

社団法人 日本化学療法学会  
抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 最終報告（確定版）  
「抗微生物薬安全性評価基準」

日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会

委員長

渡辺 彰（東北大学加齢医学研究所）

委員

徳江 豊（群馬大学医学部感染制御部）

青木 信樹（信楽園病院）

松本 哲朗（産業医科大学泌尿器科）

柳原 克紀（長崎大学第二内科）

比嘉 太（琉球大学医学部第一内科）

津下 宏之（第一三共株式会社）

長島 正人（ファイザー株式会社）

松岡ひろみ（第一三共株式会社）

笹川 裕次（明治製菓株式会社）

松本 正人（明治製菓株式会社）

藤巻 一雄（富山化学工業株式会社）

田口 賢治（富山化学工業株式会社）

有安 まり（塩野義製薬株式会社）

山本 典史（サノフィ・アベンティス株式会社）

顧問

國井 乙彦（帝京大学元教授）

柴 孝也（東京慈恵会医科大学）

I. 抗微生物薬の安全性評価の原則と基本的な考え方

従来から用いられている「日本化学療法学会・抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>12)</sup>（以下、「現行化療基準」という）は、公表直後から多くの臨床試験で活用され、また抗微生物薬以外の領域においても本基準が引用されている状況である。また、本基準に基づき集積された安全性成績は、製造販売承認申請のために規制当局に提出されてきたが、抗微生物薬の臨床試験の安全性評価についてこれまでも判定の疑義等の照会はなく、本基準は規制当局も含め広く認知されている基準であると思われる。

しかしながら、昨今の新薬開発は外国臨床試験成績の積極的活用、さらに国際共同治験の実施による評価にまで及んでいるため、現行化療基準では対応できない状況も懸念される。

本委員会では、国際的な視点から欧米の安全性評価との整合性を図るべく、外資系製薬企業の対応実績も考慮し、「臨床検査値の異常変動」の考え方をまとめた。また、症状・所見に関する有害事象については、2005年以降に製造販売承認された抗微生物薬の臨床試験において発現した有害事象情報（別添 参考資料）を集約し、特に抗微生物薬の臨床試験で発現が多い有害事象に焦点を当てた評価の考え方を取り上げた。

1. 臨床検査値の異常変動

従来、臨床検査値の変動を評価する場合には、正常値から異常値、あるいは異常値から異常値の変動に分けて有害事象か否かを判定する方法が取られていたが、外国臨床試験データとの整合性および簡明性の観点から、各臨床検査項目の基準値を基にしたGradeによる評価が行えるようにその評価方法を策定することとした。さらに、現行化療基準がこれまで多くの臨床試験に適用され、実績が積み重ねられてきたことを考慮し、既存の臨床試験データを十分分析したうえで、現行の評価結果と大きな齟齬が生じないように配慮した。特に今回の集計・分析の結果、概ね現行化療基準と近似すると考えられた「有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版」<sup>3)</sup>（以下、「CTCAE」という）のGrade 2以上に変動した場合を異常変動と判定すると、従来の化療基準に基づいた判定結果と合致する傾向が認められた。CTCAEで規定された区分を取り入れることにより、抗微生物薬の安全性評価の最適化が図れると判断した。

臨床検査値の異常変動の基準策定の詳細については、すでに「日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 中間報告」<sup>1)</sup>で報告したので参照されたい。

2. 症状・所見

抗微生物薬の臨床試験における有害事象では「胃腸障害」に関する事象が最も多く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「全身障害および投与局所様態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経障害」などであった（別添・参考資料の表1）。個々の有害事象について、CTCAEのように個別に重症度などを規定するには、各専門領域の臨床知見や疫学情報などをもとに総合的に分析する必要があるが、普遍性を担保することが困難であることが推測された。また、臨床試験中に発現した有害事象の重症度や因果関係判定は、

表 1. 臨床検査値の異常変動を有害事象と判断するための基準

臨床検査項目	有害事象としての採否を検討する検査値
赤血球数	男性：350 万 /mm <sup>3</sup> 未満，女性：320 万 /mm <sup>3</sup> 未満
ヘモグロビン量	10 g/dL 未満
ヘマトクリット値	男性：35% 未満，女性：30% 未満
白血球数	3,000 /mm <sup>3</sup> 未満 なお，特別な事情がない限り増加は有害事象としない。 また，好中球数減少（1,500 /mm <sup>3</sup> 未満）やリンパ球減少（800 /mm <sup>3</sup> 未満）として取り上げる場合がある。
好酸球数	500 /mm <sup>3</sup> 以上，あるいは 10% 以上 なお，アレルギー性疾患を伴っている場合はこれを考慮する。
血小板数	減少：7.5 万 /mm <sup>3</sup> 未満 増加：60 万 /mm <sup>3</sup> 以上で何らかの症状を伴う場合，あるいは 100 万 /mm <sup>3</sup> 以上を呈する場合
AST (GOT)	施設基準値上限の 2.5 倍を超える なお，2.5 倍を超えない場合であっても以下の例のような場合には有害事象とすることも考慮する。 ・施設基準値の 2.5 倍を超えないが，変動幅から治験薬の寄与が大きいと考えられる場合 ・施設基準値の 2.5 倍を超えないが，治療中に上昇傾向を認め，治験薬の影響がなくなった時点で回復した場合
ALT (GPT)	
γ-GTP	
ALP	
LDH	
LAP	
CK	
総ビリルビン	施設基準値上限の 1.5 倍以上
直接ビリルビン	
血清クレアチニン	
BUN	
Na	低下：125 mEq/L 以下 上昇：155 mEq/L 以上
K	低下：3.2 mEq/L 以下 上昇：5.5 mEq/L 以上
Cl	低下：96 mEq/L 以下 上昇：115 mEq/L 以上
血糖（空腹時）	低下：55 mg/dL 未満 上昇：160 mg/dL を超える (低下は，食事の有無にかかわらず 55 mg/dL 未満への変動を異常変動とする。)
尿糖・尿蛋白	2 段階以上の変動（定性値に ± を含む場合は，± も 1 段階とする）

実際に臨床試験を担当する医師が行うことが適切であるとの考え方に基づき，本委員会報告では個別の症状・所見に捉われずに包括的な重症度判定基準を示すこととした。

## II. 臨床検査値に関する安全性評価基準

### 1. 異常変動と有害事象としての評価方法

各臨床検査値項目の異常変動の基準を表 1 に示す。この基準を参考に，臨床検査値が異常変動範囲にあり，何らかの有害な症状・所見を伴う，またはこれらにつながる可能性が示唆される場合，追加検査が必要な場合，あるいは治療が必要な場合，を有害事象として取り上げ，治験薬との因果関係を判定する。

臨床検査値は，性別，年齢や生活様式などの個体間要因，日内変動，食事，運動・体位や性周期などの個体内要因により変動することが知られている。したがって，臨床検査値の変動を有害事象として取り上げるか否かは，基礎疾患や合併症などの当該被験者の背景や投与開始前の値，あるいは，当該被験者が治験参加以前に定期的に臨床検査を受けている場合には被験者固有の変動などを十分考慮し，生理的変動か病的（有害）変動かを見極めることとする。

また，個々の臨床検査値の異常変動を単に取り上げて有害事象とすることは妥当でない場合もありえると考えられる。臨床検査値の異常変動は当該被験者の臨床背景や有害な症状・所見を背景とする一側面としても捉えられることを考慮すれば，被験者に生じた有害事象を総合的に評価することがより重要である。換言すれば，有害事象の診断名がつけられない場合には，個々の臨床検査値異常変動を個別の有害事象として取り上げることも可能であるが，関連した複数の臨床検査異常値を総合し，症状・所見として有害事象と判定することがより妥当であると考えられる。臨床検査値の異常変動が有害事象と考えられる場合には，以下に例示したように関連した症状・所見として有害事象と

表2. 重度の肝機能障害および腎機能障害に関する臨床検査値の目安

項目		除外とする臨床検査値の目安
肝機能	AST, ALT, ALP, $\gamma$ -GTP, LDH, LAP	施設基準値上限の5倍を超える
	総ビリルビン, 直接ビリルビン	施設基準値上限の2倍を超える
腎機能	血清クレアチニン, BUN	

して取り上げることが重要である。

例：「ALT 上昇」, 「AST 上昇」に加えて, 有害事象として取り上げるべき検査値範囲を超えない「 $\gamma$ -GTP」や「ALP」など複数の肝機能関連の検査値異常も同時に認められている場合, 「肝機能検査値異常」として取り上げる。  
など

今回, 抗微生物薬の臨床試験における臨床検査値に関する現行化療基準を見直し, 新たな評価基準の指針を示したが, 抗微生物薬の開発にあたっては, 個々の被験者に生じた臨床検査値の異常変動の有無を判定し, それを集計して各臨床検査項目の異常変動発現率を求めるだけでは十分でない。臨床試験で収集した臨床検査データをシフトテーブルや散布図などを用いて総合的に分析し, 当該抗微生物薬に特徴的な推移を示す臨床検査項目はみられないか, 重大な副作用につながる恐れのある異常変動・推移はないかなど, 詳細に安全性を評価することが重要である。このためにも, 医師の判断などのバイアスのかからない指標として本基準を適用し, 臨床検査値の異常変動を有害事象と判断するか否かを問わずに一定の基準で集計・分析することが望まれる。

## 2. 臨床検査値の安全性評価に際する留意事項

本委員会では, 抗微生物薬の臨床試験において通常行われる臨床検査項目についてそれぞれの評価基準を策定した。ここで明示した臨床検査項目は, 開発しようとする抗微生物薬の特徴を勘案して取捨選択されるべきものであり, これらを必須項目とすることを意図するものではない。また, 今回の検討で明確な変動区分を示すことができなかった総コレステロールおよび中性脂肪, さらに変動の臨床的意義が明らかではない好塩基球数および単球数については, 特別な理由がない限り, 抗微生物薬の臨床試験においては, 必ずしもその評価を必須としないこととした。

今回の検討結果から, 投与開始前に Grade 3 以上 (Na, K においては Grade 4 以上) に該当する検査値を示す症例は, 安全性評価に適さないと考えられるため, 原則として今後の臨床試験では対象から除外すべきである。従来から除外基準に規定されている重度の肝機能障害および腎機能障害に関して, 除外とすべき臨床検査値の目安を表2に示したので参考にされたい。

また, これまで抗微生物薬の臨床試験では, 一般に治療 (投与) 終了時の成績に基づき有効性および安全性を評価してきた。近年では, 有効性の主要評価時期を欧米と整合させるため, 治療 (投与) 終了後の治癒判定時 (Test of Cure) の成績に基づき有効性を評価するなど, 臨床試験における検査・観察スケジュールの考え方が変化している。今後は, 安全性評価についても治療 (投与) 終了後の治癒判定時に検査・観察を行うことが望まれる。

## Ⅲ. 症状・所見に関する安全性評価基準

臨床試験で取り扱う「有害事象」の定義は, 厚生省薬務局審査課長通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて (薬審第 227 号 平成 7 年 3 月 20 日付)」<sup>5)</sup>で通知されているように, 「医薬品が投与された際に起こる, あらゆる好ましくない, あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む), 症状, または, 病気のことであり, 当該医薬品との因果関係の有無は問わない。」とされている。したがって, これに該当する症状・所見等を認めた場合には, すべて有害事象として取り上げ, その重症度ならびに因果関係判定を行う。

なお, 抗微生物薬の臨床試験では, 比較的, 「下痢」, 「軟便」の発現が多く認められる。したがって, 「下痢」, 「軟便」の評価を統一的行うことは, 各薬剤間の比較を行ううえでも重要であることから, 以下の基準に基づき判定する。

### 1. 「下痢」, 「軟便」の評価

「下痢」, 「軟便」については, 「小児科領域抗微生物薬臨床試験における判定基準」<sup>6)</sup>を参考に, 特に成人を中心とした臨床試験で活用できるよう定義した。表3の「下痢」, 「軟便」の定義を目安に性状を特定し, 評価する。

## Ⅳ. 重症度判定

各有害事象に共通の重症度判定は, 表4に示すとおりとする。なお, 重篤度判定については, 「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて (薬審第 227 号平成 7 年 3 月 20 日)」<sup>5)</sup>に従う。

表3. 「下痢」, 「軟便」の定義

正常便		表面が滑らかでやわらかいソーセージのような便
		はっきりとした境界があり、柔らかく半固形で、とぐろを巻く便
軟便		こんもりとして、とぐろをまかない便
下痢	泥状便 	境界がなく、どろどろして形のない便
	水様便 	塊のない水のような便

表4. 有害事象の重症度判定

重症度	判定基準
軽度	日常的活動が妨げられない程度 〔臨床検査値異常変動を個別に取り上げて評価する場合〕 例えば、有害症状を伴わない臨床検査値異常変動などが該当する。
中等度	日常的活動が妨げられる程度 治験薬投与を中止した場合も含む。なお、患者の判断で中止した場合は当該症状・所見や患者の状況をふまえて判断する。 〔臨床検査値異常変動を個別に取り上げて評価する場合〕 例えば、経過観察のみでは不十分であり、治療が必要な臨床検査値異常変動や、日常的活動が妨げられる程度の有害症状を伴う臨床検査値異常変動などが該当する。
重度	日常的活動が不能となる程度 上記、軽度・中等度の基準に該当しないもの

注1: 治験薬開始前より当該症状・所見を有しており、悪化した場合などで有害事象として評価する場合、その重症度は投与開始前の状態からの差で判断するのではなく、有害事象として判断した時点の状態で判定する。

注2: 複数の関連する臨床検査値異常変動から疾患（疑いも含む）を特定でき、関連する疾患に読み替えた場合は、自動的に「重度」とはせず当該疾患としての重症度を総合的に判定する。

## V. 因果関係の判定

有害事象の情報として、因果関係の判定は特に重要である。

現在、臨床試験で用いられている典型的な因果関係の判定のカテゴリーは、数段階の設定（「関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないらしい」、「関連なし」など）が多く見受けられる。今回、抗微生物薬安全性評価基準では、国際的な視点から2段階判定を推奨し、判定方法は表5のとおりとする。なお、同表に「関連性を評価する際の有用な情報」を例示したので、因果関係の判定の参考とされたい。

なお、開発初期段階で因果関係を数段階に分けて判定する場合があります。ここで規定した「あり」の区分を細分化して評価することも可能である。なお、その場合いわゆる「Unlikely」に該当するものについては副作用として評価することとする。

## VI. おわりに

冒頭にも述べたように、今回制定した抗微生物薬安全性評価基準は、国際的な視点から欧米の安全性評価との整合性にも配慮して策定した。したがって、肝機能検査の評価など、一部の項目では現行化療基準による成績と比較した場合に乖離が生じる可能性が考えられるため、開発途中で本基準を適用する場合には注意が必要である。例えば、第II相臨床試験においては現行化療基準で安全性を評価しており、第III相臨床試験から本基準を適用する場合は、両基準による安全性評価を比較分析できるように解析計画を立て、得られた成績から開発途中で評価基準を切り替えたことの妥当性等を十分考察することが重要である。

個々の抗微生物薬の安全性評価のみならず、本基準を用いた統一的な評価により、各薬剤間の比較を行うことも重要である。今後、本基準の再検証や改訂の必要性を検討するためにも、抗微生物薬の臨床試験を行う際には本基準を広く活用いただきたい。

表5. 因果関係判定基準

因果関係	判定基準
あり	● 治験薬投与と有害事象発生との時間的関連性に妥当性があり、治験薬または類似化合物で既知の反応ないしは薬理作用として説明できる場合。 なお、治験薬以外の要因（原疾患、基礎疾患・合併症、併用薬など）についても十分精査し、その関連性がほぼ確実ではない限り、治験薬との因果関係は「あり」とする。
なし	● 当該有害事象が遅発性ではないと判断される場合で、治験薬投与と有害事象発生との時間的関連性が乏しい場合 ● 治験薬以外の要因（原疾患、基礎疾患・合併症、併用薬など）によるもので、治験薬との関連性がほぼ確実あるいは完全に否定できる場合。

[関連性を評価する際の有用な情報]

- 発現した有害事象について
  - ・ 過量投与または長期投与の有無
  - ・ 有害事象発現より前に投与されたか
  - ・ 併用薬または先行投与薬の有無
  - ・ 投与局所の反応の有無（注射、坐薬、舌下など）
  - ・ 投与中止により消退したか
  - ・ 併用薬剤は同時に投与中止したか
- 過去の履歴
  - ・ 過去において同様の事象があったか（薬剤治療と関係なく）
  - ・ 同系統の薬剤によるものか
  - ・ 他系統の薬剤によるものか
- 所見
  - ・ 投薬と当該事象出現の時間的間隔は妥当か
  - ・ 当該事象はまれに自然に出現するか
  - ・ 当該事象は治療中の疾患あるいは既存疾患でも起こりえることが知られているか
  - ・ 治療中の疾患あるいは併存疾患によって当該事象は出現しやすくなるか
  - ・ 非薬物治療の関与はないか（例えば、穿刺、手術など）
  - ・ 他の関与因子はないか（飲酒、その他の習慣、環境など）
  - ・ 過去の臨床試験成績や同系統の薬剤について当該事象は知られているか
  - ・ 当該事象は治験薬または同系統の薬剤の生物学的性質によって説明可能か
  - ・ 当該事象は薬理学的に類似の薬物について知られているか
  - ・ 当該事象は併用薬あるいは先行投与薬について知られているか
  - ・ 当該事象の原因として薬物相互作用の可能性があるか

## 文 献

- 1) 日本化学療法学会：抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 1991; 39: 687-9
- 2) 日本化学療法学会：「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 1995; 43: 巻頭
- 3) 有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE）v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版。日本癌治療学会誌 2004; 9 (SuppIII): 1-82  
JCOG ホームページ URL <http://www.jcog.jp/>
- 4) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会 中間報告（ドラフト\_v. 0.2\_09318 版）「臨床検査値に関する安全性評価基準」。日化療会誌 2009; 57: 320-42
- 5) 厚生省薬務局審査課長通知「治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて」。薬審第 227 号 平成 7 年 3 月 20 日付
- 6) 小児科領域抗微生物薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51

## 抗微生物薬の臨床試験で発現すると考えられる有害事象

抗微生物薬の臨床試験（3社3薬剤）で発現した有害事象について、MedDRA J/V9.0の器官別大分類および基本語から分析した。

抗微生物薬の臨床試験では表1に示すとおり、「胃腸障害」に関する事象が最も多く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「全身障害および投与局所様態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経障害」などであった。

表1. 抗微生物薬の臨床試験で発現した有害事象の種類と数  
(MedDRA J/V9.0)

器官別大分類	種類数
胃腸障害	40
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22
皮膚および皮下組織障害	21
全身障害および投与局所様態	16
感染症および寄生虫症	15
筋骨格系および結合組織障害	15
神経系障害	14
傷害、中毒および処置合併症	9
精神障害	8
腎および尿路障害	8
眼障害	6
心臓障害	6
耳および迷路障害	5
血管障害	4
血液およびリンパ系障害	3
生殖系および乳房障害	3
代謝および栄養障害	2
免疫系障害	1

抗微生物薬の臨床試験で発現した個別の有害事象を表2に示す。

表2. 抗微生物薬の臨床試験で発現した有害事象 (MedDRA J/V9.0)

器官別大分類	コード	基本語
感染症および寄生虫症	10022000	インフルエンザ
	10001076	急性副鼻腔炎
	10019948	単純ヘルペス
	10019974	帯状疱疹
	10020377	麦粒腫
	10028810	鼻咽頭炎
	10034835	咽頭炎
	10035664	肺炎
	10043873	足部白癬
	10044008	扁桃炎
	10046306	上気道感染
	10046898	腔カンジダ症
	10060889	白癬感染
	10062352	気道感染
10009899	偽膜性大腸炎	
血液およびリンパ系障害	10013442	播種性血管内凝固
	10025188	リンパ節炎
	10025197	リンパ節症
免疫系障害	10002817	抗リン脂質抗体症候群
代謝および栄養障害	10002646	食欲不振
	10061428	食欲減退
精神障害	10002855	不安
	10012378	うつ病
	10010893	転換性障害
	10022437	不眠症
	10029333	神経症
	10054196	感情不安定
	10038743	落ち着きのなさ
10061284	精神障害	
神経系障害	10008118	脳梗塞
	10013496	注意力障害
	10013573	浮動性めまい
	10013578	体位性めまい
	10013887	構語障害
	10013911	味覚異常
	10019211	頭痛
	10020937	感覚鈍麻
	10033775	錯感覚
	10034701	腓骨神経麻痺
	10021118	筋緊張低下
	10041349	傾眠
	10042772	失神
	10044565	振戦
眼障害	10000173	眼の異常感
	10015993	眼瞼浮腫
	10047513	霧視
	10064132	結膜弛緩症
	10007739	白内障
	10030041	眼充血
耳および迷路障害	10011878	ろう
	10043882	耳鳴
	10047348	頭位性回転性めまい
	10052137	耳不快感
心臓障害	10011703	チアノーゼ
	10033557	動悸
	10040752	洞性頻脈
	10003658	心房細動
	10007554	心不全
	10015856	期外収縮

(Continued)

表2. (Continued)

器官別大分類	コード	基本語
血管障害	10016825	潮紅
	10033546	蒼白
	10040560	ショック
	10020772	高血圧
	10060800	ほてり
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	10003553	喘息
	10011224	咳嗽
	10013968	呼吸困難
	10014962	好酸球性肺炎
	10015090	鼻出血
	10018964	咯血
	10022611	間質性肺疾患
	10028735	鼻閉
	10034844	咽喉頭疼痛
	10035598	胸水
	10035759	気胸
	10036790	湿性咳嗽
	10037383	肺線維症
	10037410	肺梗塞
	10037423	肺水腫
	10038695	呼吸不全
	10039085	アレルギー性鼻炎
	10039101	鼻漏
	10041232	くしゃみ
10057009	咽頭紅斑	
10061877	閉塞性気道障害	
10068319	口腔咽頭痛	
皮膚および皮下組織障害	10000496	ざ瘡
	10009866	冷汗
	10011985	褥瘡性潰瘍
	10012431	皮膚炎
	10012442	接触性皮膚炎
	10013687	薬疹
	10014184	湿疹
	10014190	皮脂欠乏性湿疹
	10015150	紅斑
	10019343	紅色汗疹
	10020642	多汗症
	10033551	手掌紅斑
	10034972	光線過敏性反応
	10037087	そう痒症
	10037549	紫斑
	10037844	発疹
	10037868	斑状丘疹状皮疹
	10037876	丘疹
10039793	脂漏性皮膚炎	
10046735	蕁麻疹	
10052576	全身性そう痒症	
胃腸障害	10000059	腹部不快感
	10000060	腹部膨満
	10000081	腹痛
	10000084	下腹部痛
	10000087	上腹部痛
	10000097	腹部圧痛
	10008417	口唇炎
	10010774	便秘
	10012735	下痢
	10013781	口内乾燥

(Continued)



表2. (Continued)

器官別大分類	コード	基本語
胃腸障害	10013946	消化不良
	10016101	硬便
	10016766	鼓腸
	10017367	排便回数増加
	10017853	胃炎
	10017944	胃腸障害
	10018286	歯肉痛
	10018292	歯肉炎
	10018386	舌炎
	10018388	舌痛
	10018836	血便排泄
	10027141	メレナ
	10020601	胃酸過多
	10023003	過敏性腸症候群
	10024552	口唇乾燥
	10028813	悪心
	10030973	口腔内不快感
	10031009	口腔内痛
	10034023	耳下腺腫大
	10039408	唾液腺腫大
	10039424	流涎過多
	10042101	胃不快感
	10042128	口内炎
	10043951	舌障害
	10047700	嘔吐
	10051992	口唇びらん
	10053155	心窩部不快感
10056819	胃障害	
10057371	口の感覚鈍麻	
10057372	口の錯感覚	
筋骨格系および結合組織障害	10003239	関節痛
	10003988	背部痛
	10006811	滑液包炎
	10008690	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症
	10016717	瘻孔
	10016750	側腹部痛
	10028334	筋痙縮
	10028372	筋力低下
	10028411	筋痛
	10028836	頸部痛
	10033425	四肢痛
	10040617	肩部痛
	10049816	筋緊張
	10052904	筋骨格硬直
10061224	四肢不快感	
腎および尿路障害	10011730	円柱尿
	10013990	排尿困難
	10018867	血尿
	10036018	頻尿
	10038435	腎不全
	10046543	尿失禁
	10049710	尿道出血
	10060695	残尿
生殖系および乳房障害	10004073	亀頭炎
	10027304	閉経期症状
	10037093	陰部そう痒症
全身障害および投与局所様態	10003549	無力症
	10008469	胸部不快感

(Continued)

表 2. (Continued)

器官別大分類	コード	基本語
全身障害および投与局所様態	10008479	胸痛
	10008531	悪寒
	10011906	死亡
	10016322	異常感
	10016334	熱感
	10017577	歩行障害
	10022067	注射部位出血
	10022086	注射部位疼痛
	10022090	注射部位静脈炎
	10025482	倦怠感
	10030124	末梢性浮腫
	10034568	末梢冷感
	10037660	発熱
	10043458	口渴
	傷害, 中毒および処置合併症	10003986
10016173		転倒・転落
10023229		関節捻挫
10037765		放射線性肺臓炎
10039117		肋骨骨折
10041569		脊椎骨折
10049796		擦過傷
10049947		腰椎骨折
10050584		挫傷