注射液)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症又は出血を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- 本剤又は他の白金を含む薬剤に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

	5 mL	15 mL	45 mL
成分・含有量 (1バイアル中)	カルボプラチン 50mg	カルボプラチン 150mg	カルボプラチン 450mg
色・剤型	無色～微黄色澄明の注射液		
pH	5.5～6.5		
浸透圧比	約0.1(日局生理食塩液に対する比)		

【効能又は効果】

頭頸部癌、肺小細胞癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮頸癌、悪性リンパ腫、非小細胞肺癌

【用法及び用量】

- 通常、成人にはカルボプラチンとして、1日1回300～400 mg/m²(体表面積)を投与し、少なくとも4週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。なお、投与量は、年齢、疾患、症状により適宜増減する。
- 本剤投与時、投与量に応じて250mL以上のブドウ糖注射液又は生理食塩液に混和し、30分以上かけて点滴静注する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制を増悪させることがある。〕
 - 腎障害のある患者〔腎機能が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
 - 肝障害のある患者〔代謝機能等が低下しているため、副作用が強くなる可能性がある。〕
 - 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。〕
 - 水痘患者〔致命的な全身障害があらわれるおそれがある。〕
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 小児(「小児等への投与」の項参照)
 - 長期間使用している患者〔骨髄抑制等が強くなり、遅延性に推移することがある。〕
- 重要な基本的注意
 - 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、適宜臨床検査(血液検査、肝機能検査、腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、前治療、特にシスプラチンの投与を受け腎機能が低下している患者では骨髄抑制が強くなり、遅延性に推移することがあるので、これらの患者では初回投与量を適宜減量し、血液検査値に十分注意すること。

と。使用が長期間にわたると副作用が強くなり、遅延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

- 骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射を併用する場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。
- 悪心・嘔吐、食欲不振等の消化器症状が起こることがあるので、患者の状態を十分に観察し、適切な処置を行うこと。
- 感染症、出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用
 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤、放射線照射	骨髄抑制等の副作用が増強することがあるので、併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。	ともに骨髄抑制等の副作用を有する。
アミノグリコシド系抗生物質	腎障害及び聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合には慎重に投与すること。	ともに腎障害及び聴器障害を有する。

4. 副作用

副作用の概要(再審査終了時までの集計)

総症例6,218例(承認時620例及び使用成績調査5,598例)における副作用及び臨床検査値異常の発現率は86.02%であり、主なものは嘔気・嘔吐50.45%、食欲不振45.43%、全身倦怠感18.64%、脱毛18.25%、発熱5.74%、白血球減少56.42%、血小板減少42.67%、ヘモグロビン減少40.10%、赤血球減少36.14%、ヘマトクリット値減少31.65%、ALT(GPT)上昇10.15%、AST(GOT)上昇9.18%、好中球減少7.40%、BUN上昇5.05%、クレアチニン・クリアランス値低下3.57%、血清クレアチニン上昇2.57%等であった。

(1) 重大な副作用

- 汎血球減少(0.1%未満)等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血(ヘモグロビン減少、赤血球減少、ヘマトクリット値減少)、白血球減少、好中球減少、血小板減少、出血等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬、中止等適切な処置を行うこと。
- ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 脳梗塞(0.1%未満)：脳梗塞があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

- 4) 急性腎不全 (0.1%未満)：急性腎不全等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣性イレウス (0.1%未満)：腸管痙攣 (食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹痛、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等) を来し、痙攣性イレウスに移行することがあるので、腸管痙攣があらわれた場合には投与を中止し、腸管減圧法等の適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎 (0.1%)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

※※7) 溶血性尿毒症症候群 (頻度不明)：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、定期的に血液検査 (血小板、赤血球等) 及び腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※※8) 心筋梗塞、うっ血性心不全 (頻度不明)：心筋梗塞、うっ血性心不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

- 1) 聴力低下、難聴、耳鳴：シスプラチンで、高音域の聴力低下、難聴、耳鳴等があらわれることがあるので、十分な観察を行い投与すること。
- 2) うっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲：シスプラチンで、まれにうっ血乳頭、球後視神経炎、皮質盲等の視覚障害があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- 3) 溶血性貧血：シスプラチンで、クームス陽性の溶血性貧血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(3) その他の副作用

種類\頻度	10%以上又は頻度不明	1~10%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐 ⁽¹⁾ 、食欲不振	下痢、口内炎、腹痛、便秘	口渇
腎臓		血尿、蛋白尿	乏尿
過敏症 ⁽²⁾		発疹	痒疹感
精神神経系		末梢神経障害 (しびれ等)、頭痛	耳鳴、聴力低下、視力障害、眩暈、痙攣、異常感覚、味覚異常、神経過敏、不安
肝臓	ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇、LDH上昇、γ-GT P上昇	
循環器			頻脈、心電図異常 (期外収縮)、心悸亢進
電解質		血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウム等の異常	抗利尿ホルモン分泌異常症候群
皮膚	脱毛		色素沈着、爪の変色、皮膚疾患
その他	全身倦怠感	発熱、浮腫	疼痛、潮紅、ほてり、胸部不快感、吃逆

注1：処置として制吐剤等の投与を行う。
注2：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般に生理機能 (骨髄機能、肝機能、腎機能等) が低下しているため、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験 (ラット) において催奇形性作用、胎児致死作用が報告されている。]

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験 (ラット) で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので投与を避けること。やむを得ず投与する場合は観察を十分に行い、慎重に投与すること。

※※8. 過量投与

本剤を高用量で投与した際に、失明を含む視覚障害があらわれたとの報告がある。

9. 適用上の注意

(1) 調製時

- 1) 本剤は、イオウを含むアミノ酸 (メチオニン及びシスチン) 輸液中で分解が起るため、これらのアミノ酸輸液との配合を避けること。
- 2) 本剤は、アルミニウムと反応して沈殿物を形成し、活性が低下するので、使用にあたってはアルミニウムを含む医療器具を用いないこと。
- 3) 本剤は、錯化合物であるので、他の抗悪性腫瘍剤とは混注しないこと。

(2) 投与時

- 1) 本剤は、生理食塩液等の無機塩類 (NaCl, KCl, CaCl₂ 等) を含有する輸液に混和するときは、8時間以内に投与を終了すること。
- 2) 静脈内投与に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に硬結・壊死を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

(3) 保存時

本剤は、光及び熱により分解するので、直射日光や高温を避けること。

10. その他の注意

- (1) 本剤は、シスプラチン投与で効果が認められなかった症例に対しては、有効性が認められていない。
- (2) 本剤は、細菌及びヒトリンパ芽球細胞に対し変異原性が認められており、また、ハムスターに対する染色体異常誘起性が認められている。
- (3) ラットの慢性毒性試験 (静脈内投与) により耳下腺及び乳腺の腺癌、前立腺の前癌病変が発生したとの報告がある。
- (4) 本剤と他の抗悪性腫瘍剤の併用により、急性白血病 (前白血病相を伴う場合もある)、骨髄異形成症候群 (MDS) が発生したとの報告がある。

【薬物動態】¹⁾⁻³⁾

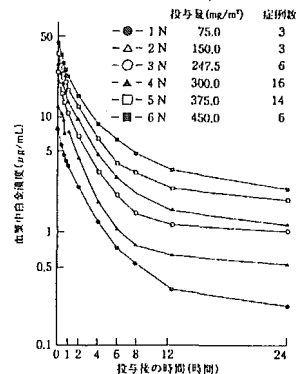
1. 血中濃度

癌患者にパラプラチンをカルボプラチンとして75~450 mg/m²を1回点滴静注したときの血中濃度の推移は3相性の減衰曲線を示し、α相の半減期は0.16~0.32時間、β相は1.29~1.69時間、γ相は22~32時間であり、大部分のカルボプラチンは投与後速やかに、また、時間の経過とともに緩慢に血中より消失した。

注) 本剤の承認された用量は300~400mg/m²である。

2. 排泄

本剤の癌患者における尿中排泄は、投与後比較的速く、投与後24時間に57~82%が排泄された。



カルボプラチン投与後の血漿中白金濃度

【臨床成績】

1. 国内臨床試験成績^{1)~14)}

疾患名	解析対象症例数	著効 (CR)	有効 (PR)	不変 (NC)	進行 (PD)	奏効率% (CR+PR)
頭頸部癌	67	1	13	35	18	20.9
肺小細胞癌	116	1	30	56	29	26.7
睾丸腫瘍	21	1	9	7	4	47.6
卵巣癌	50	5	14	22	9	38.0
子宮頸癌	32	2	5	16	9	21.9
悪性リンパ腫	33	2	11		20	39.4

*) 著効=完全寛解, 有効=不完全寛解, 不変・進行=無寛解

疾患別奏効率(寛解率)は、頭頸部癌20.9% (14/67), 肺小細胞癌26.7% (31/116), 睾丸腫瘍47.6% (10/21), 卵巣癌38.0% (19/50), 子宮頸癌21.9% (7/32), 悪性リンパ腫39.4% (13/33)であった。また、頭頸部癌及び卵巣癌を対象としたシスプラチンとの比較試験でも本剤の有用性が認められている。

なお、パラプラチンはシスプラチンの臨床第II相試験成績と比べ奏効率において統計学的に有意差は認められなかったが、シスプラチンの治療に耐えられない患者(腎機能が低下している患者, 大量の水分負荷により心・循環器に障害を及ぼす患者, 腎, 尿路, 膀胱の排尿経路に閉塞性障害を有する患者, 悪心・嘔吐等の消化器症状が強くあられ治療に支障をきたす患者)に選択投与が可能であり, また, 末梢神経障害, 聴器毒性の発現率はシスプラチンより低かった。

2. 海外臨床試験成績^{15)~19)}

海外における非小細胞肺癌を対象とした本剤単独療法による奏効率及び生存期間は次のとおりである。

研究者	解析対象症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
Kreisman et al. ¹⁵⁾	70	11	16	6.5カ月
Kramer et al. ¹⁶⁾	50	6	12	—
Bonomi et al. ¹⁷⁾	88	8	9	31.7週

また, 近年, 非小細胞肺癌に対して本剤を含む併用化学療法が汎用されており, これら併用化学療法における奏効率及び生存期間は次のとおりである。

併用療法	解析対象症例数	奏効例 (CR+PR)	奏効率 (%)	生存期間 (中央値)
カルボプラチン+エトポシド ¹⁸⁾	102	16	16	27週
カルボプラチン+パクリタキセル ¹⁹⁾	190	43	23	233日

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用^{20)~26)}

マウスのL1210白血病, P388白血病, B16メラノーマ, colon26結腸癌, M5076卵巣癌, Lewis肺癌に対して抗腫瘍作用が認められた。シスプラチン耐性卵巣癌細胞株KFR及びTYK-nu(R)細胞に対しカルボプラチンは交叉耐性を示したが, その程度はシスプラチンの1/2又は1/4であった。

2. 作用機序^{27)~29)}

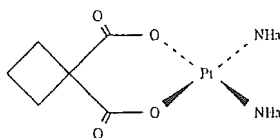
癌細胞内のDNA鎖と結合し, DNA合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害するものと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: カルボプラチン (carboplatin)

化学名: cis-diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylato) platinum(II)

構造式:



分子式: C₆H₁₂N₂O₄Pt

分子量: 371.25

性状: カルボプラチンは白色の結晶又は結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく, エタノールに極めて溶けにくく, 無水エーテルにはほとんど溶けない。

【取扱い上の注意】

1. 本剤は輸液と混和した後, できるだけ速やかに使用すること。
2. 包装開封後もバイアルを箱に入れて保存すること。
3. 冷蔵庫保存では, 結晶が析出することがある。(溶液のみ)

【包装】

パラプラチン注射液 5mL (カルボプラチン50mg含有) 1バイアル
15mL (カルボプラチン150mg含有) 1バイアル
45mL (カルボプラチン450mg含有) 1バイアル

【主要文献及び文献請求先】

主要文献


- 1) 木村禧代二他: Oncologia, 21(4), 88(1988)
- 2) 藤原恵一他: 癌と化学療法, 15(6), 1943(1988)
- 3) 佐々木康綱他: Chemotherapy, 37(3), 280(1989)
- 4) 犬山征夫他: 癌と化学療法, 15(7), 2131(1988)
- 5) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, 15(7), 2139(1988)
- 6) 小松彦太郎他: 癌と化学療法, 15(8), 2313(1988)
- 7) T. Tamura, et al.: Jpn. J. Clin. Oncol., 18(1), 27(1988)
- 8) カルボプラチン研究会肺癌部会: 癌と化学療法, 15(9), 2781(1988)
- 9) 新島端夫他: 癌と化学療法, 15(8), 2305(1988)
- 10) 加藤 俊他: 癌と化学療法, 15(8), 2291(1988)
- 11) 野田起一郎他: 癌と化学療法, 15(11), 3067(1988)
- 12) 内藤和行他: 癌と化学療法, 15(7), 2145(1988)
- 13) 犬山征夫他: 耳鼻と臨床, 34(6), 1511(1988)
- 14) 加藤 俊他: 癌と化学療法, 15(8), 2297(1988)
- 15) H. Kreisman, et al.: Carboplatin or iproplatin in advanced non-small cell lung cancer: A Cancer and Leukemia Group B Study, Cancer Treat. Rep., 71, 1049(1987)
- 16) B. S. Kramer, et al.: Randomized phase II evaluation of iproplatin(CHIP) and carboplatin(CBDCA) in lung cancer, Am. J. Clin. Oncol., 11, 643(1988)
- 17) P. D. Bonomi, et al.: Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group, J. Clin. Oncol., 7, 1602(1989)
- 18) J. Klastersky, et al.: J. Clin. Oncol., 8(9), 1556(1990)
- 19) 社内資料
- 20) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Revi., 12 (Suppl. A), 1(1985)
- 21) K. R. Harrap, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 193(1980)
- 22) W. T. Brader, et al.: Cisplatin, Current Status and New Developments. A. W. Prestayko, et al. ed., Academic Press, 171(1980)
- 23) W. C. Rose, et al.: Cancer Treat. Rep., 66(1), 135(1982)
- 24) F. H. Lee, et al.: Cancer Treat. Revi., 10, 39(1983)
- 25) 善積 昇他: Human Cell, 1(3), 301(1988)
- 26) 菊池義公他: 癌と化学療法, 15(10), 2895(1988)
- 27) 吉谷徳夫他: 日本産科婦人科学会雑誌, 41(1), 7(1989)
- 28) K. C. Micetich, et al.: Cancer Res., 45(9), 4043(1985)
- 29) R. J. Knox, et al.: Cancer Res., 46(4), 1972(1986)

※文献請求先

Bristol製薬株式会社 学術情報室
(住所) 東京都新宿区西新宿6-5-1
(TEL) 03-5323-8355

®：登録商標

弊社では、本剤のほかに注射用パラプラチン150mgを販売致しております。

※製造販売元
 **Bristol製薬株式会社**
東京都新宿区西新宿6-5-1

360186

FAX 送付先： 研究代表者施設 _____ FAX： _____
研究代表者 _____ TEL： _____

JCOG AE/AR/ADR 急送一次報告書

(72 時間以内) (DSMC 記入) DSMC # : _____ DSMC 受付日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

研究代表者への報告日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日
施設 : _____ 担当医 : _____ 記入者 : _____
施設研究責任者 : _____ FAX : _____ TEL : _____

I. 症例に関する情報

JCOG 試験番号 : _____ 登録番号 : _____
有害事象発生時年齢 : _____ 性別 : M / F

II. 有害事象の転帰 (有害事象発生日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日)

- 治療中及び最終治療日から 30 日以内に発生したすべての死亡
- 治療に関連して発生した重篤で、予期していない Grade 4
- その他

有害事象の概要 (有害事象の具体的内容、関連する治療歴や検査データを含む)

III. 有害事象と因果関係が疑われる治療

- 薬物療法 放射線治療 外科的治療 その他の治療

薬剤名 : _____ 投与量/日 : _____ 投与方法 : _____
薬剤名 : _____ 投与量/日 : _____ 投与方法 : _____
薬剤名 : _____ 投与量/日 : _____ 投与方法 : _____

IV. プロトコール治療との因果関係についての報告者の評価

- | | | |
|---|-----|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> definite 明確な | } → | 死亡との因果関係があると思われる有害事象 |
| <input type="checkbox"/> probable 多分、十中八九は | | |
| <input type="checkbox"/> possible ありそうな | | |
| <input type="checkbox"/> unlikely ありそうにない | } → | 腫瘍増悪, 急死, 事故, 自殺, 殺人, 不明 から死因選択 |
| <input type="checkbox"/> not related (unrelated) 関係ない | | |
| <input type="checkbox"/> unassessable 評価不能 | | |

V. 研究代表者受領記録

報告書受領日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日 研究代表者署名 : _____

FAX 送付先： 研究代表者施設 _____ FAX： _____
 (全 枚) 研究代表者 _____ TEL： _____

JCOG AE/AR/ADR 報告書

(DSMC 記入) DSMC # : _____ DSMC 受付日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

急送二次 (7日以内) 急送三次 (15日以内) 通常 (15日以内) 追加報告

研究代表者への報告日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

施設 : _____ 担当医 : _____ 記入者 : _____

施設研究責任者 : _____ FAX : _____ TEL : _____

I. 症例に関する情報 :

JCOG 試験番号 : _____ 登録番号 : _____

有害事象発生時年齢 : _____ 性別 : M / F

II. 有害事象の分類 (有害事象発生日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日)

- 死亡 : 最終治療日より _____ → 30日以内 31日以降
- 生命を脅かすもの _____ → 予期していないもの 予期されるもの
- 予期していない grade 2, 3 の毒性
- 永続的または顕著な障害/機能不全 (再生不良性貧血、MDS、二次がんなど)
- その他

III. 有害事象の内容とプロトコール治療との因果関係

AE/AR/ADR の内容	Grade	因果関係が疑われる 治療法・薬物	因果関係の 程度*	発生時期 (何コース目)	転帰	死亡の場合, 因果関係の程度*#

(*)因果関係の程度 : definite (明確な), probable (多分、十中八九は), possible (ありそうな), unlikely (ありそうにない), not related (関係ない), unassessable (評価不能)

(#)死因が有害事象と「unlikely」「not related」の場合、「AE/AR/ADR の内容」に「腫瘍増悪、急死、事故、自殺、殺人、不明」のいずれかを記入。

IV. 症例報告の詳細 (別紙添付 _____ 枚)

ガイドラインの VI.2.4~2.6 を参考にして別紙 (A4 版) 記載し報告書に添付する。

V. 研究代表者の意見書 (別紙添付 _____ 枚)

VI. 研究代表者の記録

1) 報告書受領日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日 研究代表者署名 : _____

2) グループ代表者への報告日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

3) 本有害事象への研究代表者としての対応

参加施設への通知日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

症例登録一時中止日 (データセンターへの連絡日) : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

効果・安全性評価委員会への審査依頼日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

4) 厚生省への「医薬品等安全性情報報告」の提出確認日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

5) 当該企業への「副作用自発報告」の提出確認日 : (西暦) _____ 年 ____ 月 ____ 日

National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria (NCI-CTC Version 2.0, April 30, 1999)

～日本語訳 JCOG 版-第 2 版～

初版 1999 年 4 月

第 1 回改訂 2001 年 9 月

Japan Clinical Oncology Group

日本臨床腫瘍研究グループ

厚生労働省がん研究助成金指定研究班

- 11 指-1「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」主任研究者:堀田知光(東海大学医学部)
- 11 指-2「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」主任研究者:西條長宏(国立がんセンター中央病院)
- 11 指-3「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」主任研究者:吉田茂昭(国立がんセンター東病院)
- 11 指-4「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」主任研究者:福田治彦(国立がんセンター研究所)

JCOG 運営委員会

(2001 年 9 月現在)

西條長宏、下山正徳、福田治彦、山本精一郎、大橋靖雄、新美三由紀、児玉哲郎、大倉久直、江口研二、
飛内賢正、島田安博、渡辺亨、久保田馨、国頭英夫、佐野武、池田恢、石倉聡、手島昭樹、早川和重、
加藤治文、吉田茂昭、大津敦、笹子充、安藤暢敏、堀田知光、高嶋成光、吉川裕之

日本語訳担当:

田村友秀、渡辺亨、国頭英夫、勝俣範之、加賀美芳和、関根郁夫、山本昇、神谷悦功、前田彰男、川東靖子、
新美三由紀、藤倉由紀子、久保田馨、室圭、福田治彦(以上、国立がんセンター)、
野沢浩江(癌研究会附属病院)

共通毒性規準(CTC)

緒言

* NCI, NCIC, AMC, CALGB, CCG, CNSCC, CRC, ECOG, EORTC, GOG, IRS, NCCTG, NSABP, NWTSG, POG, RTOG, SWOG および WHO 拡張共通毒性規準より採用

1. 各有害事象(adverse event)は以下の区分(category)に分類される。

アレルギー/免疫	ALLERGY/ IMMUNOLOGY	感染/発熱性好中球減少	INFECTION/FEBRILE NEUTROPENIA
聴覚器/聴力	AUDITORY/ HEARING	リンパ管系	LYMPHATICS
血液/骨髄	BLOOD/ BONE MARROW	代謝/検査	METABOLIC/LABORATORY
心血管系(不整脈)	CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)	筋骨格系	MUSCULOSKELETAL
心血管系(一般)	CARDIOVASCULAR (GENERAL)	神経学	NEUROLOGY
凝固	COAGULATION	眼球/視覚	OCULAR/ VISUAL
全身症状	CONSTITUTIONAL SYMPTOMS	疼痛	PAIN
皮膚科/皮膚	DERMATOLOGIC/ SKIN	肺	PULMONARY
内分泌	ENDOCRINE	腎/泌尿生殖器	RENAL/GENITOURINARY
消化管系	GASTROINTESTINAL	二次性悪性腫瘍	SECONDARY MALIGNANCY
出血	HEMORRHAGE	性/生殖機能	SEXUAL/ REPRODUCTIVE FUNCTION
肝臓	HEPATIC	症候群	SYNDROMES

2. 既に定義されている既存の有害事象に新しい名称をつけてはならない。
3. CTCに含まれていない有害事象について:
該当する区分の“その他”の有害事象として、内容を具体的に記載した上で、以下の規準に従って grading する。
Grade 0: 正常、正常/基準値範囲内(WNL)、なし
Grade 1: 軽症/軽度の有害事象
Grade 2: 中等症/中等度の有害事象
Grade 3: 重症/高度の有害事象
Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能にいたる有害事象
Grade 5: 有害事象による死亡(因果関係あり)
4. 「付 I:有害事象モジュール」は、試験依頼者・研究代表者・主任研究者の要請により、プロトコールもしくは改訂プロトコールに規定した上で、特定の有害事象に関するより詳細な情報(例えば、有害事象持続時間)を収集する方法として、用いることができる。
5. 「付 II:感染モジュール」は、試験依頼者・研究代表者・主任研究者の要請により、プロトコールもしくは改訂プロトコールに規定した上で、感染のより詳細な報告のために用いることができる。
6. 全身状態に関する評価規準として「付 III:機能状態尺度/スコア」を付した。
7. 遅発性放射線反応の grading には「付 IV:RTOG/EORTC 遅発性放射線反応評価規準」を用いる。
8. 造血幹細胞移植研究では「付 V:造血幹細胞移植特異的有害事象」を用いてよい。
9. 骨髄/末梢血幹細胞移植における複合的な有害事象の grading には「付 VI:造血幹細胞移植における複合的有害事象の評価規準」を用いる。

訳注

Grading に際しての注意

NCI-CTEP (National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program) のホームページ <http://ctep.info.nih.gov/CTC3/default.htm> からダウンロードできる CTC の解説書である“Common Toxicity Criteria Manual”の“3.5 Grading Adverse Events”には、“The nearest match to a grade specified in the CTC, v2.0 is used.”との説明があり、CTC では、ある有害事象が複数の grade 定義に該当する場合、「もっとも近い内容のもの」に grading することを想定している。プロトコールにその旨明記すること。

例)

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

区分名・有害事象項目名の英名併記

区分 (category) および有害事象 (adverse event) はアルファベット順であるため、検索が可能のように和名・英名を併記した。他の区分を参照する箇所での区分名は、みやすさを重視して英語のみとした。(例: 筋肉痛 myalgia は PAIN 区分に grading する。)

略語

CTC 原本にて用いられている以下の略語はそのまま用いた。

WNL: (施設) 基準値範囲内

LLN: (施設) 基準値下限

ULN: (施設) 基準値上限

CHF: 薙血性心不全

ANC: 好中球数

AGC: 顆粒球数

pRBC: 赤血球濃厚液

SVT: 上室性頻拍

PVC: 心室期外収縮

VOD: 静脈閉塞性疾患

日本語訳に関する注記

- ・「～も参照して grading する」 : 「Also consider～」の訳。該当する場合は～についても grading を行う。
- ・「～による」: related to～ : 因果関係があることを示す。
- ・「活動不能」: disabling : original CTC において、“disable”が「機能を部分的に障害する」ことを意味する場合と、「まったく何もできなくなる」ことを意味する場合とがあり、grade 4 の定義として用いられている場合、後者の意味と解釈し「活動不能」とした。
- ・「or」 : 原則として「又は」としたが、冗長になる場合、「や」もしくは「/」とした。
- ・「and/or」 : 原則として「及び/又は」としたが、省略しても文意が変わらないと思われたものは省略した。
- ・「mild/moderate/severe」 : 症状の強さや異常所見の程度を示す場合は「軽度/中等度/高度または重い」とし、疾患の重篤度ないし病態の程度を示す場合は、「軽症の/中等症の/重症の」とした。
- ・「BMT」 : 「造血幹細胞移植」とした。
- ・「～で確認されている」 : 「evidence of～」の訳。検査等により客観的に証明されていることを意味する。
- ・不等号表記(≥、≤、<、>)について : 「以上」や「未満」のように和訳せず、原則として原文の不等号表記をそのまま用いた。
- ・「症状のある」: symptomatic : 正確には「自覚症状を伴う」、「自覚症状を有する」等が適訳と思われるが、該当箇所が多いため字数節約の目的で「症状のある」で統一した。

謝辞

今回の改訂にあたり、日本癌治療学会-癌治療効果判定基準作成委員会の以下の先生方より、多くの非常に貴重なご意見をいただき、そのほとんどのご助言を改訂に含めさせていただいた。この場をお借りして深謝いたします。

赤座英之先生、赤沢修吾先生、犬山征夫先生、大野竜三先生、落合和徳先生、金子明博先生、吉良潤一先生、
栗原稔先生、齋田俊明先生、佐々木常雄先生、前原喜彦先生、松尾汎先生 (五十音順)

共通毒性規準 COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC)

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
アレルギー/免疫 ALLERGY/IMMUNOLOGY					
アレルギー反応/過敏症 (薬剤熱を含む) Allergic reaction/ hypersensitivity (including drug fever)	なし	一過性の発疹 <38℃の薬剤熱	蕁麻疹 ≥38℃の薬剤熱 症状がない気管支痙攣	蕁麻疹の有無によらず 非経口的治療を要する 症状のある気管支痙攣; アレルギーによる 浮腫/血管性浮腫	アナフィラキシー
注: 他の明らかなアレルギー症状や過敏症反応を伴わない蕁麻疹のみの場合は DERMATOLOGY/SKIN 区分に grading する。					
アレルギー性鼻炎 (くしゃみ、鼻づまり、鼻水を 含む) Allergic rhinitis (including sneezing, nasal stiffness, postnasal drip)	なし	軽症 治療を要さない	中等症 治療を要する	-	-
自己免疫反応 Autoimmune reaction	なし	血清検査などで確認さ れている自己免疫反応 ただし症状はなく臓器 機能は正常で治療を要 さない(例: 白斑)	生命維持に必須ではな い臓器や機能に関わる 自己免疫反応 免疫抑制剤以外の治療 を要する(例: 甲状腺機 能低下症)	主要臓器の機能に関わ る可逆性自己免疫反応 その他の有害事象 短期間の免疫抑制療法 を要する(例: 一過性の 大腸炎や貧血)	Grade 4 の主要臓器機 能障害を招く自己免疫 反応; 進行性かつ非可 逆性; 高用量の免疫抑 制剤長期投与を要する
注: 甲状腺機能低下症 Hypothyroidism (ENDOCRINE)、大腸炎 Colitis (GASTROINTESTINAL)、ヘモグロビン Hemoglobin (BLOOD/BONE MARROW)、溶血 Hemolysis (BLOOD/BONE MARROW)も参照して grading する。					
血清病 Serum sickness	なし	-	-	あり	-
注: 蕁麻疹のみの場合には DERMATOLOGY/SKIN 区分に grading する。アレルギー反応や過敏症など、他の症状を伴う場合には、上記の Allergic reaction/hypersensitivity に grading する。					
血管炎 Vasculitis	なし	軽症 治療を要さない	症状があり 薬物療法を要する	ステロイドを要する	虚血性変化 又は切断術を要する
アレルギー/免疫-その他 Allergy/Immunology-Other (具体的に記載_____)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能
聴覚器/聴力 AUDITORY/HEARING					
注: 伝音難聴は AUDITORY/HEARING 区分に grading する。					
注: 耳痛は PAIN 区分に grading する。					
外耳道 External auditory canal	正常	紅斑又は乾性落屑を 伴う外耳炎	湿性落屑を伴う外耳炎	耳漏や乳様突起炎を 伴う外耳炎	外耳道軟部組織や 骨の壊死
内耳-聴力 Inner ear/hearing	正常	聴力測定検査でのみ 検出される聴力低下	補聴器や治療を要さな い耳鳴又は聴力低下	補聴器や治療によつて 補正可能な耳鳴又は 聴力低下	補正不可能な重症の 片側性/両側性の聴力 消失(聾)
中耳-聴力 Middle ear/hearing	正常	自覚的な聴力低下を 伴わない中耳炎	医療処置を要する滲出 性中耳炎又は感染; 自覚的な聴力低下あり; 耳漏を伴う鼓膜破裂	耳漏や乳様突起炎や 伝音難聴を伴う中耳炎	耳管軟骨や骨の壊死
聴覚器/聴力-その他 Auditory/Hearing-Other (具体的に記載_____)	正常	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
血液/骨髄 BLOOD/BONE MARROW					
骨髄細胞密度 Bone marrow cellularity	年齢相応	軽度の低形成 又は年齢相応細胞密度 から $\leq 25\%$ の低下	中等度の低形成 又は年齢相応細胞密度 から $> 25\% - \leq 50\%$ の低 下又は正常な骨髄細胞 密度に回復するのに ≥ 2 週間- < 4 週間を 要する	重度の低形成 又は年齢相応細胞密度 から $> 50\% - \leq 75\%$ の低 下又は正常な骨髄細胞 密度に回復するのに $\geq 4 - < 6$ 週間を要する	無形成 又は正常な骨髄細胞 密度に回復するのに ≥ 6 週間を要する
正常範囲: 子供 (≤ 18 歳) 平均 90%の細胞密度 青壮年者 (19-59歳) 平均 60-70%の細胞密度 高齢者 (≥ 60 歳) 平均 50%の細胞密度					
注: 骨髄細胞密度は疾患に關係する変化ではなく治療に關係する変化にのみ grading する。					
CD4 陽性細胞数 CD4 count	WNL	$< LLN - 500 /mm^3$	$200 - < 500 /mm^3$	$50 - < 200 /mm^3$	$< 50 /mm^3$
ハプトグロビン Haptoglobin	正常	減少	-	消失	-
ヘモグロビン (Hgb) Hemoglobin	WNL	$< LLN - 10.0$ g/dl $< LLN - 100$ g/L $< LLN - 6.2$ mmol/L	$8.0 - < 10.0$ g/dl $80 - < 100$ g/L $4.9 - < 6.2$ mmol/L	$6.5 - < 8.0$ g/dl $65 - < 80$ g/L $4.0 - < 4.9$ mmol/L	< 6.5 g/dl < 65 g/L < 4.0 mmol/L
プロトコルで規定すれば白血 病の研究や骨髄浸潤/骨髄 癆の経過に対してこの規準を 用いてもよい。	WNL	治療前値から $10 - < 25\%$ の減少	治療前値から $25 - < 50\%$ の減少	治療前値から $50 - < 75\%$ の減少	治療前値から $\geq 75\%$ の減少
溶血 Hemolysis (例: 免疫溶血性貧血、 薬剤性溶血その他) ハプトグロビン(Haptoglobin)、ヘモグロビン(Hemoglobin)も参照して grading する。	なし	検査でのみ認められる 溶血(例: 直接抗グロブリン 試験(DAT, Coomb's), 分 裂赤血球 schistocytes)	確認された赤血球破壊 と ≥ 2 g/dlのヘモグロビン 低下。輸血を要さない	輸血及び/又は治療を 要する(例: ステロイド)	溶血の破局的結末 (例: 腎不全、血圧低下、 気管支痙攣、緊急脾摘)
白血球 (総白血球) Leukocytes (total WBC)	WNL	$< LLN - 3.0 \times 10^9 /L$ $< LLN - 3000 /mm^3$	$\geq 2.0 - < 3.0 \times 10^9 /L$ $\geq 2000 - < 3000 /mm^3$	$\geq 1.0 - < 2.0 \times 10^9 /L$ $\geq 1000 - < 2000 /mm^3$	$< 1.0 \times 10^9 /L$ $< 1000 /mm^3$
-造血幹細胞移植研究 プロトコルに規定 For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	$\geq 2.0 - < 3.0 \times 10^9 /L$ $\geq 2000 - < 3000 /mm^3$	$\geq 1.0 - < 2.0 \times 10^9 /L$ $\geq 1000 - < 2000 /mm^3$	$\geq 0.5 - < 2.0 \times 10^9 /L$ $\geq 500 - < 2000 /mm^3$	$< 0.5 \times 10^9 /L$ $< 500 /mm^3$
-小児造血幹細胞移植研究 Leukocytes (total WBC) for pediatric BMT studies (年齢、人種、性の基準値を 用いる)		$\geq 75\% - < 100\%LLN$	$\geq 50\% - < 75\%LLN$	$\geq 25\% - < 50\%LLN$	$< 25\%LLN$
リンパ球減少 Lymphopenia	WNL	$< LLN - 1.0 \times 10^9 /L$ $< LLN - 1000 /mm^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9 /L$ $\geq 500 - < 1000 /mm^3$	$< 0.5 \times 10^9 /L$ $< 500 /mm^3$	-
-小児造血幹細胞移植研究 Leukocytes (total WBC) for pediatric BMT studies (年齢、人種、性の基準値を 用いる)		$\geq 75\% - < 100\%LLN$	$\geq 50\% - < 75\%LLN$	$\geq 25\% - < 50\%LLN$	$< 25\%LLN$
好中球/顆粒球 Neutrophils/granulocytes (ANC/AGC)*	WNL	$\geq 1.5 - < 2.0 \times 10^9 /L$ $\geq 1500 - < 2000 /mm^3$	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9 /L$ $\geq 1000 - < 1500 /mm^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9 /L$ $\geq 500 - < 1000 /mm^3$	$< 0.5 \times 10^9 /L$ $< 500 /mm^3$
-造血幹細胞移植研究 プロトコルに規定 For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	$\geq 1.0 - < 1.5 \times 10^9 /L$ $\geq 1000 - < 1500 /mm^3$	$\geq 0.5 - < 1.0 \times 10^9 /L$ $\geq 500 - < 1000 /mm^3$	$\geq 0.1 - < 0.5 \times 10^9 /L$ $\geq 100 - < 500 /mm^3$	$< 0.1 \times 10^9 /L$ $< 100 /mm^3$
プロトコルで規定すれば白血 病の研究や骨髄浸潤/骨髄 癆の経過に対してこの規準を 用いてもよい。	WNL	治療前値から $10 - < 25\%$ の減少	治療前値から $25 - < 50\%$ の減少	治療前値から $50 - < 75\%$ の減少	治療前値から $\geq 75\%$ の減少

* ANC: 好中球数 Absolute Neutrophil Count/AGC: 顆粒球数 Absolute Granulocyte Count

CTC 日本語訳 JCOG 版/1999年4月1日作成
第2版/2001年9月17日改訂

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
血小板 Platelets	WNL	<LLN - 75.0 x 10 ⁹ /L <LLN - 75000 /mm ³	≥ 50.0 - <75.0x10 ⁹ /L ≥ 50000 - < 75000/mm ³	≥ 10.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L ≥ 10000 - < 50000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 10000 /mm ³
-造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 For BMT studies, if specified in the protocol.	WNL	≥ 50.0 - <75.0x10 ⁹ /L ≥ 50000 - < 75000/mm ³	≥ 20.0 - < 50.0 x 10 ⁹ /L ≥ 20000 - < 50000/mm ³	≥ 10.0 - < 20.0 x 10 ⁹ /L ≥ 10000 - < 20000/mm ³	< 10.0 x 10 ⁹ /L < 10000 /mm ³
プロトコールで規定すれば白血病の研究や骨髄浸潤/骨髄癆の経過に対してこの規準を用いてもよい。	WNL	治療前値から 10 - < 25%の減少	治療前値から 25 - < 50%の減少	治療前値から 50 - < 75%の減少	治療前値から ≥ 75%の減少
血小板輸血 Transfusion: Platelets	なし	-	-	あり	血小板数の増加をはかるために血小板輸血に加えて他の手段を要する; 血小板輸血が無効で生命を脅かす出血を伴う場合 (例: HLA 適合血小板輸血やクロスマッチ陰性血小板輸血)
-造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 For BMT studies, if specified in the protocol.	なし	24 時間で1回の 血小板輸血	24 時間で2回の 血小板輸血	24 時間で≥3回の 血小板輸血	血小板数の増加をはかるために血小板輸血に加えて他の手段を要する; 血小板輸血が無効で生命を脅かす出血を伴う場合 (例: HLA 適合血小板輸血やクロスマッチ陰性血小板輸血)
注: 血小板 Platelets も参照して grading する。					
赤血球輸血 Transfusion: pRBCs	なし	-	-	あり	-
-造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 For BMT studies, if specified in the protocol.	なし	24 時間で ≤ 4.5 単位の pRBC 輸血を 実施又は計画	24 時間で > 4.5 ~ < 9 単位の pRBC 輸血を 実施又は計画	24 時間で ≥ 9 単位の pRBC 輸血	生命を脅かす貧血を伴う出血や溶血; ヘモグロビン値を改善するために輸血以外の処置を要する
-小児造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 For pediatric BMT studies, if specified in the protocol.	なし	24 時間で ≤ 15mL/kg の pRBC 輸血を 実施又は計画	24 時間で > 15 ~ ≤ 30mL/kg の pRBC 輸血を 実施又は計画	24 時間で > 30mL/kg の pRBC 輸血	生命を脅かす貧血を伴う出血や溶血; ヘモグロビン値を改善するために輸血以外の処置を要する
注: 米国では 450ml/単位であるため、我が国の 200ml/単位に換算して規定した。 注: ヘモグロビン(Hgb) も参照して grading する。					
血液/骨髄-その他 Blood/Bone Marrow-Other (具体的に記載)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
心血管系 (不整脈) CARDIOVASCULAR (ARRHYTHMIA)					
伝導異常/房室ブロック Conduction abnormality/ Atrioventricular heart block	なし	症状はなく 治療を要さない (例; Mobitz I 型 2 度 房室ブロック、 Wenckebach)	症状はあるが 治療を要さない	症状があり 治療を要する (例; Mobitz II 型 2 度 房室ブロック、3 度房室 ブロック)	生命を脅かす (例: CHF、血圧低下、 失神、ショックを伴う 不整脈)
結節性/接合部性 不整脈/リズム障害 Nodal/junctional arrhythmia/dysrhythmia	なし	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)
心悸亢進 Palpitations	なし	あり	—	—	—
注: 不整脈が確認されていない場合のみ心悸亢進 Palpitation に grading する。					
QTc 間隔の延長 (>0.48 秒) Prolonged QTc interval	なし	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)
洞性徐脈 Sinus bradycardia	なし	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)
洞性頻脈 Sinus tachycardia	なし	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	症状があり原因に 対する治療を要する	—
上室性不整脈 (SVT/心房細動/粗動) Supraventricular arrhythmia (SVT/ atrial fibrillation/ flutter)	なし	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)
注: 失神 Syncope (fainting) は NEUROLOGY 区分に grading する。					
血管迷走神経症状 Vasovagal episode	なし	—	あり ただし意識消失なし	意識消失あり	—
心室性不整脈 (PVC/二段脈/三段脈/ 心室性頻脈) Ventricular arrhythmia (PVCs/ bigeminy/ trigeminy/ ventricular tachycardia)	なし	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)
心血管系(不整脈)-その他 Cardiovascular/Arrhythmia- Other (具体的に記載)	なし	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	症状があり原因に 対する治療を要する	生命を脅かす (例: CHF、血圧低下、 失神、ショックを伴う 不整脈)
心血管系 (一般) CARDIOVASCULAR (GENERAL)					
急性血管漏出症候群 Acute vascular leak syndrome	なし	—	症状はあるが 静脈内輸液を要さない	呼吸障害あり又は静脈 内輸液を要する	生命を脅かす; 陽圧呼吸補助及び/ 又は人工呼吸を要する
心臓-虚血/梗塞 Cardiac-ischemia/infarction	なし	非特異的 T 波の平坦化 又は変化	症状はないが虚血を 示唆する ST 及び T 波の 変化あり	梗塞の所見がない 狭心症	急性心筋梗塞
左室機能 Cardiac left ventricular function	正常	症状はなく安静時駆出 率が治療前値から ≥10%、<20%の低下; 短縮率が ≥24%、<30%	症状はなく安静時駆出 率が LLN 以下又は 安静時駆出率が治療前 値より ≥20%の低下; 短縮率が <24%	治療に反応する CHF	重症又は難治性 CHF 又は挿管の必要あり
CNS 脳血管虚血 CNS cerebrovascular ischemia は NEUROLOGY 区分に grading する。					
心筋トロポニン I (cTnI) Cardiac troponin I	正常	—	—	メーカーによって規定さ れた不安定狭心症の レベル	メーカーによって規定さ れた心筋梗塞のレベル
心筋トロポニン T (cTnT) Cardiac troponin T	正常	≥0.03 - <0.05 ng/ml	≥0.05 - <0.1 ng/ml	≥0.1 - <0.2 ng/ml	≥0.2 ng/ml

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
浮腫 Edema	なし	症状はなく 治療を要さない	症状があり 治療を要する	機能を制限する症状を 伴う浮腫 治療に反応しない/ 薬剤投与中止を要する	全身浮腫 (重症の全身浮腫)
高血圧 Hypertension	なし	症状はなく一過性の >20 mmHg (拡張期圧) の上昇。以前 WNL であ った場合は >150/100 への上昇。 治療を要さない	再発性又は持続性又は 症状を伴う >20mmHg (拡張期圧)の上昇。 以前 WNL であった場合 は >150/100 への 上昇。治療を要さない	治療を要する 又は以前より強い治療 を要する	高血圧グレード
注: 小児の患者に対しては年齢及び性に適した正常値 (ULN の >95%点) を用いる。					
低血圧 Hypotension	なし	治療を要さない変化 (一過性の起立性 低血圧を含む)	短時間の静脈内輸液等 の治療を要するが入院 は必要とせず、生理機 能に影響なし	治療と持続的観察を要 するが持続的な生理機 能障害を伴わずに回復	ショック (酸血症と組織灌流低 下による臓器機能障害 を伴う)
失神 Syncope (NEUROLOGY) も参照して grading する。 注: 狭心症又は心筋梗塞は CARDIOVASCULAR (GENERAL) 区分の心臓-虚血/梗塞 Cardiac-ischemia/infarction に grading する。 小児患者では、1歳未満の新生児で最大血圧が 65 mmHg 以下及び1歳以上の子供で 70 mmHg 以下の場合には、24 時間に 2~3 回測定した値を用いる。					
心筋炎 Myocarditis	なし	-	-	治療に反応する CHF	重症又は治療に反応 しない CHF
手術・処置による静脈/動脈 損傷 Operative injury of vein/artery	なし	血管損傷の一次縫合 修復を要するが輸血 を要さない	血管損傷の一次縫合 修復と輸血を要する	手術を要する血管閉塞 又は血管損傷に対する バイパス術	心筋梗塞を合併; 臓器切除を要する (例: 腸管、四肢)
心膜液/心膜炎 Pericardial effusion/ pericarditis	なし	症状がない心膜液貯溜 治療を要さない	心膜炎 (摩擦音、ECG 変化、 胸痛)	生理機能への影響あり	タンポナーデ (排液又は心膜開窓術 を要する)
末梢動脈虚血 Peripheral arterial ischemia	なし	-	短時間の虚血症状で非 外科的に処置され恒久 的障害を伴わないもの	外科的処置を要する	生命を脅かす又は 恒久的機能障害を伴う (例: 四肢切断)
静脈炎 (表在性) Phlebitis (superficial)	なし	-	あり	-	-
注: 注射部位の反応は DERMATOLOGY/SKIN 区分に grading する。 血栓症/塞栓症は CARDIOVASCULAR (GENERAL) 区分の血栓症/塞栓症 Thrombosis/embolism に grading する。					
注: 失神 Syncope (fainting) は NEUROLOGY 区分に grading する。					
血栓症/塞栓症 Thrombosis/embolism	なし	-	深部静脈血栓症 抗凝固薬を要さない	深部静脈血栓症 抗凝固療法を要する	肺塞栓症を含む塞栓 症状
静脈/動脈の手術損傷は CARDIOVASCULAR (GENERAL) 区分の手術・処置による静脈/動脈損傷に grading する。					
動脈性内臓虚血 (心虚血以外) Visceral arterial ischemia (non-myocardial)	なし	-	短時間の虚血症状で非 外科的に処置され恒久 的障害を伴わないもの	外科的処置を要する	生命を脅かす又は 恒久的機能障害を伴う (例: 回腸切除)
心血管系 (一般) - その他 Cardiovascular/General- Other (具体的に記載)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
凝固 COAGULATION					
注: 出血の重症度を分類するには HEMORRHAGE 区分を参照する。					
DIC (播種性血管内凝固) (disseminated intra-vascular coagulation)	なし	—	—	検査値異常はあるが 出血なし	検査値異常と出血
注: DIC として grading するにはフィブリン分解産物又は D-dimer が増加していなければならない。 血小板 Platelets (BLOOD/BONE MARROW) も参照して grading する。					
フィブリンゲン Fibrinogen	WNL	≥ 0.75- < 1.0 x LLN	≥ 0.5- < 0.75 x LLN	≥ 0.25- < 0.5 x LLN	< 0.25 x LLN
プロトコルで規定すれば白血 病の研究や骨髄浸潤/骨髄 瘍の経過に対してこの規準 を用いてもよい。	WNL	治療前値又は LLN から の < 20% の減少	治療前値又は LLN から の ≥ 20- < 40% の減少	治療前値又は LLN から の ≥ 40- < 70% の減少	≤ 50mg/dl
部分トロンボプラスチン時間 Partial thromboplastin time (PTT)	WNL	> ULN - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2.0 x ULN	> 2 x ULN	—
静脈炎 (phlebitis) は CARDIOVASCULAR(GENERAL)区分に grading する。					
プロトロンビン時間 Prothrombin time (PT)	WNL	> ULN - ≤ 1.5 x ULN	> 1.5 - ≤ 2.0 x ULN	> 2 x ULN	—
血栓症/塞栓症 (thrombosis/embolism) は CARDIOVASCULAR(GENERAL)区分に grading する。					
血栓性微小血管症 (例: 血栓性血小板減少性 紫斑症/TTP 又は溶血性 尿毒症症候群/HUS) Thrombotic microangiopathy (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura/ TTP or hemolytic uremic syndrome/HUS)	なし	—	—	検査値異常はあるが 臨床症状なし	治療処置を要する 検査値異常と臨床症状 (例: CNS 出血/血栓/ 塞栓又は腎不全)
-造血幹細胞移植研究 プロトコルに規定 For BMT studies, if specified in the protocol.	なし	臨床症状を伴わない 赤血球破碎の所見	クレアチニン上昇 (≤ 3 x ULN) を伴う赤血球破碎	クレアチニン上昇 (> 3 x ULN) を伴う赤血球破碎 透析は要さない	腎不全を伴う赤血球 破碎。透析を要する 及び/又は脳症を伴う
ヘモグロビン Hemoglobin、血小板 Platelets (BLOOD/BONE MARROW) およびクレアチニン Creatinine (RENAL/GENITOURINARY) も参照して grading する。 注: ここに grading するには血液塗抹標本で微小血管症性変化がなければならない。(例: 分裂赤血球、ヘルメット細胞、赤血球断片)					
凝固-その他 Coagulation-Other (具体的に記載_____)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能
全身症状 CONSTITUTIONAL SYMPTOMS					
疲労 (嗜眠、倦怠感、無力) Fatigue (lethargy, malaise, asthenia)	なし	治療前より疲労が増す が日常生活には変化が ない	中等症 (例: PS が ECOG レベルで 1 低下 又は Karnofsky で 20% 低下) 又は一部の日常 生活が困難	重症 (例: PS が ECOG レベルで ≥ 2 低下又は Karnofsky で ≥ 40% 低下) 又は一部の日常 生活ができない	寝たきり又は活動不能
注: 付 III の機能状態尺度/スコア Performance status scales を参照。					
発熱 (AGC < 1.0 x 10 ⁹ /L と定義さ れる好中球減少がない場合) Fever (in the absence of Neutropenia, where neutropenia is defined as AGC < 1.0 x 10 ⁹ /L)	なし	38.0 - 39.0°C (100.4 - 102.2°F)	39.1 - 40.0°C (102.3 - 104.0°F)	> 40.0°C (> 104.0°F) < 24 時間	> 40.0°C (> 104.0°F) > 24 時間
アレルギー-反応/過敏症 Allergic reaction/hypersensitivity (ALLERGY/IMMUNOLOGY) も参照して grading する。 注: ここで示した体温は口内又は耳測定のものである。腋窩温として用いる場合はプロトコル及び論文にその旨明記すること。					
顔面の発作性潮紅 Hot flashes/flushes は ENDOCRINE 区分に grading する。					

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
戦慄、悪寒 Rigors, chills	なし	軽症 対症療法(例:毛布) 又は非麻薬性薬剤を 要する	重症及び/又は持続的 麻薬性薬剤を要する	麻薬性薬剤が無効	—
発汗 Sweating (diaphoresis)	正常	軽症で時々	頻繁又は多量の発汗 (ずぶぬれ状態)	—	—
体重増加 Weight gain	<5.0%	5.0~9.9%	10.0~19.9%	≥20%	—
腹水 Ascites (GASTROINTESTINAL)、浮腫 Edema (CARDIOVASCULAR(GENERAL))、胸水 Pleural effusion (PULMONARY)も参照して grading する。					
体重増加-VOD 関連 -造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 Weight gain associated with Veno-Occlusive disease (VOD) for BMT studies, if specified in the protocol.	<2%	≥2 - <5%	≥5 - <10%	≥10% 又は腹水による増加	呼吸不全を伴う≥10% の体重増加や体液貯溜
腹水 Ascites (GASTROINTESTINAL)、浮腫 Edema (CARDIOVASCULAR(GENERAL))、胸水 Pleural effusion (PULMONARY)も参照して grading する。					
体重減少 Weight loss	<5%	5 - <10%	10 - <20%	≥20%	—
嘔吐 Vomiting、脱水 Dehydration、下痢 Diarrhea (GASTROINTESTINAL)も参照して grading する。					
全身症状-その他 Constitutional Symptoms- Other (具体的に記載_____)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能
皮膚科/皮膚 DERMATOLOGY/SKIN					
脱毛 Alopecia	なし	軽い脱毛	著明な脱毛	—	—
出血斑 Bruising (grade 3-4 の血小板減少を 伴わない)	なし	限局性又は体重負荷部 (圧迫部)	全身性	—	—
注: grade3 又は 4 の血小板減少に由来する出血斑は HEMORRHAGE 区分の点状出血/紫斑 Petechiae/purpura および grade3 又は 4 の血小板減少に伴う出血 Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia として grading する。DERMATOLOGY/SKIN 区分には grading しない。					
皮膚乾燥 Dry skin	正常	保湿剤でコントロールできる	保湿剤でコントロールできな い	—	—
多形紅斑 (例: Stevens-Johnson 症候群、 中毒性皮膚壊死剥離症) Erythema multiforme (e.g., Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis)	なし	—	散在性 ただし全身性発疹では ない	重症で静脈内輸液を要 する (例:全身性発疹 有痛性口内炎)	生命を脅かす (例:剥脱性又は潰瘍性 皮膚炎又は経口非経口 の栄養補給を要する)
顔面の発作性潮紅 Flushing	なし	あり	—	—	—
手足皮膚反応 Hand-foot skin reaction	なし	疼痛がない皮膚変化 又は皮膚炎 (例:紅斑、角層剥離)	疼痛を伴う皮膚変化 機能障害なし	疼痛を伴う皮膚変化 機能障害あり	—
注射部位の反応 Injection site reaction	なし	疼痛、かゆみ又は紅斑	炎症又は静脈炎を伴う 疼痛又は腫脹	重症又は持続性の潰瘍 又は壊死 又は手術を要する	—
爪の変化 Nail changes	正常	変色/隆起/陥凹 (匙状爪)	爪の部分/完全欠損 又は爪床痛	—	—
点状出血 Petechiae は HEMORRHAGE 区分に grading する。					
光過敏症 Photosensitivity	なし	疼痛がない紅斑	疼痛を伴う紅斑	落屑を伴う紅斑	—
色素異常 (例:白斑) Pigmentation changes (e.g., vitiligo)	なし	限局性の色素異常	全身性の色素異常	—	—

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
痒痒症(痒痒症) Pruritus	なし	軽度又は限局性、自然に又は局所療法によっておさまる	強度又は広範、自然に又は全身療法によっておさまる	強度又は広範、治療にも拘わらずおさまらない	—
紫斑 Purpura は HEMORRHAGE 区分に grading する。					
放射線皮膚炎 Radiation dermatitis	なし	淡い紅斑又は乾性落屑	中等度又は鮮明な紅斑又は斑状の湿性落屑、大部分は間擦部に限局中等度の浮腫	直径 ≥ 1.5 cm で間擦部に限局しない融合性の湿性落屑； 圧痕浮腫	真皮全層の皮膚壊死又は潰瘍； 外傷や擦傷によらず自然に生じた出血
注：放射線皮膚炎に伴う疼痛は、PAIN 区分の放射線に伴う疼痛 Pain due to radiation に grading する。					
照射想起反応 (化学療法後、以前放射線を照射した部位に、追加照射がなくても生じる) Radiation recall reaction (reaction following chemotherapy in the absence of additional radiation therapy that occurs in a previous radiation port)	なし	淡い紅斑又は乾性落屑	中等度又は鮮明な紅斑又は斑状の湿性落屑、大部分は間擦部に限局中等度の浮腫	直径 ≥ 1.5 cm で間擦部に限局しない融合性の湿性落屑； 圧痕浮腫	真皮全層の皮膚壊死又は潰瘍； 外傷や擦傷によらず自然に生じた出血
発疹/落屑 Rash/desquamation	なし	関連症状がない小紅斑・丘疹又は紅斑	かゆみ又は他の症状を伴い体表の $< 50\%$ を占める小紅斑・丘疹又は紅斑、又は体表の $< 50\%$ を占める限局性の落屑その他の病変	症状のある全身性紅皮症、又は紅斑、丘疹、小水疱、又は体表の $\geq 50\%$ を占める落屑	全身性の剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎
発疹/皮膚炎-大量化学療法・造血幹細胞移植研究 Rash/Dermatitis associated with high-dose chemotherapy or BMT studies)	なし	淡い紅斑又は乾性落屑	中等度又は鮮明な紅斑又は斑状の湿性落屑、大部分は間擦部に限局中等度の浮腫	直径 ≥ 1.5 cm で間擦部に限局しない融合性の湿性落屑； 圧痕浮腫	真皮全層の皮膚壊死又は潰瘍； 外傷や擦傷によらず自然に生じた出血
発疹/落屑-GVHD 関連-造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 Rash/desquamation associated with graft versus host disease (GVHD) for BMT studies, if specified in the protocol	なし	体表の $< 25\%$ を占め関連症状がない小紅斑・丘疹又は紅斑	体表の $\geq 25\% - < 50\%$ を占め、かゆみその他の症状を伴う小紅斑・丘疹又は紅斑、又は体表の $\geq 25\% - < 50\%$ を占める限局性の落屑その他の病変	症状のある全身性紅皮症又は症状があり水疱を伴う紅斑、丘疹、小水疱、又は体表の $\geq 50\%$ を占める落屑	全身性の剥脱性皮膚炎又は潰瘍性皮膚炎又は水疱形成
アレルギー-反応/過敏症 allergic reaction/hypersensitivity (ALLERGY/IMMUNOLOGY)も参照して grading する。					
注：多形紅斑 Erythema multiforme(Stevens-Johnson syndrome)は多形紅斑 Erythema multiforme に grading する。					
蕁麻疹 (蕁麻疹、みみず腫れ、膨疹) Urticaria	なし	治療を要さない	内服薬/局所療法/ < 24 時間の静注療法/ ステロイドを要する	≥ 24 時間の静注療法/ ステロイドを要する	—
創傷-感染性 Wound-infectious	なし	蜂窩織炎	表在性感染	抗生物質の静脈投与を要する感染	壊死性筋膜炎
創傷-非感染性 Wound-non-infectious	なし	創部離開	創部ヘルニア	内臓露出を伴わない筋膜離開	内臓露出を伴う筋膜離開
皮膚-その他 Dermatology/Skin-Other (具体的に記載)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
内分泌 ENDOCRINE					
クッシング様外観 (例:満月様顔貌、野牛肩、 中心性肥満、皮膚条痕) Cushingoid appearance (e.g., moon face, buffalo hump, centripetal obesity, cutaneous striae) 高血糖 Hyperglycemia、低カリウム血症 Hypokalemia(METABOLIC/LABORATORY)も参照して grading する。	なし	—	あり	—	—
男性の女性化 Feminization of male	なし	—	—	あり	—
女性化乳房 Gynecomastia	なし	軽度	著明又は疼痛あり	著明又は疼痛あり 手術を要する	—
顔面の発作性潮紅 Hot flashes/flushes	なし	軽度又は1日1回以内	中等度で>1回/日	—	—
甲状腺機能低下症 Hypothyroidism	なし	症状がないTSH上昇 治療を要さない	症状あり 又は甲状腺補充療法を 要する	甲状腺機能低下の症状 のため入院を要する	粘液水腫昏睡
女性の男性化 Masculinization of female	なし	—	—	あり	—
SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)	なし	—	—	あり	—
内分泌—その他 Endocrine—Other (具体的に記載_____)	なし	軽症	中等症	重症	生命を脅かす 又は活動不能
消化管系 GASTROINTESTINAL					
アミラーゼ amylase は METABOLIC/LABORATORY 区分に grading する。					
食欲不振 Anorexia	なし	食欲がない	経口摂取の著明な減少	静脈内輸液を要する	経管栄養又は経静脈 栄養を要する
腹水(非悪性) Ascites (non-malignant)	なし	症状がない腹水	症状があり利尿薬を 要する	症状があり治療的穿刺 を要する	生命を脅かす病態
大腸炎 Colitis	なし	—	腹痛があり糞便中に 粘液及び/又は血液が まじる	腹痛、発熱、イレウスや腹 膜刺激徴候を伴う排便 習慣の変化;X線検査 又は生検により確認され た大腸炎	穿孔 又は手術を要する病態 又は中毒性巨大結腸
Grade 3-4 の血小板減少に伴う出血 Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、Grade 3-4 の血小板減少を伴わない出血 Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、メナ/消化管出血 Melena/GI bleeding (HEMORRHAGE)、直腸出血/血便 Rectal bleeding/hematochezia (HEMORRHAGE)、低血圧 Hypotension (CARDIOVASCULAR(GENERAL))も参照して grading する。					
便秘 Constipation	なし	便軟化剤又は食事の 工夫を要する	緩下剤を要する	摘便又は浣腸を要する 頑固な便秘	腸閉塞又は 中毒性巨大結腸
脱水 Dehydration	なし	粘膜乾燥及び/又は 皮膚の張り(turgor)の 減弱	静脈内輸液を要する (短時間)	静脈内輸液を要する (持続的)	集中治療を要する病態 循環動態の虚脱
下痢 Diarrhea (GASTROINTESTINAL)、嘔吐 Vomiting (GASTROINTESTINAL)、口内炎/咽頭炎 Stomatitis/pharyngitis (GASTROINTESTINAL)、低血圧 Hypotension (CARDIOVASCULAR(GENERAL))も参照して grading する。					

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
下痢 -人工肛門のない患者 Diarrhea Patient without colostomy	なし	治療前に比し<4回/日の排便回数増加	治療前に比し4-6回/日の排便回数増加 又は夜間排便	治療前に比し≥7回/日の排便回数増加 又は失禁 又は脱水に対する 静脈内輸液を要する	集中治療を要する病態 又は循環動態の虚脱
下痢 -人工肛門のある患者 Patient with a colostomy	なし	治療前に比し軟らかい水様排泄物が軽度増加	治療前に比し軟らかい水様排泄物が中等度増加。 日常生活に支障なし	治療前に比し軟らかい水様排泄物が高度に増加。 日常生活に支障あり	集中治療を要する病態 又は循環動態の虚脱
下痢-GVHD 関連 -造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 Diarrhea associated with graft versus host disease (GVHD) for BMT studies, if specified in the protocol.	なし	>500-≤1000ml/日の下痢	>1000-≤1500ml/日の下痢	>1500ml/日の下痢	レウスの有無を問わず 高度の腹痛
小児の造血幹細胞移植研究 プロトコールに規定 For Pediatric BMT studies, if specified in the protocol.	なし	>5-≤10ml/kg/日の下痢	>10-≤15ml/kg/日の下痢	>15ml/kg/日の下痢	-
Grade 3-4 の血小板減少に伴う出血 Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、Grade 3-4 の血小板減少を伴わない出血 Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、疼痛 PAIN、脱水 Dehydration (GASTROINTESTINAL)、低血圧 Hypotension (CARDIOVASCULAR(GENERAL))も参照して grading する。					
十二指腸潰瘍 (X線又は 内視鏡による確認を要する) Duodenal ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	なし	-	非外科的治療を要する	外来治療ではコントロール 不可能;入院を要する	穿孔又は出血 緊急手術を要する
消化不良/胸やけ Dyspepsia/heartburn	なし	軽症	中等症	重症	-
嚥下困難、食道炎、嚥下痛 Dysphagia, esophagitis, Odynophagia (painful swallowing) 注:有害事象が放射線による場合には、放射線による食道嚥下困難 Dysphagia-pharyngeal related to radiation に grading する。	なし	通常の食事が摂れる 軽い嚥下困難	粥食や軟らかい食事 又は流動食を要する 嚥下困難	静脈内輸液を要する 嚥下困難	完全閉塞(唾が飲み込 めない);経管栄養又は 経静脈栄養を要する 又は穿孔 Dysphagia-esophageal related to radiation、放射線による咽頭嚥下困難
放射線による 食道嚥下困難 Dysphagia-esophageal related to radiation 放射線による疼痛 Pain due to radiation (PAIN)、放射線による粘膜炎 Mucositis due to radiation (GASTROINTESTINAL)も参照して grading する。 注:瘻孔は食道瘻 Fistula-esophageal (GASTROINTESTINAL) に grading する。	なし	通常の食事が摂れる 軽い嚥下困難	粥食や軟らかい食事 又は流動食を要する 嚥下困難	経管栄養や静脈内輸液 又は高カロリー輸液を要 する嚥下困難	完全閉塞 (唾が飲み込めない); 小損傷や穿孔によら ない出血性潰瘍
放射線による 咽頭嚥下困難 Dysphagia-pharyngeal related to radiation 放射線による疼痛 Pain due to radiation (PAIN)、放射線による粘膜炎 Mucositis due to radiation (GASTROINTESTINAL)も参照して grading する。 注:瘻孔は咽頭瘻 Fistula-pharyngeal (GASTROINTESTINAL) に grading する。	なし	通常の食事が摂れる 軽い嚥下困難	粥食や軟らかい食事 又は流動食を要する 嚥下困難	経管栄養や静脈内輸液 又は高カロリー輸液を要 する嚥下困難	完全閉塞 (唾が飲み込めない); 小損傷や穿孔によら ない出血性潰瘍
食道瘻 Fistula-esophageal	なし	-	-	あり	手術を要する
腸管瘻 Fistula-intestinal	なし	-	-	あり	手術を要する
咽頭瘻 Fistula-pharyngeal	なし	-	-	あり	手術を要する
直腸/肛門瘻 Fistula-rectal/anal	なし	-	-	あり	手術を要する
鼓腸放屁 Flatulence	なし	軽症	中等症	-	-

有害事象	Grade				
	0	1	2	3	4
胃潰瘍 (X線又は内視鏡による確認を要する) Gastric ulcer (requires radiographic or endoscopic documentation)	なし	—	非外科的治療を要する	穿孔を伴わない出血 外来治療ではコントロール不可能;入院又は手術を要する	穿孔又は出血 緊急手術を要する
Grade 3-4 の血小板減少に伴う出血 Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、Grade 3-4 の血小板減少を伴わない出血 Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)も参照して grading する。					
胃炎 Gastritis	なし	—	非外科的治療を要する	外来治療ではコントロール不能;入院又は手術を要する	生命を脅かす出血 緊急手術を要する
Grade 3-4 の血小板減少に伴う出血 Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、Grade 3-4 の血小板減少を伴わない出血 Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)も参照して grading する。					
吐血 Hematemesis は HEMORRHAGE 区分に grading する。					
血便 Hematochezia は HEMORRHAGE 区分の直腸出血/血便 Rectal bleeding/hematochezia に grading する。					
イレウス (又は神経性便秘) Ileus (or neuroconstipation)	なし	—	間歇的 処置を要さない	非外科的処置を要する	手術を要する
口内乾燥 Mouth dryness	なし	軽症	中等症	—	—
粘膜炎 Mucositis 注:放射線によらない粘膜炎は、GASTROINTESTINAL 区分の大腸炎 Colitis、食道炎 Dysphagia, esophagitis, Odynophagia、胃炎 Gastritis、口内炎/咽頭炎 Stomatitis/pharyngitis、盲腸炎 Typhlitis としてそれぞれ grading する。膣炎 Vaginitis は RENAL/GENITOURINARY 区分に grading する。 放射線による粘膜炎は、放射線による粘膜炎 Mucositis due to radiation に grading する。					
放射線による粘膜炎 Mucositis due to radiation	なし	粘膜の紅斑	斑状の偽膜性反応 (一般に直径 ≤ 1.5cm で 融合しない斑状病変)	融合した偽膜性反応 (一般に直径 > 1.5cm で 融合する斑状病変)	壊死又は深い潰瘍; 小さい外傷又は擦傷に よらない出血を含む
放射線による疼痛 Pain due to radiation (PAIN)も参照して grading する。 注:喉頭の放射線粘膜炎はここに grading する。					
放射線による嚥下困難は治療部位により、放射線による食道嚥下困難 Dysphagia-esophageal related to radiation、放射線による咽頭嚥下困難 Dysphagia-pharyngeal related to radiation に grading する。					
悪心 Nausea	なし	食べられる	経口摂取量の著明な 減少	ほとんど経口摂取でき ず静脈内輸液を要する	—
膵炎 Pancreatitis	なし	—	—	膵酵素上昇を伴う腹痛	ショックを合併 (急性循環不全)
低血圧 Hypotension (CARDIOVASCULAR(GENERAL))も参照して grading する。 注:マラーゼは METABOLIC/LABORATORY 区分で grading する。					
咽頭炎 Pharyngitis は GASTROINTESTINAL 区分の口内炎/咽頭炎 Stomatitis/pharyngitis に grading する。					
直腸炎 Proctitis	なし	時折の血液付着や直腸 不快感を伴う排便回数 の増加(痔を含む) 薬物治療を要さない	出血、粘液排泄、直腸 不快感を伴う排便回数 の増加 薬物治療を要する; 肛門裂創	静脈内輸液を要する排 便回数の増加/下痢;輸 血を要する直腸出血;パ ットを要する持続性粘液 排泄	外科的処置を要する穿 孔、出血、壊死又はそ の他生命を脅かす合併 症(例、人工肛門造設)、 排泄
Grade 3-4 の血小板減少に伴う出血 Hemorrhage/bleeding with grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、Grade 3-4 の血小板減少を伴わない出血 Hemorrhage/bleeding without grade 3 or 4 thrombocytopenia (HEMORRHAGE)、放射線による疼痛 Pain due to radiation (PAIN)も参照して grading する。 注:瘻孔は直腸/肛門瘻 Fistula-rectal/anal に grading する。 放射線治療開始後 90 日を越えて発症した直腸炎は、RTOG/EORTC 選発性放射線反応評価規準により grading する(付 IV 参照)。					
唾液腺の変化 Salivary gland change	なし	わずかに濃い唾液や わずかな味覚変化 (例:金属味等); 水分の補給が必要	濃い、ねばつく、 べとべとする唾液; 味覚の著明な変化; 食事の変更が必要	—	急性唾液腺壊死
嗅覚 Sense of smell	正常	わずかな変化	著明な変化	—	—