

2-2-7. L-ASP

<中止>

- 1) 麻痺を残した血栓症
- 2) アナフィラクシーショック、喘息・呼吸器症状
- 3) 画像診断や他の臨床成績で確実に診断された膵炎(一過性の amylase 上昇を除外する)

<休薬>

- 1) 3Nmg/dl 以上 または ALT 20N 以上 で休薬

2-2-7. 副腎皮質ホルモン

<中止>

- 1) 無血管性骨壊死。なお高血圧、糖尿病は対症療法につとめ原則として休薬しない。

3. 治療中止基準

プロトコル治療の中止基準として、以下の中止理由の他、コース開始延期の許容範囲やプロトコル治療全体の延長許容範囲などの判断基準を記述する。

プロトコル治療中止理由の分類

2. 治療完了
3. 寛解導入不能
4. 再発
5. 有害事象
6. 拒否(有害事象):有害事象に関連した患者拒否による治療中止
7. 拒否(その他):有害事象に関連しない患者拒否による治療中止
8. 死亡:プロトコル治療中のすべての死亡
9. その他:1~7以外の理由による治療中止

4. 治療完了基準

プロトコルごとにプロトコル治療完了基準を記載する。

Ⅶ. 治療効果判定に関する用語の定義

1. 完全寛解の定義

次の(1)~(4)を全て満たした状態を完全寛解と定義する。

- (1) 末梢血液所見で、次の4条件を全て満たしている:

G-CSFの影響なしに好中球 $500/\mu\text{l}$ 以上、

血小板 $75,000/\mu\text{l}$ 以上、

ヘモグロビン 8g/dl 以上、

末梢血スミアに芽球を認めない。

- (2) 白血病による臨床症状の消失(例:骨痛・発熱)
- (3) 白血病細胞の臓器浸潤の臨床的消失:肝脾腫の消失、リンパ節腫大の消失、髄液所見の正常化(髄液細胞診で芽球を認めないことを含む)など。
- (4) 正形成性または正形成性に近い骨髓細胞密度を有し、3系統前駆細胞の適度な増殖を認め、芽球は5%未満であり、その芽球は明らかな白血病細胞形態を有していない。

2. M1, M2, M3 marrow の定義

骨髓中の芽球の割合により、以下のように定義する。

M1 marrow: 芽球 <5%

M2 marrow: 芽球 5% ≤, <25%

M3 marrow: 芽球 ≥25%

3. 再発の定義

3-1. 骨髓再発

3-1-1. ALL

いったん完全寛解と診断された患児において、下記の(1)(2)(3)のいずれかの状態を生じた場合を骨髓再発と定義する。同時に髓外再発を認めない場合は、骨髓単独再発と定義する。

- (1) 1回の骨髓穿刺標本で50%以上のリンパ芽球を認める(末梢血所見は問わない)。
- (2) 1回の骨髓穿刺標本で5%以上かつ50%未満のリンパ芽球を認めた場合、1週間以上の間隔をあけた2回目以降の骨髓穿刺標本でリンパ芽球の増加傾向を認め、かつ、最高25%以上のリンパ芽球を認める。
- (3) 骨髓中に25%以上のリンパ芽球を認め、同時に2%以上のリンパ芽球を末梢血中にも認める。
- (4) 骨髓中に25%以上のリンパ芽球を認め、同時にその他の検査法で白血病細胞と確定できる(プロトコルごとに検査方法とその診断基準を明記すること)。

3-1-2. AML

いったん完全寛解と診断された患児において、骨髓中に20%以上の芽球を認めた場合を骨髓再発と定義する。同時に髓外再発を認めない場合は、骨髓単独再発と定義する。

3-2. 髓外再発

いったん完全寛解と診断された患児において、白血病細胞浸潤を髓外臓器に認めることを髓外再発と定義する。髄液細胞数が $5/\mu\text{l}$ 以上で芽球を認める場合(CNS-3に該当)を中枢神経系(CNS)再発と定義し、その他の臓器、例えば性腺などでは組織生検により浸潤芽球を認めた場合、髓外再発と定義する。

VIII. 治療成績の評価に関する用語の定義

1. 寛解導入率

全症例数(治療開始後死亡例、プロトコル中止例も含む)を分母とし、完全寛解が得られた症例を分子として百分率で表す。

2. 全生存期間 (Overall survival)

- 1) 診断確定日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。
- 2) 生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
- 3) 追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- 4) 生存曲線、生存率の計算はKaplan-Meier法で計算し、有意差の検定にはlog-rank testを用いる。

3. 無イベント生存期間 (Event-free survival)

1. イベントの定義は、寛解導入不能、再発、すべての死亡および二次がん(骨髄異形成症候群を含む)とする。有害事象はイベントとしない。
2. 治療開始日を起算日とし、上記のイベントが確認されたうち早い方までの期間とする。
3. 導入不能例は起算日で打ち切りとする。
4. 無イベント生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
5. 追跡不能例は追跡不能となる以前で無イベント生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。
6. 無イベント生存曲線、生存率の計算は Kaplan-Meier 法で計算し、log-rank 検定を用いる。

4. 無病生存期間 (Disease-free survival)

- 1) 寛解導入確認日を起算日とし、再発、寛解中死亡および二次がんが確認されたうち早い方までの期間とする。造血幹細胞移植を施行し、移植後の予後を評価する場合は移植日を起算日とする。
- 2) 無病生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。
- 3) 追跡不能例は追跡不能となる以前で無病生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。
- 4) 無病生存曲線、生存率の計算は Kaplan-Meier 法で計算し、log-rank 検定を用いる。

5. 再発率

再発率は、Kaplan-Meier 法による累積再発率で評価する。

6. 有害事象発生割合

プロトコルが施行された症例を分母とし、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された症例を分子とする割合とする。治療開始前に重大な合併症を有している症例は除外する。

- 1) プロトコル治療期間中あるいは最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡。
- 2) 最終化学療法から31日以降であるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) 血液毒性と脱毛を除く NCI-CTC grade IV の毒性。
- 4) 二次がん。

7. 症例の研究中止基準

次の項目のいずれかに該当し担当医師の判断によりプロトコル治療を中止した症例

- 1) 有害事象あるいは合併症により治療継続が困難と判断された症例。
(具体的基準をプロトコルごとに記載すること)
- 2) 患者または家族がプロトコル治療の中止を申し出た症例。

8. 研究脱落基準

上記7の中止基準以外の理由によりプロトコルが中止された症例。
(取り扱い基準をプロトコルごとに予め決めておくこと)

9. 研究逸脱基準

プロトコル違反症例。(取り扱い基準をプロトコルごとに予め決めておくこと)

10. 統計学的評価法

患者背景因子の均質性の検討は χ^2 検定、t 検定を用いる。

生存率や再発率の計算は Kaplan-Meier 法を用い、log-rank 検定にて群間の比較を行う。

予後因子の評価は Cox 比例 Hazard モデルによる多変量解析を行う。

IX. 有害事象の評価と報告

IX-1. 有害事象の評価方法 (付表1、付表4参照)

IX-2. 有害事象の報告手順

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は速やかに中央データセンターへ報告する。報告書式は統一書式を用いる。報告された有害事象は中央データセンターから研究代表者/研究事務局へ報告される。

なお、各医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

2. 1. 報告義務のある有害事象

2. 1. 1. 緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象となる。

(1) プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば緊急報告の対象となる。(「30日」とは最終プロトコル治療日を day0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

(2) 予期されない Grade4 の非血液毒性(血液/骨髄区分以外の有害事象)

研究計画書に記載されている「予期される有害反応」の項に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する

2. 1. 2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

(1) 最終プロトコル治療日から31日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

(2) 予期される Grade4 の非血液毒性(NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

研究計画書に記載されている「予期される有害反応」の項に「重篤な有害反応」として記載されている Grade4 の非血液毒性

(3) 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象

研究計画書に記載されている「予期される有害反応」の項に記載されていない Grade2～3 相当の有害事象

(4) 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

(5) その他重大な医学的事象

2. 1. 1. の(1)(2)、2. 1. 2. の(1)～(4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究委員会・研究参加施設で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

例えば、プロトコル上規定されている治療変更基準を超えた、治療の変更の原因となった事象。治療の為に入院が必要となった事象。入院期間の延長につながる事象。発生頻度が明らかに高まっていると考えられる予期される重篤な有害事象。

2. 2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

2. 2. 1. 緊急報告(付表5)

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。連絡がとれない場合は、担当医はその責務を代行しなければならない。

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JPLSG AE/AR/ADR 緊急報告書」に所定事項を記入し、中央データセンターに FAX 送付を行う。(極めて緊急性の高い場合は電話連絡も行う)

2. 2. 2. 通常報告(付表6)

施設研究責任者は「JPLSG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に中

中央データセンターに郵送またはFAX送付する。

2. 3. 研究代表者/研究事務局の責務

2. 3. 1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から中央データセンターを通じて報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し必要に応じて登録の一時停止(JPLSG 中央データセンターと全参加施設への連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。中央データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

2. 3. 2. 効果安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「2. 1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、当該治療研究委員会代表者に相談した上で有害事象の発生を知り得てから15日以内に効果安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「JPLSG AE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JPLSG AE/AR/ADR 報告書」に研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)等を含めること。また2. 1. 1. (1)の30日以内の死亡、2. 1. 2. (1)の31日以降の死亡の内治療関連死と判断されるもの、及び、2. 1. 2. (2)予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JPLSG AE/AR/ADR 報告書」の「有害事象の分類—その他」にもその旨記載する。

2. 3. 3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

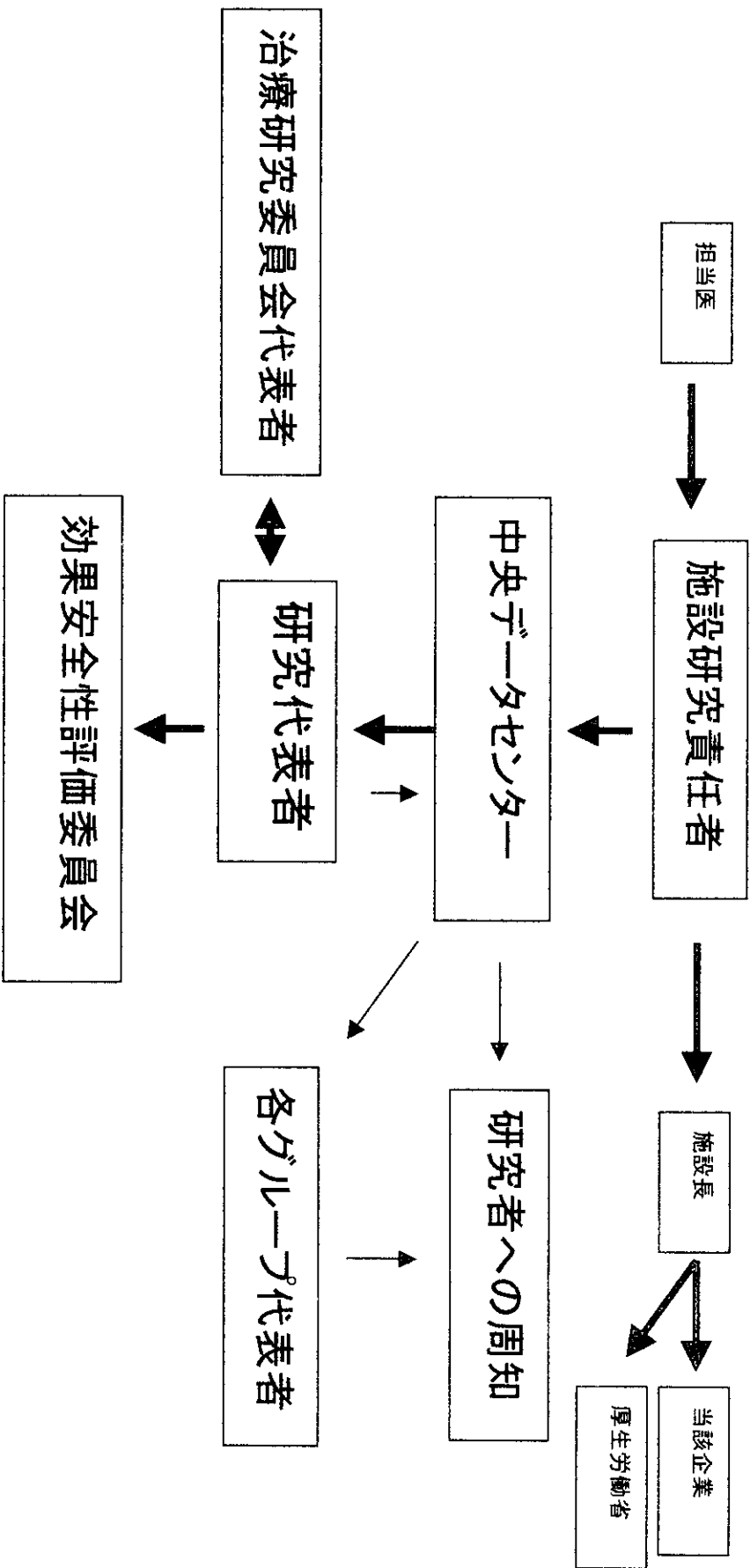
定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、中央データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対する検討結果報告書に明記する。

2. 4. 効果安全性評価委員会での検討

効果安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者およびJPLSG代表者に文書で勧告する。

付記:用語の定義(JCOGの定義に準ずる)

- 1) 有害事象(adverse event, AE):被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の事象。治療との因果関係は問わない。
- 2) 有害反応(adverse reaction, AR):AEのうち、医薬品、放射線、手術などすべての治療法との因果関係が否定できないもの。
- 3) 薬物有害反応(adverse drug reaction, ADR):AEのうち医薬品との因果関係が否定できないもの。ARのうち医薬品に関係するものを特にADRと言う。
- 4) 因果関係の程度:definitely(明確に)、probably(多分、十中八九は)、possibly(ありそうな)、unlikely(ありそうにない)、not related (unrelated)(関係ない)



X. 倫理的事項

1. 患者の代理

臨床試験の対象である患者は未成年者であるため、担当医はヘルシンキ宣言に従い適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームドコンセントを取得することを要する。また、患者が研究参加についての決定等についての意思を表すことができる場合は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者である患者の意思を得ることを要する。

2. 患者の保護

臨床試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(1964)、東京改訂(1975)、ベネチア改訂(1983)、香港改訂(1989)、サマーセットウエスト改訂(1996)、エジンバラ改訂(2000)に従って試験を実施する。

3. インフォームドコンセント

3.1 説明

登録に先立ち、担当医は別紙の説明文書を患者または患者家族(法定代理人)に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、患者本人が16歳未満の小児である場合には、年齢に応じた説明を行い、理解を得る(下記7.を参照。16歳未満の患者本人から得る同意をアセントという)。なお、中学生以上ではアセントを文書で、7歳以上ではアセントを口頭で得ることを原則とする。

- ・病名・推測される予後
- ・試験が臨床試験であること
臨床試験と一般診療の違い
- ・試験のデザイン及び根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的等)
- ・プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、プロトコル全体の期間等
造血幹細胞移植の前処置、GVHD 予防等
- ・病理中央診断や研究用の検体採取について(遺伝子解析等、下記6.を参照)
- ・プロトコル治療により期待される効果
- ・予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
治療関連死を含む予期される有害事象、合併症、後遺症の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法
- ・費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処法に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。保険適応外の使用の場合はその負担に関することの説明。
- ・代替治療法
現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- ・試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- ・病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧する可能性があること」等の施設訪問モニタリングや監査の受け入れに関する説明
- ・同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も随時自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- ・人権保護
氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること
- ・データの二次利用
JPLSG のコアメンバー会議が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用す

- る可能性があること(メタアナリシス等)
- また同様に、個人識別情報とリンクしない形でデータを学会発表・論文発表する可能性があること
- ・質問の自由
- 担当医の連絡先のみではなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

3. 2 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者または家族(法定代理人)が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。試験参加に同意した場合は、別紙の同意書を用いて、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、説明を受け同意したのが家族(法定代理人)である場合はその氏名と患者との続柄、同意を得た日付けを記載し、医師、患者または家族(法定代理人)各々が署名・捺印する。同意文書は1部コピーし、患者または家族(法定代理人)に手渡し、原本はカルテに保管する。なお、同意の前に、主に診断を目的として検体を採取した場合、あるいは検体を保存した場合には、説明同意に際してその旨を説明し、同意が得られなかった場合には検査結果を破棄し、保存検体は廃棄する。

4. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない
登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号等を用いて行われる。第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる患者名等の情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。
カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危機は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することとなり、追跡が長期にわたる場合や、二次がん調査等の附随研究による調査を行う場合に不都合が生じる可能性がある。白血病の多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視はできない。
以上よりJPLSGでは最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、JPLSGの全ての研究者はこうしたリスクを踏まえた上で個人情報保護のため最大限の努力を払わなければならない。
施設、データセンター、事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体いかに関わらず、登録施設を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

5. プロトコルの遵守

臨床試験に参加する研究者は、患者は安全と人権を損なわない限りにおいて研究実施計画書を遵守する。

6. 遺伝子解析および検体保存について

遺伝子解析および検体保存にあたっては、臨床試験についての説明同意とは別に説明同意を取らなければならない。その際に記載すべき事項を下記に示す。

- * 遺伝子の分析を行うかどうか
- * 研究には自分の意志で協力すること、いつでも同意の撤回ができること
- * 研究の目的
- * 研究に協力する方法
- * 費用の負担があるかないか
- * プライバシーを保護する方法(匿名化の方法を記載する)
- * 希望があれば研究計画書を見ることができると
- * 研究成果の公表の方法
- * 研究から知的財産権が生じた場合、その権利が協力者には属さないこと
- * 解析結果は知らせるかどうか
- * 研究協力者の利益および不利益
- * 遺伝子解析研究終了後の検体の取り扱い方針
- * 遺伝カウンセリングの体制

なお、実際の遵守事項および書式は、京都大学医学部附属病院遺伝子診断部のホームページに詳しく記載されている。
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/idennet/idensoudan/guideline/form.html>

7. 小児を対象にした臨床試験における倫理的配慮についての附記:

インフォームドコンセント及びインフォームドアセント

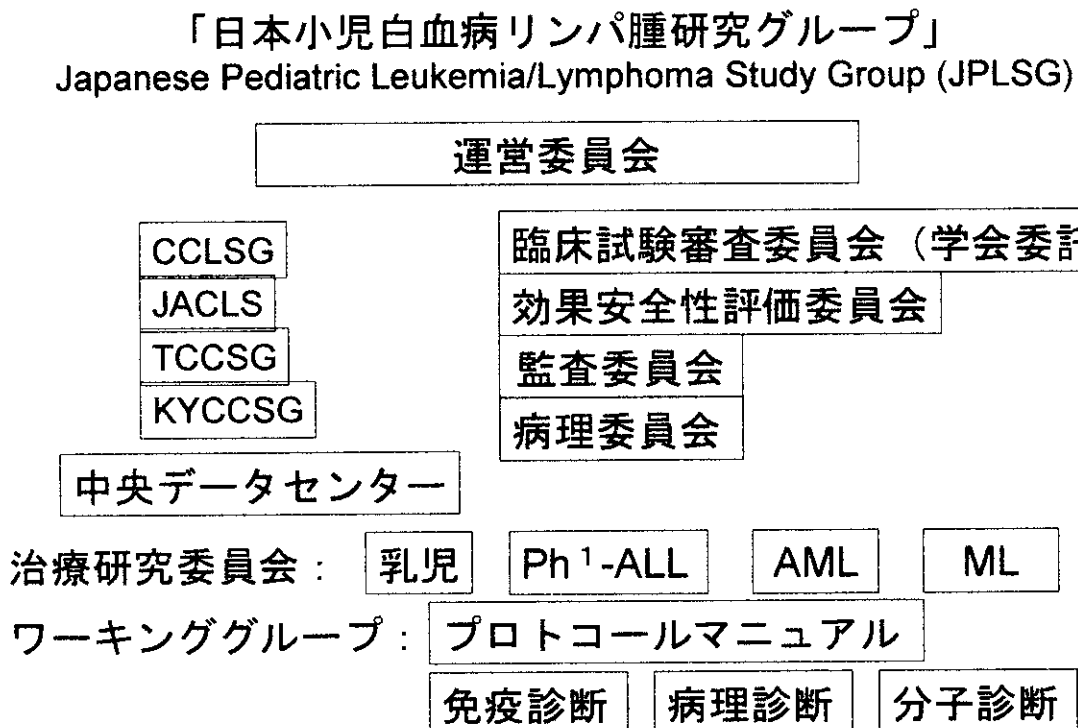
(両親/法的保護者及び小児被験者からの同意)

原則として、小児の被験者から法的に定められた同意を得ることは出来ない。それゆえ被験者が、臨床試験に参加することに対して両親もしくは法的保護者が責任を負うことを前提にしている。十分なインフォームドコンセントは各国の法律や規則に従って法的な保護者から得られるべきである。全ての被験者は、彼らが理解できる言葉や用語で臨床試験について可能な限り十分な説明を受けるべきである。もし適切と考えられるのであれば、被験者から臨床試験に参加するための、アセント(法的規制を受けない小児被験者からの同意)を取得すべきである(年齢はIRB/IECや適合する国の法的要求により決定される)。治験への参加を理解できる知的レベルにある被験者は両親/法的保護者とは別に作成されたアセント文書あるいはコンセント文書に本人が署名、年月日を記入すべきである(厚生労働省発行の「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」を参照)。

すべての場合において被験者本人は、試験の参加を拒否する又は試験からいつでも辞退できる権利について知らされるべきである。苦痛を明確な言葉で表現できない患者においては彼らが過度の苦痛を感じている様子がないか注意を払うべきである。臨床試験から離脱する本人の希望は尊重されなければならないが、重篤あるいは生命を脅かす疾患を対象とした治療目的の試験の中には、治験責任医師や(両)親、法的保護者の立場から考えて、試験に参加しないことが小児患者の福祉を危うくするような状況がありうる。このような場合、小児患者の臨床試験への参加に際しては、両親(法的保護者)から適切なインフォームドコンセントを継続的に取得すべきである。親権から開放された又は成熟した未成年からは自主的なインフォームドコンセントを得ることが可能であろう。

XI 研究組織

国内の小児白血病研究グループ間で行われる Intergroup study は、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG)の名のもとに行われ、質の高い臨床試験を実施するために下図に示す機構を組織する。本研究機構は、厚生労働科学研究費補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業)「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」(H14-効果(がん)-031)の支援を受ける。



XII. 研究成果の発表方法

論文・学会発表についての規約

- 1) 主たる研究成果の公表は最終解析後に行なう。研究成果の発表の場は、原則的に、国際的英文雑誌、国際学会ないしは全国レベルの学会とする。
- 2) 本研究の各参加施設は、共同研究の一部であっても、個々の施設で得られた研究成果に関しては、治療研究委員会の了解を得たうえで個々の施設の責任において発表して差しつかえない。但し、本研究の終了を待って結論を導くべき事柄、例えば治療成績などについては言及してはならない。
- 3) 研究成果の学会発表、論文執筆に関しては、各治療研究委員会において筆頭発表者、執筆者を依頼する。原則として筆頭を研究代表者とし、以下研究メンバー、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、治療研究委員会代表者の順とする。研究メンバーは、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者を施設毎に選び共著者とする。すべての共著者は投稿前に論文内容をreviewし、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者は治療研究委員会の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。
- 4) 研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究代表者およびデータ解析担当者の了解を経て行うことができる。この場合は JPLSG のデータであることを明記する。
- 5) 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究代表者以外に、研究メンバーで登録の多い施設の研究責任者の中から、持ち回りで発表を行うことができる。発表者は治療研究委員会代表者が治療研究委員会の了承を得て決定する。
- 6) 研究の成果発表、執筆担当者はあらかじめその発表や執筆内容を治療研究委員会で説明して、内容につき了解を得なければならない。
- 7) 担当者が発表、執筆した研究の成果は、発表、執筆担当者および治療研究委員会の了解を得て、全会員が利用できるものとする。そのため、発表担当者は使用したスライド一式を、執筆担当者は論文原稿コピーの一部を発表、論文投稿後ただちに治療研究委員会に提出しなければならない。
- 8) 治療研究委員会は、研究成果の学会発表、論文執筆について各グループおよび運営委員会に報告する。

付表1. 共通毒性基準項目一覧

COMMON TOXICITY CRITERIA (CTC)

付表4の有害事象判断基準表を用いて評価を行う。この基準は、NCI-CTC modified by SIOPをさらに改変して作成した。これに含まれない有害事象については、以下の項目を含む NCI-CTC の日本語訳 JCOG 版-第2版を参照した上で gradingして報告する。

アレルギー/免疫

アレルギー反応/過敏症
アレルギー性鼻炎
自己免疫反応
血清病
血管炎
アレルギー/免疫-その他

聴覚器/聴力

外耳道
内耳-聴力
中耳-聴力
聴覚器/聴力-その他

血液/骨髄

骨髄細胞密度
CD4 陽性細胞数
ハプトグロビン
ヘモグロビン(Hgb)
溶血
白血球(総白血球)
リンパ球減少
好中球/顆粒球
血小板
血小板輸血
赤血球輸血
血液/骨髄-その他

心血管系(不整脈)

伝導異常/房室ブロック
結節性/結合部性
不整脈/リズム障害
心悸亢進
QTc 間隔の延長
洞性徐脈
洞性頻脈
上室性不整脈(SVT/心房細動/粗動)
血管迷走神経症状
心室性不整脈(PVT/二段脈/三段脈/心室性頻脈)
心血管系(不整脈)-その他

心血管系(一般)

急性血管漏出症候群
心臓-虚血/梗塞
左室機能
CNS 脳血管虚血
心筋トロポニン I(cTnI)
心筋トロポニン T(cTnT)
浮腫
高血圧
低血圧
心筋炎
手術・処置による静脈/動脈損傷
心膜液/心膜炎
末梢動脈虚血
静脈炎(表在性)
血栓症/寒栓症
動脈性内臓虚血(心虚血以外)
心血管系(一般)-その他

凝固

DIC(播種性血管内凝固)
フィブリノーゲン
部分 tromboplastin 時間
静脈炎
プロトロンビン時間
血栓症/寒栓症
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)
凝固-その他

全身症状

疲労(嗜眠、倦怠感、無力)
発熱
顔面の発作性潮紅
戦慄、悪寒
発汗
体重増加(腹水、浮腫、胸水)
体重減少(嘔吐、脱水、下痢)
全身症状-その他

皮膚科/皮膚

脱毛
出血斑
皮膚乾燥
多形紅斑(例:Stevens-Johnson 症候群、中毒性皮膚壊死剥離症)
顔面の発作性潮紅
手足皮膚反応
注射部位の反応
爪の変化

点状出血	胃炎
光過敏症	吐血
色素異常(例:白斑)	血便
掻痒症(痒痒症)	イレウス(又は神経性便秘)
紫斑	口内乾燥
放射線皮膚炎	粘膜炎
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)	放射線による粘膜炎
発疹/落屑	放射線による疼痛(放射線による食道嚥下困難、放射線による咽頭嚥下困難)
発疹/皮膚炎突	悪心
発疹/落屑	降炎
創傷-感染性	低血圧
創傷-非感染性	咽頭炎
皮膚-その他	直腸炎
	唾液線の変化嗅覚
内分泌	口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)
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)	味覚障害(味覚異常)
男性の女性化	盲腸炎(盲腸の炎症)
女性性乳房	嘔吐(脱水)
顔面の発作性潮紅	体重増加
甲状腺機能低下症	体重減少
女性の男性化	消化器-その他
SIADH	
内分泌-その他	出血
消化器系	Grade3 または 4 の血小板減少を伴う出血
アミラーゼ	Grade3 または 4 の血小板減少を伴わない出血
食欲不振	中枢神経系の出血
腹水(非悪性)	鼻出血
大腸炎	吐血
便秘	血尿(腔出血がない場合)
脱水(下痢、嘔吐、口内炎/咽頭炎、低血圧)	喀血
下痢-人工肛門のない患者	手術に関連する出血
下痢-人工肛門のある患者	メレナ/消化管出血
下痢-GVHD 関連	点状出血/紫斑(例:皮膚内/粘膜内出血)
十二指腸潰瘍(X線又は内視鏡による確認を要する)	直腸出血/血便
消化不良/胸やけ	腔出血
嚥下困難、食道炎、嚥下痛	出血-その他
放射線による食道嚥下困難(放射線による疼痛、放射線による粘膜炎)	肝臓
放射線による咽頭嚥下困難(放射線による疼痛、放射線による粘膜炎)	アルカリホスファターゼ
食道瘻	ビリルビン
腸管瘻	ビリルビン-GVHD 関連
咽頭瘻	γ-GTP
直腸/肛門瘻	肝腫大
鼓腸放屁	低アルブミン血症
胃潰瘍(X線又は内視鏡による確認を要する)	肝機能障害/肝不全(臨床的)
	門脈血流
	SGOT(AST)
	SGPT(ALT)

肝臓-その他

感染/発熱性好中球減少

カテーテル感染
 発熱性好中球減少(臨床的又は微生物学的に感染が確認されない感染巣不明の発熱)
 ANC $<1.0 \times 10^9/L$ 発熱 $\geq 38.5^\circ C$
 Grade3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的又は微生物学的に確認)(ANC $<1.0 \times 10^9/L$)
 好中球数が不明な感染
 好中球減少を伴わない感染(好中球、顆粒球)
 創傷-感染
 感染/発熱性好中球減少-その他

リンパ管系

リンパ管系
 リンパ管系-その他

代謝/検査

アシドーシス(代謝性又は呼吸性)
 アルカローシス(代謝性又は呼吸性)
 アミラーゼ
 重炭酸塩(HCO_3^-)
 CPK(クレアチンホスホキナーゼ)
 高カルシウム血症
 高コレステロール血症
 高血糖
 高カリウム血症
 高マグネシウム血症
 高ナトリウム血症
 高トリグリセリド血症
 高尿酸血症(腫瘍融解症候群、腎不全、クレアチニン、高カリウム血症)
 低カルシウム血症
 低血糖
 低カリウム血症
 低マグネシウム血症
 低ナトリウム血症
 低リン血症
 甲状腺機能低下症
 リパーゼ
 代謝/検査-その他

筋骨格系

関節痛
 関節炎
 筋脱力(神経障害によらない)
 筋肉痛
 筋炎(筋の炎症/損傷)CPK
 骨壊死(無血管性壊死)

筋骨格系-その他

神経学

受容失語症
 くも膜炎/髄膜炎/神経根炎(頭痛、嘔吐、発熱)
 運動失調(協調運動障害)
 中枢神経系脳血管虚血
 CNS 出血
 認知障害/学習障害
 錯乱
 脳神経障害
 妄想
 意識レベル低下
 めまい/ふらつき
 不全失語症、受容不全失語及び/又は表現不全失語、言語障害)
 錐体外路運動/不随意運動/静止障害
 幻覚
 頭痛
 不眠症
 怒りやすさ-興奮しやすさ(3歳未満の子供)
 白質脳症関連の画像所見
 記憶障害
 気分変動-不安、興奮
 気分変動-鬱
 気分変動-多幸症
 神経障害-脳神経
 神経障害-運動性
 神経障害-知覚性
 眼振
 人格/行動
 錐体路障害(例:筋緊張、反射亢進、Babinski 反射陽性、精密協調運動障害)
 痙攣発作
 言語障害(例:不全失語/失語)
 失神(気絶)
 振戦
 めまい(回転性)
 神経-その他

眼球/視覚

白内障
 結膜炎
 眼の乾燥
 緑内障
 角膜炎(角膜の炎症/角膜潰瘍)
 流涙(なみだ目)
 視覚-かすみ目
 視覚-複視

視覚—ちらつき/飛蚊症	瘻孔又は生殖器尿瘻(例:陰瘻、膀胱瘻)
視覚—夜盲症	ヘモグロビン尿症
視覚—羞明	血尿
眼球/視覚—その他	失禁
	手術・処置による膀胱及び/又は尿管の損傷
疼痛	蛋白尿
腹痛又は差し込み	腎不全
関節痛	尿管閉塞
関節炎	尿中電解質喪失
骨痛	頻尿/尿意切迫
胸痛(非心臓性、非胸膜炎性)	残尿・尿閉
月経困難	尿の色の変化(食事や生理的原因、例えばビリルビン、濃縮尿、血尿によらない)
性交痛	陰出血
排尿障害	陰炎(感染によらない)
耳痛	腎/泌尿生殖器—その他
頭痛	
肝臓痛	
筋痛(筋肉痛)	二次性悪性腫瘍
神経性の疼痛(例:顎痛、神経障害性疼痛、幻肢痛、感染症後の神経痛又は疼痛性神経障害)	二次性悪性腫瘍
放射線による疼痛	
骨盤痛	性/生殖機能
胸膜炎痛	性交痛
直腸又は直腸周囲痛(直腸痛)	月経困難
腫瘍痛(治療による腫瘍痛の発現又は悪化)	勃起障害
腫瘍フレア	女性不妊症
疼痛—その他	男性の女性化
	月経不順(治療前からの変化)
	性欲
	女性の男性化
	男性不妊
	陰乾燥
	性/生殖機能—その他
肺	
急性呼吸窮迫症候群(ARDS)	
無呼吸	
一酸化炭素拡散能(DL _{CO})	
咳	
呼吸困難(息切れ)	症候群(これまでの区分に含まれない)
1秒量	急性血管滲出症候群
吃逆(しゃっくり)	急性呼吸窮迫症候群(ARDS)
低酸素血症	自己免疫反応
胸水(非悪性)	播種性血管内凝固(DIC)
胸膜炎痛	Fanconi 症候群
肺臓炎/肺浸潤	腎尿細管アシドーシス
気胸	Stevens-Johnson 症候群(多形紅斑)
肺塞栓症	SIADH(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone)
肺線維症	血栓性微小血管症(例:血栓性血小板減少性紫斑病/TTP 又は溶血性尿毒症症候群/HUS)
声の変化/喘鳴/咽頭(嚔声、発声不能、咽頭炎)	腫瘍フレア(高カルシウム血症)
肺—その他	腫瘍融解症候群(高カルシウム血症)
	尿中電解質喪失(Fanconi 症候群、腎尿細管アシドーシス)
腎/泌尿生殖器	症候群—その他
膀胱痙攣	
クレアチニン	
排尿痛	

付表2:ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正
1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正
1989年9月、香港九龍の第41回WMA総会で修正
1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正
2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A.序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意をもとめられるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついてる人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承諾を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について報告する義務がある研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために

委員会に報告しなければならない。

14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を得た場合でも、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見不能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合は、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合のみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときは、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的な能力者では代替して行うことが不可能である場合に限り、研究対象に含めることができる。
25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限り行われなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と証人を得るために、インフォームド・コンセントを与えることが出来ない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のため

に受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びつい医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、ブラシーポまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と評明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。
31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

付表3. 同意書書式例

同意書

平成 年 月 日

医師 病院
殿

私は、_____ プロトコル治療に関して、主治医 _____ 医師から病状、治療内容、予想される合併症につき十分な説明を受け、自由意思(代諾者としての自由意思)で治療方針に同意しました。つきましては、私の(または私の子の)の権利、プライバシーに十分ご配慮いただき、最大限の努力をしていただけるようお願いします。

患者住所:

患者氏名: _____ 印

代諾者住所:

代諾者氏名: _____ 印

続柄: _____

説明医師: _____ 印

立ち合い者: _____ 印

有害事象判断基準

治療中、治療後の有害事象は、以下の表に従って評価する。

Grade		0	1	2	3	4
血液学的毒性	Hemoglobin(g/dL)	年齢相当で正常	>10	8~10	6.5~7.9	<6.5
	WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	>4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
	好中球($\times 10^3/\mu\text{l}$)	>2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
	血小板($\times 10^3/\mu\text{l}$)	>100	75~100	50~74.9	25~49.9	<25
感染症	好中球減少を伴う感染 (好中球数 $<500/\mu\text{l}$)	なし	—	—	あり	生命を脅かす敗血症(例 敗血症性ショック)
	好中球減少を伴わない感染	なし	軽症で積極的治療を要さない	中等症の局所的感染 局所療法又は内服治療を要する	重症の全身性感染 抗生剤や抗真菌剤の静注を要する	生命を脅かす敗血症(例 敗血症性ショック)
消化器毒性	口内炎	なし	照痛性潰瘍・紅斑又は病変を特定できない軽度の病変	有痛性紅斑・浮腫・潰瘍	有痛性紅斑・浮腫・潰瘍	重症の潰瘍
	嘔吐(24時間での回数)	0	1	2~5	6~10	≥ 11 あるいは完全静脈栄養を要する
	下痢(24時間での回数)	なし	2~3	4~6 あるいは夜間も下痢あり	7~9 あるいは失禁あり	≥ 10 あるいは血便あり 完全静脈栄養を要する
	便秘	なし	便軟化剤又は食事の工夫を要する	緩下剤を要する	強い腹痛 摘便又は洗腸を要する頑固な便秘	腸閉塞又は中毒性巨大結腸
	肺炎	なし	—	—	脾酵素上昇を伴う腹痛	ショックを合併(急性循環不全)
	皮膚毒性	皮膚の変化	なし	紅斑	乾性落屑 血管炎、掻痒	湿性落屑 潰瘍化
腎毒性	Creatinine	年齢相当で正常	<基準値の1.5倍	基準値の1.5~3.0倍	基準値の3.1~6.0倍	>基準値の6.0倍
	蛋白尿(g/L)	なし	<3	3~10	>10	ネフローゼ症候群
	血尿	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿 凝血塊なし	肉眼的血尿 凝血塊あり	輸血を要する
	24時間Ccr (mL/min/1.73m ²)	≥ 90	60~89	40~59	20~39	≤ 19
肝毒性	Bilirubin	年齢相当で正常	<基準値の1.5倍	基準値の1.5~3.0倍	>基準値の3.0倍	
	AST/ALT	年齢相当で正常	\leq 基準値の2.5倍	基準値の2.6~5.0倍	基準値の5.1~20倍	>基準値の20倍
心毒性	心機能	正常	無症状	無症状	軽度心不全	重症/難治性の肺血心性心不全
	心エコー(LV-SF)	>30%	EF低下<20% 28~30% 一過性 <10%の低下	EF低下>20% 28~30% 一過性 >10%の低下	治療で代償 <28% 一過性	<28% 持続性、あるいは治療を要する
	呼吸困難(息切れ)	正常	—	労作時呼吸困難	通常の活動レベルでの呼吸困難	安静時呼吸困難または人工呼吸器を要する
肺毒性	低酸素血症	正常	—	労作時の酸素飽和度の低下	安静時の酸素飽和度の低下、酸素吸入を要する	陽圧呼吸補助(CPAP)又は補助換気を要する酸素飽和度の低下
	神経毒性	中枢神経系	なし	軽度の傾眠傾向 興奮、嗜眠	傾眠(一定時間の<50%) 中等度見当障者	傾眠(一定時間の>50%) 重度の見当障障害、幻覚あり
末梢神経系		なし	軽度知覚異常 軽度の自覚的筋力低下	重度知覚異常 軽度の客観的筋力低下	我慢できない知覚異常 運動機能欠損	麻痺
疼痛		なし	軽度の疼痛 機能障害なし	中等度の疼痛 疼痛又は鎮痛薬による機能障害があるが日常生活に支障がない	高度の疼痛 疼痛又は鎮痛薬により日常生活に高度な支障あり	活動不能
アレルギー/免疫	アレルギー反応/過敏症	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

年齢別検査値正常範囲表

Cre, TB, AST, ALTの年齢別正常上限ならびにHbの年齢別正常下限

Age		Cre(mg/dℓ)		TB(mg/dℓ)		AST(U/L)		ALT(U/L)		Hb(g/dl)	
		Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
MONTH	1	0.5	0.5	5.3	7.8	61	71	50	68	10.0	10.0
	2	0.5	0.5	3.7	4.8	70	73	55	69	9.0	9.0
	3	0.5	0.5	2.6	2.3	75	75	62	69	9.5	9.5
	4	0.5	0.5	1.9	1.5	82	76	64	69	9.5	9.5
	5	0.5	0.5	1.6	1.3	86	76	65	67	9.5	9.5
	6	0.5	0.5	1.4	1.3	85	76	62	63	9.5	9.5
	7	0.5	0.5	1.3	1.2	86	76	58	61	10.5	10.5
	8	0.5	0.5	1.2	1.1	84	75	54	57	10.5	10.5
	9	0.5	0.5	1.2	0.9	81	74	50	52	10.5	10.5
	10	0.5	0.5	1.1	0.8	77	73	45	46	10.5	10.5
	11	0.5	0.5	1.0	0.7	74	72	42	41	10.5	10.5
YEAR	1	0.6	0.6	0.7	0.7	51	50	25	31	10.5	10.5
	2	0.6	0.6	0.7	0.7	48	47	24	28	10.5	10.5
	3	0.7	0.7	0.7	0.6	45	44	24	27	11.5	11.5
	4	0.7	0.7	0.6	0.6	42	42	23	27	11.5	11.5
	5	0.7	0.8	0.6	0.6	40	40	23	26	11.5	11.5
	6	0.7	0.8	0.6	0.6	39	38	23	25	11.5	11.5
	7	0.7	0.8	0.6	0.6	38	37	22	24	11.5	11.5
	8	0.7	0.8	0.7	0.7	37	35	22	22	11.5	11.5
	9	0.8	0.8	0.8	0.7	36	33	22	21	11.5	11.5
	10	0.8	0.8	0.8	0.8	35	32	21	20	11.5	11.5
	11	0.8	0.8	0.8	0.8	34	31	21	19	11.5	11.5
	12	0.8	0.9	0.9	0.8	33	30	20	18	11.5	11.5
	13	0.9	0.9	0.9	0.8	32	29	20	18	13.0	12.0
	14	0.9	0.9	1.0	0.8	31	28	20	18	13.0	12.0
	15	1.0	1.0	1.0	0.8	30	27	19	17	13.0	12.0
	16	1.0	1.0	1.1	0.8	29	27	19	17	13.0	12.0
	17	1.1	1.1	1.1	0.7	28	26	18	17	13.0	12.0
	18	1.1	1.1	1.1	0.7	28	26	18	17	13.0	12.0
Adult		1.3	1.0	1.2	1.1	41	31	66	26	13.5	12.0

- 参考文献 1. 小児基準値研究班編. 日本人小児の臨床検査基準値 第1版
財団法人 日本公衆衛生協会 東京 1997
2. 矢田純一、中山健太郎. 小児科学 第8版文光堂 東京 2000