

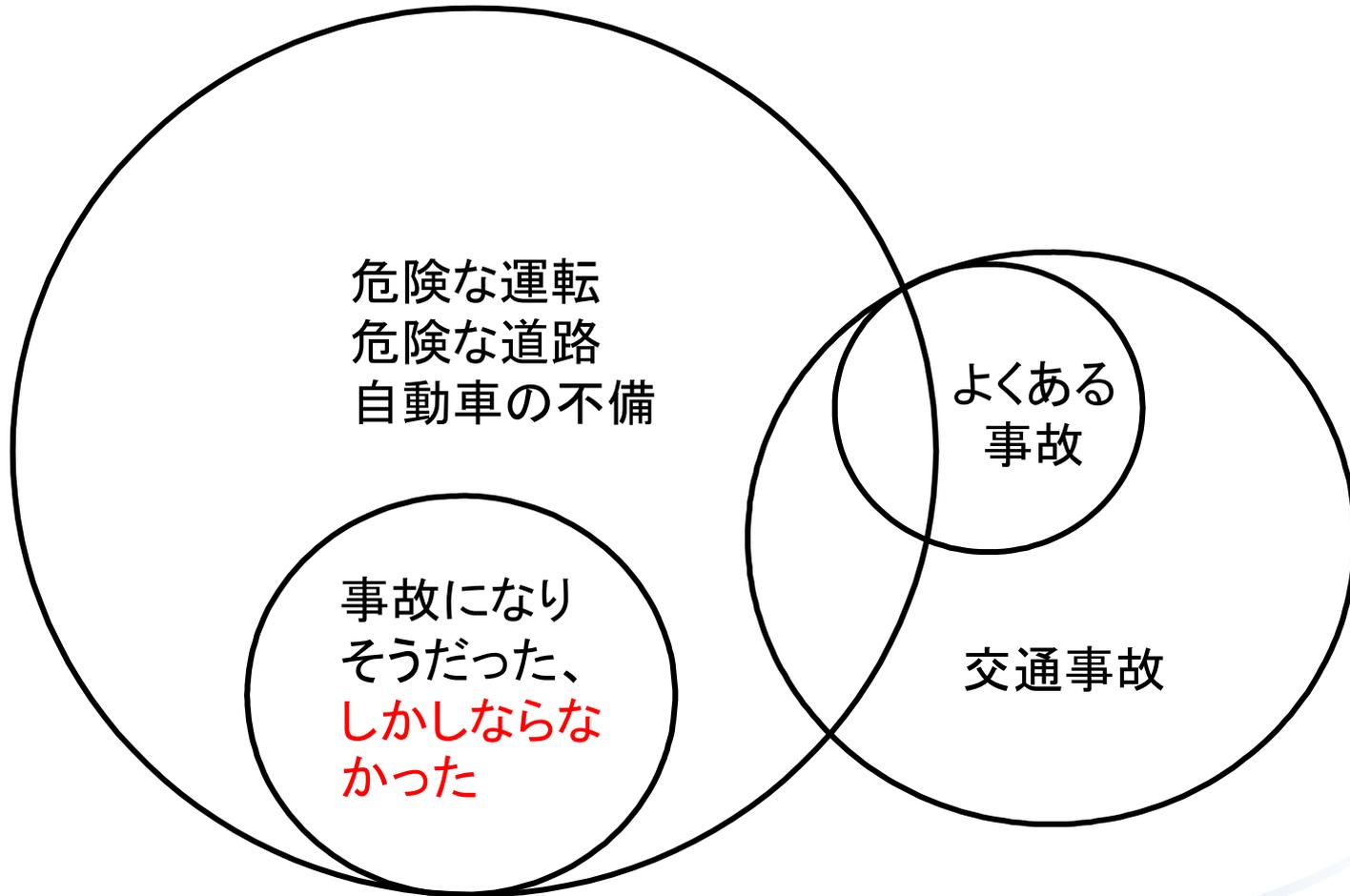
# 薬剤性有害事象の疫学 コホート研究からの知見

兵庫医科大学 臨床疫学  
森本 剛

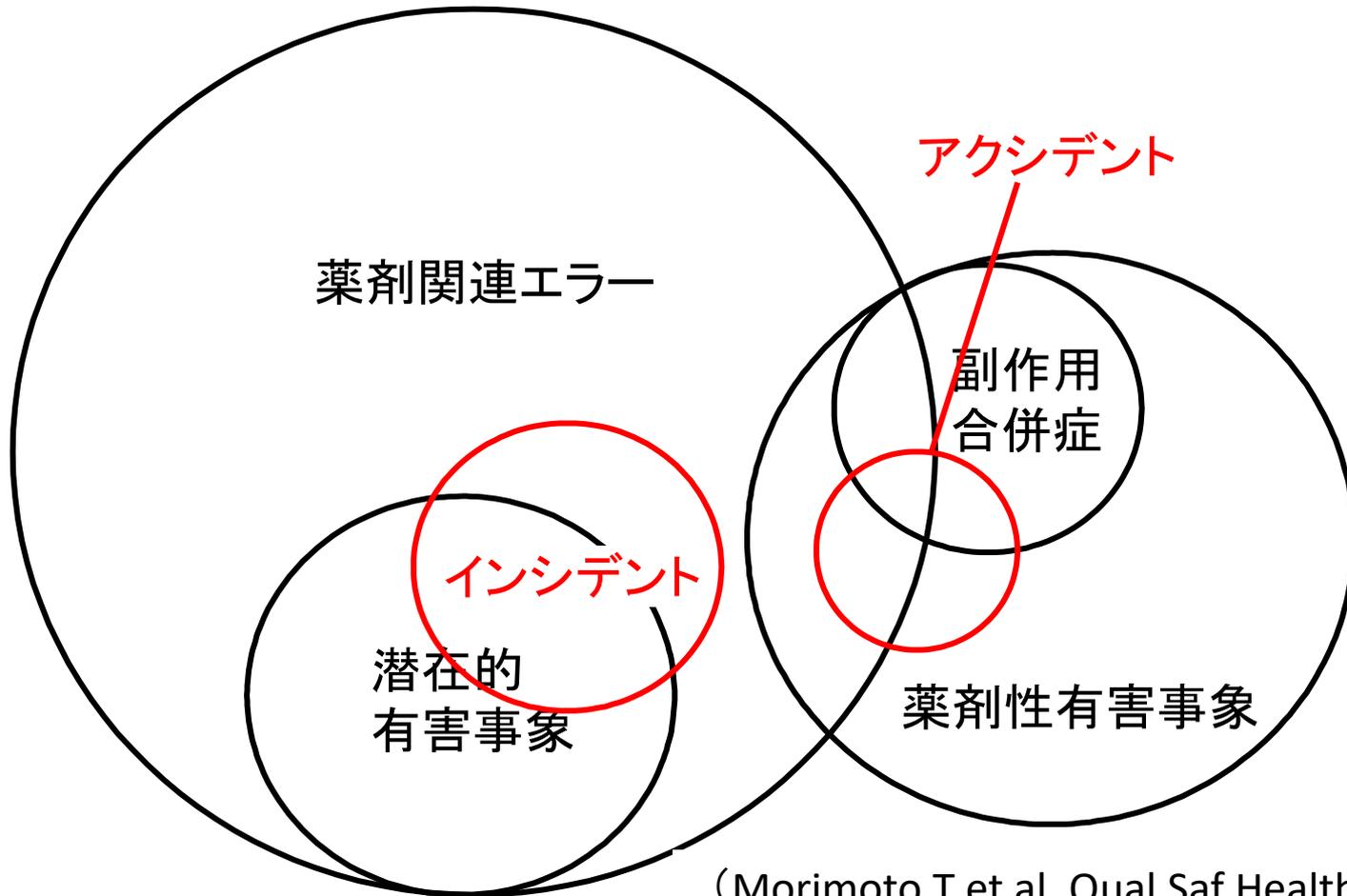
2021年10月5日

医薬品医療機器総合機構

# 交通事故の分析



# 薬剤では



(Morimoto T et al. Qual Saf Health Care 2004)

# 医原性有害事象

- 患者の疾病によるものではなく、医療上の行為や管理を通じて患者に健康被害を及ぼした事態。手術や投薬などの直接的な医療行為だけではなく、行われるべき医療がなされなかった場合や、環境や管理上の問題などに起因する健康被害も含まれる。
  - 肺炎で抗菌薬による治療を受けていた患者に、偽膜性腸炎が発生
  - 医師が予定の2倍量の降圧薬の指示を出し、血圧が低下

(森本 剛. 医療安全学. 篠原出版新社 2010)

# エラー

- 意図した行動をしそこなうことや誤った計画を実施すること。意図した目的を達するための計画段階から実施・観察段階において発生した意図的でない逸脱
  - 腎不全患者に、禁忌となる薬剤の処方を予定した
  - 入院患者の高K血症への対応が遅くなった
  - 細胞診の検査結果を聞きに行くための通院を忘れた

(森本 剛. 医療安全学. 篠原出版新社 2010)

# 薬剤性

- 薬剤関連エラー

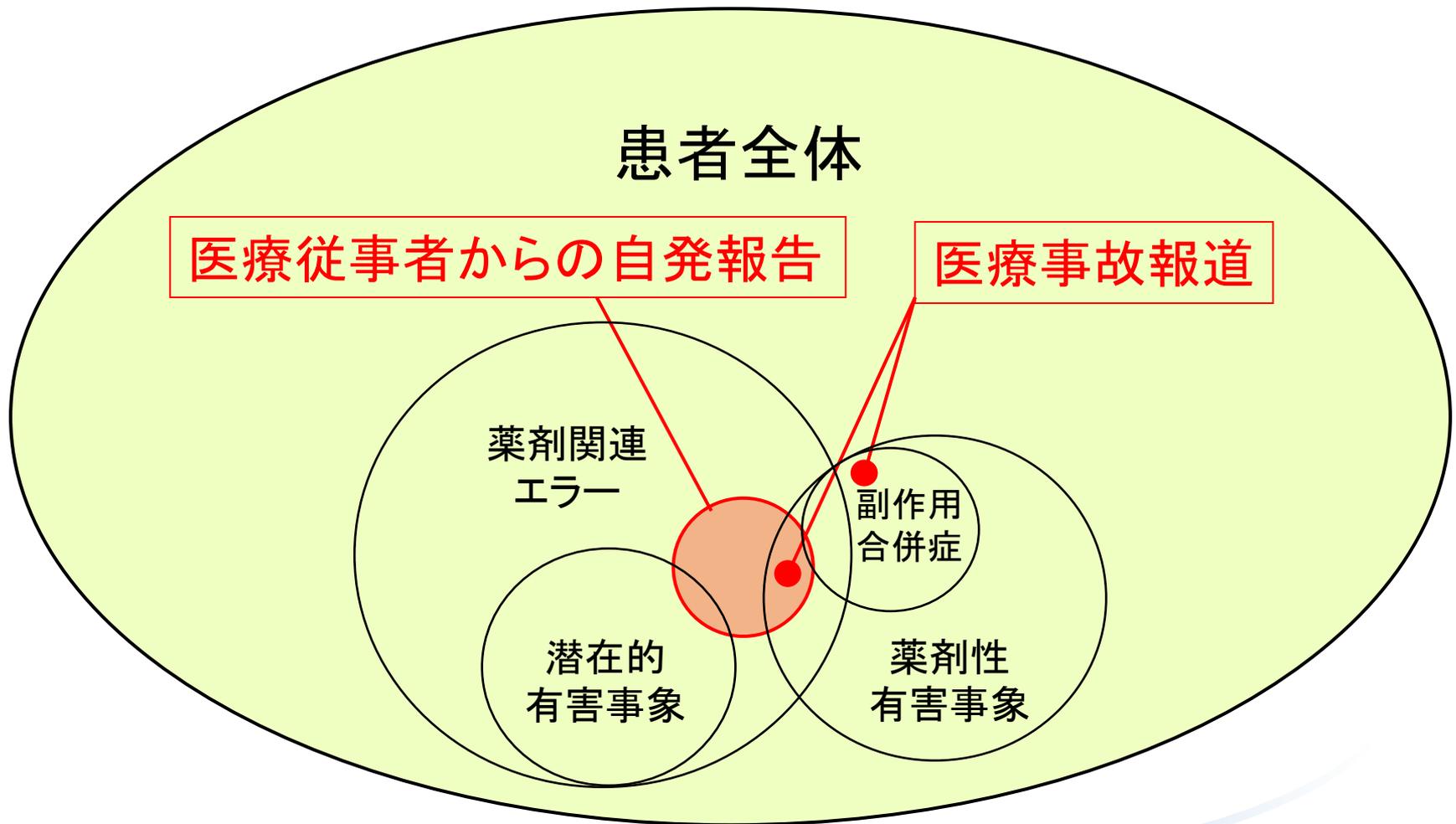
- 薬剤を投与するすべての過程(処方＝指示・転記・調剤・投与・経過観察)において、正しい過程から逸脱したもの
- 誤薬／処方ミス
  - 多くは、処方や投与での誤りを指す

- 薬剤性有害事象

- 薬剤に起因した患者の健康被害、副作用は含まれるが、副作用以外に過量投与や中断による健康被害も含まれる

(森本 剛. 医療安全学. 篠原出版新社 2010)

# 臨床疫学＝背景集団を重視



# Japan Adverse Drug Events (JADE) study

- 成人入院患者
  - 3459患者
- 小児入院患者
  - 1189患児
- 精神科入院患者
  - 448患者
- 成人外来患者
  - 759患者

3総合病院

J Gen Intern Med 2011

2総合病院

BMJ Qual Saf 2014

2ケアミックス病院

BMC Psychiatry 2016

1総合病院

J Patient Saf 2016

**入院患者の2割  
投薬で健康被害**

入院患者のうち約2割に薬剤投与が関連する健康被害があることを、京都大学大学院医学研究科の森本剛廣(総合内科学)らの研究チームがまとめ、28日発表した。100回の入院で29件発生する計算になるという。同様の研究は日本では初めて。28日付の米内科雑誌「ジャーナル オブ ジェネラル インターナル メディシン」に掲載された。

研究チームは、月10月1日、聖路が、麻生敷院と金堂病院を調査。無15診療科と薬者のうち、延患者のカルテを精査した。その結果、30人に投薬

京大チームまとめ

毎日新聞. 2010年10月21日  
NHK;KBS京都;日本経済新聞;  
読売新聞;産経新聞;京都新聞;  
日刊工業新聞. 2010年9月29日  
朝日新聞. 2009年12月21日

# 研究手法の違い

- 市販後調査

- 製薬メーカーや行政機関が新薬などの安全性を評価するために、医療機関からの自発報告や薬剤使用情報を集めて分析

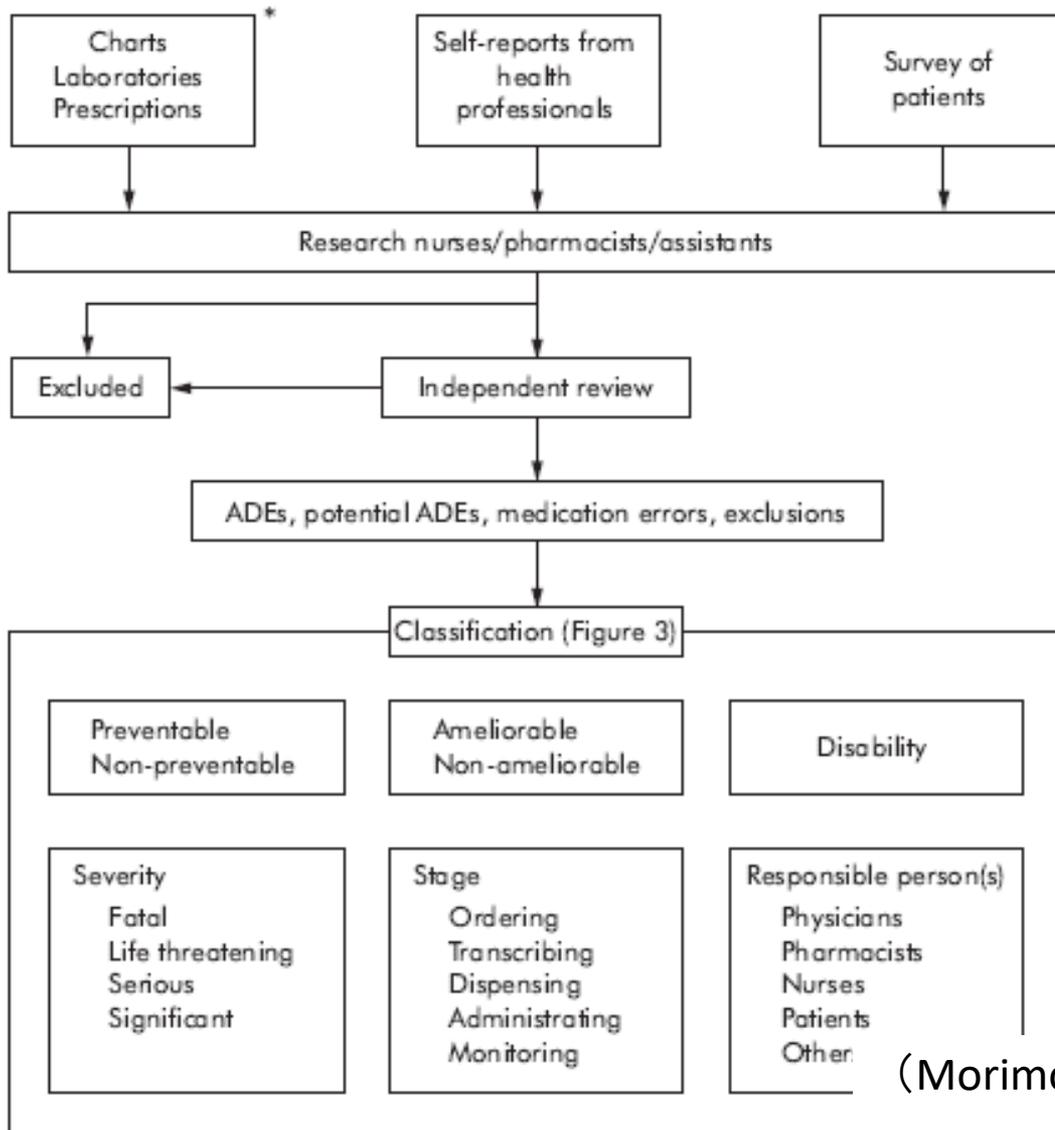
- 医療事故情報収集事業

- 重大事例のみ自発(義務)報告

- コホート研究(本研究)

- 直接多くの患者集団(コホート)を観察する中で、薬剤情報や患者背景、有害事象を定量的に分析する研究
- 気付かれなかった有害事象を検出可能
- 有害事象を起こさなかった患者と比較可能

# ケースレビュー



専従看護師調査  
 診療記録  
 処方  
 看護記録  
 臨床検査  
 インシデントレポート



医師レビューワー  
 最終分類  
 防止・緩和可能性  
 重症度

(Morimoto T et al. Qual Saf Health Care 2004)

# JADE study 成人入院患者

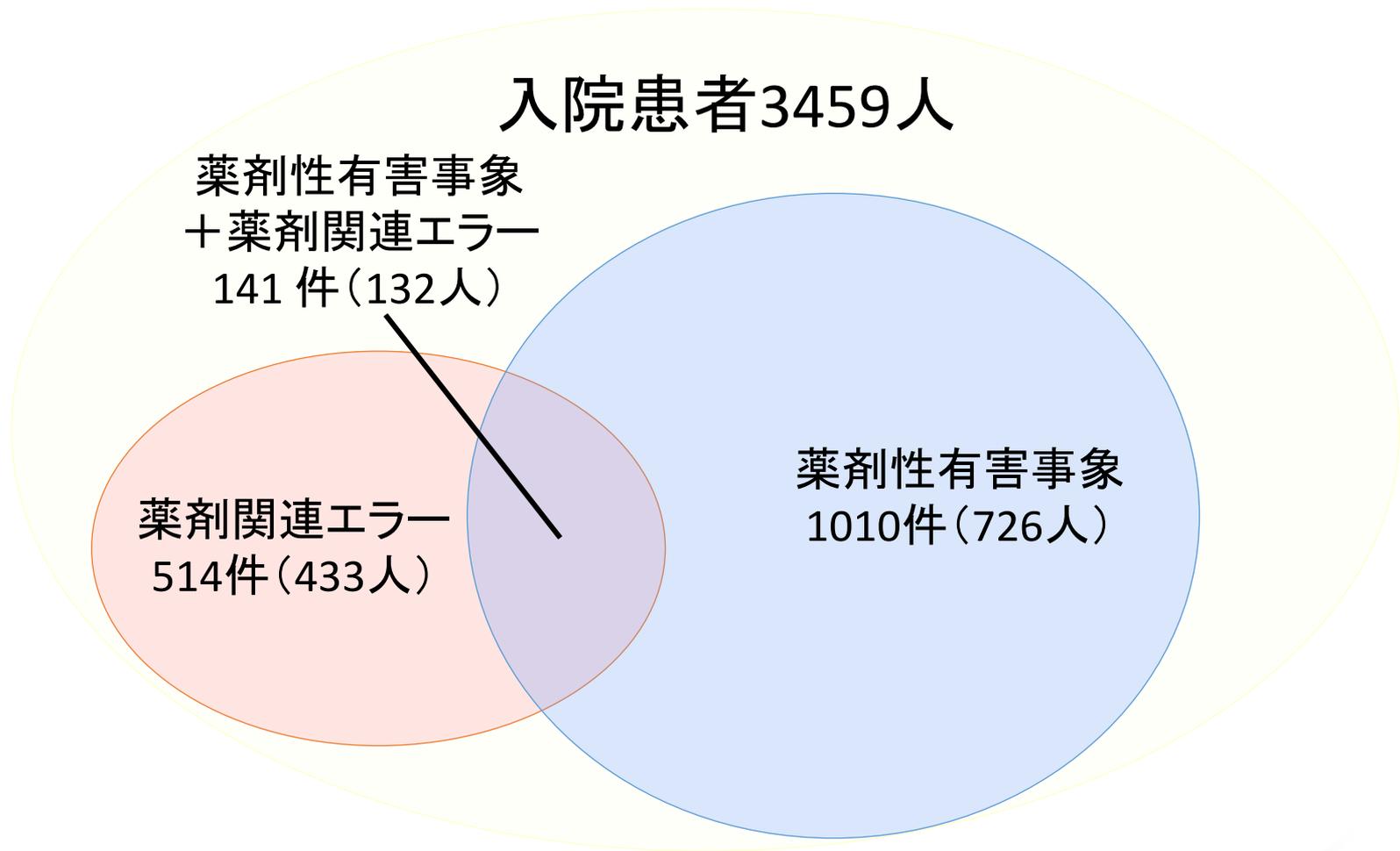
- 前向きコホート研究
  - 3急性期市中病院(全2224床)
- 対象患者
  - 産婦人科・小児科を除く全59診療科から内科系・外科系・ICU部門に層別化の上、ランダムに選択した18診療科
    - 抗がん薬を主に扱う診療科(血液内科)は除外
- 2004年1月～6月に入院した15歳以上の患者
- 看護師レビューワーが一次情報収集
- 医師レビューワーが二次、三次レビュー

# 対象患者

変数 (N=3459)	N or 中央値	% or 範囲
年齢(歳)	70	15 – 108
男性	1958	57
入院直後の薬剤の種類	4	0 – 17
在院日数	10	1 – 588
薬剤アレルギー歴	345	10

(J Gen Intern Med 2011)

# 薬剤性有害事象の頻度



(J Gen Intern Med 2011)

# 疫学指標

3病院で推定

8000件/年\*

病棟	患者数	ADE	Incidence /1000患者日	95% 信頼区間	Crude rate /100入院	95% 信頼区間
内科系	1531	504	19.6	17.9-21.3	32.9	30.6-35.3
外科系	1469	407	13.4	12.1-14.7	27.7	25.4-30.0
集中治療	459	99	30.7	24.6-36.7	21.6	17.8-25.3

\*  $\Sigma$ 病棟層別ADE数  $\times$  年間入院患者数 / 研究採用患者数

(J Gen Intern Med 2011)

# 症状

症状	件数(n=1010)	%
出血	61	6
中枢神経系	141	14
アレルギー／皮膚	132	13
代謝／肝機能障害	203	20
心血管系／バイタル	21	2
消化器	395	39
腎機能障害	24	2
呼吸器系	10	1
骨髄抑制	10	1
その他	13	1

(J Gen Intern Med 2011)

# 重症度

3病院で推定

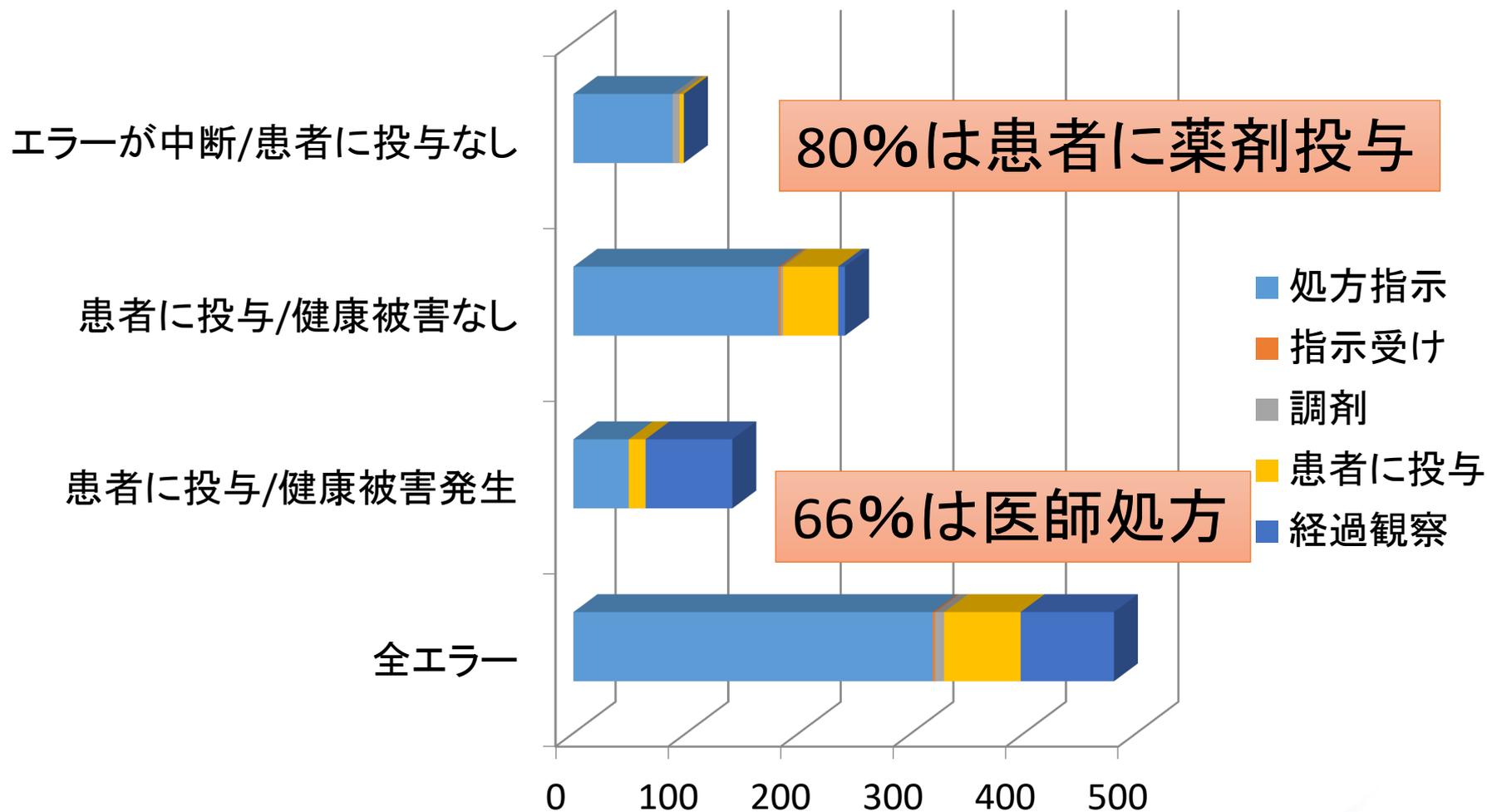
致死性515件/年\*

重症度	ADE数	頻度 %	95% 信頼区間
死亡 死亡に関連 入院相当	16	1.6	0.8-2.4
致死的 気管挿管・アナフィラキシー	49	4.9	3.5-6.2
重症 消化管出血・意識障害・Cre上昇	330	32.7	29.8-35.6
軽症～中等症 皮疹・下痢・嘔気・血小板減少	615	60.9	57.9-63.9

\* (死亡+致死的) × (8000/1010)

(J Gen Intern Med 2011)

# 薬剤関連エラーの段階



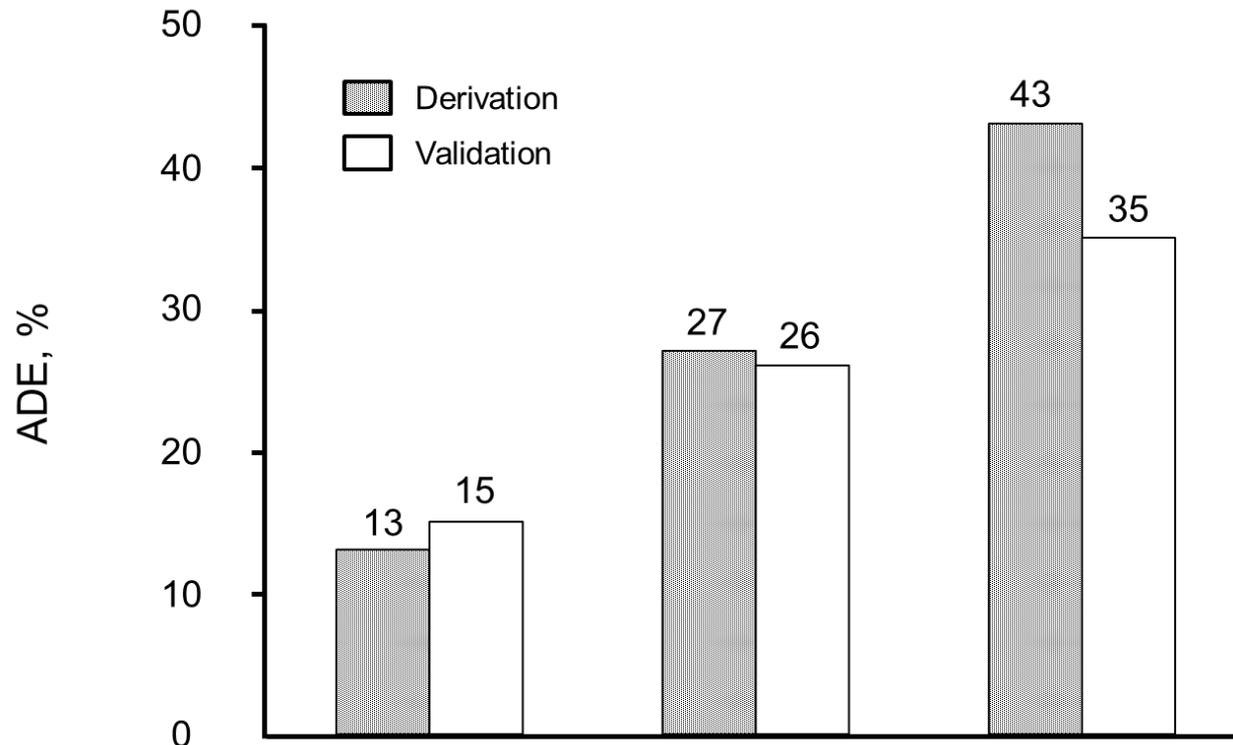
(J Gen Intern Med 2011)

# 独立危険因子

要素	薬剤性有害事象	薬剤関連エラー
年齢が65歳以上	1.7倍	1.2倍
外科入院(対内科)	1.0倍	1.7倍
ICU入院(対内科)	0.6倍	1.2倍
担当医の経験3年未満	1.2倍	3.9倍
緊急入院(対予定入院)	1.2倍	0.8倍
他病棟からの転棟	1.8倍	2.7倍
アレルギーの既往	1.4倍	1.6倍
入院時の薬剤4種類以上	1.0倍	1.7倍

(J Gen Intern Med 2011)

# 入院時の予測可能性



Risk level (Probability)	Low (<0.2)	Intermediate (0.2= $\leq$ , <0.3)	High (0.3= $\leq$ )
Number of patients (ADEs)	1729 941 (121)	531 (144)	257 (111)
	1730 967 (141)	626 (161)	137 (48)

(Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012)

# 日米比較一方法

指標	日本	米国
調査年	2004	1993
調査期間	6ヶ月	6ヶ月
対象病院	3教育病院	2教育病院
調査方法	看護師調査員	看護師調査員
対象病棟	内科系病棟 7 外科系病棟 8 集中治療部門 3	内科系病棟 4 外科系病棟 2 集中治療部門 5
対象患者	3459	4031
総患者日	59383	21412

(J Gen Intern Med 2011; JAMA 1995)

# 日米比較一結果

指標	日本	米国
薬剤性有害事象（／1000患者日）	17件	12件
薬剤性有害事象（／100患者）	29件	6件
致命的な薬剤性有害事象	6.5%	13%
薬剤性有害事象の原因が抗菌薬	36%	24%
薬剤関連エラー（／1000患者日）	9件	9件
薬剤関連エラー（／100患者）	15件	5件
薬剤関連エラーの発生段階が処方指示	66%	49%
平均在院日数	17	5

(J Gen Intern Med 2011; JAMA 1995)

# JADE study 精神科病棟

---

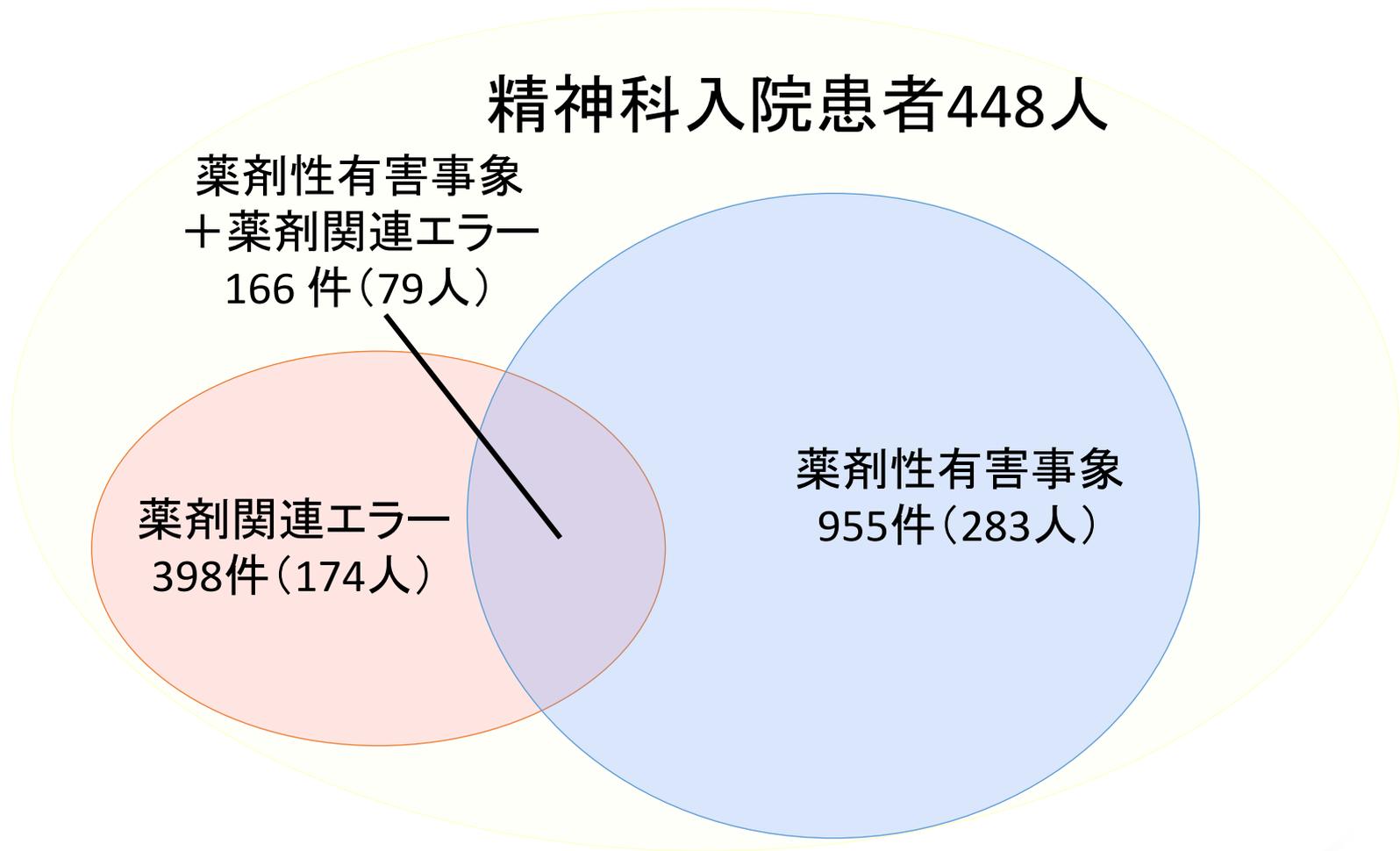
- 遡及的コホート研究
  - 1総合病院内精神科病棟
  - 1精神単科病院
  - (計438床)
- 対象患者
  - 対象病棟に2010年4月～2011年3月に入院した患者
- 医師レビューワー及び研究補助員が一次情報収集
- 医師レビューワーが二次、三次レビュー

# 対象患者

変数 (N=448)	N or 平均値	% or 範囲
年齢(歳)	56	13 – 97
男性	201	45
入院直後の薬剤の種類	6(中央値)	4 – 8
医療保護入院	186	41.5
急性期病棟	341	76
療養型病棟	75	17
医療対応病棟	32	7

(BMC Psychiatry 2016)

# 薬剤性有害事象の頻度



(BMC Psychiatry 2016)

# 疫学指標

病棟	患者数	ADE	Incidence /1000患者日	95% 信頼区間	Crude rate /100入院	95% 信頼区間
急性期	341	725	43.1	40.0-46.1	213	179-246
療養型	75	157	35.0	29.7-40.4	209	144-275
医療対応	32	73	51.4	40.0-62.9	228	88.6-368
計	448	955	42.0	39.4-44.6	213	184-243

(BMC Psychiatry 2016)

# JADE study 成人外来患者

- 前向き横断研究
  - 1大学病院循環器内科外来
- 対象患者
  - 2006年2月～11月に循環器外来を受診した18歳以上の患者
  - 初診(紹介)受診
  - 通院・検査受診
- 研究補助員が一次情報収集
- 患者及び家族が調査票に記載
  - 書面同意取得
- 医師レビューワーが二次、三次レビュー

# 対象患者

変数 (N=759)	N or 平均値	% or SD
年齢(歳)	65	12
男性	423	56
高血圧	369	49
心筋梗塞	93	12
狭心症	176	23
心不全	109	14
1ヶ月に1回以上の通院	374	49
入院歴あり	665	88

(J Patient Saf 2016)

# 疫学指標

- あらゆる有害事象
  - 144件／124人
  - 16.3% (95%CI 13.9-19.1)
- 薬剤性有害事象
  - 99件 (68.8%)
- 外来での有害事象
  - 66件 (46%) vs. 入院中78件 (54%)
  - 薬剤性有害事象 60件 (91%)
    - 致命的 2件 (アナフィラキシーショック)
    - →759人外来患者で2件のアナフィラキシーショック (0.26%)

# 健康被害救済制度に紐付けて

---

# 原因薬剤—成人入院患者

Table 3. Frequency of Adverse Drug Events Acco

Drug class	ADEs, n (%) (n=1010)	Preventable ADEs, n (%) (n=141)	Non-preventable ADEs, n (%) (n=869)
Antibiotics	365 (36)	19 (13)	346 (40)
Antitumor agents	26 (2.6)	3 (2.1)	23 (2.7)
Diuretics	20 (2.0)	4 (2.8)	16 (1.8)
Antihypertensives	52 (5.1)	9 (6.4)	43 (5.0)
Antiarrhythmics	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.2)
Cardiovascular	14 (1.4)	2 (1.4)	12 (1.4)
Anticoagulants	30 (3.0)	4 (2.8)	26 (3.0)
Dyslipidemic agents	14 (1.4)	0 (0)	14 (1.6)
Antidiabetics	12 (1.2)	2 (1.4)	10 (1.2)
Antiasthmatics	7 (0.7)	0 (0)	7 (0.8)
Peptic ulcer drugs	40 (4.0)	2 (1.4)	38 (4.4)
Laxatives	73 (7.2)	2 (1.4)	71 (8.2)
Antidepressants	3 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.2)
Sedatives	87 (8.6)	24 (17)	63 (7.3)
Antipsychotics	22 (2.2)	3 (2.1)	19 (2.2)
Antiseizure	13 (1.3)	0 (0)	13 (1.5)
Antiparkinson's drugs	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NSAIDs	78 (7.7)	25 (18)	53 (6.1)
Other analgesics	49 (4.9)	6 (4.3)	43 (5.0)
Corticosteroids	32 (3.2)	0 (0)	32 (3.7)
Antihistamines	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)
Electrolytes or fluids	27 (2.7)	26 (18)	1 (0.1)
Experimental drugs	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)
Others	42 (4.2)	9 (6.4)	33 (3.8)

ADEs, adverse drug events; NSAIDs, Non-steroidal antiinflammatory drugs

(J Gen Intern Med 2011)

# 原因薬剤(重症以上のADE)

## 重症以上(入院相当)のADE

- 395件
- エラーなし319件

健康被害救済制度対象よりも軽症?

Table 3. Frequency of Adverse Drug Events

Drug class	ADEs, n (%) (n=1010)	Preventable ADEs, n (%) (n=141)			Non-preventable ADEs, n (%) (n=869)
		水準	度数	割合	
Antibiotics	365 (36)	1	365	0.36139	346 (40)
Antitumor agents	26 (2.6)	2	26	0.02574	23 (2.7)
Diuretics	20 (2.0)	3	20	0.01980	16 (1.8)
Antihypertensives	52 (5.1)	4	52	0.05149	43 (5.0)
Antiarrhythmics	2 (0.2)	5	2	0.00198	2 (0.2)
Cardiovascular	14 (1.4)	6	14	0.01386	12 (1.4)
Anticoagulants	30 (3.0)	7	30	0.02970	26 (3.0)
Dyslipidemic agents	14 (1.4)	8	14	0.01386	14 (1.6)
Antidiabetics	12 (1.2)	9	12	0.01188	10 (1.2)
Antiasthmatics	7 (0.7)	10	7	0.00693	7 (0.8)
Peptic ulcer drugs	40 (4.0)	11	40	0.03960	38 (4.4)
Laxatives	73 (7.2)	12	73	0.07228	71 (8.2)
Antidepressants	3 (0.3)	13	3	0.00297	2 (0.2)
Sedatives	87 (8.6)	14	87	0.08614	63 (7.3)
Antipsychotics	22 (2.2)	15	22	0.02178	19 (2.2)
Antiseizure	13 (1.3)	16	13	0.01287	13 (1.5)
Antiparkinson's drugs	0 (0)	17	0	0.00000	0 (0)
NSAIDs	78 (7.7)	19	78	0.07723	53 (6.1)
Other analgesics	49 (4.9)	20	49	0.04851	43 (5.0)
Corticosteroids	32 (3.2)	21	32	0.03168	32 (3.7)
Antihistamines	1 (0.1)	22	1	0.00099	1 (0.1)
Electrolytes or fluids	27 (2.7)	23	27	0.02673	1 (0.1)
Experimental drugs	1 (0.1)	24	1	0.00099	1 (0.1)
Others	42 (4.2)	25	42	0.04158	33 (3.8)
合計			319	1.00000	

水準	度数	割合
1	91	0.28527
2	2	0.00627
3	12	0.03762
4	22	0.06897
6	8	0.02508
7	12	0.03762
8	3	0.00940
9	5	0.01567
10	3	0.00940
11	12	0.03762
13	1	0.00313
14	59	0.18495
15	14	0.04389
16	7	0.02194
19	24	0.07524
20	18	0.05643
21	16	0.05016
22	1	0.00313
25	9	0.02821
合計	319	1.00000

抗菌薬 28.5%

例: 肝機能障害、下痢

降圧薬 6.9%

例: 低血圧、転倒

鎮静薬 18.5%

例: 意識低下、転倒

NSAIDs 7.5%

例: 消化性潰瘍

(Not reported)

ADEs, adverse drug events; NSAIDs, Non-steroidal antiinflammatory drugs

# 原因薬剤(致死的以上のADE)

## • 致死的以上のADE

- 65件
- エラーなし46件

健康被害救済制度対象か？

およそ1割程度が該当？

多くは薬理作用の過効果

Table 3. Frequency of Adverse Drug Events Acc.

Drug class	ADEs, n (%) (n=1010)	Preventable ADEs, n (%) (n=141)			Non-preventable ADEs, n (%) (n=869)	水準	度数	割合
		水準	度数	割合				
Antibiotics	365 (36)	1	365	0.36139	346 (40)	水準	度数	割合
Antitumor agents	26 (2.6)	2	26	0.02574	23 (2.7)			
Diuretics	20 (2.0)	3	20	0.01980	16 (1.8)			
Antihypertensives	52 (5.1)	4	52	0.05149	43 (5.0)			
Antiarrhythmics	2 (0.2)	5	2	0.00198	2 (0.2)			
Cardiovascular	14 (1.4)	6	14	0.01386	12 (1.4)			
Anticoagulants	30 (3.0)	7	30	0.02970	26 (3.0)			
Dyslipidemic agents	14 (1.4)	8	14	0.01386	14 (1.6)			
Antidiabetics	12 (1.2)	9	12	0.01188	10 (1.2)			
Antiasthmatics	7 (0.7)	10	7	0.00693	7 (0.8)			
Peptic ulcer drugs	40 (4.0)	11	40	0.03960	38 (4.4)			
Laxatives	73 (7.2)	12	73	0.07228	71 (8.2)			
Antidepressants	3 (0.3)	13	3	0.00297	2 (0.2)			
Sedatives	87 (8.6)	14	87	0.08614	63 (7.3)			
Antipsychotics	22 (2.2)	15	22	0.02178	19 (2.2)			
Antiseizure	13 (1.3)	15	13	0.01287	13 (1.5)			
Antiparkinson's drugs	0 (0)	16	0	0.00000	0 (0)			
NSAIDs	78 (7.7)	19	78	0.07723	53 (6.1)			
Other analgesics	49 (4.9)	20	49	0.04851	43 (5.0)			
Corticosteroids	32 (3.2)	21	32	0.03168	32 (3.7)			
Antihistamines	1 (0.1)	22	1	0.00099	1 (0.1)			
Electrolytes or fluids	27 (2.7)	23	27	0.02673	1 (0.1)			
Experimental drugs	1 (0.1)	24	1	0.00099	1 (0.1)			
Others	42 (4.2)	25	42	0.04158	33 (3.8)			
<b>合計</b>			<b>46</b>	<b>1.00000</b>				

抗菌薬 23.9%

アナフィラキシー、QTc延長による高度徐脈

降圧薬 10.8%

低血圧、徐脈による意識低下

心血管薬 8.7%

徐脈による循環不全

鎮静薬 23.9%

呼吸抑制、意識低下、転落外傷

麻薬類 15.2%

意識低下、血圧低下、肝機能障害

ADEs, adverse drug events; NSAIDs, Non-steroidal antiinflammatory drugs

(Not reported)

# 致死的or死亡に関連した症例

- 46例
  - 鎮静薬投与後、意識及び酸素飽和度低下
  - 抗菌薬によるアナフィラキシーショック
  - 循環器作動薬による徐脈、循環不全
- 救済制度の対象となるのはこの中の一部か？
  - 基礎疾患の影響を勘案
- JADE研究の定義≠救済制度の対象
- 救済制度の観点からの調査が必要か？
  - おそらく1割ぐらい？

# 日本全体に投射

- 急性期病院2224床
  - 薬剤性有害事象 8000件
  - 致命的な薬剤性有害事象 515件
- 日本全体
  - 577124床(7:1及び10:1 急性期病床、2010年\*)
- 208万件\*\*の薬剤性有害事象
- 81万件\*\*\*の重症(入院相当)の薬剤性有害事象
- 13万件\*\*\*\*の致命的な薬剤性有害事象
  - 3万3千人\*\*\*\*\*は実際に死亡に関係

この中の1割程度？

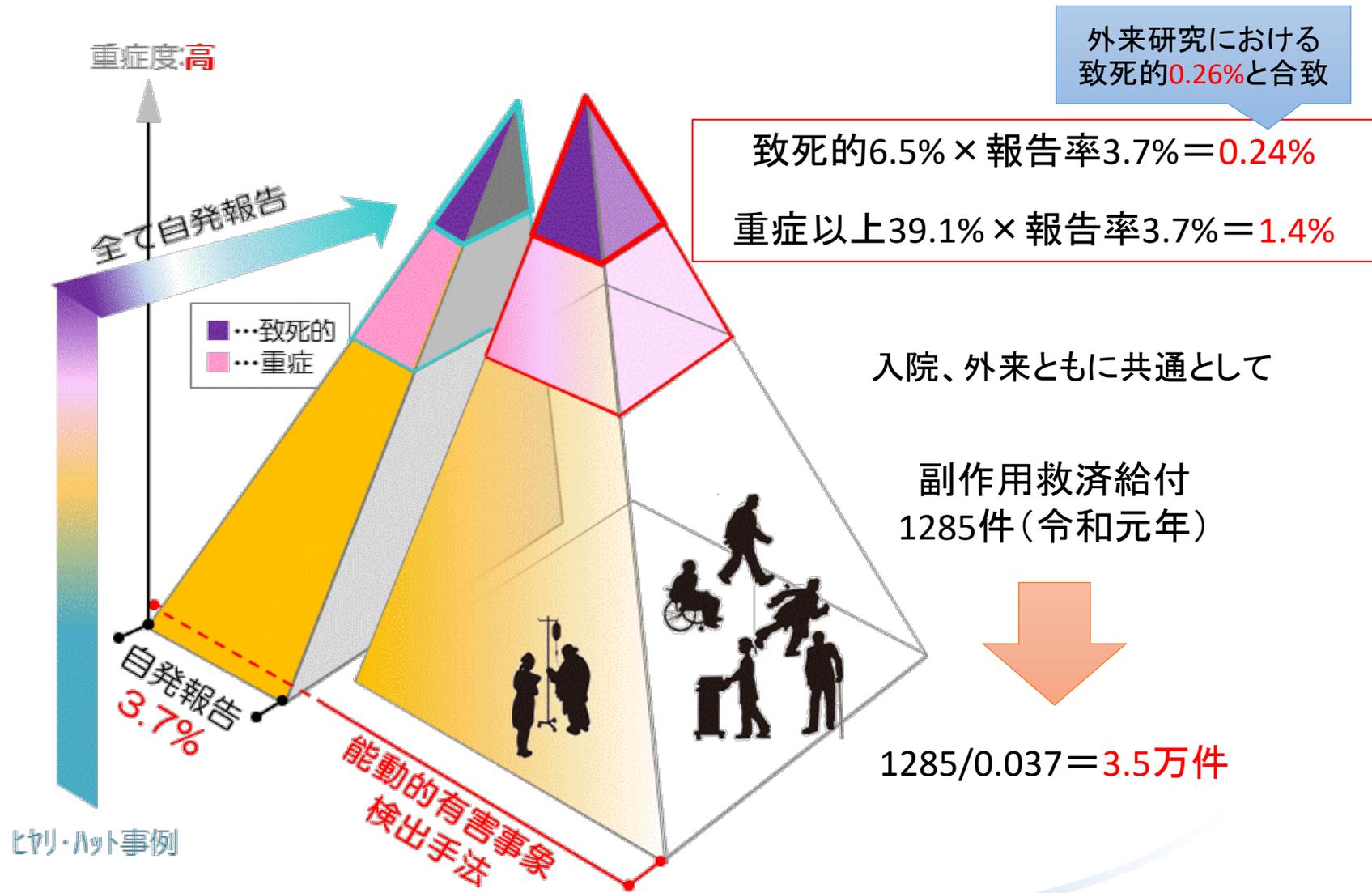
\* 厚生労働省平成22年医療施設調査  
\*\*  $8000 \times 577124 / 2224 = 2075986$   
\*\*\*  $0.391 \times 2075986 = 811711$   
\*\*\*\*  $0.065 \times 2075986 = 134939$   
\*\*\*\*\*  $0.016 \times 2075986 = 33215$

# 自発報告の捕捉率

報告	イベント	自発報告によるイベント数	全イベント数	発見率 %
Morimoto Japan	ADE	37	1010	3.7
Morimoto Japan	薬剤関連エラー	85	514	17
Jha US	ADE	23	617	3.7

(J Gen Intern Med 2011; JAMIA 1998)

# 自発報告の捕捉率



# まとめ

- 薬剤性有害事象は頻度が多い
  - 全有害事象中最多
- 薬剤性有害事象は多彩
  - 純粹に薬剤による副作用～薬剤の不適切使用や不使用によるものまで
- 入院患者における薬剤性有害事象の重症度は高い
  - 但し、基礎疾患のレベルが高く、元々重症化しやすい
- 自発報告は不十分
  - 多くの薬剤性有害事象は気付かない or 別の理由を紐付ける
- 大まかに1～3万例程度が健康被害救済制度対象か
  - 但し、検証的な研究が必要

# 健康被害救済制度の改善に向けて

- 自発報告（医療従事者、企業、患者さん）に基づくシステム＝目視
- 定量的（疫学的）分析＝スピードメーター
  - JADE Studyは測定単位が異なる



- ありふれている薬剤性有害事象の中から真に対応の必要なもの（医療対応、医薬品評価、救済制度）を拾い上げる仕組み
  - “健康被害救済制度”の単位による定量的分析
  - 薬剤性有害事象に関する教育・啓蒙