

医薬関係者の副作用報告ガイドンスの骨子(案)

【ガイドンスのポイント】

近年の医療用後発医薬品(ジェネリック医薬品)の普及、高齢者のみならずポリファーマシーによる医薬品単剤のみではない複合的な副作用の発生など、医薬品の安全性を取り巻く環境の変化がみられる。

患者が被る恐れのある副作用について、可能な限り未然に防止するよう努めるとともに、様々な機会をとらえ、患者に発生した副作用の端緒に気づき、軽減できるよう、医療機関内での職種間、さらには院外の保険薬局を含めた施設間で連携するとともに、必要な副作用報告などを行う。

副作用報告においては、複数の処方薬剤やジェネリックの医薬品名に対応した情報の提供が求められるのではないかと考えられる。その観点から、医療機関副作用報告制度を活用した当局((独)医薬品医療機器総合機構(以下、「PMDA」という。)及び厚生労働省)への直接報告を促す視点で医療機関が対応することを整理した。

- 医療機関等から当局への副作用等の報告に関しては、次のとおり、医薬品医療機器等法の第68条の10第2項において規定されており、医療機関等においては、その重要性を踏まえて必要な対応に努めることが不可欠である。

(法第68条の10第2項) 薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、登録販売者、獣医師その他の医薬関係者は、医薬品、医療機器又は再生医療等製品について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。(報告先は、PMDAとされている。)

【すみやかに報告する副作用】

製薬企業においては、医療関係者から知り得た副作用について、平成4年6月29

日の厚生省薬務局安全課長通知（薬安第 80 号）「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（別添）の重篤性評価の考え方に沿って、死亡、入院相当以上の重篤な副作用を 15 日、30 日の報告期間内に PMDA に報告している。医療関係者が、医療機関報告様式を用いて直接 PMDA に報告する場合は、次に掲げる事項（ ）や、症例の重篤性については医療機関においても別添（薬安第 80 号通知）を参考とすることも考慮される（後述）。

（ ）添付文書の記載の有無に関わらず、因果関係が必ずしも明確でない場合でも、以下を参考に
にする。

死亡

障害

死亡につながるおそれのある症例

障害につながるおそれのある症例

治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例（及び に掲げる症例を除く。）

から までに掲げる症例に準じて重篤である症例

後世代における先天性の疾病又は異常

医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用によるものと疑われる感染症による症例等の発生

医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生のうち、 から に掲げる症例等の発生のおそれのあるもの

から に示す症例以外で、軽微ではなく、かつ、添付文書等から予測できない未知の症例等の発生

当該医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生のうち、 に掲げる症例の発生のおそれのあるもの

出典：平成 28 年 3 月 25 日付薬生発 0325 第 4 号 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知

【医療機関の対応について】

患者において、薬剤に関連することが疑われる副作用であって、治療を要するもの、臨床検査値の異常、患者の生活に著しい影響を及ぼすもの等があった場合は、副作用報告をすることが期待されている。PMDA などの規制当局では、これらの副作用報告の他の医療機関を含む集積状況や横断的な評価を行い、医薬品の適正使用のための対策を検討するものであり、医療関係者においても、これに協力することが期待されている。

医療機関においては、患者の病態に応じ、例えば、急性疾患では、有効性も期待

されるものの一定以上の副作用が服用後比較的短期間で発現することもあり、また、慢性疾患では、1年2年の服用の継続ではじめて発見される副作用もあることから、そのような副作用をしっかりと見極め、必要に応じ副作用報告することも期待される。また、在宅療養への移行の際にフォローアップができるよう、地域診療所や薬局への情報提供できるようにすることが望まれる。

医療機関内で、規制当局に報告する意義のある副作用が疑われる症例が現れたときに、保健衛生の向上に資するよう、遅滞なく副作用の報告（対製造販売企業、対当局（PMDA・国））を円滑に行うため、医療機関内での診療科間、診療科と薬剤部門間での連絡の方法について、方法、書式、連絡項目をあらかじめ、設定し、医療機関内で共有しておく。

- ・ 特に、重篤な副作用が疑われる疾病が、医薬品を処方している診療科が通常取扱っていない疾病にあたる場合は、その疾病の診断に適した診療科と連携するための医療機関内の手順や連絡方法等を定めておく。

副作用が疑われる事例に関する情報が異なる診療科の医師間、薬剤部門その他の医療機関内の支援部門との間を行き交うことになる場合、副作用疑われる事例の発生後の管理漏れがないよう、施設内で発生した事例の発生時までの情報（症例経過、検査値その他カルテ記載情報、服薬管理情報等）及び当局等に副作用報告する情報を一元的に集約管理する管理者を医療機関内で定めておくことが望ましい。例えば、医療安全管理室、医薬品安全管理責任者、DI室、薬剤部等がその役割を担うことが想定される。

- ・ 入院の契機となった傷病で重篤副作用が疑われる事例があった場合には、その後には副作用報告することを考慮しても、一元的な情報の管理者との連携を図り、患者の入院までの経過や投薬情報等を収集しておくことが望ましい。その際、紹介元の病院やかかりつけ薬局、患者及びその家族等から処方されていた医薬品の情報をすべて集めるようにする。

また、上記の管理者の下で、医療機関内で発生している副作用が疑われる事例の情報を集約し、常に効率的にウォッチし、把握できていることが望ましい。

特に、他の診療科の副作用を早期にピックアップする機会、副作用の鑑別の機会の確保には、専門領域の学会が作成し、厚生労働省の発行する各種重篤副作用疾患別対応マニュアルを活用することができる。

（http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/juutoku_index.html）

処方・投薬された薬剤の特定、服薬管理状況、さらに薬剤と副作用が疑われる傷病

との関連性の評価においては、医療機関内の関係診療科と薬剤部門と情報の連携を密にする。副作用の診断や処置の検討については、医師が主体となることが特に重要となるが、報告などの業務について薬剤部門、D I 室、医薬品安全管理責任者等の薬剤師も分担するなど、関係職種・部門が対応する範囲をあらかじめ医療機関内で定めておくこと等で、必要な副作用報告が遅れないように配慮する。

- ・ 例えば、以下のような病院内のデータベース等の中から、副作用報告に該当する症例を抽出し、PMDAに報告する場合に活用できるように検討することが望ましい。
 - ◇ インシデントレポートデータベース
 - ◇ 薬学的介入事例集（データベース）
 - ◇ D I 室問い合わせデータベース

薬剤との因果関係が必ずしも明確でない場合や、既知の副作用であっても、製造販売企業又は、医療機関報告様式を用いてPMDAに報告することを検討する。なお、併用薬剤が複数あり、被疑薬の個別の特定が難しい場合、併用薬の多数の個別製造販売企業への報告が困難な場合などは、医療機関報告様式を用いた当局(PMDA)報告を優先することで差し支えない。

副作用報告の要否の検討の際の参考としては、製造販売企業が報告の際の重篤度評価の指標としている平成4年6月29日の厚生省薬務局安全課長通知(薬安第80号)「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(別添)を用いることができる。

- ・ 肝臓・腎臓・血液・過敏症状・呼吸器・消化器・循環器・精神神経系・代謝電解質異常について副作用の重篤度を3つのグレードに分類。
 - ◇ グレード1：軽微な副作用と考えられるもの
 - ◇ グレード2：重篤な副作用ではないが、軽微な副作用でもないもの)
 - ◇ グレード3：重篤な副作用と考えられるもの。すなわち、患者の体質や発熱時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの))
- ・ グレード1, 2に該当する症例であっても、使用上の注意として記載のない副作用であると疑われるものや、グレード3に該当すると考えられる副作用症例を報告の対象とすることも考慮される。

医療機関報告については、副作用と疑われる疾病の発生からPMDAに報告するまでの期限は法令では定められていないため、任意であるが、保健衛生上の優先度を考慮して、グレード3に相当するものは15 - 30日を目途に報告することを目指すことも考慮される。

副作用報告の第一報では、詳細情報は必ずしも必要ないので、追って詳細を第二報以降で報告する対応でもよい。

特に院外処方薬の薬剤を投薬された患者での副作用を疑う疾病への対応については次の手順を盛り込む。

- ・ 特に、6剤以上を服用している高齢者の場合などにおいて、コンプライアンスの低下や有害事象が多い点を考慮する。
- ・ 院外処方薬の薬剤を処方された患者については、ジェネリック薬が調剤されている可能性があるため、投薬された薬剤を特定するため、患者のお薬手帳等から情報を得る他、必要に応じて、調剤した薬局情報を得て、当該薬局に使用した薬剤名を照会して入手する。なお、医療機関から問い合わせを受けた薬局は、問い合わせをした医療機関が処方せん発行元ではない場合、処方せんを発行した医療機関へ情報提供することが望ましい。
- ・ その際、他院で処方されたもの、他薬局で調剤されたものなど、患者の服薬状況について知り得た情報を医療機関側に提供するように保険薬局に依頼する。（医療機関側で医療機関副作用報告を行った場合、保険薬局において、他院へも情報提供を行うことが望ましい。【保険薬局の対応について】を参照。）
- ・ 保険薬局の薬剤師からのトレーシング・レポート等により、患者の副作用と疑われる状況が報告された場合にあっては、来院・診察時に確認し、処方上の必要な処置の他、副作用報告するかについても検討する。

【保険薬局の対応について】

保険薬局においても、調剤業務の中で患者に疑われる副作用の端緒をつかみ、処方した医師への受診勧奨や情報提供を行い、また、副作用の疑い時点でも必要に応じて当局への医療機関副作用報告を検討することが、安全な薬剤の提供や薬剤の適正使用に資する役割として期待されている。

保険薬局においても、リスクの高い医薬品の初回交付時などに、交付医薬品の主な副作用の内容、副作用の発現時期・発現期間等について、説明を行い、患者の理解を促す。

- ・ 抗がん剤、抗凝固薬、高齢者で転倒・転落の恐れの高リスクの医薬品など

残薬の確認や調整の際に、服薬状況と副作用について気になる状況がないか留意する。

- ・ 特に、6剤以上を服用している高齢者の場合などにおいて、コンプライアンスの低下や有害事象が多い点も考慮すること。

留意すべき状況として、薬剤の服用開始以降に以下のような内容が発生した状況がないかを聞き取る。

- 1) ふらつき、眠気、頭痛
- 2) それらに起因したけが等の転帰
- 3) 副作用が疑われる場合で、原病以外で受診し、治療を行ったものがあればその状況
- 4) その他生活に支障を来すような状況

- ・ その際、クレアチニンクリアランス値等の検査値、病名等の情報が受診した医療機関等から処方せんとともに提供されている場合は、薬剤の用法・用量や状況について確認する。

患者に副作用が発生していることが疑われた場合は、状況を処方した医療機関側にトレーシング・レポート等により、フィードバックする。併用薬剤等は、患者のお薬手帳等の情報から他の薬局で交付されているものを含めて網羅的に確認する。

治療を要するものその他、軽微とはいえない副作用が疑われる事例（上記の【すみやかに報告する副作用】を参照）の発生があれば、薬剤との因果関係が必ずしも明確でない場合や、既知の副作用であっても、必要性があれば、医療機関副作用報告様式を用いて当局（PMDA）に報告することを検討することが必要となる。

- ・ 医療機関側で医療機関副作用報告を当局（PMDA）に行うとした場合、薬剤師は調剤し交付した薬剤名（他院で処方されたもの（他院へも情報提供を行うことが望ましい。）他薬局で調剤されたものを含む。）や患者の服薬状況について知り得た情報を医療機関側に提供する。（【医療機関の対応について】を参照。）
- ・ また、トレーシング・レポート等で連絡した医療機関に協力を仰ぎ、医師による副作用の診断、患者の転帰、検査値等の副作用を疑う状態に関する情報等を連携する中で、保険薬局から医療機関副作用報告を当局（PMDA）に行うとした場合、当該医療機関との連名で提出することを検討する。