



プレアボイド重篤化回避報告と添付文書に記載がない副作用，副作用等報告の関連について

医薬情報委員会

担当委員 田坂 祐一（就実大学薬学部）

日常業務において薬剤師が遭遇し対応する副作用には、添付文書に記載がない、または添付文書の記載からは予測できないものも含まれる。このような添付文書に記載がない副作用の重篤化回避に対する薬剤師の貢献は、薬剤師の職能を示す重要なエビデンスになると考えられるが、薬剤師が対応している副作用の添付文書への記載に関する既存の知見は、薬剤師の貢献を評価できるほど蓄積されていない。そこで今回、医薬情報委員会における日本病院薬剤師会へ集積したプレアボイド報告の利活用方法検討の一環として、プレアボイド報告様式1（以下、重篤化回避報告）に記載された副作用の添付文書への記載状況、医薬品・医療機器等安全性情報報告（以下、副作用等報告）との関連について調査した。

方法

対象は2018～2021年度の重篤化回避報告9,416件のうち、様式2・様式3に相当する報告、被疑薬が医療用医薬品でない報告、被疑薬の特定が困難な報告962件を除く8,454件とした。医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会では、報告された重篤化回避報告について、薬剤師の関与（貢献度）および副作用との関連の確度を1+、2+、3+で評価している。本調査では、上記8,454件のうち、薬剤師の関与（貢献度）および副作用との関連の確度がともに3+であり、かつ被疑薬が1剤である報告2,464件を対象に、各薬剤の先発医薬品の添付文書を参照し、重篤化が回避された副作用の添付文書への記載状況について調査した。なお、副作用名は文字列の完全一致ではなく、ある程度の幅をもって添付文書への記載の有無を判定し（例：重篤化回避報告へ記載の副作用名が「悪心」、添付文書での記載が「吐き気」の場合、添付文書への記載ありと判定）、1つの報告に複数の副作用名が記載されている場合はそのすべてを確認した。また、副作用等報告の有無は、様式1の「厚労省安全性情報報告」への入力結果を確認した。

結果・考察

重篤化回避報告に記載された副作用の添付文書の「副作用」（以下、副作用欄）への記載状況を調査したところ、重大な副作用のみの報告が950件、重大な副作用とその他の副作用の報告が65件、重大な副作用と副作用欄に記載がない副作用の報告が10件であった。同様に、その他の副作用のみの報告が1,255件、その他の副作用と

表1 重篤化が回避された副作用の添付文書への記載状況

重大な副作用に記載あり	その他の副作用に記載あり	副作用欄に記載なし	報告件数	割合 (%)	添付文書に記載なし (報告件数)
☑	—	—	950	38.6	—
☑	☑	—	65	3.6	—
☑	—	☑	10	0.4	3
—	☑	—	1,255	50.9	—
—	☑	☑	23	0.9	10
—	—	☑	161	6.5	42
合計			2,464	100.0	55

☑：添付文書への記載あり

副作用欄に記載がない副作用の報告が23件、副作用欄に記載がない副作用の報告が161件であり、重篤化回避報告2,464件のうち194件（7.9%）が副作用欄に記載がない副作用に対応した報告であった。一方、これら副作用欄に記載がない副作用には、添付文書の「禁忌」や「重要な基本的注意」、「過量投与」、「使用上の注意」などに記載があるものも含まれる。そこで、副作用欄に記載がない副作用の添付文書の副作用欄以外への記載状況を調査したところ、194件のうち55件が添付文書に記載がない副作用であった（表1）。また、本解析対象には、重篤化が回避された副作用が添付文書に記載されていない場合であっても、医薬品リスク管理計画（risk management plan：以下、RMP）の重要な潜在的リスクに記載されている報告も含まれていた。これらの結果は、副作用が添付文書に記載されていない場合であっても、病院薬剤師がその重篤化回避に貢献していること、医薬品と有害事象の因果関係推定にRMPを活用できる可能性の一端を示していると考えられる。

上記の結果より、重篤化回避報告には、添付文書等から予測できない未知の副作用を含め、副作用等報告の基

準に合致する報告も含まれると考えられた。そこで、重篤化回避報告と副作用等報告の関連について調査したところ、2018～2021年度における副作用等報告頻度は「報告済み」と「報告予定」を合わせると平均4.9%であった(表2)。また、重篤化回避報告を薬剤師の関与(貢献度)と副作用との関連の確度がそれぞれ1+または2+の報告と3+の報告に分けて副作用等報告頻度を比較したところ、薬剤師の関与(貢献度)と副作用との関連の確度のいずれ

においても、1+または2+の報告に比べ、3+の報告では「報告済みまたは報告予定」である割合が有意に高かった(表3)。これらの結果は、病院薬剤師が重篤化回避により経験した副作用を副作用等報告することにより、ファーマコビジランスに貢献していることを示しているものである。一方、本調査では、実際に各症例が副作用等報告の基準に合致しているかは検討できていない。そのため、本結果のみから重篤化回避報告における副作用等報告頻度の是非を判断することはできず、今後、重篤化回避した副作用について重症度のスケール(以下、Grade)などを含めたより詳細な解析が望まれる。また、本調査ではプレアボイド報告時点での副作用等報告状況を対象としており、プレアボイド報告時点では報告なしの事例のうち、プレアボイド報告後に副作用等報告に至った事例の存在にも留意が必要である。

まとめ

令和3年12月6日に薬生安発1206第1号が発出され、従来の報告基準に加え、副作用等報告の対象として下記の事項も参考とするよう周知された¹⁾。

- ・医薬品の使用による副作用と疑われる症例の発生のうち、有害事象共通用語規準日本語訳JCOG版(CTCAE-JCOG)のGrade 3以上の症例

表2 重篤化が回避された副作用の副作用等報告状況

	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度	合計
報告済み	36 (1.9)	36 (1.9)	37 (1.6)	33 (1.4)	142 (1.7)
報告済み+報告予定	113 (6.0)	86 (4.6)	121 (5.1)	96 (4.1)	416 (4.9)
合計*	1,869	1,880	2,387	2,318	8,454

数値は件数で表記、括弧内は割合を示す

*: 報告済み, 報告予定, 報告なし, 未回答の合計件数

表3 重篤化回避報告と副作用等報告の関係

	薬剤師の関与(貢献度)			副作用との関連の確度		
	1+/2+	3+		1+/2+	3+	
報告済み	56 (1.5)	86 (1.8)	NS	45 (1.5)	97 (1.8)	NS
報告済み+報告予定	163 (4.4)	253 (5.3)	p<0.05	124 (4.1)	292 (5.4)	p<0.01
合計*	3,710	4,744		3,052	5,402	

数値は件数で表記、括弧内は割合を示す、統計処理はカイ二乗検定を使用、NS: not significant

*: 報告済み, 報告予定, 報告なし, 未回答の合計件数

- ・RMPの重要な潜在的リスクに記載のある事象
- ・特定の背景を有する患者(妊婦, 授乳婦, 小児, 腎機能低下者, 肝機能低下者等)で発生した事象

上記通知より、重篤化回避報告にはファーマコビジランスの観点からも重要な情報が多く含まれていると考えられる。プレアボイド報告は薬剤師自らの実践報告であり、本調査では添付文書に記載がない副作用の重篤化回避に対する病院薬剤師の貢献という観点から利活用方法の検討を実施した。一方、副作用等報告は、薬剤師自らの経験を目の前にはいない患者の安全な薬物療法の確保にも繋げることができる方法であると捉えることもできる。すなわち、プレアボイド報告と副作用等報告はともに薬物療法における薬剤師職能発揮の重要なエビデンスであり、今後も継続した取り組みと利活用方法の検討が必要であると考えられた。

引き続き積極的なプレアボイド報告および副作用等報告をお願い致します。

引用文献

- 1) 厚生労働省: 医薬関係者からの医薬品の副作用及び感染症報告について, 薬生安発1206第1号(令和3年12月6日).