

事務連絡
平成30年6月15日

各〔都道府県〕
〔保健所設置市〕 衛生主管部（局）薬務主管課御中
〔特別区〕

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課

「薬局における医薬品・医療機器等安全性情報報告制度への
取組みについて（実施手順等の作成のための手引き）」
の周知について（情報提供）



医療行政の推進につきましては、平素から格別の御高配を賜り厚く御礼申し上げます。

医療用医薬品との関連が疑われる副作用について、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留意事項については、「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」結果について（情報提供）」（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、安全対策課連名事務連絡）の別紙「医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子」（以下「骨子」という。）により示しています。

今般、公益社団法人日本薬剤師会にて骨子の趣旨を踏まえた薬局における副作用報告への具体的な取組みを示すものとして、別添のとおり、「薬局における医薬品・医療機器等安全性情報報告制度への取組みについて（実施手順等の作成のための手引き）」（以下「手引き」という。）が作成されました。

薬局における医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の実施は、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（昭和35年法律第145号）第68条の10第2項において規定されていることから、日本薬剤師会会員の薬局のみならず、幅広く薬局にて手引きを参考として活用いただけますよう、貴管内の薬局に周知方よろしくお願いいたします。

なお、医療機関等による副作用報告の方法や様式等については、「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）を御参照ください。

別添

事務連絡
平成 30 年 6 月 15 日

厚生労働省医薬・生活衛生局
医薬安全対策課
総務課 御中

公益社団法人 日本薬剤師会
医薬情報管理部

薬局における医薬品・医療機器等安全性情報報告制度への取組みについて

平素より本会会務にご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

この度、本会では、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度の趣旨に鑑み、患者が医療用医薬品を使用した後に発生した副作用の発生が疑われる事象(イベント)について、薬局が同制度に基づいた報告の実施を検討する際に、医療機関と薬局との連携を推進するため、その具体的な実施手順等を整備することを目的とした資料(実施手順等の作成のための手引き)を作成しました。

本日、標記について、別添写しのとおり、都道府県薬剤師会担当役員宛に通知いたしましたので、御了知いただきたく、よろしくお願い申し上げます。

なお、本資料は、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)において取りまとめられた研究報告書「医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子」の趣旨を反映していることを申し添えます。

日 薬 情 発 第 48 号

平 成 30 年 6 月 15 日

都 道 府 県 薬 剤 師 会
担 当 役 員 殿

日 本 薬 剤 師 会
副 会 長 鈴 木 洋 史

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度への
より積極的な取組みについて(ご依頼)

平素は本会会務に対してご高配を賜り厚くお礼申し上げます。

さて、医薬品・医療機器等安全性情報報告制度は、すべての医療機関及び薬局等を対象とし、医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用によって発生する健康被害等（副作用、感染症及び不具合）の情報を、医療関係者等（薬局開設者、登録販売者を含む）が厚生労働大臣に報告する制度（以下、本制度を副作用等報告制度、本制度に基づく報告を副作用等報告^{*}という）であり、報告された情報は、専門的観点から分析、評価され、必要な安全対策等を講じ、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の市販後安全対策の確保を図ることを目的とされています。

この副作用等報告を 2016 年度で比較した場合、医療機関等からの報告数（6,047 件）と、製薬企業等からの報告数（55,728 件）には大きな開きがあります。製薬企業等の副作用等報告は、医療機関・薬局等の医療現場からの情報提供・問い合わせ等を起点とし、（医療機関等と連携して）報告している場合が大半であると考えられますが、医療機関等から直接的に副作用等報告を実施する体制を整備することは、国民の医薬品使用の一層の安全性確保に繋がると認識しています。

今般、本会では、前述の認識に鑑み、患者が医療用医薬品を使用した後に発生した副作用の発生が疑われる事象（イベント）について、薬局が副作用等報告制度に基づいた報告の実施を検討する際に、医療機関と薬局との連携を推進するため、その具体的な実施手順等を整備することを目的とした資料（実施手順等の作成のための手引き）を作成しました。

また、本資料は、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）において取りまとめられた研究報告書「医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子」の趣旨を反映しています。

ご多用中のところ恐れ入りますが、本資料の活用につき、貴会会員にご周知いただけますよう、お願い申し上げます。

また資料にもあります通り、個々の薬局開設者に対しては、従業者が副作用等報告制度を含めた医療安全に関連した研修を受ける機会を設けるよう提言しております。

貴会におかれましては、すでに医療安全等に関連した研修会を開催されていることとは存じますが、当該研修会に副作用等報告制度に関する内容を加えて頂きたい、併せてお願い申し上げます。

- ※ 副作用の診断は医師が実施するものであり、医師以外の報告は、患者に発生した事象（イベント）を報告しているという点に留意する必要がある。そのため、後述するように、医療機関と情報共有し、医師との連名での報告に務めること。

薬局における医薬品・医療機器等安全性情報報告制度への取組みについて
(実施手順等の作成のための手引き)

平成 30 年 6 月
日本薬剤師会

はじめに

医薬品・医療機器等安全性情報報告制度は、日常、医療の現場においてみられる医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用によって発生する健康被害等（副作用、感染症及び不具合）の情報を医薬品、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（昭和 35 年法律第 145 号）第 68 条の 10 第 2 項に基づき、医療関係者等が厚生労働大臣に報告する制度である（以下、本制度を副作用等報告制度、本制度に基づく報告を副作用等報告*という）。

報告された情報は、専門的観点から分析、評価され、必要な安全対策を講じるとともに、広く医療関係者に情報を提供し、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の市販後安全対策の確保を図ることを目的とされている。

一方、2016 年度で比較した場合、医療機関等からの報告数（6,047 件）と、製薬企業等からの報告数（55,728 件）には大きな開きが存在する。

製薬企業等の副作用等報告は、医療機関・薬局等の医療現場からの情報提供・問い合わせ等を起点とし、（医療機関等と連携して）報告している場合が大半であると考えられるが、医療機関等において、より直接的に副作用等報告を実施する体制を整備することは、国民の医薬品使用の一層の安全性確保に繋がると認識している。

また、今般取りまとめられた、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）の研究報告書「医療関係者の副作用報告ガイダンス骨子（以下、ガイダンス骨子、という）」（別紙）では、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等報告、及び、医療機関と薬局が連携して行う副作用等報告を円滑に実施する方策が示されている。

そこで本会では、より適切な報告を実施する体制を整備する目的の下、ガイダンス骨子の趣旨を汲み、患者の医療用医薬品を使用した後に発生した医薬品の安全性に関係すると考えられる事象（イベント）について、薬局が副作用等報告制度に基づいた報告の実施を検討する際に、医療機関と当該薬局との連携を推進するために、本資料を作成した。

国民の医薬品使用の一層の安全性確保は、医療関係者共通の願いであり、薬

局・薬剤師においても、より積極的な実施が必要と考えており、そのためにも、全国の薬局の現場において、本資料が活用されることを願ってやまない。

※ 副作用の診断は医師が行うものであり、医師以外の報告は、患者に発生した事象（イベント）を報告しているという点に留意する必要がある。そのため後述するように、医療機関と情報共有し、医師との連名での報告に務めること。

本資料の活用方法

本資料は、薬局における副作用等報告制度への具体的な取組みとして、①手順書への加筆 (p.4 I章) : 法令に定められ、すでに各薬局に備え付けてある「薬局の運営及び管理に関する手順書」に「薬局における副作用等報告制度への取組みに関する項目」を加筆、②手引の作成 (p.7 II章) : 副作用等報告制度に基づいた報告を行う際の留意点や取組み方等を記した手引 (法定外の手順書・マニュアル・内規等と同義) の作成、を示している。

なお、副作用の診断は医師が行うものであり、薬剤師が実施する副作用等報告は、患者に発生した事象 (イベント) を報告しているという点に留意する必要がある。

一方、本会では、患者に発生した事象 (イベント) が、その段階では、どのような事象 (イベント) かが判断つかない場合にあっても、それら事象 (イベント) の継続的な集積等を通じて、最終的に副作用等報告制度に基づいた報告に繋げることが、安全な薬剤の提供や薬剤の適正使用につながると認識している。

特に、かかりつけ薬剤師には、患者の服薬情報の一元的・継続的な把握が求められており、薬学的管理・指導を通じ、副作用や効果の継続的な確認、多剤・重複投薬、相互作用の防止等が期待されている。

各薬局において、本取組みを推進することにより、より一層の国民・患者の医薬品の適正使用に寄与することが重要と考える。

なお、ガイドンス骨子 (別紙) には、医療機関内での職種間の連携等の必要性を踏まえ、医療関係者による副作用等報告を行う際の留意事項についても取りまとめられているので、適宜、参照いただきたい。

I. 法定手順書への「薬局における副作用等報告制度への取組み」の加筆

薬局は、「薬局の運営及び管理に関する指針」並びに「薬局の運営及び管理に関する手順書」（以下、法定手順書）を、すでに策定している。そのため、各薬局においては、以下を参考に、既に策定している法定手順書に副作用等報告制度に係る必要な項目を加筆するなどにより対応する方法が考えられる。

法定手順書は薬局毎に策定されているところから、個別具体的な記載箇所を指し示すことは困難だが、多くの場合、法定手順書の調剤について記載している部分への加筆になると考えられる。

また、法定手順書には、薬局開設者の責務として、すでに医療安全等に関する教育・研修についての記載が行われているが、医療安全の観点から、副作用等報告制度に関連する教育・研修の機会も確保する必要があると考えられ、両者の内容について調整が必要と考える。

1 策定済みの法定手順書に加筆する際の趣旨

薬局で調剤した薬剤の交付後の患者に発生した医薬品の安全性に関係すると考えられる事象（イベント）のうち、後述するように、当該事象（イベント）が医師により、治療を要する副作用や軽微とは言えない副作用の発生であると診断された場合で、かつ、当該事象（イベント）が既知の重篤な副作用や、その副作用が未知のものである場合には、薬剤との因果関係が必ずしも明確でない場合であっても、医療機関と連携した副作用等報告を実施する。その際の手順について、より具体的に記述する。

2 法定手順書のどの部分に加筆するか

すでに各薬局で策定されている法定手順書に対し、個別具体的な記載箇所を指し示すことは困難であるが、多くの場合、法定手順書の調剤に係る記載部分への加筆になると考えられ、具体的には、以下の部分が想定される。

・調剤した医薬品の交付後の経過観察に関する部分（他の項目に加筆する方法も考えられるが、上述のように法定手順書は各薬局によって異なるため、ここでは取り上げていない）

3 加筆する際の具体的な内容例

法定手順書に加筆する際の具体的な内容例は以下のとおり。ただし、これらは主旨を示したものであり、表現等については、各薬局の法定手順書の他の部分の記載に合わせ、適宜修正する必要がある。

○ 副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合

- 患者に副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合には、当該患者に対し、処方した医師への受診勧奨や必要な情報の提供を行う。
- 患者に軽微・重篤に関わらず未知の副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合、または、既知であっても重篤な副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合、薬剤師は、患者への受診勧奨と共に、処方した医療機関に情報提供を行う。
- 薬局は可能な限り情報提供先の医療機関と協力し、当該事象（イベント）が医師により、治療を要する副作用や軽微とは言えない副作用の発生であると診断された場合で、かつ、当該事象（イベント）が未知の副作用や既知の重篤な副作用である場合には、薬剤との因果関係が必ずしも明確でない場合であっても、医療機関と連携した副作用等報告を実施する。
- 薬局が情報提供を行った医療機関が副作用等報告を行う場合、医療機関からの要請に応じ、調剤し交付した薬剤名のほか、お薬手帳等を通じ薬局が入手した当該医療機関以外で処方された薬剤名や、患者の服薬状況等についての情報提供を行う。
- 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医療機関と共有する中で、薬局から副作用等報告する場合には、処方した医療機関は連名として記入し、報告書を提出する。
- 上記の副作用等報告は、報告が可能となった時点（医師の診断等が定まった時点等）から、原則2週間以内に行う。
- 薬局は、これら副作用等報告を行った事象（イベント）や、副作用等報告に至らずとも、薬局内で副作用等報告制度に基づいた報告について検討した事象（イベント）について、その内容等を適切に管理する。

4 教育・研修の実施

法定手順書では、薬局管理者の責務として、医薬品に関与するすべての職員に対し、研修計画を定め、定期的に医療安全の確保や医薬品の情報提供等に関する

る教育・研修を実施する体制の確保が求められている。

したがって、当該教育・研修の内容に、副作用等報告制度についての内容も盛り込むことが望まれる。

II. 副作用等報告制度に基づいた報告を行う際の留意点や取組み方等記載した手引の作成

重篤な副作用はもちろんのこと、軽微な副作用であっても未知の副作用の発生が疑われる事象（イベント）を薬局で見出す頻度は高いとはいえ、日頃の取組みに加え、医療機関と薬局が連携した副作用等報告制度に基づいた報告を行う際の留意点や取組み方法等を記した手引（法定外の手順書、マニュアル・内規等と同義）を薬局毎に備える必要があると認識している。

以下に、薬局で作成する手引に含むことが望ましいと考えられる項目を列挙するので、参考にさせていただきたい。

1. 報告体制の構築

副作用等報告は、一義的には医療関係者（個人）が行うものであるが、継続的、網羅的な患者の薬学的管理には、薬局という組織での対応が必要と考えられる。

特に、かかりつけ薬剤師は、当該薬局に勤務する他の薬剤師と連携を図り、当該患者の薬学的管理を担っている。そのため、副作用等報告制度に基づいた報告を検討する場合においても、薬局内に副作用等報告を行うための体制を構築し、より適切な報告を可能とすることが、国民の医薬品使用の一層の安全性確保に繋がると認識している。

○ 記載すべき内容【例】

- ▶ 副作用等報告制度に基づいた報告を誰が行うか
 - ◆ 責任者、担当者の明確化
 - ◆ 副作用の発生が疑われる事象（イベント）を見出した薬剤師が、副作用等報告制度に基づいた報告を検討する場合にあっては、その判断に迷った際の対応
- ▶ いつまでに副作用等報告を行うか
 - ◆ 報告が可能となった時点（医師の診断等が定まった時点等）から、原則2週間以内に行う。

2. 患者からの聞き取りや対応等について

一般的に、6種以上の投薬を受けている患者の副作用発生率は高いと言われて

いる。また、ハイリスク薬を服用中の患者には、薬剤師の業務において、副作用や事故に特に注意が必要である。

このため、患者全般に副作用等報告制度に基づいた報告を検討すべき事象（イベント）が見受けられないかを観察することはもちろんのこと、留意すべき患者に関しては、より注意深い観察が必要となる。

特にかかりつけ薬剤師は、当該患者の継続的な薬学的管理を担っているという立場からも、よりきめ細かな対応が必要と考えられる。

もちろん、患者に医薬品による副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合には、患者に対し、受診勧奨や適切な情報提供が必要となる。

○ 記載すべき内容【例】

- ▶ 患者に対し、積極的な聞き取りを実施する。
- ▶ 患者から聞き取った事象（イベント）と副作用との関連に気を配る。
- ▶ 6種以上の薬剤を服用中の患者や、ハイリスク薬を服用中の患者については、注意深く聞き取りを行う。
- ▶ かかりつけ薬剤師にあつては、当該患者の日頃の状況との変化を、より掴みやすい関係であることに鑑み、患者の生活習慣の変化等に関する聞き取りを行う。
- ▶ 患者に医薬品による副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合には、患者に対し、受診勧奨や必要な情報の提供を行う。

3. 処方元医療機関と連携した副作用等報告について

薬局においては、患者に副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られたとしても、当該症状が副作用であるか否かの判断は医師に委ねられるため、これまでの副作用等報告においても、薬剤師が副作用等報告した事象（イベント）について、（薬剤師から医師への情報提供の有無に関わらず）製薬会社等から医療機関の医師に問合せが行われる等、薬剤師と医師の連携が必要と考えられる場合があった。

そのため、薬剤師が副作用等報告制度に基づいた報告を検討する際には、医師（医療機関）に対し、当該事象（イベント）に関する情報提供等を行うとともに、当該医師（医療機関）が副作用等報告を行う場合にあつては、その要請に応じ、患者が使用中の薬剤や服薬状況等の情報の提供を行う必要があると考え

る。

なお、法令によれば、軽微な症例は副作用等報告制度に基づいた報告の対象外とも読み取れる*が、前述のように、薬局では副作用の発生が疑われる事象（イベント）が、副作用の初期症状、軽微、軽微ではないが重篤でもない（非重篤）、重篤である、等の判断が困難であることから、薬局では、軽微・重篤に関わらず未知の副作用の発生が疑われる事象（イベント）の場合は、医療機関と連携した副作用等報告を実施することとして整理した。

また、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医療機関と共有する中で、薬局が副作用等報告を行う場合にあっては、処方した医療機関は連名として記入する（現行の報告用紙は連名での提出に対応した記載欄がないため、適宜、他の欄を活用する）ことが、薬剤師と医師の連携の上でも必要と考える。

副作用等報告の提出先は、平成 26 年 11 月より、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）になっている。

また、平成 25 年 3 月からは、郵送やファクシミリに加え、電子メールによる副作用等報告も可能となっている。すでに多くの薬局では、PMDA のメディナビに登録する等、電子メールを活用している状況を勘案すれば、電子メールによる副作用等報告の積極的な採用を検討する必要があると認識している。

○ 記載すべき内容【例】

- ▶ 患者に軽微・重篤に関わらず未知の副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合、または、既知であっても重篤な副作用の発生が疑われる事象（イベント）が見られた場合、薬剤師は処方した医師（医療機関）に情報提供する。併せて、必要に応じ、薬局において当該事象（イベント）を検討する際の参考となる、患者の検査値等の提供依頼を検討する。
- ▶ 情報提供の結果、処方した医師（医療機関）が副作用等報告を行う場合にあっては、要請に応じ、患者が使用中の薬剤（他院で処方されたもの（他院へも情報提供することが望ましい））や患者の服薬状況等について知り得た情報の提供を行う。
- ▶ 上記のやり取りの結果、薬局が副作用等報告を行う場合にあっては、報告内容について、処方元の医師（医療機関）に確認を依頼するとともに、処方した医療機関は連名として記入する（現行の報告用紙は連名での提出に

対応した記載欄がないため、適宜、他の欄を活用する)。

▶ 副作用等報告は、原則、メールで行う。

※ 副作用等報告の対象となる副作用は、「医薬品、医療機器又は再生医療等製品の使用による副作用、感染症又は不具合（医療機器又は再生医療等製品の場合は、健康被害が発生するおそれのある不具合も含む。）の発生について、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止する観点から報告の必要があると判断した情報（症例）」とされ、具体的には、以下の事項（症例）を参考にすること。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までに掲げる症例等の発生のおそれのあるもの、⑩ ①から⑧までに示す症例以外で、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 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、とされている（「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、薬生発 0325 第4号）。

4. 副作用等報告に関する情報の管理

患者の薬剤服用に係る情報は、すべて薬歴に記載することが原則となる。そのため、副作用等報告制度に基づいた報告の内容も薬歴に記載してある情報が元になると認識している。

ただし、薬歴に記載しているだけでは、どの患者のどのような事象（イベント）について報告したのかなどを、容易に確認することが困難となる場合も考えられる。特に、紙の薬歴を活用している場合、数多くの薬歴の中からの探索は、多くの時間を要すると考えられる。

このため、薬局においては、副作用等報告制度に基づいた報告を行った事象（イベント）や、報告に至らずとも、薬局内で副作用等報告制度に基づいた報告の実施を検討した事象（イベント）について、その内容等を簡便に把握することを目的に、副作用等報告制度に関連した情報を適切に管理する必要がある。

具体的には、当該報告と該当する薬歴との対応が容易に分かるようにした後に、報告用紙の写し等を1つのファイル（情報を電子的に取り扱う場合にあっては1つのフォルダ等）にまとめる等により、他の情報に紛れないよう適切に保存・蓄積することに加え、前述した処方医との情報共有の状況（経過）、処方医によ

る診断等の情報共有があった場合にはその結果、PMDAからの調査依頼等、当該報告に関する情報も併せて管理することが必要と考えられる。

仮に電子薬歴を用い、電子薬歴での一元管理を行う場合には、該当する薬歴に当該報告用紙の写し等を付加（添付）する等とともに、当該薬歴にフラグを立てることや、一定の文字列を入れる等により、管理する方法が考えられる。なお、一般用医薬品等に関する副作用等報告についても、薬歴に相当する記録を作成し、関連する情報を管理する必要がある。

なお、個別の事象（イベント）としては報告に至らずとも、薬局に複数の薬剤師が勤務している場合等においては、個々の薬剤師が副作用の疑いを持った事象（イベント）を薬剤師間で共有することにより、より適切な検討が可能となることが容易に想像できる。副作用等報告制度の趣旨に鑑みれば、本項に示す関連した情報の管理範囲を広げ、副作用等報告後の情報管理のみならず、報告には至っていないものの、副作用の発生が疑われる事象（イベント）の記録・管理・共有についての個々の薬局における取組みも望まれる。

○ 記載すべき内容【例】

- 副作用等報告した元となる薬歴が簡便に確認できるよう、副作用等報告と薬歴の関連付けをしっかりと行う。
- 副作用等報告の情報管理は、報告用紙の写し等を1つのファイル（情報を電子的に取り扱う場合にあっては1つのフォルダ等）にまとめる等により、適切に保存・蓄積することに加え、PMDAからの調査依頼等、当該副作用等報告に関する情報も薬歴等と関連付けた後、適切に管理する。
- 電子薬歴を用いて一元的に情報管理を行う場合にあっては、該当する薬歴に報告用紙の写しを付加（添付）する等により、関連資料を散逸させない工夫を行うとともに、電子薬歴での検索（抽出）を簡便に行うためのシステム上の対応を行う。
- 一般用医薬品等の購入者等に関する副作用等報告についても、薬歴に相当する記録を作成し、関連する情報を管理する必要がある。
- 副作用等報告は薬歴に記載している情報が元となるものであり、不用意に二重管理とならないよう注意する。

医薬関係者の副作用報告ガイダンス骨子

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、ガイダンスの内容を充実していく予定である。

【ガイダンスのポイント】

- 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
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、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。

医薬品等の副作用の重篤度分類基準について

(平成四年六月二九日)

(薬安第八〇号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省薬務局安全課長通知)

医薬品等の副作用報告については、薬事法(昭和三十五年法律第一四五号。以下「法」という。)第六九条(注:薬機法第68条の10第1項。以下同じ。)に基づき製造業者(注:薬機法の製造販売業者。以下同じ。)等の最小限の義務として薬事法施行規則(昭和三十六年厚生省令第一号。以下「規則」という。)第六二条の二(注:薬機法施行規則第228条の20。以下同じ。)の規定が設けられている。このことについては、昭和三十五年四月一〇日薬発第四八三号薬務局長通知「薬事法の一部を改正する法律の施行について」等及び昭和三十九年四月二七日薬発第二九八号薬務局長通知「医薬品等の副作用報告義務の遵守について」により従来より指導してきたところである。また、報告を行う症例等の範囲についても、これらの通知により、法に基づき報告すべき症例等の範囲の明確化を図るとともに、その他の症例等にあっても副作用報告制度の趣旨に鑑み保健衛生上の見地から必要なものについては報告を求め安全対策の万全を図ってきたところである。

今般、副作用報告のより一層の適正化、迅速化を図るため、報告を行う症例の範囲についての判断のための具体的な目安として別添のとおり「副作用の◆重篤度分類基準◆」を作成したので、今後の副作用報告にあたっては、左記に留意してこれを活用し、必要な副作用報告に遺漏のないよう貴管下関係業者に対する指導方よろしくお願いしたい。

記

- 1 本基準は、副作用の重篤度を概ね次のとおり1~3の三つのグレードに分類したものであること。
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、患者の体質や発現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。
- 2 本基準は、副作用の重篤度を判断する際の具体的な簡便な目安となるよう作成されたものであるが、その利用にあたっては、個別の副作用症例の重篤度は副作用症状の種類のみでなく、患者の全身状態、原疾患・合併症の現況、転帰等を勘案して総合的に評価されるものであることに留意すること。
- 3 本基準は、法第六九条に基づき副作用報告すべき症例(以下「六九条報告症例」という。)の範囲の解釈のために作成されたものではないが、本基準のうちグレード3に該当する程度の副作用症例は、六九条報告症例のうち規則第六二条の二第一項第一号にいう「死亡又は障害につながるおそれのある症例」に概ね該当すると考えられるので、六九条報告症例に該当するか否かの判断の目安として活用

されたいこと。

4 六九条報告症例に該当しない副作用症例であっても、保健衛生上の見地から安全対策の万全を図るため、次に該当する程度の副作用症例についてはおおむね次により対応されたいこと。

① グレード 1 に該当すると考えられる副作用症例であって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

平成四年二月二六日薬安第二四号「医薬品副作用等の報告様式の改正等について」の記 3(未知で軽微な副作用の報告について)により定期的に集積報告されたいこと。

② グレード 2 に該当すると考えられる副作用症例であって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

すみやかに報告されたいこと。

③ グレード 3 に該当すると考えられる副作用症例

すみやかに報告されたいこと。

別添

副作用の重篤度分類基準

肝臓

肝障害の重篤度については、原則として、下表に掲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。

| 副作用のグレード | 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) | 1.25xN以上～2.5xN未満 50以上～100未満 | 2.5xN以上～12xN未満 100以上～500未満 | 12xN以上 500以上 |
| ALP | 1.25xN以上～2.5xN未満 | 2.5xN以上～5xN未満 | 5xN以上 |
| γ-GTP | 1.5xN以上 | — | — |
| LDH | 1.5xN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 肝腫痛 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、下表に掲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、尿量減少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。

| 副作用のグレード | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
|----------------|------------|-------------------------|--|
| BUN (mg/dl) | 1xNを超え25未満 | 25以上～40未満 | 40以上 |
| クレアチニン (mg/dl) | 1xN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* | 100ml/24hr以下又は無尿 |
| 血清別ウA値 (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、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

| 副作用のグレード | 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 | 4000未満～3000以上 | 3000未満～2000以上 | 2000未満 |
| 顆粒球 | 2000未満～1500以上 | 1500未満～1000以上 | 1000未満 |
| 血小板 | 100000未満～75000以上 | 75000未満～50000以上 | 50000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 ——— 筋肉出血、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、生殖器出血、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、下表に掲げられた症状等によりグレード分けを行う。

| 副作用のグレード | 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 水疱等） | 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・クリスチン症候群 SLE様症状 ^{注1)} 腫皮症 天疱瘡様病変 |
| | （光線過敏症、固定疹、びらん・潰瘍、色素沈着等） | | |
| 全身症状 発熱 | 発熱 ^{注2)} | | — |
| アレルギー | — | — | ショック アナフィラキシー様症状 ^{注4)} |
| | 血管浮腫（顔面浮腫、眼瞼浮腫等喉頭部以外） ^{注3)} | | 血管浮腫（喉頭浮腫） |
| 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、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う

| 副作用のグレード | | 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 ^{※1} | 労作時の呼吸困難 HJ分類Ⅲ～Ⅳ度 ^{※1} | 安静時の呼吸困難 HJ分類Ⅴ度 ^{※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 ^{※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（呼吸促迫、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 ^{※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 ^{※3} | 片肺の1/3以上 ^{※3} |
| | 間質影 | — | — | びまん性の間質影の出現 |
| | 胸水 | — | 片肺の1/3未満 ^{※3} | 片肺の1/3以上 ^{※3} |
| 喘息発作 | | — | 喘鳴、小発作 ^{※4} | 中発作、大発作 ^{※4} 喘息重積状態 |
| 咯血 | | — | 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・鼻腔内異和感 咳 喀痰増加・喀痰咯出困難 咽喉頭不快感 咽頭部痛 気道刺激症状 胸部圧迫感 | — | ARDS（成人呼吸促迫症候群） 間質性肺炎 PIE症候群 肺線維症 過敏性肺炎 肺水腫 肺塞栓 肺血管炎 舌根沈下 喉頭浮腫 声門浮腫 肺高血圧 ^{※5} |
| | | 胸痛、咽頭狭窄感（咽頭喉頭異常感覚） ^{※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1600m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。

なお、小児の場合は、小児気管支喘息の発作の程度に関する「小児アレルギー研究会重症度判定委員会基準」（次頁参考）を参照するものとする

注5) 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。

(参考)

小児アレルギー研究会重症度判定委員会基準
小児気管支喘息の発作の程度

| | 呼吸の状態 | 生活の状態 | | | |
|-----|---------------------------------|--------------|--------------|----------------------|--------------|
| | | 遊 び | 睡 眠 | 機嫌(会話) | 食 事 |
| 小発作 | 軽い喘鳴はあるが呼吸困難はなく、軽い陥没呼吸を伴うこともある。 | 普 通 | 普 通 | 普 通 普通に話をする | 普 通 |
| 中発作 | 明らかな喘鳴と陥没呼吸を認め、呼吸困難がある。 | やや困難 | 時々目を覚ます | やや不良 話しかければ返事をする | やや不良 |
| 大发作 | 著明な喘鳴、呼吸困難、起坐呼吸を呈し、時にチアノーゼを認める。 | 不能またはそれに近い状態 | 不能またはそれに近い状態 | 不 良 話しかけても返事ができない | 不良またはそれに近い状態 |

1. 発作の程度は主に呼吸の状態で判定し、他の項目は参考事項とする。
2. 呼吸音減弱、意識障害(興奮、意識低下、疼痛に対する反応の減弱等)は危険な徴候である。

医薬品副作用の重篤度分類

消化器系

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

| 副作用のグレード | 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 ^{※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） | ショック又はヘモグロビン低下(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 (※)口唇乾燥感、口内不快感、口内腫れ感、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 ^{※1} (※)口角炎、口唇炎（口唇小水疱）、口内炎（口腔のあれ、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 (※)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 ^{※2} (※)食道炎、食道潰瘍 | |
| 嚥下障害 | — | 嚥下困難 | 嚥下不能 |
| 胃腸の異常 | 自覚的な胃腸の不快感 (※)胸やけ、消化不良、胃もたれ感、胃部不快感、腹部不快感、腹痛、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 ^{※3} | | |
| | 直腸炎（直腸腫脹、直腸硬縮） ^{※1} | | — |
| | 出血性大腸炎、偽膜性大腸炎 ^{※3} | | |
| 潰瘍 | びらん | 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、出血性潰瘍、小腸潰瘍、大腸潰瘍 ^{※2} | 消化管穿孔 |
| 腸管麻痺 | 便秘 ^{※1} | | 麻痺性イレウス |
| 肛門の異常 | 自覚的な肛門の不快感 (※)肛門部痛、肛門部不快感、肛門部違和感、肛門そう痒 | — | — |
| | 客観的な炎症等を伴う肛門の異常 ^{※1} (※)肛門周囲炎（肛門のただれ、肛門のびらん）、痔出血、痔脱出 | | |
| 肝臓障害 | アミラーゼ値異常のみ | グレード3に該当しない肝炎 | 肝壊死、出血性肝炎 |
| その他の症状等 | 吃逆（しゃくり）、口揭（口内乾燥感）、びっしょり（おしり、お尻） 結腸粘膜色素沈着、鼓腸、放屁、硫黄臭、排便回数増加（便秘、排便切迫、しゃり） | — | — |
| | 唾液腺炎、便失禁、 ^{※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。

循環器疾患

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

| 副作用のグレード | | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
|-----------|--|---|---|---|
| 血圧の異常 | 低下 | — | 90未満～80以上 | 80未満 |
| | 上昇 | 血圧上昇（血圧異常上昇、急激な血圧上昇）、高血圧 | — | — |
| 循環障害 | | — | — | ショック チアノーゼ 末梢循環不全 |
| 心拍数（/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（心臓病以外のもの） | — | — | — |
| | 上室性期外収縮 | — | 上室性頻拍 | — |
| | 心室性期外収縮（単発性） | — | 心室性期外収縮（二連発）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 | — | |
| 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（心臓増大） 急性心不全 心拡大（心胸比増大） | |
| 参考 | 心筋収縮力 | 60% ≥ 左室射血分数 > 50% | 50% ≥ 左室射血分数 > 40% | 40% ≥ 左室射血分数 |
| | 心拍出量（心臓） | — | 2.5 l/min/m ² ≥ | 2.2 l/min/m ² ≥ |
| | 肺毛細管圧（肺動脈収縮期）（mmHg） | 20以上～30未満 | 30以上～40未満 | 40以上 |
| | 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度～Ⅳ度 | 安静時の呼吸困難 HJ分類Ⅴ度 |
| 虚血性心疾患様症状 | 胸部不快感 胸内苦悶感 胸部圧迫感 胸痛、狭心痛（狭心様疼痛）、心筋虚血、冠不全 [□] | — | 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 | |

| 副作用のグレード | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
|-------------|--------------------------------------|------------------------|--|
| 心筋・心臓・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 |
| | 心筋障害 [※] | | |
| 血管障害 | 血管痛 | 血管収縮 閉塞性跛行 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) 腸間膜塞栓 |
| | レイノー様症候群 [※] (壊疽を伴わないもの) | | |
| その他の症状 | 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を勘案してグレード分けを行う。

| 副作用のグレード | | 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 (H)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、陶気、多幸症(多幸感) | 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 (H)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 | 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 (H)意欲減退、鈍重、無気力、無気力感、気力低下状態、無欲状態、頭がボーとする、ぼんやり、夢のような状態、集中力低下、うつ状態、抑うつ(状態)、憂うつ、メランコリー | グレード1の状態が他覚的にも認められるもの | グレード2のうち、症状が重く、コントロール困難なもの (H)自殺念慮・企図、抑うつ性昏迷 |
| | 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 | 自覚的な知的能力の低下 (H)物忘れ、記憶力・記銘力の減退 | 他覚的に認められる知的能力の低下 (H)前向健忘、逆向健忘 | グレード2のうち、症状が重く持続するもの (H)痴呆 |
| 意識の障害 | | 自覚的な意識の障害 (H)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 | 他覚的にも認められる意識の障害 (H)短眠、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 | グレード2のうち、症状が重く持続するもの (H)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 (H)ふらつき、めまい、眩暈、ふらふら(感) | 他覚的にも認められる協調運動の障害 (H)運動失調、協調運動障害 | 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 |
| | | — | 他覚的に認められる歩行の障害 (H)すくみ足、歩行障害、歩行困難、失調歩行、歩行異常 | 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 (H)歩行不能 |
| | 筋力・麻痺 | — | 他覚的にも認められる筋力の低下及び障害 (H)筋緊張低下、筋脱力、筋力低下、不全麻痺 | 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 (H)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 (H)関節痛、筋肉痛、背部痛、腰痛、項部痛、頸部痛 | 症状が重く持続するもの | — |

| 副作用のグレード | | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
|---|--------------|---------------------------------|--|---------------------------------------|
| 運動障害 (続き) | 維体外路症状 | 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 |
| | | (※)一過性の振戦(四肢振戦、手指振戦)、手のふるえ、ふるえ、 | (※)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 |
| | | (※)多動、動作緩慢、肩凝り、前傾前屈姿勢、下肢のつっぱり感、 | (※)顔面・口周囲緊張、筋緊張亢進、固縮、筋強剛、筋弛直、筋硬直、筋痙直、頸部〔四肢〕強直、体のこわばり | |
| | 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 |
| | | (※)舌(口)のもつれ、舌の運動障害 | (※)構音障害、構語障害、 | (※)失語症 |
| | 眼球運動障害 | — | 一過性の眼球運動障害 (※)眼球偏位、眼球回転発作、眼球側方発作、眼球挙上、眼歪、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 | 反射の病的亢進 反射の消失 | 病的反射の出現 |
| | | (※)腱反射減弱 反射運動能力低下 | | (※)バビンスキー反射 |
| | 痙攣 | 自覚的なもの | 局所の痙攣 | 全身的な痙攣 |
| (※)身ぶるい | | (※)頸縮、筋れん縮、頸部・顔面の痙攣、上肢の伸展、筋痙攣、 | (※)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 | 客観的に認められる一過性の聴覚障害 | 非可逆性の聴覚障害 |
| | | (※)耳鳴、耳閉塞感、 | (※)聴力減退、聴力低下 | (※)非可逆性難聴、聾(完全に聞こえない状態) |
| | 視覚障害 | 自覚的な視覚異常 | 客観的に認められる一過性の視覚障害 | 非可逆性の視覚障害 |
| | | (※)羞明、視力減退感、閃光感、霧視、視調節障害、 | (※)一過性視力低下 一過性色覚異常 | (※)視神経炎、失明、視野障害、 |
| | 嗅覚障害 | 一過性の嗅覚障害 | * | 非可逆性の嗅覚障害 |
| | (※)嗅覚異常、異臭感 | | (※)嗅覚脱失 | |
| 味覚障害 | 一過性の味覚障害 | * | 非可逆性の味覚障害 | |
| (※)舌異常感、味覚異常、味覚減退 | | (※)味覚脱失 | | |
| 知覚(感覚)障害 | 一過性の知覚(感覚)障害 | □ | 非可逆性の知覚(感覚)障害 | |
| (※)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)異常、知覚(感覚)減退 | | (※)知覚(感覚)脱失 | | |

| 副作用のグレード | グレード1 | グレード2 | グレード3 |
|----------------|--|----------------------------------|---|
| 末梢神経 (神経障害) | 一過性の神経痛 | 持続する神経痛 | 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 (H)ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、末梢神経炎、ミオパシー |
| 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、下表に掲げられた臨床検査値、症状等によりグレード分けを行う。

| 副作用のグレード | | 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 |
| | 症状 | — | — | 糖尿病性昏睡 |
| | 血糖値 低下 | 69~60 | 59~51 | 50以下 |
| | 症状 | — | 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 ^{a)} | 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。