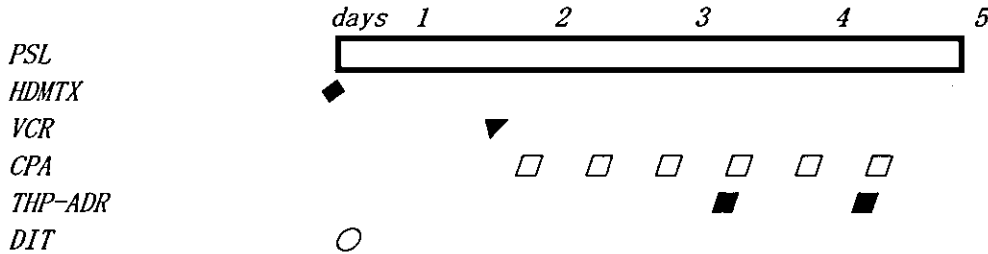


<治療レジメンの記載例>

例) <グループ 1 の治療> stage I, stage II の全摘例

レジメン 1A

治療開始基準: 血小板数 50,000 / μ l 以上および好中球数 500 / μ l 以上とする。但し、2回目は骨髄が回復傾向にあることを確認する必要がある。治療間隔は前コース開始後2週(15日目)から4週(28日目)の間で3週(21日目)を開始の標準とする。G-CSF 投与は施設判断とするが、各コースの治療開始前48時間以内には投与しないこと。



PSL	60 mg/m ² /d(最大 90 mg)	経口分3投与、経口不可なら静注3回	day 1- 5
HDMTX	3 g/m ² (上限無し),	6h 点滴静注, 36 時間目より L V 救助開始	day 1
VCR	1.5 mg/m ² (最大 2 mg)	静注	day 2
CPA	250 mg/m ² (上限無し),	1h 点滴静注, 1日2回 12 時間ごと	day 2-4
THP	30 mg/m ² (最大 45 mg),	1h 点滴静注	day 3, 4
DIT	HDC+MTX 髄注 (投与量は年齢別基準参照)		day 1

day	1	2	3	4	5
PSL	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●	● ● ●
HDMTX	●				
VCR		●			
CPA		● ●	● ●	● ●	
THP			●	●	
DIT	●				

6.3. 効果判定基準

効果判定基準は「 」の記載を参考にして、プロトコルごとに明確に規定する。

(白血病の場合)

6.3.1. 完全寛解の定義

6.3.2. M1, M2, M3 marrow の定義

6.3.3. 再発の定義

(悪性リンパ腫の場合)

6.3. 効果判定

6.3.1. 効果判定方法

6.3.2. 効果判定基準

6.4. 治療変更基準

有害事象等の事由により、治療内容を変更する必要がある場合の対応方法を以下のような項目別に明記する。疑問点についての問合せ先も明記する。

薬剤投与量変更基準

症状別薬剤変更基準

骨髄抑制による治療の遅延について

年齢・体重

Down 症候群等の基礎疾患がある場合

休日など社会的事情による治療のずれについて など

<薬剤変更・投与量に関する相談窓口>

研究代表者：〇〇〇〇

(施設) 〇〇〇〇

TEL:000-0000-0000

FAX:000-1111-1111

E-mail:〇〇××@△△

本節の冒頭に、治療変更に関連する用語の定義を示しておく。

<治療変更に関連する用語の定義>

中断：プロトコル治療の途中で、特定の薬剤、治療方式または治療ブロック全体の投与を一旦止めること。

中断は、以下のように分類される。

休薬：治療ブロックは規定どおり行なうなかで治療ブロックに含まれる一部の薬剤の投与を一旦止めること（条件が揃えば再開する）。薬剤単位で用いる。

延期：次の治療ブロック全体の開始を規定より遅らせること。治療ブロック単位で用いる。結果として治療ブロック間の間隔が延長する。

休止：すでに開始された治療ブロックの途中で、治療ブロック全体または特定の治療方式の投与を一旦止めること（条件が揃えば再開する）。

スキップ：治療ブロックの一部の薬剤、治療ブロック、または全体を投与せず、次のスケジュールに進むこと。

中止：特定の薬剤、治療方式、治療ブロック、または治療全体の投与を止めて、以後再開しないこと。

6.4.1. 薬剤別投与量変更基準

ここでは各薬剤固有の副作用にもとづく投与量変更及び中止基準を示す。骨髄抑制による休薬（休止）・中止基準は各プロトコルごとに定める。投与量の変更は、「何が生じれば何を基準としてどれだけ」変更するのか、「何が生じればどれだけの投与量で」再開するのか等を明示する。用語については「治療変更に関連する用語の定義」に従うこと。

以下はひとつの参考であって、詳細はプロトコルの内容に応じて規定されるべきである。化学療法以外の治療方式が含まれるプロトコルでは、別項を設けて変更基準を記載する。

本項に定められていない場合は研究代表者あるいは指定されたコンサルタントに相談する。

なおビリルビン値は、生理的黄疸や体質性黄疸と考えられた場合は定められた限りではない。

VCR

<休薬・減量>

- 1) T-Bil : 2mg/dl 以上で休薬
1.5 mg/dl 以上 2mg/dl 未満で規定量の 1/2 量にて再開
1.5mg/dl 未満は減量しない
- 2) 末梢神経障害
以下症状が改善するまで休薬, 改善したら規定量の 1/2 量で再開, その後症状の増悪がなければ以後は減量しないで継続
*重症の筋力低下 (立位不能, 手指の作業ができない),
*重症の便秘 (イレウス, 頑固な腹痛),
* jaw pain,
- 3) 痙攣
次回は休薬, 次々回は規定量の 1/2 量で再開, 痙攣がなければ以後は減量しないで継続

Anthracyclines

<中止>

- 1) 心不全

<休薬・減量>

- | | | |
|----------------------|-----------|------------------|
| 1) T-Bil : 2mg/dl 以上 | 3mg/dl 未満 | 規定量の 75% |
| 3mg/dl 以上 | 5mg/dl 未満 | 規定量の 50% |
| 5mg/dl 以上 | 7mg/dl 未満 | 規定量の 25% |
| 7mg/dl 以上 | | 3mg/dl 以下になるまで休薬 |

CPA

<中止>

- 1) 重篤な出血性膀胱炎
*輸血を必要とするほど血色素値が低下した血尿
*種々の対症療法にもかかわらず軽快しない1カ月以上続く肉眼的血尿、特に凝血塊を伴う場合
*耐えがたい頻尿ないし排尿痛を伴う場合
- 2) 心不全

<休薬, 減量>

- 1) 出血性膀胱炎
*凝血塊のない肉眼的血尿が続くが無症状である場合は、メスナ投与及び十分な利尿下に規定量の 1/2 量で投与、血尿が消失したら全量で継続。ただし、顕微鏡的血尿は続くが無症状である場合はメスナ投与及び十分な利尿下に減量しないで投与し、血尿の増悪がない場合は継続する。
*血尿は軽度であるが、排尿痛・膀胱刺激痛などの耐えがたい身体症状が続く場合は、身体症状が消失するまで休薬、症状が消失したら規定量の 1/2 量で再開、症状の増悪がないことを確認して全量で継続する。

VP-16

<中止>

- 1) 重症なアナフィラキシー、特に生命を脅かすショック・重篤なアレルギー症状

<休薬>

- 1) 肝障害

T-Bil 3N (N:正常上限値) 以上 または ALT 20N 以上 で休薬

T-Bil 1.5N 以下 かつ ALT 5N 以下 となれば再開 (投与量をプロトコルで指定すること)

Ara-C

<中止>

- 1) 重篤な Ara-C 症候群
 - * 治療や予防の困難な高熱や皮膚の紅斑・関節痛など
- 2) 重篤な中枢神経症状
 - * 痙攣・重篤な意識障害 (特に昏睡),

<休薬>

- 1) 肝障害

T-Bil 3N 以上 または ALT 20N 以上 で休薬

T-Bil 1.5N 以下 かつ ALT 5N 以下で再開 (投与量をプロトコルで指定すること)

6-MP

<休薬>

- 1) 肝障害

T-Bil 3N 以上 または ALT 20N 以上 で休薬

T-Bil 1.5N 以下 かつ ALT 5N 以下 で再開 (投与量をプロトコルで指定すること)

L-ASP

<中止>

- 1) 麻痺を残した血栓症・頭蓋内出血
- 2) アナフィラキシーショック、喘鳴・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) 肝障害

T-Bil 3N 以上 または ALT 20N 以上 で休薬

T-Bil 1.5N 以下 かつ ALT 5N 以下 で再開 (投与量をプロトコルで指定すること)

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。

6.4.2. 有害事象別治療変更

ここでは有害事象別に対処方法を記載する。

例) (1) 痙攣発作

2回以上の痙攣発作を生じた場合は、以後の治療方法変更に関して研究代表者と相談すること。

(2) アナフィラキシー

「CTCAE 基準の Grade4：生命に危険のある毒性」が生じた場合は、以後の使用を中止する。

(3) 腎毒性

治療中「JPLSG 基準(フローシート参照)の Grade4」の腎機能障害を認めた場合は、治療を一時中止する。Grade2 以下となった時点で治療を再開する。ただし大量 MTX の治療開始基準は別に定める。(「6.5.5. MTX 投与可能条件」参照)

(4) 心毒性

左室短縮率(FS)が 0.28 未満(駆出率 EF では 0.63 に相当)の場合には、0.28 以上になるまで THP-ADR の投与を保留すること。

他の心機能異常を認める場合には小児循環器専門医に相談すること。

(5) 肝毒性

治療中「JPLSG 基準(フローシート参照)の Grade4」の肝機能障害を認めた場合は、治療を一時中止し、グリチロン等の肝底護剤の投与を開始する。Grade2 以下となった時点で治療を再開する。

なお、「6.12. 支持療法」も参考とすること。

6.4.3. 乳児における薬剤投与量の決め方

髄注以外の薬剤投与量

乳児白血病およびリンパ腫の薬剤投与量については $/m^2$ で計算されている場合が多いが、詳細にみてゆくと乳児を扱う代表的な治療プロトコル間で以下に示す相違がみられ、場合によっては約 1.5 倍の投与量の差違がみられることとなる。しかしながら、その薬剤投与量の妥当性については根拠が乏しく^{1, 2)}、今後乳児において抗腫瘍剤の Pharmacokinetics (P.K.) 研究³⁾をおこない根拠に基づいた投与量設定が必要であると考えられる⁴⁾。

日本 MLL98	$/m^2$ で計算 2ヶ月未満：2/3量 2ヶ月以上4ヶ月未満：3/4量 4ヶ月以上：全量
日本 AML99	2歳未満は $1m^2=30kg$ とし体重換算
海外 Interfant99	$/m^2$ で計算 <6ヶ月：2/3量 6~12ヶ月：3/4量 >1歳：全量
海外 CCG-1953 POG-9407	原則 $/m^2$ で計算 VCRについては一部 mg/kg で規定。DNRについては寛解導入時は通常より多量であり mg/kg で計算し、6, 9, 12ヶ月で投与量が変わる規定、寛解導入時以外は $/m^2$ で計算

髄注の薬剤投与量

髄注の乳児薬剤投与量は日本では3ヶ月、1歳で変更するように規定しているのに対して、海外では1歳のみで変更するように規定している。今回、6.3.1に示した投与量に統一されることとなった。

日本 MLL98	3ヶ月未満：MTX 3 mg HDC 10 mg Ara-C 6 mg 3ヶ月以上：MTX 6 mg HDC 10 mg Ara-C12 mg
日本 AML99	3ヶ月未満：MTX 3 mg HDC 10 mg Ara-C 6 mg 3ヶ月-1歳未満：MTX 6 mg HDC 10 mg Ara-C12 mg 1-2歳：MTX 7.5 mg HDC 15 mg Ara-C15 mg
海外 Interfant99	1歳未満：MTX 6 mg Ara-C 15 mg PSL 6 mg 1歳以上：MTX 8 mg Ara-C 20 mg PSL 8 mg
海外 CCG-1953 POG-9407	1歳未満：MTX 7.5 mg HDC 7.5 mg Ara-C 15 mg 1歳以上2歳未満：MTXは10 mgに増量、Ara-Cは30 mgに増量

【文献】

- 1) Rodman JH, Relling MV, Stewart CF, et al. : Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anticancer Drugs in Children. *Seminars in Oncology* 20:18-29, 1993
- 2) McLeod HL, Relling MV, Crom WR, et al. : Disposition of antineoplastic agents in the very young child. *Br J Cancer* 66: Suppl.18S23-S29, 1992
- 3) 湯川栄二: Population pharmacokinetics とは *小児内科* 34 2002
- 4) 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について 厚生省医薬安全局審査管理課長通知 平成12年12月15日

6.4.4. 肥満児の取り扱い

背景

肥満児を対象にした抗腫瘍薬のPK/PD研究はなく、投与量変更の根拠となるデータはない。数少ない報告の中で乳がん・肺小細胞癌の欧米成人肥満者 (>20% IBW) を対象にしたPK研究では、CPA, IFM, DXR, VP-16, CDDP のクリアランス(CL)、分布容積(Vss)が検討されたが、肥満者と正常者で CL, Vss に一定の傾向は示されていない。CLは薬剤により異なり、また肥満度が極めて高度 (>30%IBW) な時に有意に変化するとした記載が目立つ。治療毒性に関する情報は更に少ない。これらの研究を総括した総説では肥満担がん患者に対する「日和見的」な投与量減量を諫めている。また正常者でもPK/PDの個体差が大きいことに注意を促している。以上から、抗腫瘍薬の投与量を肥満児で減量または増量するPK/PDを根拠にした指針は現状では提示できない。

肥満度の算出

身長が120cm以下の小児の肥満度(%)は、平成12年度厚生労働省乳幼児身体発育調査報告書(平成13年10月)の図11-1、11-2を用いる。

身長が120cm以上の小児の肥満度(%)は、平成11年度文部科学省学校保健統計調査報告書の表から身長相当体重(理想体重IBW)を導き、実測体重とIBWの差をIBWで除したものを肥満度(%)とする。

肥満児の取り扱い基準

30%肥満までは実測体重をもとに体表面積を算出し、投与量を決定する。すなわち30%肥満までは減量をしない(注:30%肥満者の投与量は標準体重者の14-15%増となる)。

30%以上肥満の児の投与量に関しては、プロトコルごとに協議し記載する。

図11-1 幼児の身長体重曲線 (男)

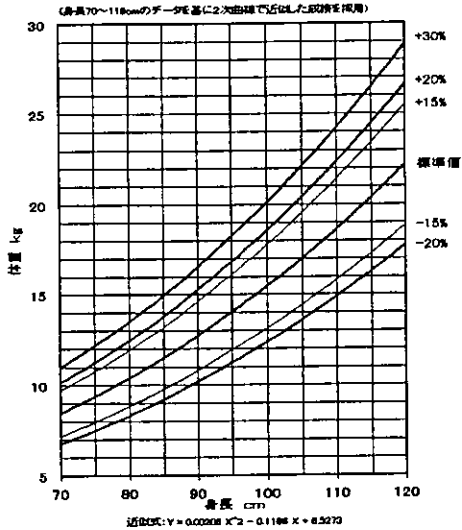
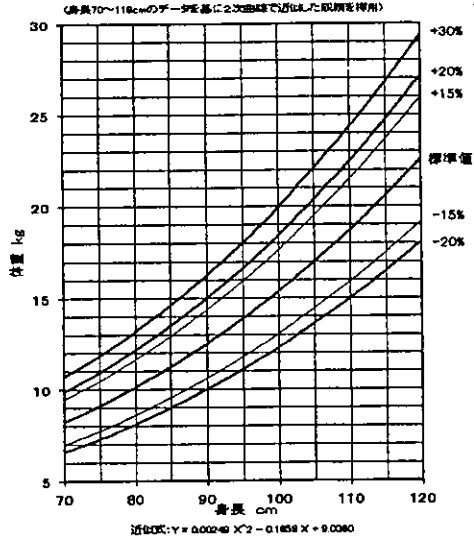


図11-2 幼児の身長体重曲線 (女)



図引用 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/0110/h1024-4.html>

年齢別 身長・体重・座高の平均値及び標準偏差

		身長 (cm)		体重 (Kg)		座高 (cm)		
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
男	幼稚園	5 歳	110.8	4.74	19.2	2.84	62.2	2.89
		6 歳	116.6	4.96	21.7	3.64	65	2.9
	小学	7	122.4	5.18	24.4	4.38	67.7	2.96
		8	128	5.37	27.7	5.55	70.4	3.06
		9	133.5	5.68	31.2	6.7	72.8	3.17
	中学校	10	139.1	6.19	35.1	7.98	75.2	3.34
		11	145.3	7.1	39.3	8.95	78	3.82
		12 歳	152.7	8.01	45.1	10.19	81.5	4.51
		13	160	7.61	50.2	10.37	85	4.45
		14	165.5	6.62	55.3	10.54	88	3.94
15 歳		168.5	5.85	59.3	10.75	89.8	3.47	
16		170.2	5.7	61.1	10.09	90.8	3.28	
17	170.9	5.8	62.4	10.14	91.3	3.24		
女	幼稚園	5 歳	109.9	4.7	18.8	2.72	61.6	2.85
		6 歳	115.8	4.82	21.3	3.45	64.7	2.82
	小学	7	121.6	5.16	23.8	4.11	67.4	2.93
		8	127.4	5.49	27	5.14	70.1	3.09
		9	133.5	6.17	30.7	6.37	72.9	3.42
	中学校	10	140.3	6.81	34.9	7.45	76.1	3.8
		11	147.1	6.68	40	8.28	79.5	3.87
		12 歳	152.2	5.88	45.1	8.59	82.3	3.54
		13	155.1	5.35	48.2	8.21	83.8	3.17
		14	156.7	5.22	50.7	7.88	84.7	3
15 歳		157.3	5.23	52.2	8.36	85.1	2.96	
16		157.8	5.21	53.1	8.05	85.3	2.96	
17	158.1	5.22	53.1	7.95	85.3	2.92		

(注) 1 年齢は、平成11年4月1日現在の満年齢である。以下の各表について同じ。
 2 全国平均の5歳から17歳の標本誤差(信頼度95%)は、身長0.06~0.10cm、体重0.04~0.16kg、座高0.08~0.47cmである。

表引用 http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/download/hoken.htm

6.4.5. Down 症候群児の取り扱い

MTX: Down 症候群児においては MTX 治療の治療毒性が報告されている。

Down 症候群児の平均 MTX クリアランスは健常児の約 80%であり¹⁾、大量投与で治療毒性（粘膜
炎など）の発症頻度が健常児に比べて多い²⁾。

500mg/m²の中等量 MTX では治療毒性に健常者と比べて頻度に差がない²⁾。

以上より 1.0g/m²以上の大量 MTX 投与の場合は、減量規定をプロトコルに必ず記載すること。

その他の治療薬剤の減量は規定しない。

【文献】

- 1) J Pediatr 1987;111:606-612: St. Jude の ALL/MTX pharmacokinetics 研究
- 2) Leukemia 1998;12:645-651: ALL-BFM 81, 83, 86, 90 の Down 症解析

6.5. プロトコル治療終了

プロトコル治療の終了には、プロトコル治療の完了と何らかの理由によるプロトコル治療中止が含まれる（プロトコル終了はこれらの総称として用いる）。完了、中止の各々について、定義を明確に記載する。「脱落」とは、登録された患者が、プロトコルに規定された最終観察時点以前に何らかの理由で臨床試験の継続、あるいは試験の追跡観察・検査ができなくなることをさすが、以後のフォローアップ不要と解釈されるため、患者が「自発的に」臨床試験から外れた場合のみに限定して用いるべきである。

6.5.1. プロトコル治療完了基準

プロトコル治療を完了したとみなす治療の内容を定義する。終了しているべき治療相や薬剤投与量等によって明確に規定すること。

例) プロトコル治療完了基準

プロトコル治療は、以下(1)-(4)の phase すべてを施行し得た場合のみ完了したと判断する。

- (1) PSL 先行投与を含む寛解導入療法
- (2) 強化療法 1
- (3) 強化療法 2
- (4) 同種造血幹細胞移植

6.5.2. プロトコル治療中止基準

プロトコル治療の中止基準として、以下の中止理由を記載する他、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についても明記する。

プロトコル治療中止理由の分類 (例)

- (1) 寛解導入不能
- (2) 再発/増悪（プロトコル完了基準に示された最終の治療相が終了する前のもの）
- (3) 有害事象
- (4) 拒否：患者または家族の拒否による治療中止
- (5) 死亡：プロトコル治療中のすべての死亡
- (6) その他：1-5 以外の理由による治療中止

なお、中止日の定義、中止後の治療規定の有無についてもプロトコルごとに記載する。

例) 6.5. プロトコル治療中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- 1) 再発した場合
- 2) 有害事象により、以下に規定する期間内に治療を再開できなかった場合
 - ・コース治療中有害事象が発生し、治療を中断したが、10日以内に治療再開ができなかった場合
 - ・コース間に有害事象が発生し次コース開始が前コース開始後6週間以内に開始できなかった場合
- 3) 患者本人または代諾者からプロトコル治療の中止を申し出た場合
- 4) 担当医により中止が必要と判断された場合
- 5) プロトコル治療中の死亡
- 6) 登録後、診断名が異なり不適格性が判明した場合
- 7) 著しいプロトコル違反のため治療研究委員会により中止の指示があった場合

※プロトコル中止日は5) の場合は死亡日、それ以外は中止と判断した日とする。

なお、中止が決まり次第、中止届を提出すること。

6.6. 併用療法・支持療法

以下の項に分けて記載する。「推奨されるもの」、および「許容されるもの」の項の記述に従わなくてもプロトコル逸脱とはみなさない。必ず行わなければならない支持療法はプロトコル治療の一環として「6.3.3. 治療のスケジュール」の項に記載する。

- 6.7.1. 推奨されるもの
- 6.7.2. 許容されるもの
- 6.7.3. 許容されないもの

許容されない併用療法・支持療法とは、その規定に反した場合にプロトコル逸脱あるいは違反とみなされるものをいう。

6.7. プロトコル治療完了・中止後の治療

プロトコル治療完了・中止後の他の治療に対する制限を記述する。推奨される後治療がある場合には、ここに記載する。一般にプロトコル中止症例は、センサーされることなく追跡されることに注意すべきである。プロトコル中止後に、プロトコル治療レジメンを継続した場合、それによって生じた有害事象はプロトコル治療の安全性評価の対象となり得る（これは、例えば前治療のある不適格例にプロトコル治療と同じレジメンを用いた場合も同様である）。JPLSG では、このような例の有害事象調査を行う（フローシートの提出が必要となる）かどうかについて、コンセンサスは得られていない。しかし中止後に担当医判断や患者の希望等によって、プロトコル治療を継続した場合には、プロトコル中止後の後治療ではなく、「中止規定を逸脱した」プロトコル治療継続とみなすべきである（フローシートの提出が必要）。このような例の取り扱いについては、治療研究委員会で事前に規定しておく必要がある。

6.8. 髄注に使用する薬剤および施行時の注意点

髄注方法に関しては、以下を参考として、記載すること。

6.8.1. 薬剤の種類と投与量 (mg)

投与量は以下の年齢別基準を用いる。

	3カ月未満	1歳未満	1歳	2歳	3歳以上
MTX ¹⁾	3	6	8	10	12
Ara-C ²⁾	6	15	20	25	30
HDC	10	10	15	20	25

6.8.2. 溶解方法

MTX は、注射用水で溶解し、2.5mg/ml にする。

Ara-C、HDC は、必要量をシリンジにとる。

MTX、Ara-C、HDC を1本の注射器にまとめて髄注する。

根拠：

髄液浸透圧は血漿浸透圧とほぼ同一である。

MTX；注射用水で溶解(2.5mg/ml)した時、浸透圧が約1となる。

また、Ara-C、HDC も浸透圧は約1である。

MTX、Ara-C、HDC の3剤の混合による配合変化はない³⁾。

HDC 製剤については、下記に記載する。

6.8.3. 髄注に用いる HDC 製剤について

国内で発売されている、ヒドロコルチゾン製剤を示す。

①コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム

商品名；ソルコーテフ (住友-ファルマシア)

サクシゾン (日研化学)

適応症；本疾患に適応あり

ソルコーテフは防腐剤としてのパラオキシ安息香酸を含有する。

サクシゾンは、防腐剤を含まない。

②リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム

商品名；水溶性ヒドロコートン (万有)

クレイトン (三共エール-アズウエル)

ドージフリン (東和薬品)

適応症；外科的ショック、術中術後のショック

水溶性ヒドロコートン、ドージフリンは防腐剤を含む。

クレイトンは防腐剤を含まない。

コハク酸エステル型副腎皮質ステロイド薬や防腐剤で過敏反応をきたすことがある。

そのため、下記のガイドラインに沿って薬剤選択するのが望ましい。

1) アスピリン喘息の患者では、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムは禁忌であり、リン酸ヒドロ

コルチゾンナトリウムの中でもクレイトン（アズウエル）を用いることが強く勧められる。

- 2) 喘息の既往がある患者に対しては、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、特にクレイトン（アズウエル）が推奨される。やむを得ずコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを髄注薬に使用する場合は、十分な経過観察が必要である。
- 3) 喘息の既往がない患者に対しては、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムを髄注薬に使用することは差し支えない。しかし、髄注後にアレルギー症状が発症した場合は、アスピリン喘息患者に準じる。

根拠：アスピリン喘息は、成人喘息の10%を占めるが、その半数はNSAIDs過敏歴を持たず、負荷試験をしないと確定診断できない。アスピリン喘息は、NSAIDsだけでなく、コハク酸エステル型副腎皮質ステロイド薬などにも過敏反応を持つことがあり、静注されると喘息発作の誘発、喘息症状の悪化をみる。文献によると75%（15/20）にみられたという。ただ、過敏症を有していても、急速静注しない限り激しい過敏症状が誘発されることはまれである。なお、リン酸エステル型副腎皮質ステロイド薬には、このような報告はない。

防腐剤としてのパラオキシ安息香酸は、安全性が高いとされ、多くの薬品等に使用されているが、安息香酸ナトリウムやパラオキシ安息香酸エステル類もアスピリン喘息の病因、増悪因子となることがある。文献によると12-14%とされている。

そのため、髄注に、ヒドロコルチゾンを用いるならば、リン酸製剤で防腐剤を含まない、クレイトン（アズウエル）が、最良の製剤ということとなるが、本剤が採用されている病院は少ない。また、適応症の問題もある。

また、過敏症をもっている患者でも、急速静注しない限り重篤な症状が出現することはまれである。髄注に用いるコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウムは、静注量に比べて絶対量が少なく、血管内に急速に注入される量としても少ない。よって、アスピリン喘息ではない患者については、コハク酸製剤、防腐剤含有の薬剤を使用することも容認できると考えられる。

6.8.4. 具体的手順、処置後の対応

側臥位で、ヤコビーラインもしくはその1椎体上から、腰椎穿刺する。

自然滴下にて髄液採取する。なお、髄液採取量は注入量と同量とする。

髄液採取後に3剤を混ぜた注射液を注入する。

髄注後は、仰臥位（枕なし）とし、2時間安静とする⁴⁾。

根拠：腰椎穿刺からRIを髄腔内投与した時の髄液内RIの正常分布は、注射後2時間でも膜下層に分布し、24時間後には全脳室内に分布する。髄注の場合も同様の分布をすと思われる。髄注薬剤は髄注後2時間でも膜下層に分布し、その後全脳に分布すると考えられる。さらにこの2時間を仰臥位安静にすれば、より確実にくも膜下層に到達することが可能であろう。また、その間の安静と観察があれば、これ以降に髄注後の局所および全身性の副反応が発生するとは考えにくい。よって、髄注後は、2時間の仰臥位安静を推奨する。

6.9. MTX 大量療法の方法

MTX 大量療法の方法については、以下を参考として、記載すること。

6.9.1. 臓器障害から見た開始基準

① 腎機能 血清クレアチニンが年齢別正常値上限値(別表参照)以下であること。

可能な限りクレアチンクリアランスを測定し、正常(CCR 60ml/min/1.73m² 以上)であることを確認することが望ましい。

② 肝機能 T.Bil 2 mg/dl 未満であること。

ALT、AST は年齢別正常値上限値(別表参照)の5倍以下であること。

③ 胸水、腹水など第3スペースへの水分貯留がないこと。

尚、MRI 上の白質病変の有無やその程度と MTX 大量療法の開始基準の関連については、プロトコル毎に記載すること。

6.9.2. MTX 血中濃度とロイコボリンカルシウム(LV)投与

MTX 血中濃度が 0.1 μM 以下であればロイコボリンカルシウム投与は不要である。

しかし、MTX 血中濃度が 0.1 μM 以上の場合、MTX 投与後から採血までの時間と MTX 血中濃度の値に応じて、以下のようなロイコボリンカルシウム投与が必要である。

1) MTX 血中濃度 48 時間値

0.1 μM 以上 1.0 μM 未満 の場合	15 mg/m ² を6時間毎静注
1.0 μM 以上 10.0 μM 未満 の場合	15 mg/m ² を6時間毎静注
10.0 μM 以上 100.0 μM 未満の場合	10 mg/m ² を3時間毎静注
100.0 μM 以上 の場合	100 mg/m ² を3時間毎静注

2) MTX 血中濃度 72, 96, 120 時間値

0.1 μM 以上 1.0 μM 未満 の場合	15 mg/m ² を6時間毎静注
1.0 μM 以上 10.0 μM 未満 の場合	10 mg/m ² を3時間毎静注
10.0 μM 以上 100.0 μM 未満の場合	100 mg/m ² を3時間毎静注
100.0 μM 以上 の場合	1000 mg/m ² を3時間毎静注

6.9.3. 補液

維持輸液を用いて、2400~3000 ml/m²/日が必要。

6.9.4. 尿アルカリ化

炭酸水素ナトリウム(7%または8.4%)投与

維持輸液 500 ml に対して 20 ml (16~20 mEq)を混和し MTX 血中濃度が 0.1 μM 以下となるまで投与する。

アセタゾラミド投与

5才未満 125 mg、5才以上 250 mg を、MTX 投与開始 12 時間前から 8 回、経口または静注する。

尿 pH は 7.0 以上 8.0 未満となるよう努める。

6.9.5. 併用薬剤

ST 合剤や非ステロイド性抗炎症薬は MTX の作用が増強されるため、MTX 投与中及び MTX 血中濃度が 0.1 μM 以下となるまで投与しないこと。

7. 薬剤情報

下記の記載を参考に、プロトコル治療で使用する薬剤情報を記載する。例として挙げられていない薬剤の記載はプロトコルごとに作成する。薬剤別の薬物有害反応については本章および薬剤添付文書に記載されているものを「予期される」と定義する。

ここでは本試験で使用する薬剤情報の主なものを記述する。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

例)

7.1. アルキル化薬

核酸蛋白などにアルキル基を結合させる能力をもつ化合物の総称。DNA をアルキル化してDNA 複製を阻害し、細胞死をもたらす。この作用は細胞周期に無関係に働き、G₀期の細胞にも作用する。増殖が盛んな細胞に対する作用が強く、骨髄、消化管粘膜、生殖細胞、毛根などに傷害を与えやすい。

エンドキササン(CPA)

一般名 : シクロホスファミド

剤型 : 注 100 mg および 500 mg

溶解方法 : シクロホスファミド 100 mg に注射用水 5 mL を加えて溶解する。

保存方法 : 室温保存 (30℃以下)

主な副作用 : 骨髄抑制、悪心、嘔吐、脱毛、出血性膀胱炎、性腺機能不全、肝機能障害、2次癌 (白血病, 膀胱癌など)

薬物動態 : 肝臓で代謝。投与 2~3 時間目に血中濃度は最高値に達し、以後漸減して 24 時間後にはほぼ血中より消失し、主として腎より排泄される。

注意事項 : 出血性膀胱炎に注意が必要

7.2. 代謝拮抗薬

核酸や蛋白合成過程の代謝物と類似の構造をもつ化合物で、DNA 合成の盛んな時期に核酸合成を阻害するなどして細胞を傷害する。拮抗する部位によって、葉酸拮抗薬、プリン拮抗薬、ピリミジン拮抗薬に分かれる。分裂期の細胞に特異的に作用することが多い。

<葉酸代謝拮抗薬>

メトトレキサート(MTX)

一般名 : メトトレキサート

剤型 : 注 5 mg、50 mg、200 mg

溶解方法 : 生理食塩水または 5%ブドウ糖液等に加えて 250~500 mL となるように調整する。

保存方法 : 室温保存

主な副作用 : 骨髄抑制、悪心、嘔吐、口内炎、潰瘍、粘膜障害、脱毛、肝機能障害 (大量投与にて肝細胞壊死)、腎障害 (尿細管や集合管で結晶化し急性腎不全を起こす)、出血神経毒性 (主として髄腔内注入の際生じる)

・急性の髄膜炎とミエロパチー (髄注 2 時間~3 日後から起こる)

・白質脳症 (慢性期に生じる)

髄注時には他に頭痛、悪心、嘔吐、頸部硬直などが起きる可能性がある。

薬物動態 : 肝臓で代謝され活性体となり、投与 24 時間までに 68~100% が腎臓より排泄される。大量投与の際には脳脊髄液へ移行。

注意事項 : 尿のアルカリ化と十分な水分の補給を行う。尿を酸性化する利尿剤の使用を避ける。

キロサイド/キロサイドN(Ara-C)

剤型 : 注 20 mg、40 mg、60 mg、100 mg、200 mg、400 mg (キロサイドN)

溶解方法 : 静注の場合は、250～500 mL の生理食塩水または 5%ブドウ糖液等に混合する。

保存方法 : 室温保存

主な副作用 : 骨髄抑制 (1 回投与では 10～14 日間で最低値となる。持続静注では 1 回投与より強い骨髄抑制となる)、悪心・嘔吐、粘膜障害、胃腸障害、中枢神経障害 (大量で)、アナフィラキシーショック、急性呼吸促拍症候群、Ara-C 症候群

薬物動態 : 生体内半減期 2～3 時間。生体内に広く分布し、髄液内にも移行する。90% が肝で非活性体に代謝され 24 時間以内に尿中に排泄。

注意事項 : 皮下・筋肉内投与後神経麻痺または硬結をきたす事がある。

7.3. 抗生物質 (アントラサイクリン系)

トポイソメラーゼ II 活性阻害作用をもつ。優れた抗腫瘍効果があるが、心毒性などが強い。

テラルビシン(THP)

一般名 : ピラルビシン

剤型 : 注 10 mg、20 mg

溶解方法 : 本剤は溶解時の pH により力価の低下および濁りを生じることがあるので、他の薬剤との混合を避け、5%ブドウ糖注射液あるいは注射用水などに溶解して投与すること。本剤は生食水に溶けにくいので生食水を溶解液として用いることは適当でない。血管外漏出を生じないように注意する。

保存方法 : 冷所保存

主な副作用 : 骨髄抑制、心筋障害、心不全、口内炎、悪心、嘔吐、脱毛、局所壊死 (薬剤血管漏出時)

薬物動態 : 尿中排泄。

注意事項 : 心筋障害に注意が必要。皮下・筋肉内には投与しないこと。溶解後はできるだけ速やかに使用すること。

7.4. 微小管阻害薬

微小管は細胞分裂の際に紡錘体を形成するなど、細胞の正常機能の維持に重要な役割を果たしている。薬剤はビンカアルカロイドとタキサンに大別される。細胞分裂が盛んな細胞や神経細胞などに作用を及ぼす。

<ビンカアルカロイド>

オンコビン(VCR)

一般名 : ビンクリスチン

剤型 : 注 1mg

溶解方法 : オンコビン 1 mg に注射用水又は生食 10 ml を加えて溶解し、必要量を静注する。血管外漏出を生じないように注意する。

保存方法 : 冷所保存

主な副作用 : 末梢神経障害 (指先の痺れ感と深部腱反射の減弱、消失。後期は運動機能障害、手の伸展筋、足の背屈筋の減弱から手足の下垂)、自律神経障害 (便秘、麻痺性イレウス、尿貯留、排尿困難)、脱毛、痙攣、起立性低血圧、ADH 分泌異常症候群 (SIADH)、骨髄抑制、局所壊死 (薬剤の血管漏出時)

薬物動態 : 生体内半減期 10～155 時間。肝代謝で 40～70% は胆汁排泄。

注意事項 : 髄腔内、皮下、筋肉内投与はしない。薬液が血管外に漏れると硬結・壊死。

7.5. トポイソメラーゼII阻害薬

DNAに一時的に切れ目を入れてDNA鎖のからまり数を変える酵素。細胞分裂阻害作用をもつ。

ベプシド、ラステット(VP-16)

一般名 : エトポシド

剤型 : 注 100 mg

保存方法 : 室温保存

主な副作用 : 骨髄抑制、脱毛、消化器症状(悪心嘔吐、食欲不振、口内炎、下痢、腹痛、便秘など)、肝毒性、腎毒性、2次癌(白血病など)

薬物動態 : 肝で代謝され、胆汁中および尿中に排泄される。

注意事項 : 溶解時の濃度により結晶が析出することがあるので 0.6mg/ml 濃度以下になるように溶解し使用する。急速静注によりアナフィラキシーショックが低血圧として起こる可能性があるため点滴速度に注意すること。100 mg あたり 250 ml (0.4 mg/ml) 以上の生理食塩水などの輸液に混和し、1時間かけて点滴静注する。遮光すること。血管外漏出を生じないように注意する。

7.6. 副腎皮質ステロイド

白血球類からのサイトカインの産生抑制や、液性抗体の産生抑制により免疫抑制作用を示す。

プレドニン(PSL)

一般名 : プレドニゾロン

剤型 : 内服 5mg 注 10、20、50mg (水溶性)

保存方法 : 室温保存

主な副作用 : 誘発感染症、感染症の増悪、副腎皮質機能不全、糖尿病、消化性潰瘍、食欲亢進、膝炎、精神障害、大腿骨・上腕骨の骨頭壊死、脂肪肝、血圧上昇、緑内障・白内障、多毛、満月様顔貌、体重増加、長期投与で発育抑制、頭蓋内圧亢進症状、痙攣、体液・塩分貯留、高血圧、高脂血症

薬物動態 : 肝臓で代謝され、活性化することによって作用を発揮する。投与 1~2 時間目に血中濃度は最高値に達し、血中半減期は約 150 分。7 日間で 40~75% が尿中に排泄される。

注意事項 : 長期投与により、発育抑制、頭蓋内圧亢進が現れることがある。抗けいれん剤との併用でその作用が減弱する。抗凝固剤の作用を減弱させることがある。利尿剤との併用で低 K 血症が現れることがある。大量投与により、CSA の血中濃度が上昇することがある。

デカドロン(DEX)

一般名 : デキサメタゾン

剤型 : 内服 0.5mg

保存方法 : 室温保存

主な副作用 : プレドニンに同じであるが、緑内障・白内障の頻度が高い

薬物動態 : 血中半減期は 2~4.5 時間。

注意事項 : プレドニンに同じだが、長期投与で発育抑制、頭蓋内圧亢進症状が現れやすい

ソルコ-テフ(HDC) /サクシゾン(HDC)

一般名 : ヒドロコルチゾン

剤型 : 注 100、250、500、1000mg (ソルコ-テフ)、注 100、200、500、1000mg (サクシゾン)

保存方法 : 室温保存(遮光)

主な副作用 : 肥満、多毛、体液・塩分貯留、高血圧、低カリウム血症、筋力低下、関節痛、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、消化管潰瘍、消化管出血、膝炎、クッシング症候、頭痛、痙攣、頭蓋内圧亢進、発育障害、精神変調、ミオパチー、緑内障、後のう白内障

8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

有効性と安全性を評価する上で、必要と思われる検査項目を、検査時期を明示して記載すること。原則として、「登録（治療開始）前」「治療期間中」「治療終了後」の3つに大別するが、必要に応じて治療相別に細分して記載する。項目には、試験のエンドポイントに関連するものと、試験の適格性や適切な実施を保証するためのものがあるが、規定に従っていない場合には、厳密にはプロトコール逸脱・違反となることを考慮して、このどちらとも関連しない不必要な項目を含めるべきではない。また、同じ理由により、ここで規定された項目の全てがCRFで収集されるわけではない。

8.1 治療開始前の検査と評価

プロトコール治療開始前に行う臨床的評価や検査について記載する。検査日については、治療開始何日以内までの検査を許容するのかを規定すること。

例) 身体所見 : 臓器浸潤

末梢血算 : 白血球数、芽球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数

凝固 : PT、APTT、フィブリノーゲン

血液生化学 : AST/ALT、LDH、 γ GTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、Na、K、Cl、Ca、P、BUN、Cr、尿酸、血糖

免疫血清 : CRP、IgG、IgA、IgM

感染症、培養

尿検査

胸部 X-P

心電図、心エコー

頭部 CT、MRI、エコー

骨髄検査 : ギムザ染色、ペルオキシダーゼ染色

髄液検査

染色体検査

multiplex PT-PCR (キメラ遺伝子検索)

細胞表面マーカー

Performance Status の評価法

Performance Status (PS) が適格基準に含まれるプロトコールでは、適格基準の章に記載する。

通常は Performance Status (PS) は、ECOG の基準に準じるが、小児では Lansky Score を用いることもある。乳児では、乳児白血病委員会作成の Scale を用いる (附表参照)。

8.2 治療期間中の検査と評価

プロトコル治療期間中に行う臨床的評価や検査について、定期的に行うもの、治療相ごとに行うもの、規定された時期のみ行うもの、必要に応じて行うもの等に分けて記載する。臨床評価項目、検査項目を施行する間隔ごとにまとめる等、実施する際に欠測値が生じないように工夫すること。

スタディカレンダーとしてわかりやすく図示するのが望ましい。

例)

グループ3の治療中観察事項

	3P 開始前	3A 開始前	3A 開始前	3B 開始前	CR 判定時	3A 開始前	3A 開始前	3B 開始前
体表面積	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
理学的所見	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
尿検査	◎	◎	◎	◎		◎	◎	◎
血液検査	◎	◎	◎	◎		◎	◎	◎
生化学検査	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
血清検査	◎							
ウイルス検査*	◎							
凝固能検査	◎							
骨髄検査	◎	△	△	△	△			
髄液検査	◎	◎ 髄注時	◎ 髄注時	◎ 髄注時		◎ 髄注時	◎ 髄注時	◎ 髄注時
胸部 X 線	◎	△	△	△	△			
腹部 CT・MRI	◎	△	△	△	△			
頭部 MRI** (CT)	◎	○			△			
骨シンチ	△				△			
Ccr		△	△			△	△	
病理学的検査***	◎				△			
心機能検査	◎							
染色体分析	◎							

* : HIV 抗体と HTLV-1 抗体は患者・家族の同意が得られた場合にのみ実施。

** : 頭部 MRI は大量 MTX 開始前に一度は実施する。

*** : 骨髄、胸水、腹水、髄液からの細胞診のみでも可とする。

◎ : 必須、○ : (治療前) 未実施の場合、△ : 臨床適応時のみ

8.3 治療終了後の検査と評価

プロトコル治療終了後の追跡期間に行う臨床的評価や検査について、定期的に行うもの、コースごとに行うもの、規定された時期のみ行うもの、必要に応じて行うもの等に分けて記載する。8.2. 節と同様、スタディカレンダーとしてわかりやすく図示するのが望ましい。

9. データの収集

原則的に以下の記載に従うが、提出書類の種類や提出方法、期限などの詳細については、プロトコルごとに規定する。

9.1. 症例報告書の種類と提出期限

9.1.1. 初診時レポート

患者背景、初診時所見を記録するための用紙。 JPLSG 登録後 4 週間以内に FAX にて提出。

9.1.2. フローシート

治療経過(薬剤投与量、治療変更、有害事象の grading など)を記録するための用紙。

次コース開始後 2 週間以内に FAX にて提出。

(注意事項)

- ・有害事象に関しては、次コース(治療ブロック)開始前日までに起きた事象を記載すること。
- ・薬剤投与量は実投与量を記載すること。
- ・治療遅延または変更があった場合は、その内容及び理由を明記すること。
- ・やむを得ず空欄ができてしまう場合は、その理由を簡潔に記載すること。
- ・フローシート記載時、治療変更に関連する用語の定義については 6.4 節の定義に従うこと。

<フローシートに使用される薬剤投与法の略語>

po: 経口投与、iv: 静注、div: 点滴静注、civ: 持続点滴静注、im: 筋注、HD: 大量

DIT: 2 剤髄注、TIT: 3 剤髄注

9.1.3. 中止届

プロトコル治療中止を報告するための用紙。6.5.2. 節の記載に基づき、プロトコル治療を中止した場合には、速やかに提出すること。

※ プロトコル治療中止症例については、初診時レポートと中止日までのフローシートを提出すること。

(登録票、重篤有害事象報告書は別項目に記載あり)

9.1.4. 転院届

転院を報告するための用紙。転院した場合、転院前の施設の責任で速やかに提出すること。

9.1.5. 追跡調査

プロトコル治療終了後の経過を報告する用紙。通常年 1 回であるがプロトコルによって規定する。

9.2. その他の提出書類

自施設での病理診断結果のコピー(患者名を JPLSG 登録 No. に変更し FAX あるいは郵送)

自施設での染色体検査結果のコピー(患者名を JPLSG 登録 No. に変更し FAX あるいは郵送)

など。登録に際して提出が必須の場合にはその旨記載すること。

9.3. データクリーニング

JPLSG データセンターが関与するプロトコルでは、下記の共通の記載を使用する。

データセンターでは提出された書類を確認し、空欄・内容矛盾があった場合は、FAX あるいは電話にて施設に問い合わせを行う。全ての情報が揃い次第、データをシステムに入力する。予め、治療研究委員会にて定められた許容範囲を超える逸脱例に関しては、データセンターより治療研究委員会に報告され、治療研究委員会にて審査・検討される。著しい逸脱例に関しては、データセンターより研究代表者に速やかに報告され、迅速に対応される。

データセンターでは、全ての書類の提出および記載内容を確認後、プロトコル終了の処理を行う。

<許容範囲の定義について>

薬剤の投与量や投与時期、投与回数など治療内容に関して、プロトコル逸脱とならない許容範囲をプロトコルごとに治療研究委員会にて予め決めておく。データセンターでのデータ管理の際に必要なとなる。プロトコルには記載されない。

- ・許容範囲内：プロトコル治療例と同様に扱う。問い合わせの必要なし。

例) 規定量の±10%以内の薬剤投与
 規定日より±5日以内の薬剤投与
 休日や社会的事情による±3日以内の検査日のずれ

- ・逸脱/違反：理由の記載がない場合は問い合わせが必要。

例) 大幅な (具体的に定義) 薬剤の過量・減量投与
 比較試験において割り付け群以外の群の治療を実施
 治療中に他の治療薬を併用

逸脱、違反については「11.3. プロトコル逸脱・違反」参照。

10. 有害事象

10.1. フローシートによる有害事象の評価 (grading)

フローシートにより検討する有害事象の項目は、以下を参考しプロトコルごとに規定する。不必要な項目はなるべく省くこと。JPLSGの臨床試験ではgradingの評価内容は統一するし、以下の表に記載されていない項目を検討する際は、CTCAE ver 3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版を参照すること。

研究代表者はプロトコルを作成する際、フローシートにて検討する有害事象の項目を決定し、データセンターに連絡すること。データセンターでは研究代表者の指定した項目を用いフローシートを作成する。できる限りフローシート1枚 (A4) に収まるように項目数も考慮すること。

<推奨される有害事象評価項目一覧> 表中の背景が灰色の項目の評価内容はCTCAEと異なります。

分類	有害事象	0	1	2	3	4
血液学的	Hb (g/dl)	0 年齢相当で正常	1 ≥ 10 -<正常	2 ≥ 8.0 -<10	3 ≥ 6.5 -<8.0	4 <6.5
	WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0 ≥ 4.0	1 ≥ 3.0 -<4.0	2 ≥ 2.0 -<3.0	3 ≥ 1.0 -<2.0	4 <1.0
	顆粒球($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0 ≥ 2.0	1 ≥ 1.5 -<2.0	2 ≥ 1.0 -<1.5	3 ≥ 0.5 -<1.0	4 <0.5
	血小板($\times 10^3/\mu\text{L}$)	0 ≥ 100	1 ≥ 75 -<100	2 ≥ 50 -<75	3 ≥ 25 -<50	4 <25
消化管系	口内炎/咽頭炎	0 なし	1 疼痛のない紅斑又は病変を特定できない軽度の疼痛	2 疼痛がある紅斑、浮腫、潰瘍 摂食・嚥下可能	3 疼痛がある紅斑、浮腫、潰瘍 静脈内輸液を要する	4 重症の潰瘍 経管栄養、経静脈栄養又は予防的挿管を要する
	嘔吐	0 なし	1 1回/日	2 2~5回/日	3 6~10回/日	4 ≥ 11 回/日あるいは経静脈栄養を要する
	下痢	0 なし	1 2~3回/日	2 4~6回/日 あるいは夜間も下痢 軽度の腹痛	3 7~9回/日 あるいは失禁あり 強い腹痛	4 ≥ 10 回/日 あるいは血便あり 経静脈栄養を要する
	便秘	0 なし	1 食事の工夫を要する	2 便軟化剤や緩下剤を要する	3 摘便又は洗腸を要する 頑固な便秘	4 腸閉塞又は中毒性巨大結腸
脾臓	脾炎	0 なし	1 -	2 -	3 脾酵素の上昇を伴う腹痛	4 ショックを合併 (急性循環不全)
肝臓	Total Bilirubin (生理的黄疸の場合は記載不要)	0 年齢相当で正常	1 -	2 <基準値の1.5倍	3 基準値の ≥ 1.5 - ≤ 3.0	4 >基準値の3.0倍
	AST/ALT	0 年齢相当で正常	1 \leq 基準値の2.5倍	2 >基準値の2.5倍- ≤ 5.0 倍	3 >基準値の5.0倍- ≤ 20 倍	4 >基準値の20倍
腎臓	クレアチニン	0 年齢相当で正常	1 >基準値- ≤ 1.5 倍	2 >基準値の1.5倍- ≤ 3.0 倍	3 >基準値の3.0倍- ≤ 6.0 倍	4 >基準値の6倍
	蛋白尿 (定性よりも定量の絶対値を優先)	0 正常 又は <0.15g/24hr	1 1+ 又は ≥ 0.15 -<1.0g/24hr	2 2+, 3+ 又は ≥ 1.0 -<3.5g/24 hr	3 4+ 又は >3.5g/24 hr	4 ネフローゼ症候群
凝固	血栓症/塞栓症	0 なし	1 -	2 深部静脈血栓症 抗凝固薬を要さない	3 深部静脈血栓症 抗凝固療法を要する	4 肺塞栓症を含む 塞栓症状
肺	呼吸困難	0 正常	1 -	2 労作時呼吸困難	3 通常の活動レベルでの呼吸困難	4 安静時呼吸困難又は人工呼吸器を要する
	低酸素血症	0 正常	1 -	2 労作時の酸素飽和度の低下 (94%以下)	3 安静時の酸素飽和度の低下 (94%以下)、酸素吸入を要する	4 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 (94%以下)
	感染	0 なし	1 軽症で積極的治療を要さない	2 中等症の局所的感染 局所療法又は内服治療を要する	3 重症の全身性感染 抗生物質や抗真菌剤の静注投与を要する	4 生命を脅かす敗血症 (例: 敗血症性ショック、内臓真菌症)
	アレルギー反応/過敏症	0 なし	1 一過性の発疹 < 38.0°Cの薬剤熱	2 蕁麻疹 ≥ 38.0 °Cの薬剤熱 症状がない気管支痙攣	3 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	4 アナフィラキシー
	腫瘍溶解症候群 (TLS)	0 なし	1 -	2 -	3 あり	4 -
出血	中枢神経系の出血	0 なし	1 -	2 -	3 CTその他のスキャンで出血が認められるが臨床症状がない	4 神経学的徴候・症状を伴う脳出血又は出血性血管障害 (CVA)
	血尿	0 なし	1 顕微鏡的血尿のみ	2 時折の肉眼的出血; 凝血塊なし	3 持続する肉眼的出血 又は凝血塊; カテーテルや器具の挿入 又は輸血を要する	4 緊急処置を要する 大出血
	消化管出血	0 なし	1 軽度で輸血を要さない	2 -	3 輸血を要する	4 緊急処置を要する 大出血

(次ページに続く)