

1

医薬関係者の副作用報告ガイダンス 骨子について

1. はじめに

医薬品の副作用報告については、医薬品・医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）第68条の10第1項に基づき、製造販売業者が医療機関・薬局から情報を収集し、製造販売業者がPMDAへ報告する仕組み（企業報告）と、医薬品医療機器等法第68条の10第2項に基づき、医師、薬剤師等の医薬関係者が直接PMDAへ報告する仕組み（医療機関報告）があります。

医薬品の副作用・感染症報告の件数としては、企業報告の数は年々増加し、平成27年度に約51,000件の報告が寄せられているのに対し、医療機関報告の数はほぼ横ばいで、平成27年度の報告数は約6,100件となっています（図1）。

一方、近年、後発医薬品の使用促進に伴う多様な製造販売業者による医薬品を使用している実態や、

医薬品副作用・感染症報告件数の推移

企業報告数は年々増加しているのに対し、医療機関報告数はほぼ横ばい。

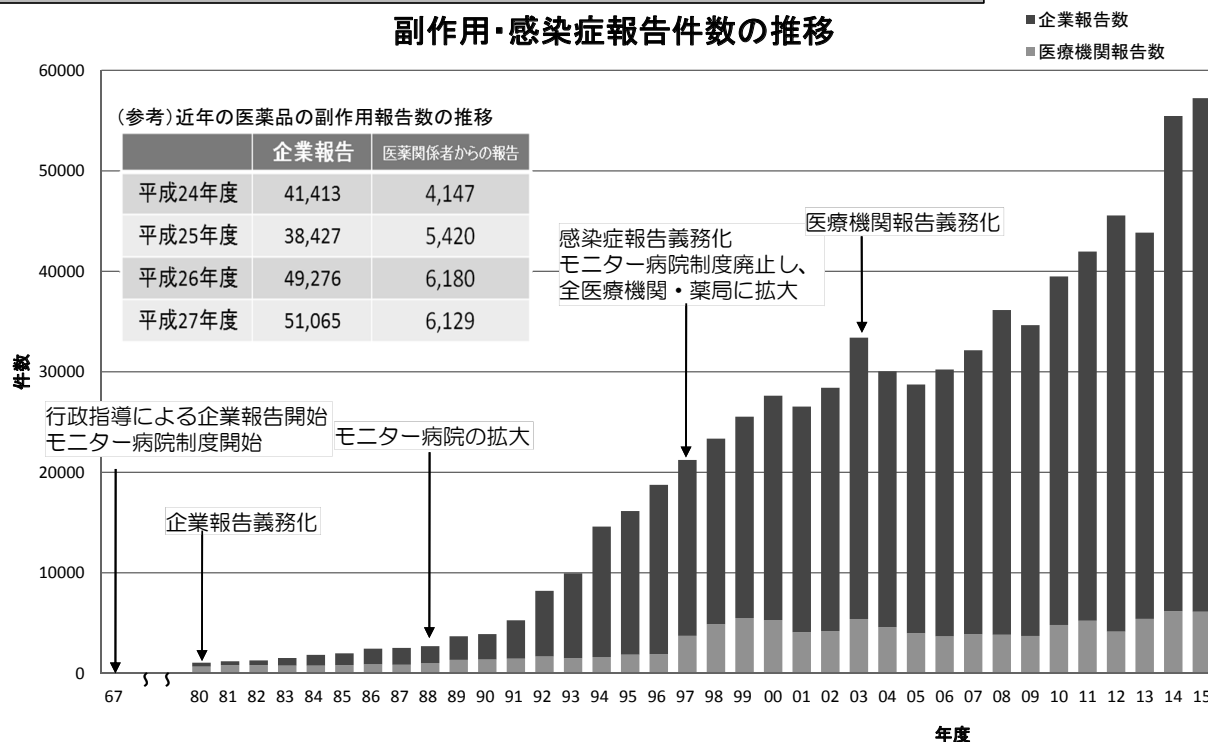


図1

高齢化、抗がん剤治療等による多剤併用療法により、医薬品単剤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状況の変化が見られます。

そこで、平成28年度厚生労働行政推進調査事業補助金（厚生労働科学特別研究事業）「薬局・薬剤部の機能を活用した副作用報告の推進に関する研究」（研究代表者 東京薬科大学薬学部 益山光一教授）において、医薬関係者における副作用報告の推進という観点から、その取組事例について整理するとともに、医療機関内での職種間、さらには院外の薬局を含めた施設間の連携等をポイントとした、「医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子」案が作成されました（図2）。このガイダンス骨子について、平成29年6月22日に開催された第2回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会における議論を踏まえ一部表現を変更し、平成29年7月10日付けで発出しましたので、その内容を紹介いたします。

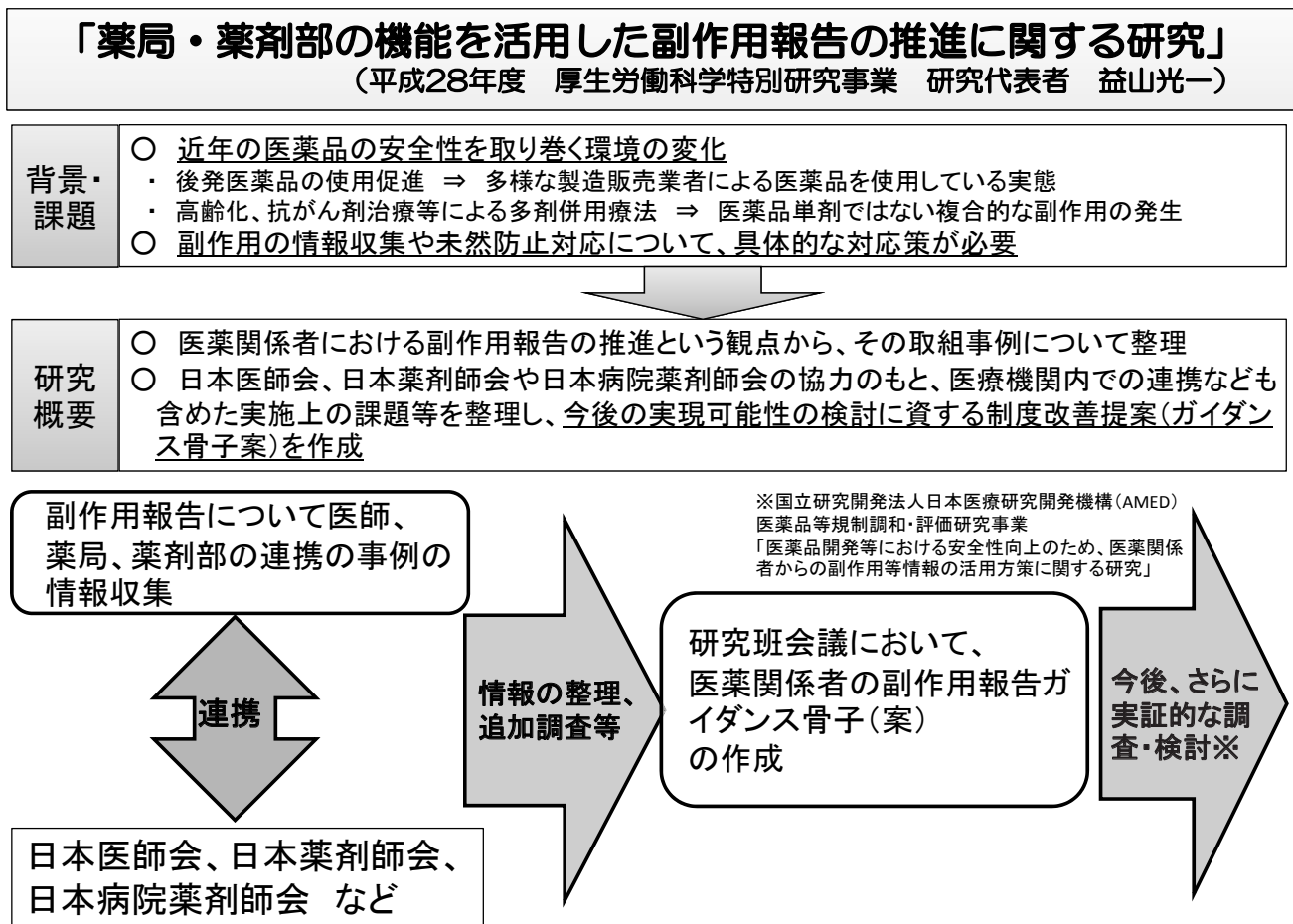


図2

2. 医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子

(平成29年7月10日付け厚生労働省医薬・生活衛生局総務課・安全対策課事務連絡別紙)

本ガイダンス骨子は、「薬局・薬剤部の機能を活用した副作用報告の推進に関する研究」（平成28年度厚生労働科学特別研究事業 研究代表者 益山光一）において、医療機関等からの副作用報告を促進するため、医療機関等における医薬関係者による副作用報告業務の参考となるよう、医療用医薬品と関連が疑われる副作用について、医療機関からの副作用報告及び医療機関と薬局が連携して行う副作用報告を円滑に実施する上で想定される留意点を示したものである。

今後、各種の医療機関等での副作用報告の実態や実施可能性をさらに調査・検討し、ガイドンスの内容を充実していく予定である。

【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。
- 医薬関係者においては、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。
- 医療機関等から当局（（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、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「医薬品医療機器等法」という。）第68条の10第2項において規定されており（以下「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」という。）、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。

（医薬品医療機器等法第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、医薬品医療機器等法第68条の13第3項の規定により、PMDAとされている。）

- 副作用報告においては、複数の処方薬剤やジェネリック医薬品を特定する情報の提供が求められる。その観点から、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度を活用し、当局（PMDA）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。

【速やかに報告する副作用】

- 製造販売業者においては、医薬関係者から知り得た副作用について、「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日付け薬安第80号厚生省薬務局安全課長通知）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日の報告期間内に当局（PMDA）に報告している。医薬関係者が、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の報告様式を用いて直接当局（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当該通知別添を参考とすることを考慮する（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、以下を参考にする。

- ① 死亡

- ② 障害
- ③ 死亡につながるおそれのある症例
- ④ 障害につながるおそれのある症例
- ⑤ 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（③及び④に掲げる症例を除く。）
- ⑥ ①から⑤までに掲げる症例に準じて重篤である症例
- ⑦ 後世代における先天性の疾病又は異常
- ⑧ 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
- ⑨ 医療機器又は再生医療等製品の不具合の発生のうち、①から⑦に掲げる症例等の発生のおそれのあるもの
- ⑩ ①から⑧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
- ⑪ 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、⑩に掲げる症例の発生のおそれのあるもの

出典：「医療機関等からの医薬品、医療機器又は再生医療等製品についての副作用、感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について」（平成28年3月25日付け薬生発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る。当局（PMDA）では、これらの副作用報告について、他の医療機関を含む集積状況の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しており、医薬関係者においても、これに協力することが期待される。
- 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が期待される。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、当局（PMDA）に報告する必要が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（対製造販売業者、対当局（PMDA及び厚生労働省））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で通常取扱っていない疾病に当たる場合は、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あらかじめ定めておく。
- 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、副作用が疑われる事例の発生後の管理漏れがないよう、医療機関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副作用が疑われる事例があった場合には、その後に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集積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、常に効率的に確認し、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検出する機会、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、当局（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、製造販売業者に報告すること、又は、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の報告様式を用いて当局（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業者への報告が困難な場合などは、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の報告様式を用いた当局（PMDA）への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、製造販売業者が報告の際の重篤度評価の指標としている「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日付け薬安第80号厚生省薬務局安全課長通知）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及び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は報告の対象とすることを考慮する。
- 医薬品・医療機器等安全性情報報告制度については、副作用と疑われる疾病の発生から当局（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する。
- 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。
- 院外処方薬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、問い合わせをした医療機関に提供するように薬局に依頼する。（問い合わせをした医療機関で副作用報告を行った場合、薬局において、他院へも情報提供を行うことが望ましい。【薬局の対応について】を参照。）
 - ・ 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。

【薬局の対応について】

- 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（PMDA）への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る。
- 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、交付する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高い医薬品など
- 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。
- 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、処方した医療機関側にその状況をトレーシング・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。
- トレーシング・レポート等で連絡した処方した医療機関と協力し、治療を要するものその他、軽微とはいえ副作用が疑われる事例（上記の【速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、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の報告様式を用いて当局（PMDA）に報告することを検討する。（【医療機関の対応について】を参照。）
 - ・ 医療機関側で副作用報告を当局（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共有する中で、薬局から副作用報告を当局（PMDA）に行うこととした場合、提出に際し、処方した医療機関は連名として記入する。

注) 内容については、文言の軽微な修正を加えるとともに、第2回厚生科学審議会医薬品医療機器制度部会の議論を踏まえ、一部表現を変更している。

3. 終わりに

今後、医薬関係者における副作用報告の推進に関して、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業「医薬品開発等における安全性向上のため、医薬関係者からの副作用等情報の活用方策に関する研究」において、さらに実証的な調査・検討を行い、本ガイダンス骨子に関しても、より具体的なものとなるよう検討することとしています。

医薬関係者におかれては、医療用医薬品と関連が疑われる副作用について、医療機関からの副作用報告及び医療機関と薬局が連携して行う副作用報告を円滑に実施するための参考として、本ガイダンス骨子を御活用いただけますようお願いいたします。