

副作用報告の精度を高めるために

2003/07/18

全日本民医連安全性モニター

副作用モニター作業チーム

新システムの普及により、これまで報告がなかった各県連からの報告も増え、副作用モニターの活動が前進してきています。これらの副作用データを分析し教訓を明確にして活用するためには、一例一例の報告精度が高いことが求められます。この間の報告の中で、重症度（重篤度）の「該当なし」が相当件数あり、重篤な副作用例が分析から漏れてしまう可能性が生じますので、分類基準に該当しないものを「その他」としグレード1～3を以下の基準で判断（判定）し入力してください。また重篤度、因果関係の評価についてなど、基準に基づかないものもいくつか見られます。混乱や誤解が見られた事項について考え方を整理し例示しましたので、併せて徹底してください。

注）重症度については、プログラムのバージョンが最新でないと「その他」の選択肢がないのでバージョンアップするか、「その他1」などと手入力してください。

(1) 重症度

1)重症度と重篤度

入力プログラム上重症度になっていますが、医薬品の副作用重篤度分類基準（厚生省通知）にもとづいて重篤度を分類しています。基準にない副作用がたくさんあり、「該当なし」となっていますが、基本的にこの分類基準は、重篤な副作用について決められたものであり、該当ないものはほぼ「重篤でない」と判断されるものと考えられます。全日本民医連副作用モニターでは、安全モニターの意義から考えて、重篤度の分析は非常に重要です。すべてについて重篤度をつけていただくよう、厚生省の基準に準じ、下記基準をあらたに設定します。

重篤と重症は異なります。重篤度は命の危険に関わる度合いであり、重症度は症状の重さを言います。たとえば「脱毛」の程度が頭髮すべて抜け落ちるほどあったとしても、これにより生命の危機に瀕することはありません。「多毛」「爪の黒変」「歯肉肥厚」「女性化乳房」なども他の生命維持に必要な組織の障害や機能障害を伴わないものは重篤度としては「1」とします。

2)分類基準にあるもの

視覚・視力の異常など眼症状については患者の表現が多様なためか、該当なしになっている報告が多く見受けられます。「目がチカチカする」「見えづらい」などは、重篤度分類

基準の〔精神神経症状〕 - 感覚器機能障害 - 視覚障害のうち、「自覚的な症状」に照らして判断してください。

3)分類基準にないもの

菌交代現象によると思われるカンジダ症も多く報告されます。口腔カンジダであれば、局所性と考え〔消化器 1〕、食道カンジダの場合、必要とした治療の程度により 1 または 2 を判断してください。ただし、口腔カンジダであっても症状がひどく難治性であれば 2 と判断できます。内分泌異常のうち、女性化乳房は〔その他 1〕低体温、体重増加、浮腫などそれ以外に症状を伴わない、あるいは機序不明でなんらかの機能異常が認められない場合はすべて〔その他 1〕としてください。

4)間違えやすいもの

排尿困難と乏尿の混同されているケースがありました。「尿が出にくい = 排尿困難」と「尿量が少ない = 乏尿」は異なります。前者は自律神経系の症状であり、出にくい程度であれば〔その他 1〕、導尿などの処置が必要な「尿閉」であれば〔その他 2〕とします。後者は腎障害として、尿量により分類しますが、尿量が把握できない場合は 1 とします。循環不全で乏尿・無尿をきたす場合ももちろんありますが、その場合は他の一連の症状に伴うものですので区別します。「排尿回数が少ない」という場合は、「出にくい」と「量が少ない」の両方が考えられます。客観的に判断できるような聞き取りが重要になります。

5)その他

以下を判断基準として分類してください。

グレード 1	一過性、可逆性、自覚的な、がまんできる程度の、限局性の、治療を要しない程度の症状、実質組織の障害や機能障害を伴わない検査値の異常
グレード 2	症状が長く続く、程度が強く症状把握が可能なもの、他覚的に認められる、客観的にも認められる一過性の障害、治療を必要とする程度の、広範囲に分布するもの
グレード 3	厚生省の副作用重篤度分類基準にないもので 3 に該当するものはまずないと思われるが、非可逆性の、日常生活上重大な支障をきたす障害、後遺症が残っている、介護を必要とする、症状が重くコントロール困難なもの

(2) 副作用名と症状分類

入力マニュアルにあるとおりですが、わかりにくい部分について若干説明します。

1) 浮腫」について

浮腫はアレルギー症状として眼瞼、顔面などにしてあらわれるもの（ただし血管浮腫は気道に起こる呼吸困難を伴う重篤なものであり明確に区別する）、腎機能障害、心不全など循環系の異常で起こるもの、肝不全など血清アルブミン値が低下による場合など、さまざまな原因で生じる症状のひとつです。原因疾患（機序）が特定できない、腎不全の症状としてあらわれている場合は、副作用名も急性（または慢性）腎不全とし、浮腫を副作用名として別に起こす必要はありません。症状分類は「腎臓」となります。このように、他の原因疾患（機序）が特定できず、「浮腫」のみ症状としてあらわれている場合を「浮腫」で分類してください。その際には実質臓器などの障害を伴っていないので重篤度は1と判断します。

2)主訴(自覚症状)のみで他覚的な所見がない場合の副作用名

実際の報告を例示します。

低血糖症状～血糖値が測定されていない場合は低血糖様症状、重篤度は判断できないため通常は1とします。血糖値が測定されている場合は、〔代謝・電解質異常〕の分類基準に従い判断してください。

血小板減少～血小板数が正常範囲内の変動での紫斑出現に対して血小板減少症とは言えません。紫斑はアレルギー性で生じる場合もあります。軽度の出血傾向（皮下出血）と判断できる場合は〔血液 1〕と判断し、発疹と判断できる場合、全身性であれば〔過敏 2〕となります。

3)検査値異常

ある検査値が異常値を示すが、実質臓器の障害や機能異常を疑う他の所見がない場合に「検査値異常」と分類します。迷うのがCPK上昇のようです。CPKの上昇のみで他の所見がない場合は検査値異常となります。筋痛が生じている場合、副作用名は「筋痛」または「筋障害」となります。CPK上昇はなんらかの筋障害の裏付けであり、筋痛とCPK上昇がそれぞれ独立した副作用ではありません。CPK値は経過で記述してください。横紋筋融解症は当然ながら診断基準にもとづいてください。尿酸値上昇についても、痛風などの症状が起こっていなければ検査値異常です。

(3) 因果関係

まず、副作用を疑う場合、薬剤と起こった事象との間に因果関係が成立しているのかどうか、【副作用の確定度】1を満たしていることが大前提となります。その上で評価判定を以下の5段階で行ってください。よく知られた副作用症状である場合に、「ほぼ確実」と評価されていたり、「関係なし」と判断したものがデータとして報告されているものがありま

す。

【副作用の確定度】

- 1．薬剤投与以降に発現した症状である。
- 2．疾患による症状とは考えられない。
- 3．他の薬剤による症状であることは否定できた。

【評価判定基準】

- 1．確定 : 誘発試験にて陽性を示した。投与局部に特異反応が確認された。病理組織で薬剤による障害が確認された。
- 2．ほぼ確定 : 臨床疾患からも説明できるが再投与で発現する¹⁾。過去に同一薬剤で同様の症状が出現したことがある。
- 3．可能性あり : 投与中止により軽快し、使用薬剤以外の原因が考えられない。
- 4．不明 : 臨床疾患からも説明できる。医薬品の既知の副作用ではない²⁾。
- 5．関係なし : 投与と副作用発現の時間的経過が成立しない。投与中止により軽快しない。

注 1) 「処方薬を自己中止し再度試した」「飲むたびに起こる」などの訴えは結構多いと思いますが、疾患の状態や他の要因などが同様の状況下での事象ととらえ、この場合は「再投与 - 再現 = ほぼ確定」ではなく「可能性あり」と評価してください。

2) 既知の副作用である場合もあります。臨床疾患からも説明できるが副作用の可能性を完全に否定できない場合は「不明」としてください。

どんなによく知られた典型的な副作用症状と考えられても、病理診断、パッチテストなどの特異反応（確定）、再投与による再現（ほぼ確定）などで確認していないものはすべて、「可能性あり」です。また DLST については、信頼性はそう高いとは言えず、特異度も限定されたものです。DLST 陽性であっても「ほぼ確定」ではなく評価は「可能性あり」とします。

明らかに「関係がない」、つまり起こった症状と薬剤との間に因果関係がないものは全日本副作用モニターには報告しないでください。「不明」については、未知の副作用の可能性が考えられるもの、薬理作用から考え完全に否定できないものなど、特に新薬や今後問題となるかもしれないと判断したものは報告をお願いします。その際、経過欄に検討した内容をコメントしてください。