

副作用報告の処理・対応

<現在検討中の手順>

添付文書改訂業務の標準処理手順<その1>



(副作用等報告)

各チーム(5チーム)

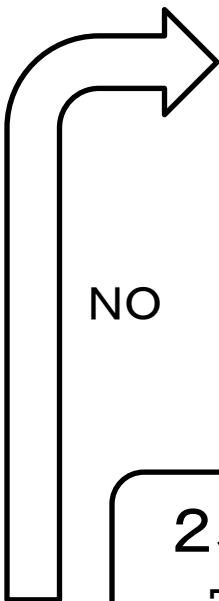


1次スクリーニング

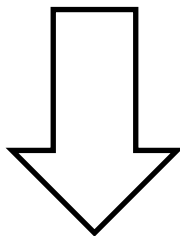
データマイニングの活用

↓ (注目する副作用の抽出)

2次スクリーニング(チーム会議)
安全対策措置が必要と考えられるか否か



NO



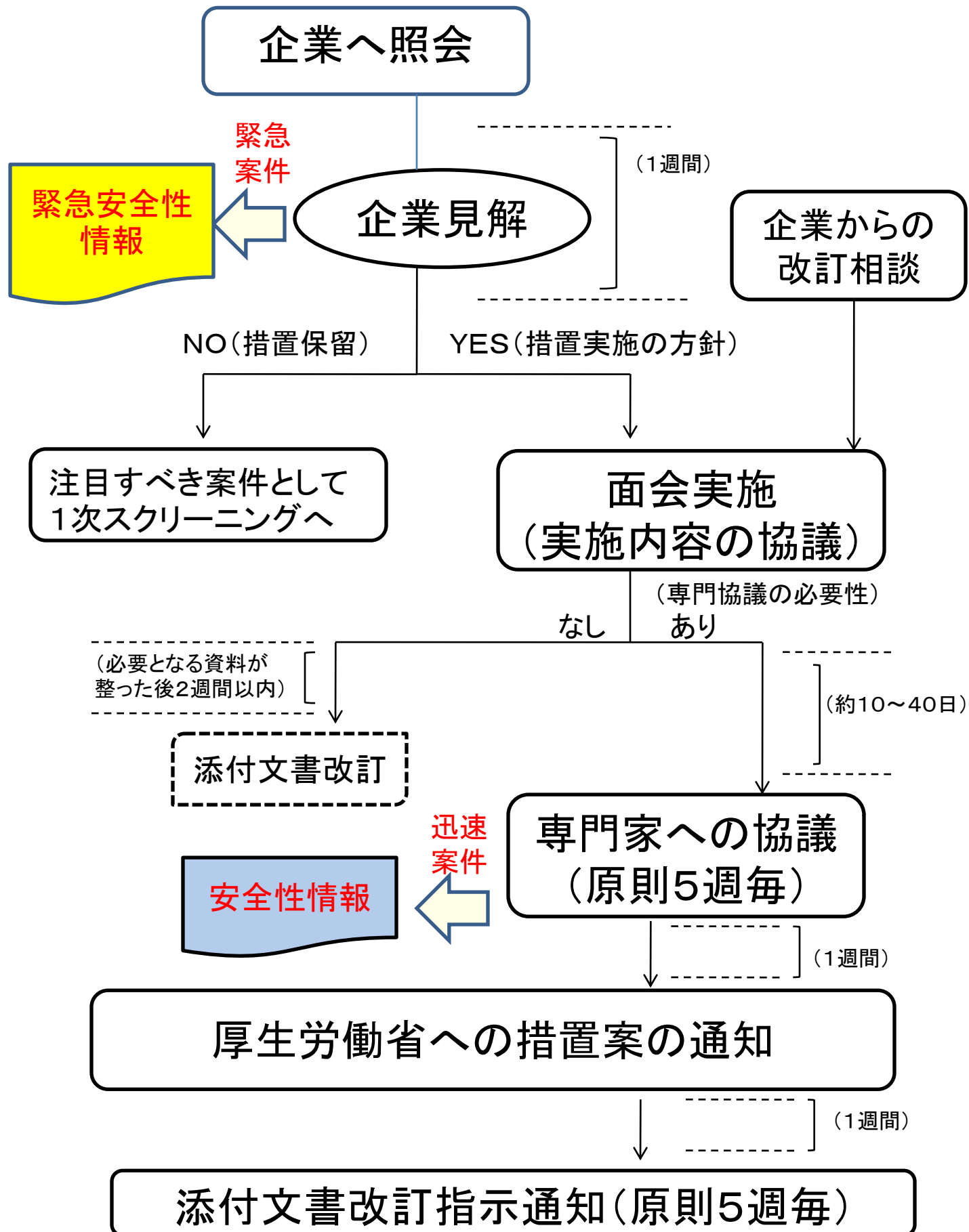
YES

企業へ照会

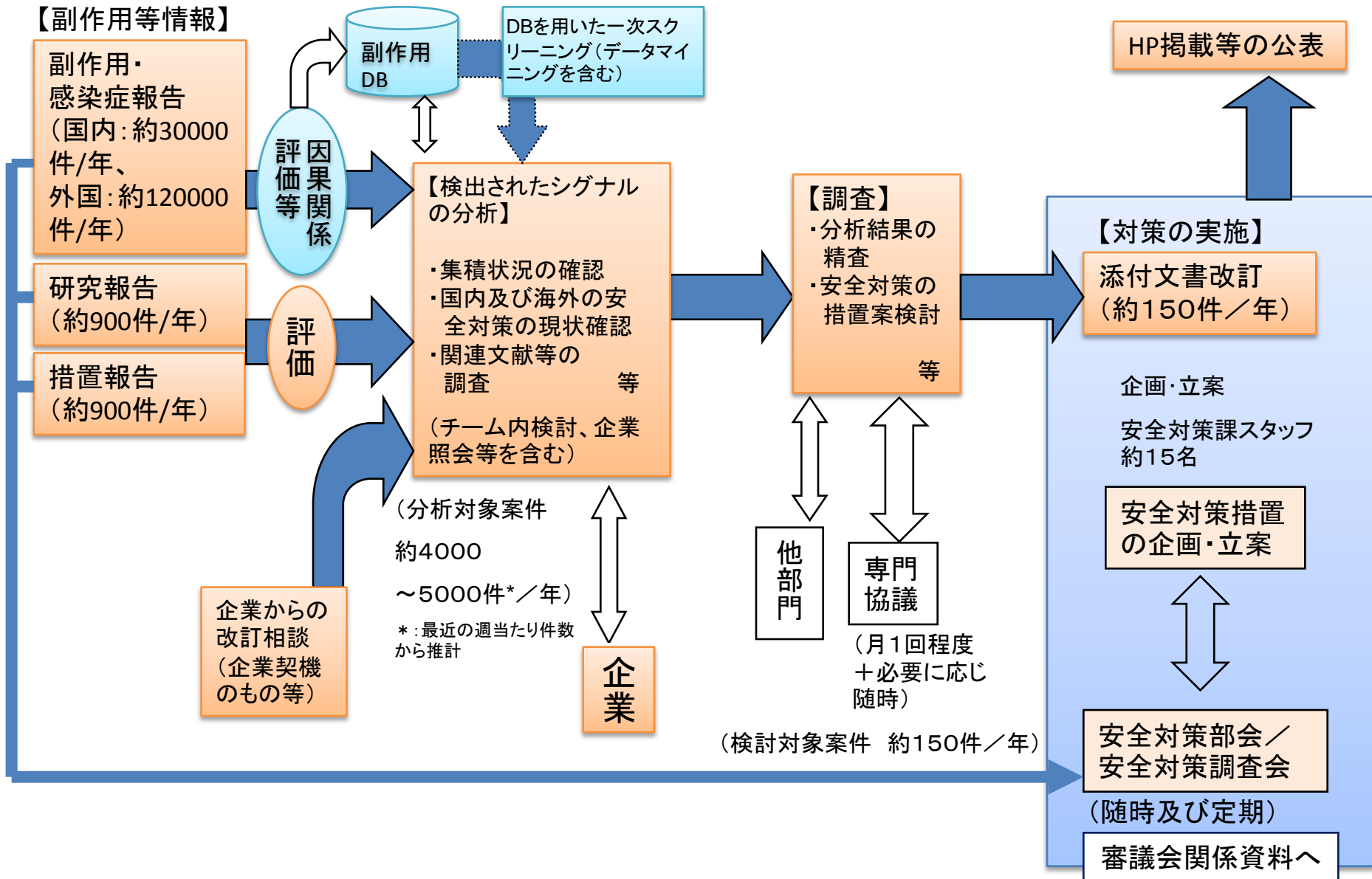
本省と情報共有

週単位の作業

添付文書改訂業務の標準処理手順<その2>



医薬品安全対策業務の流れ



企業からの副作用・感染症症例報告の例

(様式第2(一))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数	第2報	関連報告番号		重篤	医学的確認	死亡日		機構処理欄		
最新情報入手日		第一報入手日		◎ 死に至るもの 生命を脅かすもの 入院又は入院期間の延長が 必要なもの 永続的又は顕著な障害・ 機能不全に陥るもの 先天異常を来すもの その他の医学的に重要な状態		報告された死因 (死亡の場合)		新医薬品等の区分 該当なし		
副作用	30日	身長 cm	過去の副作用歴			原疾患・合併症・ 既往歴				
発現国 (情報源)	日本 (日本)					高血圧 高脂血症 アレルギー性皮膚 炎 うつ病 非喫煙者				
患者略名		体重 Kg								
性別										
年齢		曝露時の妊娠期間		医薬品情報						
販売名	一般名		被疑薬	経路	剤型	投与量 投与量/回 回数	投与期間 開始日 終了日	医薬品使用理由		
			S	経口	TAB			高脂血症		
			S	経口	TAB			高血圧		
			S	経口	TAB			高血圧		
			0	経口	TAB			抑うつ気分		
			0	経口	TAB			抑うつ気分		
			0	経口	TAB			筋骨格硬直		
			0	経口	POR			抑うつ気分		
			0	経口	TAB			過敏症		
			0	経口	TAB			過敏症		
			0	経口	TAB					
			0	経口	TAB					
副作用/有害事象										
重要性	副作用/有害事象名 (MedDRA-PT)		副作用/有害事象名 (MedDRA-LLT)		持続期間	発現日	転帰日	投与開始からの 時間間隔	最終投与からの 時間間隔	転帰
重・重	横紋筋融解 (横紋筋融解症)		横紋筋融解		7日			82日		回
重・重	高血糖 (高血糖)		高血糖					82日		軽
副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過										
に測定した随時血糖値より耐糖能異常が示唆される (糖尿病に特徴的な臨床症状は認めず)。食後血糖値 134~183mg/DL。										
MedDRA							Version (11.0)			

(様式第2(一))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数	第2報	関連報告番号	重篤	医学的確認	死亡日	機構処理欄
副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過						
<p>高脂血症に対し [] 投与開始。 [] 食後血糖値 292mg/DL。 [] 須 ふくらはぎの筋肉痛を認める (運動によって生じたものではない)。 [] 高血糖による意識低下を認め、Aクリニック受診。脳梗塞疑いにて、当院 (B病院) 紹介。脳MRI 異常なし。血糖 1439mg/DL、CK 518 IU/L、Cr 1.44mg/DL、BUN 48.0mg/DL。血ガスpH 7.332、CO2 49.7mmHg、O2 63.1%、JCS 10点。高血糖のため入院。[] 中止。 (入院中に体重の変化等は計測せず。) 13:00 [] 500ML点滴。血糖値 510mg/DL。 14:00 [] 12単位静注。血糖値 517mg/DL。 15:00 [] 12単位静注。血糖値 499mg/DL。[] 500ML中に [] 16単位。 16:00 [] 10単位静注。血糖値 517mg/DL。[] 中にさらに [] 14単位追加。 17:00 血糖値 474mg/DL。 17:30 [] 18単位静注。 18:00 血糖値 443mg/DL。 18:30 [] にさらに [] 10単位追加。[] 12単位静注。 19:30 [] にさらに [] 16単位追加。[] 10単位静注。 21:30 血糖値 269mg/DL。 [] 0:00 [] 500ML ([] 40単位を含む) を点滴。血糖値 300mg/DL。 1:00 血糖値 164mg/DL。 3:00 血糖値 125mg/DL。 夜間尿量減少し、乏尿となる。CK 11067IU/L、Cr 3.50mg/DL、BUN 75.0mg/DL、HbA1c 11.8%。急性腎不全となる。[] による治療にて尿量増加。 12:00 [] 6単位静注。 17:00 [] 6単位静注。 19:00 [] 8単位静注。 21:00 [] 6単位静注。 23:00 [] 6単位静注。 [] 3:00 [] 6単位静注。 その後、生理食塩水 ([] 30単位を含む) を点滴し、随時 [] 4単位の静注を実施した (計 4回)。 [] CK 1538IU/L、CK-MB 1%、CK-MM 99%、Cr 1.29mg/DL、BUN 43.0mg/DL、血中ミオグロビン 263ng/mL、尿中ミオグロビン 121ng/mL。 [] 高血糖に対し、[] 0.2mg、[] 1mg投与開始。CK 148mg/DL、横紋筋融解症 回復。 [] [] 2mgに増量。 [] [] 1錠を追加。</p>						
					MedDRA	Version (11.0)

(様式第2 (一))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数	第2報	関連報告番号	重篤	医学的確認	死亡日	機構処理欄
副作用・感染症の発現状況、症状及び処置等の経過						
<p>食後血糖値 254mg/DL、CK 68IU/L、Cr 0.63mg/DL、BUN 730mg/DL。 2錠に増量。 0.3mgに増量。 1mgに減量。 中止、1錠に減量。退院。 外来時、血糖値 119mg/DL。中止。0.3mgのみ服用。体重70.6kg。運動療法および薬剤の服用により血糖をコントロールしている。</p>						
					MedDRA	Version (11.0)

(様式第2(二))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国)

識別番号・報告回数		第2報	一般的名称		該当なし
担当医等の意見			報告企業等の意見		
<p>【治療医 (B病院)】</p> <p>高血糖は[]により生じたとは考えていない。しかし副腎のCT所見でも異常を認めておらず、内分泌系の異常(クッシング症候群・褐色細胞腫等)も考えにくい。[]の血糖値の上昇傾向からこの時点で何かがあったとも考えられるが、原因は不明である。血液ガス分析から高浸透圧性高血糖症候群と考える。耐糖能異常に何らかのきっかけが加わり、糖毒性が発現した可能性は考えられる。[]のHbA1c値から、以前から血糖コントロールが良くなかった事が推定される。</p> <p>[]による横紋筋融解症の報告がある事、本剤服用開始数ヶ月後に発現している事より横紋筋融解症は[]によって引き起こされたと考えている。[]及び[]については服用期間より因果関係を否定できない。抗うつ剤は長期に服用されている事から因果関係はないと考える。ただし、高血糖により横紋筋融解症が発症した可能性も考えられる。急性腎不全は横紋筋融解症の結果生じたものであると考えられるが、高血糖により引き起こされたものである可能性も否定できない。</p> <p>横紋筋融解症: 程度 重篤、因果関係 可能性大 高血糖: 程度 重篤、因果関係 不明</p>			<p>高血糖は、本剤服用後に発現し中止後軽快していることから本剤との因果関係を否定はできないと考えるが、処方医から直接情報を得ることができなかったこともあり、高血糖発現直前(入院直前)に血糖値を急激に上昇させるイベントがあったかどうか等が不明であり評価困難な症例である。本患者は本剤投与前から耐糖能異常があり、患者素因の影響や、血糖上昇の副作用が知られている併用薬による高血糖の可能性も考えられる。なお、本症例の高血糖は、アシドシスはなかったが尿ケトン体2+、意識障害を伴っていること、ヘマトクリット値が50.1%から57.4%になり脱水があったものと推測できることより、担当医の意見にもあるように糖尿病の急性合併症である非ケトン性高浸透圧状態を来していたものと考えられる。</p> <p>また、横紋筋融解症についてはインスリン欠乏あるいはインスリン抵抗性による筋肉での糖利用不全により発症したものと考えられ 1) 2)、急性腎不全については横紋筋融解症により筋肉から逸脱したミオグロビンにより発症したものとする。</p> <p>横紋筋融解症: 既知・重篤/30日報告対象 高血糖: 既知・重篤/30日報告対象</p>		
今後の対応					
横紋筋融解症および高血糖は既知事象である。今後も重篤な事象の発現状況に留意する。					
送信者による診断名/症候群及び/又は副作用/有害事象の再分類			第一次情報源により報告された副作用/有害事象		
			横紋筋融解症、 高血糖		
累積報告件数・使用上の注意記載状況等					
<p>【参考事項】</p> <p>本症例は自発報告により収集された。</p> <p>【使用上の注意の記載状況】</p> <p>[]: 横紋筋融解症、高血糖、グルコース上昇 []: 高血糖 []: 血糖値上昇</p> <p>他剤 記載なし</p> <p>【参考文献】</p> <p>1) Eugene Braunwald et al: Harrison's Principles of Internal Medicine-15th ed.: 2001:2127 2) 高久史磨 他 監修、新臨床内科学〈第8版〉、2002、1010</p>					
引用文献			資料一覧		
			MedDRA		
			Version (11.0)		

(様式第2 (三))

医薬品 副作用・感染症 症例票 (国内・外国) 検査及び処置の結果

識別番号・報告回数		第2報		一般的名称								該当なし	
検査	単位	正常範囲 低値	正常範囲 高値										
白血球数	/mm ³	4000	8000	7720	6240	6900	6600	6640	9960	8640	8640		6570
赤血球数	×10 ⁴	410	570	479	454	677	464	463	472	470	475		490
ヘモグロビン	g/DL	12.0	14.0	15.1	13.8	14.5	14.2	14.0	14.7	14.3	14.0		14.4
ヘマトクリット	%	39.0	50.0	43.0	39.8	41.7	41.7	40.2	41.4	43.6	41.7		42.0
平均赤血球容積	fL	84.0	93.0	90.0	88.0	87.0	90.0	87.0	88.0	89.0	87.0		86.0
平均赤血球血色素	pg	30.0	38.0	31.5	30.4	30.4	30.6	30.2	31.1	30.4	29.5		29.4
平均赤血球血色素濃度	%	32.0	35.0	35.1	34.7	34.8	34.1	34.8	35.5	34.4	34.0		34.3
血小板数	×10 ⁴	12.0	40.0	27.7	26.1	30.3	28.1	26.4	31.7	32.2	33.6		27.6
好塩基球	%	0.0	3.0	0.9	1.0	0.9	1.6		0.2	1.3	1.2		0.9
好酸球	%	0.0	6.0	2.8	2.2	3.3	3.0		2.8	3.7	2.3		2.1
好中球	%	45.0	74.0	55.9	59.4	62.1	55.3		72.4	63.5	69.6		65.2
リンパ球	%	20.0	45.0	35.5	30.0	29.9	33.4		20.7	26.6	24.4		27.7
単球	%	2.0	8.0	4.9	7.4	3.8	6.2		3.9	4.9	2.5		4.1
血清総蛋白	g/DL	6.5	8.0	7.6	7.2	7.2	7.1		7.6	7.0	7.4		7.2
アルブミン	g/DL	3.7	6.2	4.4	4.2	4.3	4.3		4.3	4.0	4.2		4.4
総ビリルビン	mg/DL	0.2	1.2	1.0	0.8	0.7	0.8		0.7	0.7	0.4		0.9
直接型ビリルビン	mg/DL	0.1	0.6	0.2	0.2	0.2	0.1		0.2	0.1	0.1		0.2
A S T	IU/L		38	17	18	23	20	16	25	17	25		30
A L T	IU/L		56	13	18	25	18	14	31	16	28		42
A I - P	IU/L	105	330	193	268	306	282	261	419	334	378		365
L D H	IU/L	210	400	321	359	350	368		465	323	357		215
γ-G T P	IU/L	4	65	19	53	81	36	38	140	39	140		132
クレアチンホスホキナーゼ	IU/L	50	228	98	122	126	120		108	95	105	80	140
総コレステロール	mg/DL	130	220	219	198	250	256	213	272	266	268	186	208
T G	mg/DL	30	149	174	140	212	345	139	320	241	278		271
尿酸	mg/DL	2.0	7.0	3.8	4.8	4.1	4.8		5.5	4.9	4.8		5.1
B U N (尿素窒素)	mg/DL	8.0	20.0	10.6	20.2	13.9	16.8		15.7	15.5	16.3		18.6
クレアチニン	mg/DL	0.61	1.04	0.90	0.60	0.80	0.80		0.9	0.8	0.9		0.56
血中ナトリウム	mEq/L	137	147	140	141	142	142		142	140	141		139
血中カリウム	mEq/L	3.5	5.0	4.0	3.8	4.0	4.0		3.8	3.7	4.0		3.7
											MedDRA	Version (11.0)	

※検査及び処置の結果について以下省略

安全部職員のある1日の業務

職員A (調査役)

午前	9:00	メール確認
	10:00	回覧、決済書類の確認
	11:00	企業面会
	12:00	
午後	13:00	昼食(打ち合わせの場合はランチオン)
	14:00	企業面会
	15:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ
	16:00	チーム全体会議
	17:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ
	18:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ
	19:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ
	20:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ
	21:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ
	22:00	帰宅

安全部職員のある1日の業務

職員B (就職2年目)

午前	9:00 メールチェック 前日までの情報のチーム内共有 10:00 研究報告の処理 海外措置報告の処理 11:00 スクリーニング通過案件の処理 12:00
午後	昼食(勉強会、打ち合わせの場合はランチオン) 13:00 企業面会の事前準備 14:00 企業面会 15:00 企業面会後の処理(資料確認、記録の作成) チーム会議の準備 16:00 チーム会議 17:00 18:00 チーム会議の指摘事項についての追加調査 19:00 添付文書改訂に関する調査の打ち合わせ(チーム内) 20:00 添付文書改訂に関する調査 21:00 副作用症例の評価(一次評価の確認) 22:00 回覧物の処理 23:00 帰宅

安全部職員のある1日の業務

職員C(就職1年目)

午前	9:00	メールチェック 前日に報告された副作用症例の評価(日刊評価)
	10:00	チーム会
	11:00	企業面会の事前打ち合わせ
	12:00	
		昼食(勉強会の場合はランチョン)
午後	13:00	日刊評価の続き 研究報告の処理
	14:00	チーム会指摘事項についての追加調査 日刊評価に関する企業問い合わせ
	15:00	企業面会
	16:00	企業面会後の処理(資料確認、記録の作成)
	17:00	企業面会に関する事前準備
	18:00	専門協議に諮る担当案件の資料作り(コピーなど) 専門協議に向けての準備業務(会議室予約、出席者確認など)
	19:00	死亡症例FAX報告についての処理(企業問い合わせ、関係者への周知) 回覧物の処理
	20:00	添付文書改訂に関する調査
	21:00	添付文書改訂に関するチーム内打合せ 添付文書改訂に関するチーム内打合せの指摘事項追加調査
	22:00	
		翌日の業務確認
	23:00	帰宅