

事務連絡
平成29年7月10日

各

| |
|--------|
| 都道府県 |
| 保健所設置市 |
| 特別区 |

 衛生主管部（局）薬務主管課御中

厚生労働省医薬・生活衛生局総務課
厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課

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）

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。

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、研究報告書がとりまとめられましたので、本研究の成果である「医薬関係者の副作用報告ガイドンス骨子」について情報提供いたします。

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、貴管内の医療機関及び薬局において御活用いただけますようお願いいたします。

「医薬関係者の副作用報告ガイドンス骨子」は別紙のとおりです。医療機関内での職種間の連携等の必要性を踏まえ、医薬関係者による副作用報告を行う際の留意事項について、取りまとめられています。

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。

医薬関係者の副作用報告ガイドンス骨子

本ガイドンス骨子は、「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。

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、昭和五五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」等及び昭和五九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で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。

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 肝腫瘍 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、頭重感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 ^a | 100ml/24hr以下又は無尿 |
| 血清クレアチニン値 (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 ——— 歯肉出血、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） ウェバー・クリスチン 症候群 SLE様症状 ^{注1)} 強皮症 天疱そう様病変 |
| | (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)注3)} | | — |
| アレルギー | — | — | ショック アナフィラキシー様症状 ^{注1)} |
| | 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 H J分類Ⅱ度 ^{注1} | 労作時の呼吸困難 H J分類Ⅲ～Ⅳ度 ^{注1} | 安静時の呼吸困難 H J分類Ⅴ度 ^{注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 ^{注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 ^{注2} |
| 動脈血酸素分圧 P a O 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 P a C O 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 ^{注3} | 片肺の1/3以上 ^{注3} |
| | 間質影 | — | — | びまん性の間質影の出現 |
| | 胸水 | — | 片肺の1/3未満 ^{注3} | 片肺の1/3以上 ^{注3} |
| 喘息発作 | | — | 喘鳴、 小発作 ^{注4} | 中発作、大発作 ^{注4} 喘息重積状態 |
| 咯血 | | — | 血痰 | 咯血 |
| 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 P I E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 喉頭痙攣 声門浮腫 肺高血圧 ^{注6} |
| | | 胸痛、咽頭狭窄感（咽頭喉頭異常感覚） ^{注5} | | |

注1）呼吸困難度のH J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 |
| 大発作 | 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

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、腹鳴、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(直腸粘膜腫、直腸粘膜腫) ^{#1} | — | — |
| | — | 出血性大腸炎、偽膜性大腸炎 ^{#2} | |
| 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 | | |
| 脾臓障害 | アミラーゼ値異常のみ | グレード3に該当しない脾炎 | 脾壊死、出血性脾炎 |
| その他の症状等 | 吃逆(しゃっくり)、口渇(口内乾燥感)、吐酸(ぶくび、お気)、結腸粘膜色素沈着、鼓腸、放屁、硫黄臭、排便回数増加(便意、排便切迫、しり) | — | — |
| | 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。

行 動 要 領

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 | 立ちくらみ、起立性めまい、起立性低血圧 | — | 脈拍触知不能 |
| 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(心臓喘息) 急性心不全 心拡大(心胸比増大) | |
| 参考 | 心筋収縮力 | 60% ≥ 左室駆出率 > 50% | 50% ≥ 左室駆出率 > 40% | 40% ≥ 左室駆出率 |
| | 心拍出量(心臓) | — | 2.5 l/min/m ² ≥ | 2.2 l/min/m ² ≥ |
| | 肺毛細管圧(肺動脈収縮期圧) (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・心膜・心内膜障害 | — | 心膜炎 心膜浸出液貯留 心内膜炎 | 心筋炎 心筋線維症 |
| | 心筋障害 [※] | | |
| 血管障害 | 血管痛 | 血管攣縮 間欠性跛行 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 (N)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、気分高揚陽気、多幸症(多幸福感) | 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 (N)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 (N)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 (N)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 (N)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 (N)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 (N)痴呆 |
| 意識の障害 | 自覚的な意識の障害 (N)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 (N)傾眠、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 (N)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 (N)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 (N)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 (N)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 (N)歩行不能 |
| | 筋力・麻痺 | — | 他覚的に認められる筋力の低下及び障害 (N)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 (N)顔面麻痺、四肢麻痺、片麻痺、単麻痺 |
| | | 耐えられる程度の又は治療を要しない程度のもの (N)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) | 錐体外路症状 不随意運動 | 一過性の軽度の不随意運動 (H)一過性の振戦(四肢振戦、手指振戦)、手のふるえ、ふるえ、 | 不随意運動が持続し、神経症状として把握が可能なもの (H)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) | 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 | |
| | 筋緊張 | 自覚的な筋緊張異常 (H)痙攣、動作緩慢、肩凝り、前傾前屈姿勢、下肢のつっぱり感、 | 筋緊張の程度が強く、神経症状として把握が可能なもの (H)顔面・口周囲緊張、筋緊張亢進、固縮、筋強剛、筋強直、筋硬直、筋痙直、頸部〔四肢〕強直、体のこわばり | 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 | |
| | 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 |
| | | (H)舌(口)のもつれ、舌の運動障害 | | (H)構音障害、構語障害、 | (H)失語症 |
| | 眼球運動障害 | | 一過性の眼球運動障害 (H)眼球偏位、眼球回転発作、眼球側方発作、眼球挙上、眼振、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 (H)腱反射減弱 反射運動能力低下 | 反射の病的亢進 反射の消失 | | 病的反射の出現 (H)バビンスキー反射 |
| 痙攣 | 自覚的なもの (H)身ぶるい | 局所の痙攣 (H)拳縮、筋れん縮、頸部・顔面の拳縮、上肢の伸展、筋痙攣、 | 全身的な痙攣 (H)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 | |
| | | (H)耳鳴、耳閉塞感、 | (H)聴力減退、聴力低下 | (H)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 | |
| | | (H)羞明、視力減退感、閃光感、霧視、視調節障害、 | (H)一過性視力低下 一過性色覚異常 | (H)視神経炎、失明、視野障害、 | |
| | 嗅覚障害 | 一過性の嗅覚障害 (H)嗅覚異常、異臭感 | | 非可逆性の嗅覚障害 (H)嗅覚脱失 | |
| 味覚障害 | 一過性の味覚障害 (H)舌異常感、味覚異常、味覚減退 | | 非可逆性の味覚障害 (H)味覚脱失 | | |
| 知覚(感覚)障害 | 一過性の知覚(感覚)障害 (H)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)変容、知覚(感覚)減退 | | 非可逆性の知覚(感覚)障害 (H)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 (M)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 | 6.9~6.0 | 5.9~5.1 | 5.0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。