

6. 核医学的検査（核医学的手法による心機能と心筋性状の評価）

【目的】

本研究に核医学検査を追加することによって、治療効果判定の精度を高めること、および核医学的手法によって治療効果の予測が可能かどうかを明らかにすることを目的とする。

【方法】

重要：施設ごとに、本研究における撮像は、装置、コリメータ、収集条件、再構成条件を治療前、治療後すべてにおいて統一しておこなうこと。

検査は、心プールシンチグラフィ、I-123-MIBG および心筋血流スキャンを施行する。検査の優先順位は、以下の順番とする。

- 1) 心プールのスキャンは治療開始前および治療後（1年後）に施行する。
- 2) I-123-MIBG スキャンは、治療開始前に施行する。
- 3) 心筋血流スキャンは、治療開始前に施行する。可能であれば、治療後にも施行する。

多施設における共同研究のデータを活用するために、各検査方法および提出データの統一をはかる。下記のような基準を提案する。

【心プールのスキャン】

薬剤は、Tc-99m 標識赤血球またはアルブミン製剤を使用。

平衡時マルチゲート法にて

- ・LAO(best septal position)および
- ・ANT

以上2方向からデータ収集を行う。

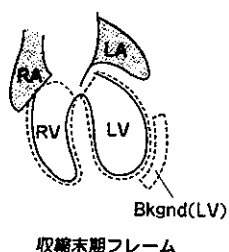
64×64 マトリクス

心周期を24～32分割

300-600 心拍程度を加算して収集する。

その他は、各施設のルーチン検査と同様にする。

バックグラウンドは、左室後外側に設定したROIを用いて補正する。



左室機能指標として、LVEF、PER および PFR を算出する。

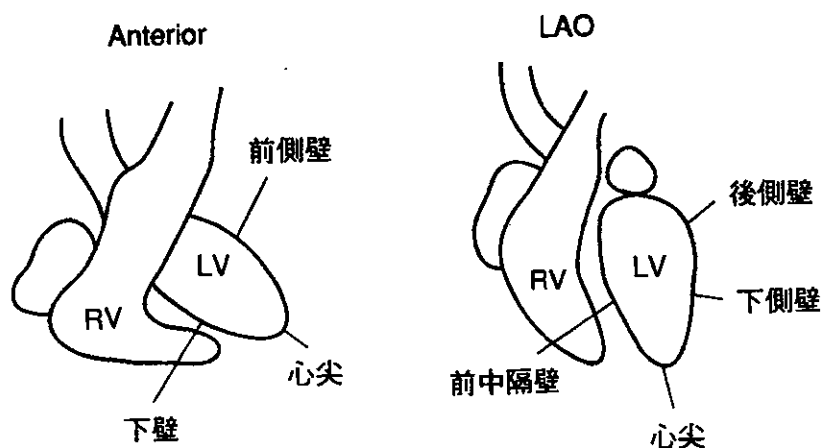
治療前後の左室機能指標を症例記録用紙に記入する。

局所機能評価を追加する。

ANT, LAO からの収集を行い, cine-mode 表示を用いて局所機能を視覚的にスコア化する。ANT, LAO の左室心筋をそれぞれ 3 領域の計 6 領域に分割して, cine-mode 表示から各領域の壁運動を 4-grading system で視覚的に判定する。

- 0: normal
- 1: mild hypokinesis
- 2: severe hypokinesis
- 3: akinesis, dyskinesis

6 領域のスコアを症例記録用紙に記入する。



(最新臨床核医学 250 頁)

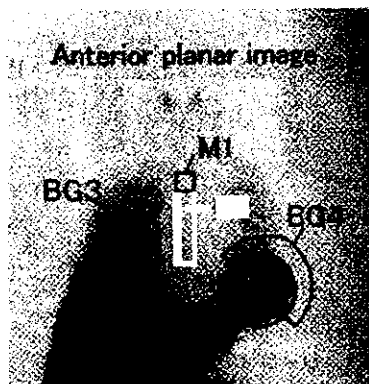
【I-123-MIBG】

治療前の安静時に I-123-MIBG を静注する。三環系抗うつ薬およびレセルピンは休業して検査を行う。静注 15 分および 4 時間後に正面 planar 像を撮像する。

コリメータは I-123 用を推奨する。しかし LEGP と LEHR しか所有していない場合、孔の鉛厚の厚いほうを採用する。通常、LEGP のほうが孔の鉛厚は厚い。

256×256 マトリクス (もしくは 512×512)、収集時間は 5～10 分

H/M および washout rate を算出する。心筋全体と上縦隔に関心領域を設定し、H/M および washout rate を算出する。上縦隔の ROI は、甲状腺の影響を受けない部位で、できるだけ縦隔上部に設定する。縦隔上位 (M1) とバックグラウンド (BG3) のほうの大きさは、256×256 の場合では 20×20 ピクセル (512×512 では 40×40 ピクセル) とする。BG4 は心筋周囲とする。



(核医学 37:217-228, 2000.)

各 ROI の総カウント, 総ピクセル数, 平均カウントを記録する。

washout rate の算出には, 時間減衰補正は行わない。

バックグラウンド補正も行わない。バックグラウンドの ROI は, あくまで参考値とするので解析には使用しない。

SPECT は今回の検討では用いない。

治療前の H/M および washout rate を症例記録用紙に記入する。15 分および 4 時間後の関心領域を設定した画像のフィルムまたはハードコピーを添付する。

【心筋血流スキャン】

血流製剤には, Tc-99m 標識心筋血流製剤が望ましい。Tl-201 も可とする。

安静時に Tc-99m 標識心筋血流製剤または Tl-201 を静注し, 適宜 SPECT を撮像する。心電図同期が可能な症例は, 心電図同期収集を行う。

64×64 マトリクス

R-R 間隔を 16 分割とする。

180 あるいは 360 度収集を行う。詳細は各施設のルーチン検査と同様にする。

再構成を FBP (フィルタ補正逆投影) で行う場合, 心電図同期 SPECT の前処理フィルタはバターワースフィルタで遮断周波数 0.3~0.4 cycles/cm (可能であれば 0.38 cycles/cm とする。ただし単位に注意) を目安とする。非同期 SPECT の前処理フィルタはバターワースフィルタで遮断周波数 0.54 cycles/cm (単位に注意) を目安とする。

不整脈により心電図同期収集が不可能な症例は, 非同期で SPECT 撮像を行う。

心電図同期 SPECT は QGS を用いて解析し, そのハードコピーを添付する。また, 非同期 SPECT は QPS を用いて解析し, ハードコピーを添付する。さらに, 非同期 SPECT 画像のフィルムまたはハードコピーを提出する。

非同期 SPECT の集積は, 領域ごとに視覚的にスコア化する。領域数は AHA の 17 領域で, 4-grading system で判定する。

0: normal

1: mild hypoperfusion

2: severe hypoperfusion

3: defect

※採血検査の採取量

遺伝子多型性解析：CYP2D6・CYP2C9 遺伝子多型性， α 受容体・ β 受容体遺伝子多型性，ACE 遺伝子多型性，MMP 遺伝子多型性，ミトコンドリア酸化ストレス関連遺伝子多型性等

方法 1) 遺伝子多型性解析，血漿中カルベジロール未変化体濃度の場合

固定期の通常採血時に遺伝子多型性解析，血漿中カルベジロール未変化体濃度を合わせゲノム解析用として，通常の採血以外に 10ml 採血。固定期では当日朝のカルベジロール服用を中止し来院直後に通常の採血以外に 10ml 採血－SRL に回収連絡

方法 2) 遺伝子多型性解析のみの場合

観察期，用量設定期，固定期いずれかの時期に通常の採血以外に 10ml 採血－SRL に回収連絡

方法 3) 血漿中カルベジロール未変化体濃度の場合

固定期で，当日朝のカルベジロール服用中止を指示，来院直後に通常の採血以外に 1 回 2－3ml 採血－SRL に回収連絡

方法 4) 炎症・酸化ストレス・線維化マーカーの場合

観察期，固定期の通常採血時に通常の採血以外に採血－SRL に回収連絡

方法 5) β 1 アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体

観察期，用量設定期，固定期いずれかの通常採血時に通常の採血以外に採血－SRL に回収連絡

※サブスタデイ共通同意書の説明文 (2~6)

患者さんへ
「サブスタデイ」について

1. サブスタデイとは

本試験には、サブスタデイという検査項目が以下の 6 つあります。いずれも、胸部写真や心電図など通常の検査に比べ、感度良く、より詳細に病気の経過、薬剤の効果や安全性を検討できると考えられます。しかし、新しい評価項目のため、担当の先生と試験に参加された患者様のご判断をおおぎ、ご了解を得た場合に限り実施することと致しました。遺伝子多型性解析は別な資料でご説明しますので、ここでは他の 5 つについて簡単に説明します。

- 1) 遺伝子多型性解析
- 2) 血漿中カルベジロール未変化体濃度
- 3) 炎症・酸化ストレス・線維化マーカー
- 4) $\beta 1$ アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体
- 5) 心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態
- 6) 核医学的手法による心機能と心筋性状の評価

2. サブスタデイの目的と方法

血漿中カルベジロール未変化体濃度は、患者様が服用された薬剤が血液中でどの程度の量になるかを測定する検査です。血漿中カルベジロール未変化体濃度は個人で大きく異なることが知られていますので、薬物血中濃度を知ることは、臨床効果および安全性を知るために重要です。予定の採血検査に合わせ、固定期で 1 ないし 2 回採血することで最小限の検討が可能です。1 回の採血量は約 3ml です。入院中で詳細な薬物代謝を検討するために服薬 1、2、4、6、10 時間後に採血 (1 回 2mL) する場合があります。

心筋炎症・酸化ストレス・線維化マーカーは慢性心不全の重症度や進行の程度を反映するもので、採血・採尿を観察期、試験終了前の 2 回行うことで最小限の検討が可能です約 10ml の血液と約 2ml の尿で検査が可能です。

以上の採血・採尿検査は、健康保険は適応されませんが、費用はサブスタデイ担当施設の研究費で賄うので、患者様に費用は一切かかりません。

$\beta 1$ アドレナリン受容体などに対する自己抗体の存在は、病気の成り立ちを調べたり、 β 遮断薬治療の効果予測因子としての意義を明らかにする上で重要です。予定の採血検査に合わせ、試験中 1 回採血するだけで検討が可能です。1 回の採血量は約 5ml です。

心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態計測と核医学的手法による心機能と心筋性状の評価は、通常的心エコー図検査の際や核医学的検査を用いて、より詳しく心臓の動きや機能を調べるために行います。検査時間が少し長くなりますが、健康保険が適応されます。

詳しい検査の説明については、担当の先生にお聞き下さい。

3. サブスタデイ参加への同意と撤回は自由です。サブスタデイに参加しなくても不利益は受けません。また、参加した場合でもプライバシーは保護されます。

このサブスタデイについて、同意されなくても、患者様に不利益が生じることはありません。途中、いつでも中止を要請することができます。患者様の検体は本研究のみに使用いたします。同意を撤回した場合、サブスタデイ参加を中止頂く場合、いずれの場合も血液や尿は破棄いたします。また、サブスタデイの結果および試験薬について新たな情報が得られた場合、すぐにお伝えします。

説明文書・同意文書番号
〈医師用〉(2枚複写の1)

サブスタデイに関する同意文書

試験題目：慢性心不全を対象とした臨床試験のサブスタデイ

私は、この薬（カルベジロール）の臨床試験に参加するにあたり、次の事項について十分な説明を受け、説明文書を受け取り、内容等を十分理解しましたので、下記サブスタデイに参加することに同意します。

同意します 同意しない

血漿中カルベジロール未変化体濃度

炎症・酸化ストレス・線維化マーカー

β1 アドレナリン受容体などの抗心筋自己抗体

心エコー・ドプラ法による左室収縮・拡張動態

核医学的手法による心機能と心筋性状の評価

1. サブスタデイとは
2. サブスタデイの目的と方法
3. サブスタデイ参加への同意と撤回は自由です。
4. プライバシーは保護されます。
5. サブスタデイにかかる費用について

説明日 西暦 年 月 日 説明を行った医師 _____ 印
所属 _____ 職名 _____

(試験協力者が補足的な説明を行った場合は下記にも記入のこと)

説明日 西暦 年 月 日 試験協力者 _____ 印
所属 _____ 職名 _____

同意日 西暦 年 月 日 あなたの氏名 _____ 印
(署名又は記名・捺印)

住所 _____

電話 _____

別添資料 7

身体活動能力指数

身体活動能力質問票 (SAS : specific activity scale)

1. 夜, 楽に眠れますか	1 MET 以下	はい つらい ?
2. 横になっていると楽ですか	1 MET 以下	はい つらい ?
3. 一人で食事や洗面ができますか	1.6 METs	はい つらい ?
4. トイレは一人で楽にできますか	2 METs	はい つらい ?
5. 着替えが一人で楽にできますか	2 METs	はい つらい ?
6. 炊事や掃除ができますか	2~3 METs	はい つらい ?
7. 自分でフトンが敷けますか	2~3 METs	はい つらい ?
8. ぞうきんがけはできますか	3~4 METs	はい つらい ?
9. シャワーをあびても平気ですか	3~4 METs	はい つらい ?
10. ラジオ体操をしても平気ですか	3~4 METs	はい つらい ?
11. 健康な人と同じ速度で平地を 100~200m 歩いても平気ですか	3~4 METs	はい つらい ?
12. 庭いじり (軽い草むしりなど) をしても平気ですか	4 METs	はい つらい ?
13. 一人で風呂に入れますか	4~5 METs	はい つらい ?
14. 健康な人と同じ速度で 2 階まで昇っても平気ですか	5~6 METs	はい つらい ?
15. 軽い農作業 (庭掘りなど) はできますか	5~7 METs	はい つらい ?
16. 平地を急いで 200m 歩いても平気ですか	6~7 METs	はい つらい ?
17. 雪かきはできますか	6~7 METs	はい つらい ?
18. テニス (又は卓球) をしても平気ですか	6~7 METs	はい つらい ?
19. ジョギング (時速 8km 程度) を 300~400m しても平気ですか	7~8 METs	はい つらい ?
20. 水泳をしても平気ですか	7~8 METs	はい つらい ?
21. なわとびをしても平気ですか	8 MET 以上	はい つらい ?

MET : metabolic equivalent, 代謝相当量 ; 安静時の酸素摂取量 (3.5ml/kg 体重/分) を 1MET として活動時の酸素摂取量が安静時の何倍かを示し, 活動強度の指標として用いる。

別添資料 8

医薬品等の副作用の重篤度分類基準について

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」
(平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号 厚生省薬務局安全課長通知)

肝臓

肝障害の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。また、全身倦怠感、食欲不振、悪心、発熱、発疹等があるなど臨床症状等から肝障害が疑われる場合には、当該症例の GOT、GPT 等を確認して、下表により同様に分類すること。また、肝生検の結果が得られている場合にはこれを考慮して判断すること。

副作用グレード	グレード1	グレード2	グレード3
総ビリルビン (mg/dL)	1.6 以上 ~ 3.0 未満	3.0 以上 ~ 10 未満	10 以上
GOT, GPT (U)	1.25×N 以上 ~ 2.5×N 未満 50 以上 ~ 100 未満	2.5×N 以上 ~ 12×N 未満 100 以上 ~ 500 未満	12×N 以上 500 以上
AI-P	1.25×N 以上 ~ 2.5×N 未満	2.5×N 以上 ~ 5×N 未満	5×N 以上
γ-GTP	1.5×N 以上	—	—
LDH	1.5×N 以上	—	—
PT	—	—	40% 以下
症状等	—	黄疸 肝腫大 右季肋部痛 脂肪肝	出血傾向、意識障害等の肝不全症状 (劇症肝炎) 肝硬変 肝腫瘍 6ヶ月以上遷延する黄疸

N：施設ごとの正常値上限

腎臓

腎障害の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。また、全身倦怠感、食欲不振、悪心、浮腫、高血圧、頭重感等があるなど臨床症状や尿所見から腎障害が疑われる場合には、当該症例の BUN、クレアチニン等を確認して、下表により同様に分類すること。また、腎生検の結果が得られている場合にはこれを考慮して判断すること。

副作用グレード	グレード1	グレード2	グレード3
BUN (mg/dL)	1×N を超え 25 未満	25 以上 ~ 40 未満	40 以上
クレアチニン (mg/dL)	1×N を超え 2 未満	2 以上 ~ 4 未満	4 以上
蛋白尿	1+	2+ ~ 3+	3+ を超える
血尿	顕微鏡的	肉眼的	肉眼的、凝血塊
尿量	—	500mL/24hr 以下又は乏尿 多尿 ^{注)}	100mL/24hr 以下又は無尿
血清カリウム (mEq/L)	—	5.0 以上 ~ 5.5 未満	5.5 以上
その他の症状等	—	—	ネフローゼ症候群 急性腎不全 (間質性腎炎、尿細管壊死、腎臓壊死、腎乳頭壊死、腎皮質壊死) 慢性腎不全 (間質性腎炎、尿細管壊死、腎臓壊死、腎乳頭壊死、腎皮質壊死) 尿毒症 水腎症

N：施設ごとの正常値上限

注) 腎性の尿崩症の場合をいう。

血液

血液障害の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用 グレード	グレード1	グレード2	グレード3
赤血球	350万未満～300万以上	300万未満～250万以上	250万未満
Hb(g/dL)	11未満～9.5以上	9.5未満～8以上	8未満
白血球	4,000未満～3,000以上	3,000未満～2,000以上	2,000未満
顆粒球	2,000未満～1,500以上	1,500未満～1,000以上	1,000未満
血小板	100,000未満～75,000以上	75,000未満～50,000以上	50,000未満
出血傾向	軽度出血(皮下出血)	中等度出血(粘膜出血) ^{注1)}	重度出血(臓器内出血) ^{注2)}
その他の症状等	—	—	汎血球減少症 (再生不良性貧血等) 赤芽球ろう 無顆粒球症

注1) 粘膜出血 —— 歯肉出血, 鼻出血

注2) 臓器内出血 —— 頭蓋内出血, 消化管出血, 肺出血, 腎出血, 性器出血, 筋肉内出血, 関節内出血

過敏症状

過敏症状の重篤度については、原則として、下表に揚げられた症状等によりグレード分けを行う。

副作用グレード	グレード1	グレード2	グレード3
皮膚症状	局所性の発疹 (局所性の紅斑・丘疹等) そう痒	広範囲に分布する発疹 (全身性の紅斑, 紫斑, 水泡 等)	皮膚粘膜眼症候群 中毒性表皮壊死症 紅皮症(剥脱性皮膚炎) ウェーバー・クリスチャン 症候群 SLE様症状 ^{注1)} 強皮症 天疱そう様病変
全身 症状	発熱	発熱 ^{注2), 注3)}	
	アレルギー	—	—
		血管浮腫(顔面浮腫, 眼瞼浮腫等喉頭部以外) ^{注3)}	
血管炎	—	過敏性血管炎 ^{注5)}	
局所症状	関節痛 ^{注3)} リンパ節腫脹 ^{注3)}		— —

注1) SLE様症状については、全身症状についても考慮すること。

注2) 発熱は、いわゆる Drug fever をいう。

注3) グレード1か、グレード2かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

注4) アナフィラキシー様症状とは、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫(顔面浮腫、喉頭浮腫等)、蕁麻疹のうち複数の症状を合わせ発現した全身的で重篤な症状又はアレルギー性と考えられる急性で重篤な呼吸困難のうち、血圧低下を伴わない場合をいう。

注5) グレード2か、グレード3かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

呼吸器

呼吸器系障害の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用グレード		グレード1	グレード2	グレード3
呼吸状態	呼吸困難	息切れ HJ分類Ⅱ度 ^{注1)}	労作時の呼吸困難 HJ分類Ⅲ～Ⅳ度 ^{注1)}	安静時の呼吸困難 HJ分類Ⅴ度 ^{注1)}
	呼吸リズムの障害	—	一過性過換気 臨床症状及び低酸素血症を伴わない睡眠時無呼吸 ^{注2)}	呼吸停止(無呼吸) 呼吸抑制(低換気、炭酸ガスナルコーシス) 持続性過換気(呼吸促進、過呼吸) チェーンストークス呼吸 臨床症状又は低酸素血症を伴う睡眠時無呼吸 ^{注2)}
動脈血酸素分圧 PaO ₂ (mmHg)		70未満～60以上	60未満～50以上	50未満 投与前に比して20以上の減少
動脈血二酸化炭素分圧 PaCO ₂ (mmHg)		—	—	50以上(低換気) 30以下(過換気)
%肺活量一秒率		—	70%未満～50%以上 70%未満～50%以上	50%未満 50%未満
胸部 X線所見	浸潤影	—	片肺の1/3未満 ^{注3)}	片肺の1/3以上 ^{注3)}
	間質影	—	—	びまん性の間質影の出現
	胸水	—	片肺の1/3未満 ^{注3)}	片肺の1/3以上 ^{注3)}
喘息発作		—	喘鳴、小発作 ^{注4)}	中発作、大発作 ^{注4)} 喘息重積状態
喀血		—	血痰	喀血
その他の症状等		しゃっくり、あくび、さ声 くしゃみ、鼻閉・鼻腔内違和感、咳、喀痰増加・喀痰喀出困難、咽喉頭不快感、咽頭部痛、気道刺激症状、胸部圧迫感 胸痛、咽頭狭窄感(咽頭喉頭異常感覚) ^{注5)}	—	ARDS(成人呼吸促進症候群) 間質性肺炎 PIE症候群、肺繊維症 過敏性肺炎、肺水腫 肺塞栓、肺血管炎 舌根沈下、喉頭痙攣 声門浮腫、肺高血圧 ^{注6)}

注1) 呼吸困難度のHJ分類

- I度 同年輩の人と同様に歩いたり、坂や階段を昇ることができる。息切れ(—)
- II度 同年輩の人と同様に歩けるが、坂や階段は昇れない。
- III度 同年輩の人と同様にはできないが、自分の速度で1,600m以上歩ける。
- IV度 休みなしでは、45m位も歩けない。
- V度 衣類の着脱や会話で息切れし、息切れのため、外出できない。

注2) 睡眠時無呼吸とは、睡眠時に10秒以上の呼吸停止状態がおよそ1時間で5回程度認められるもの。この場

合の臨床症状としては、頭痛、インポテンツ、高血圧、心不全、昼間の過眠傾向等が挙げられる。

注3) 浸潤影、胸水の程度についての情報が得られない場合には、グレード3に該当するものとみなす。

注4) 喘息発作の分類は、おおむね次によるものとする。

- 小発作 苦しいが横になれる。会話普通、動作普通。
- 中発作 苦しくて横になれない。会話やや困難、動作かなり困難。
- 大発作 苦しくて動けない。会話困難、動作不能。

注5) グレード1か、グレード2かの判断は、担当医師の判断によるものとする。

注6) 肺動脈圧の程度は、「循環器」の重篤度分類基準の肺毛細管圧の分類も参考とすること。

消化器

消化器系障害の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用 グレード	グレード1	グレード2	グレード3
悪心、嘔吐	悪心（嘔気）	嘔吐 ^{注1)}	-
下痢	軟便、泥状便	グレード3に該当しない水様便	脱水、電解質異常を伴う水様便
消化管出血	便潜血(+)	ショック及びヘモグロビン低下(8.0g/dL以下)を伴わない血便、吐血、下血(メレナ)	ショック及びヘモグロビン低下(8.0g/dL以下)を伴う血便、吐血、下血(メレナ)
口腔内の異常	自覚的な口腔内の不快感 (例)口唇乾燥感、口内不快感、口内しびれ感、口内苦味感、舌しびれ感、舌異常感	潰瘍性口内炎	-
	客観的な炎症等を伴う口腔内の異常 ^{注1)} (例)口角炎、口唇炎(口唇小水疱)、口内炎(口唇のあれ、歯肉痛)、舌炎(舌発疹、舌のあれ、舌痛)、舌苔、黒舌、歯肉肥厚		
食道の異常	自覚的な食道の不快感 (例)つかえ感、食道閉塞感	客観的な炎症、潰瘍等を伴う食道の異常 ^{注2)} (例)食道炎、食道潰瘍	
嚥下困難	-	嚥下困難	嚥下不能
胃腸の異常	自覚的な胃腸の不快感(例)胸やけ、消化不良、胃もたれ感、胃部不快感、腹部不快感、腹鳴、食欲不振	-	-
痛み	グレード2に該当しない耐えられる程度の又は治療を要しない程度の胃痛、腹痛	せん痛(胃痙攣、腹部痙攣、腸痙攣)	-
炎症	胃炎、腸炎、大腸炎 ^{注3)}		
	直腸炎(直腸粘膜浮腫、直腸粘膜刺激) ^{注1)}		
潰瘍	びらん	出血性大腸炎、偽膜性大腸炎 ^{注2)}	胃潰瘍、十二指腸潰瘍、出血性潰瘍、小腸潰瘍、大腸潰瘍 ^{注2)}
腸管麻痺	便秘 ^{注1)}		消化管穿孔
肛門の異常	自覚的な肛門の不快感 (例)肛門部痛、肛門部不快感、肛門部違和感、肛門そう痒		麻痺性イレウス
	客観的な炎症等を伴う肛門の異常 ^{注1)} (例)肛門周囲炎(肛門のただれ、肛門のびらん)、痔出血、痔脱出		-
膵臓障害	アミラーゼ値異常のみ	グレード3に該当しない膵炎	膵壊死、出血性膵炎
その他症状	吃逆(しゃっくり)、口渇(口内乾燥感)、げっぷ(おくび、あい気)、結腸粘膜色素沈着、鼓腸、放屁、硫黄臭、排便回数増加(便意、排便切迫、しぶり)		
	唾液腺炎、便失禁 ^{注1)}		

注1) グレード1か、グレード2かの判断は、担当医師等の判断によるものとする。

注2) グレード2か、グレード3かの判断は、併発する下痢、消化管出血、嚥下障害等の臨床症状の程度により

分類する。

注3) 胃炎、腸炎、大腸炎の表現は、客観的な炎症の有無にかかわらず、嘔吐、胃痛、腹痛、下痢等の臨床症状を総括して使用される場合が多い、これらの重篤度分類は、嘔吐等の臨床症状の程度により分類する。

循環器

循環器障害の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用グレード		グレード1	グレード2	グレード3	
血圧の異常	低下	収縮期血圧 (mmHg)	-	90未満 ~ 80以上	80未満
		症状	立ちくらみ、起立性めまい、起立性低血圧		脈拍触知不能
	上昇	血圧上昇(血圧異常上昇、急激な血圧上昇)、高血圧		-	
循環器障害		-	-	ショック、チアノーゼ、末梢循環不全	
心拍数 (1/分)	頻脈	-	110以上 130未満	130以上	
	徐脈	-	50未満 40以上	40未満	
不整脈	動悸、不整脈(心電図が未測定のもの)				
	上室性期外収縮		上室性頻脈		
	心室性期外収縮(単発性)		心室性期外収縮(二連性) 二段脈	心室性期外収縮(多源性) (三連発以上) 心室頻拍(六連発以上) 心室細動 Torsades de pointes	
			心房細動(発作性を含む) 心房粗動		
			発作性頻脈		
一度房室ブロック (房室伝導時間延長)		二度房室ブロック、房室解離、洞停止、脚ブロック、 (心室内ブロック) (心室内伝導障害) 結節性調律、心室調律	三度房室ブロック (完全房室ブロック) 心停止(心拍動停止) Adams-Stokes 症候群		
心電図異常		P波消失 PR・PQ延長	ST上昇 ST低下 T波逆転 T波平低化 U波出現 QT延長 QRS幅拡大	-	

副作用グレード	グレード1	グレード2	グレード3
心不全様症状	-	浮腫(全身, 末梢)	心不全(うっ血性心不全) 右心不全 左心不全(心臓喘息) 急性心不全 心拡大(心胸比増大) 40% > 左室駆出力
参考	心筋収縮力	60% ≥ 左室駆出力 > 50%	50% ≥ 左室駆出力 > 40%
	心拍出量 (心係数)	-	2.5 L/min/m ² ≥
	肺毛細管圧 (肺動脈収縮期圧) (mmHg)	20 以上 ~ 30 未満	30 以上 ~ 40 未満
	呼吸困難 「呼吸器」の重篤度 分類基準参照	息切れ HJ 分類 II 度	労作時の呼吸困難 HJ 分類 III ~ IV 度
虚血性心疾患様症状	胸部不快感 胸部苦悶感 胸部圧迫感 胸痛, 狭心症(狭心様疼痛), 心筋虚血, 冠不全 ^{注)}	-	狭心症悪化 狭心症発作(同誘発) 心筋梗塞(冠動脈血栓症) 心筋壊死
心筋・心膜・心内膜障害	-	心膜炎, 心膜浸出液貯留 心内膜炎	心筋炎 心筋繊維症
血管障害	血管痛	血管攣縮 間欠性跛行 動脈硬化症	壊疽 血管炎 血栓性静脈炎 血栓症 動脈血栓 静脈血栓 血栓塞栓 肺塞栓(梗塞) 脳塞栓(梗塞) 腸間膜閉栓
	レイノー様症候群 ^{注)} (壊疽を伴わないもの)		
その他症状	顔面潮紅(ほてり) 熱感 灼熱感 のぼせ	-	-

注) グレード1か, グレード2かの判断は, 担当医師等の判断によるものとする。

精神神経系

精神神経系障害の重篤度については、原則として、下表に掲げられた状態等に応じ、自覚的か・他覚的か、周囲のコントロールができるか否か、介助が必要か否か、一過性か持続性か、可逆性か非可逆性か等を勘案してグレード分けを行う。

副作用グレード		グレード1	グレード2	グレード3
精神的活動と行動異常	気分の高揚又は不安定	自覚的な気分の高揚又は不安定	グレード1の状態が他覚的にも認められ、行動の異常を伴うもの	グレード2のうち、症状が重く、コントロール困難なもの
		(例)情緒不安定、気分動揺、感情易変、神経過敏、過敏性、いらいら感、不機嫌、不安(感)、焦燥感、多弁、気分高揚、陽気、多幸症(多幸福感)	(例)躁うつ・躁状態、躁転、攻撃性、刺激興奮、興奮、易刺激性、不穏、焦燥多動、徘徊、衝動行為、抑制欠如、感情失禁	
	不眠(睡眠障害)			グレード2のうち、症状が重く、コントロール困難なもの
	気分・意欲・行動の低下	自覚的な気分や意欲の低下感	グレード1の状態が他覚的にも認められるもの	
精神病様症状	—	一過性の錯覚・幻覚・せん妄(夜間譫妄等)	持続する錯覚・幻覚・せん妄錯乱、妄想	
知的精神機能の障害	知的精神機能の障害	自覚的な知的能力の低下	他覚的に認められる知的能力の低下	グレード2のうち、症状が重く持続するもの
		(例)物忘れ、記憶力・記銘力の減退	(例)前向健忘、逆向健忘	(例)痴呆
意識の障害	意識の障害	自覚的な意識の障害	他覚的にも認められる意識の障害	グレード2のうち、症状が重く持続するもの
		(例)眠気、もうろう感、覚醒困難、覚醒遅延、酩酊感、残眠感、後睡眠、鎮静、過度鎮静、悪夢、多夢	(例)傾眠、嗜眠、うとうと状態、もうろう状態、意識混濁、一過性の意識喪失、失神、見当識障害、見当識喪失	(例)昏睡 持続する意識喪失
運動障害	協調運動	自覚的な協調運動の障害	他覚的にも認められる協調運動の障害	グレード2のうち、症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの
		(例)ふらつき、めまい、眩暈、ふらふら(感)	(例)運動失調、協調運動障害	

副作用グレード		グレード1	グレード2	グレード3	
運動障害	歩行	—	他覚的に認められる歩行の障害	グレード2のうち、症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの	
			(例) すくみ足, 歩行障害, 歩行困難, 失調歩行, 歩行異常	(例) 歩行不能	
	筋力・麻痺	—	他覚的に認められる筋力の低下及び障害	グレード2のうち、症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの	
			(例) 筋緊張低下, 筋脱力, 筋力低下, 不全麻痺	(例) 顔面麻痺, 四肢麻痺, 片麻痺, 単麻痺	
	筋痛・関節痛	耐えられる程度の又は治療を要しない程度のもの	症状が重く持続するもの	—	
			(例) 関節痛, 筋肉痛, 背部痛, 腰痛, 項部痛, 頸部痛		
	錐体外路症状	不随意運動	一過性の軽度の不随意運動	不随意運動が持続し, 神経症状として把握が可能なもの	グレード2のうち、症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの
			(例) 一過性の振戦(四肢振戦, 手指振戦), 手のふるえ, ふるえ	(例) 粗大な又は持続する振戦, 口周部の不随意運動, 顔面チック, 舌突出, 仮面様顔貌, ジスキネジア, 運動過多, アカシジア, 多動, パーキンソン症候群(同症状, 同様症状, 同症状の増悪)	
		筋緊張	自覚的な筋緊張異常	筋緊張の程度が強く, 神経症状として把握が可能なもの	グレード2のうち、症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの
	言語障害	言語障害	自覚的な言語障害	他覚的にも認められる言語障害	グレード2のうち、症状が重く日常生活上重大な支障となり介助を必要とするもの
(例) 舌(口)のもつれ, 舌の運動障害			(例) 構音障害, 構語障害	(例) 失語症	

副作用グレード		グレード1	グレード2	グレード3	
運動障害	眼球運動障害	—	一過性の眼球運動障害 (例) 眼球偏位, 眼球回転発作, 眼球側方発作, 眼球拳上, 眼振, 複視	グレード2のうち症状が重く持続するもの	
	反射	反射の減弱 (例) 腱反射減弱 反射運動能力低下	反射の病的亢進 反射の消失	病的反射の出現 (例) バビンスキー反射	
痙攣		自覚的なもの (例) 身ぶるい	局所の痙攣 (例) 痙攣, 筋れん縮, 頸部・顔面の痙攣, 上肢の伸展, 筋痙攣	全身的な痙攣 (例) 全身痙攣, てんかん発作, てんかん様発作, 間代性痙攣, 強直性痙攣, 痙攣発作, 痙攣の誘発, 後弓反張	
感覚器機能障害	聴覚障害	自覚的な聴覚障害 (例) 耳鳴, 耳閉塞感	客観的に認められる一過性の聴覚障害 (例) 聴力減退, 聴力低下	非可逆性の聴覚障害 (例) 非可逆性難聴, 聾(完全に聞こえない状態)	
		視覚障害	自覚的な視覚障害 (例) 羞明, 視力減退感, 閃光感, 霧視, 視調節障害	客観的に認められる一過性の視覚障害 (例) 一過性視力低下 一過性色覚異常	非可逆性の視覚障害 (例) 視神経炎, 失明, 視野障害
	嗅覚障害		一過性の嗅覚障害 ^{注)} (例) 嗅覚異常, 異臭感		非可逆性の嗅覚障害 (例) 嗅覚脱失
	味覚障害	一過性の味覚障害 ^{注)} (例) 舌異常感, 味覚異常, 味覚減退		非可逆性の味覚障害 (例) 味覚脱失	
	知覚(感覚)障害	一過性の知覚(感覚)障害 ^{注)} (例) 四肢等のしびれ, 舌のしびれ, 口唇部のしびれ感, 耳痛, 知覚(感覚)変容, 知覚(感覚)減退			非可逆性の知覚(感覚)障害 (例) 知覚(感覚)脱失
		末梢神経(神経障害)		一過性の神経痛	持続する神経痛
	依存性		—	軽い精神依存性があり用量増加傾向(耐性出現傾向)の認められるもの	身体依存性, 離脱症状(禁断症状)が認められるもの
その他		あくび, 脳貧血様症状, 浮動感, 不安定感, 頭痛, 頭重(感), 頭部圧迫感, 違和感, 身体異常感, 疲労感, 全身倦怠感, 脱力感, 不快感, 気分不快	嚥下困難(嚥下力低下) 流涎	嚥下不能 悪性症候群 悪性高熱 脳症・白質脳症 髄膜炎・髄膜炎様症状 脳血管障害 (脳出血, 脳梗塞等)	

注) グレード1か, グレード2かの判断は, 担当医師等の判断によるものとする。

代謝・電解質異常

代謝・電解質異常の重篤度については、原則として、下表に揚げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

副作用グレード		グレード1	グレード2	グレード3
血糖異常 (mg/dL)	血糖値 上昇	随時血糖 120~200 又は 空腹時 120~140 食後 160~200	随時血糖 201~300 又は 空腹時 141~200 食後 201~300	随時血糖 301 以上
	病状	—	—	糖尿病性昏睡
	血糖値 低下	69~60	59~51	50 以下
	病状	—	めまい、頭痛、空腹感、イライラ感、著明な発汗等の 低血糖症状	低血糖性昏睡、痙攣
代謝性 アシドーシス	動脈血 pH	7.35 未満~7.20 以上	7.20 未満~7.15 以上	7.15 未満
	症状	—	—	意識障害、血圧低下、痙攣、呼吸障害 (Kussmaul 型)
代謝性 アルカローシス	動脈血 pH	7.46 以上~7.50 未満	7.50 以上~7.60 未満	7.60 以上
	症状	—	—	痙攣、テタニー、高血圧、不整脈
血中カルシウム異常 (mg/dL)	上昇	10.6 以上~12.1 未満	12.1 以上~15.0 未満	15.0 以上
	症状	—	—	意識障害
	低下	8.5 未満~8.0 以上	8.0 未満~6.5 以上	6.5 未満
	症状	—	—	テタニー、血圧低下、不整脈、精神症状
血清カリウム異常 (mEq/L)	上昇 ^{注)}	5.0 以上~5.5 未満	5.5 以上~6.0 未満	6.0 以上
	症状	—	—	不整脈、筋麻痺
	低下	3.5 未満~3.1 以上	3.1 未満~2.5 以上	2.5 未満
	症状	—	—	脱力、筋麻痺、不整脈
血清ナトリウム異常 (mEq/L)	上昇	150 以上~155 未満	155 以上~160 未満	160 以上
	症状	—	—	中枢神経症状 (意識障害、痙攣)
	低下	135 未満~125 以上	125 未満~115 以上	115 未満
	症状	—	—	精神障害、痙攣、意識障害、病的反射

注) 腎障害に伴う血清カリウム値の上昇は、「腎臓」の重篤度分類基準によること