

第6回 健康被害救済制度の運用改善等に関する検討会

議事概要（Web開催）

○日時：令和3年10月5日（火）10:00～12:00

○会場：新霞が関ビル6階（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）会議室1

○出席者：宮坂座長、磯部委員、岡部委員、狩野委員、栗原委員、林委員、
森本参考人

（事務局）本間救済管理役、松野健康被害救済部長、岸健康被害救済部次長、
近藤企画管理課長、茂木給付課長、黒田調査第一課長、見田調査第二課長

○議事概要

- ・開会
- ・資料確認
- ・健康被害の発生状況の把握について（資料2、資料3、薬剤性有害事象の疫学コホート研究からの知見について）
- ・健康被害救済制度の運用改善案について（資料4）
- ・その他（資料5、第7回検討会の進め方）
- ・閉会

<議題1>健康被害の発生状況の把握について

* 森本参考人より、研究内容について資料3を用いた発表が行われた。また、事務局から資料2について説明を行い、以下の議論がなされた。（森本参考人の発表内容は本議事概要の後段に概略を紹介。）

（主な意見）

- 森本参考人にご説明いただいた研究は、貴重かつ科学的なもので、意義あるものである。しかし、薬剤性有害事象とされた範囲がやや広く、薬剤の副作用のみをみているわけではない。このため、直接に健康被害救済制度と比較するのは難しい。同じ部分は参考にすればいいが、違う部分もあることを理解する必要がある。
- 今回の研究で重症度が高いとされた有害事象のうちの一部が副作用被害救済制度の対象となり得るもので、全てが該当するわけではないとの理解でよいか。→ 今回の調査は網羅的に拾ってきたものであり、救済制度の対象となり得るものはこの中に含まれていると思う。
- 森本参考人の解析結果について、薬剤性有害事象の中には、薬剤関連エラーも

含まれているのか。それとも、薬剤性有害事象の中で、薬剤関連エラーを除外したうえで薬剤を投与した人に起こったものか。

→実際の薬剤性有害事象に関するものは、スライド１７の右下の青い部分のみ。スライドでは薬剤関連エラーも示しているが、本検討会では薬剤関連エラーを除いた部分で議論いただいた方がよいと思う。

➤今回の森本参考人の研究は、急性期病院での入院患者を対象に行われたものであり、そもそも入院が必要な重篤な疾患がある患者が対象となっている点が救済制度とはかなり違っている。投与される薬剤も、入院期間の短さから見ると、比較的短期間で効果をもたらす薬剤が主として使われていると思われるので、そういう点も注意する必要がある。

➤森本参考人の研究対象は、入院患者が主体であるが、健康被害救済制度の対象となっている患者は、入院患者はほとんどおらず、外来患者が大多数である。その患者が入院に匹敵する治療を受けたときが問題になってくる。

→それもあるので、外来の患者さんを使ってベンチマーキングのようなことをしている。この調査で重症の定義は入院期間の延長を要したケースとした。指摘のとおり、元々入院している人に対する薬剤性有害事象と、外来で通院できる人の薬剤性有害事象では、当然にその対応や入院の基準が異なるため、健康被害救済制度の対象とは同じではないと思う。

➤研究は急性期病院における評価であるが、重篤に分類したケースの中である程度落ち着いた後に他院に転院してから亡くなられたり、あるいは重篤になったり、遷延したなどの症例については、追跡調査をしているのか、あるいはどのような扱いにされているか。

→入院中に投与された薬が転院先で影響のあったものに関しては、今回の調査では漏れている。それを補うために外来で調査することで、入院後のものをフォローしている。

➤今回の調査対象とした患者について、特定の診療科を除いているなどといったことはあるか。

→本調査では、できる限りバイアスを避けるために、産婦人科、小児科、がんを扱う診療科を外した上で、ランダムにサンプリングしている。

➤森本参考人の研究は非常に方法論的にきちんと考えて行われている点が評価されているが、健康被害救済制度と比較をするためには、対象を同じにしなくては、方法論がしっかりしていても難しいのではないか。

➤薬剤関連エラーと合併したものを除いて、改めて年間の有害事象数の推定もしくは実際の件数を改めて出し、再評価するのはどうか。

→エラーを除いたり、重症度を制限して解析していくことは可能である。しかし、ベースが入院患者であり、遡及的な解析を行っても制度対象の全体の把握には

近づき切れない可能性がある。

→研究対象が異なるものを同じ土俵に載せることは妥当でなく、研究対象を同じにし、可能であれば健康被害救済制度での基準を使って、新たな研究をしたときの結果を見るべき。研究対象を揃えなくては、両者の比較を科学的に説明するのは難しいのではないか。

➤今後さらに研究をするのであれば、利益相反のない公的研究が必要である。また、レトロスペクティブに解析してもキリがないため、プロスペクティブに前向きに研究をしなくてはならない。さらに、対象を入院患者や循環器だけの JADE Study ではなく、健康被害救済制度と比較していくのであれば、似ている対象を前向きに研究する必要があるため相当大変だと思う。

➤今後さらなる研究をする場合の手段は2つ。1つは、入院した時点で入院した際のプロセスを全て分析することで、薬剤性副作用での入院なのかを分析する手法。もう1つは、外来ベースで電子カルテを使って、添付文書通りに処方をしていないとアラートがでる仕組みとするなどして不適正使用を排除し本来の救済の対象となるものを拾っていく分析手法。

➤PMDA にも MID-NET という電子カルテ等のデータベースがあるが、そこでは副作用で起きたか、あるいは薬剤性有害事象が考えられるかといったことは言及されておらず、カルテ等の情報を見ただけでは十分な解析ができない。

→データベースの研究ではそうなることが多い。そのため、コホート研究では、電子カルテのデータを拾った上で、必要であればカルテを見に行くこともしている。データとマニュアルの両方がなくてはきちんとした因果関係は拾えないので、正しさを求めるためにはそこまでのことが必要と考えている。

➤今後研究をする場合は、健康被害救済制度と対象を同じにしてレトロスペクティブに再解析する意義は乏しく、前向きな研究を行ったほうが研究の価値は高い。研究対象を同じにしてプロスペクティブに研究することが可能か、また、それを行う必然性がどの程度あるのかを考えていくべき。

➤森本参考人の研究を本検討会の中で進めていくのは、調査研究の実現可能性や健康被害救済制度に応用できるかといった点、そもそも利益相反の話もあり、難しいと考える。検討会で引き続き研究をするということではなく、今後もし、森本参考人が何らかの公的研究を検討されるということであれば、そこに協力するなどの関わり方はできるのではないか。

➤救済対象の重篤副作用の発生状況を知るということは、これまでの救済制度の広報の取組が足りているのかどうかを考えることではないか。救済制度に落とし込むことができるのかと言われる意味が分からない。

→この検討会のミッションは救済制度の運用改善。そのために必要な情報が十分に得られるかどうかというのが一番のポイントである。

➤健康被害救済制度の改善に資する研究の成果が出てくれば、潜在的に救済制度の対象となる人がどのくらいいるかわかる可能性はあると思う。しかしながら、これまでの JADE Study 研究手法のようなメソッドを、そのまま健康被害救済制度の改革に落とし込むのは難しいのではないかと思う。そのため、なにか別の方法を考えなくては、困っている患者を救うことには繋がらないのではないか。

<議題 2> 健康被害救済制度の運用改善案について

* 事務局から、資料 4 の赤字部分が、前回の検討会后修正した部分であるとの説明をし、御意見等があればメールで事務局のほうにお送りいただくよう依頼した。

<その他> 今後の進め方

* 事務局から資料 5 について説明し、次回の第 7 回検討会を今年 12 月頃に開催して、事務局が提出する検討会報告書のたたき台をもとに御議論いただくこととし、さらに、第 8 回検討会を来年 3 月頃に開催して、報告書の取りまとめを行いたい旨を説明した。

・ 閉会

【森本参考人発表内容について】

○積極的調査法

・積極的調査法とは、薬剤が関係しているのかいないのか曖昧なものも含めて、医師のオーダーの段階から実際の投与後の経過観察までの全てのプロセスにおける全ての有害事象の可能性のある事象を集めて分析する調査法である。

○薬剤性有害事象

・薬剤性有害事象は、薬剤に関連した患者さんの健康被害である。副作用も含まれるが、副作用以外に過量、中断による健康被害なども含まれる。

○JADE Study 研究手法

・今回のコホート研究は、直接多くの患者さんの集団（コホート）を観察し、観察の中で薬剤情報や患者の背景、有害事象を定量的に分析する研究である。

・気づかれなかった有害事象を検出することが可能で、有害事象を起こさなかった患者と比較することができる。

・看護師を専従で雇用して、病院に張りついて診療記録、処方、看護記録、検査、画像情報、インシデントレポート、アクシデントレポートから調査を行い、必要な場合患者からも直接調査を行った。

・専従看護師による一次レビューで除外できるものは除外し、除外できないものは二次レビューで、訓練を受けた医師研究者が薬剤性有害事象の最終的な分類を行った。

・薬剤性有害事象か、潜在的有害事象か、薬剤関連エラーなのか、除外すべきものかで分類し、さらに、防止可能性、緩和可能性、重症度、最終的にどのような障害が残ったか等について分類を行った。

○JADE Study 成人入院患者

・3 急性期市中病院の 2,300 床弱で、産婦人科と小児科を除く全診療科からランダムに選択した 18 診療科で実施した。また、抗がん薬を主に扱う診療科は除外した。

・現地で看護師のレビューワーが一次情報を収集し、医師レビューワーが二次、三次レビューした。

・対象患者は 3,459 人。年齢の中央値は 70 歳、57%が男性、入院直後に投与した処方のオーダーの中央値は 4 剤、在院期間は中央値で 10 日、薬剤アレルギー歴のある者は 10%だった。

- ・薬剤性有害事象の頻度については、3,959 人中 726 人に 1,010 件の薬剤性有害事象が発現した。薬剤関連エラーは 433 人で 514 件、エラーかつ薬剤性有害事象になっているのは 132 人で 141 件であった。

- ・重症度については、死亡が 1.6%、致死性が 4.9%、重症が 33%であった。入院相当となる有害事象は入院期間の延長に至ったものとなり、重症が相当する。死亡と致死性のだけを選択して、病院全体の診療数に当てはめると、3 病院で年間 515 件ぐらいが、薬剤性に関連した致死性の事象が起こったということになる。

○JADE Study 成人外来患者

- ・成人の外来患者を対象に、大学病院の循環器内科で実施した。2006 年 2 月から 11 月に循環器外来を受診した 18 歳以上の患者（759 人）を、初診（紹介）受診、通院・検査を含めて分析した。

- ・外来での調査の薬剤性有害事象は 66 件で、うち 2 件は、致死性であり、0.26%であった。

○健康被害救済制度に紐付けて

- ・JADE Study 成人入院患者の結果より、重症以上（入院相当）の 395 件からエラーを外した 319 件について原因薬剤の分析を行ったところ、抗菌薬が 28.5%であり、肝機能障害とか下痢がほとんどだった。降圧薬が 22 件で 6.9%であり、血圧の一過性の下がり過ぎ、ふらつきによる転倒等であった。鎮静薬が 18.5%で、意識低下、酸素化低下、転倒であった。NSAIDs が 7.5%で、消化性潰瘍であった。

- ・下痢をすると入院期間が長くなってしまいが、下痢というのは健康被害救済制度においては軽症ではないかと考え、致死性以上の薬剤性有害事象の原因薬剤も分析した。致死性以上の薬剤性有害事象は 65 件、うちエラーが関与していないものが 46 件だった。抗菌薬が 23%であり、アナフィラキシーとか QTc 延長による高度徐脈であった。降圧薬では、低血圧や徐脈による意識低下であった。鎮静薬では呼吸抑制、意識低下であった。これらは薬剤が高度に効いたことによる危険な状態であったと考えている。

- ・JADE Study の定義は、基礎疾患があることが分かった上での入院患者が対象であり、その上で本来予定されていた診療プロセスが薬剤の影響によって変えられたものというのを薬剤性有害事象として判断しているので、この JADE Study の定義と救済制度の対象は一致しない。

○日本全体に投射

- ・急性期病院 2,224 床で見られた致死的な薬剤有害事象が 515 件であるので、

日本全体の急性期病床 57 万床に投射すると、致死的な薬剤性有害事象は 13 万件と推定される。3 万 3,000 人は死亡に関係する。しかし、実際の救済対象は 1 割程度ではないかという印象である。

○自発報告の捕捉率

- ・有害事象に関する自発報告の捕捉率は 3.7%と低く、能動的に有害事象を検出したものが圧倒的に多い。
- ・副作用の救済給付件数が令和元年は 1,285 件で、この 3.7%の報告率で戻すと 3.5 万件ぐらいが潜在的に制度の対象となるような有害事象が起こり得ることとなり、上記の推定値と重なる。

○まとめ

- ・薬剤性有害事象が全ての有害事象の中で最多。
- ・入院患者さんにおける薬剤性有害事象の重症度は高い。
- ・自発報告は決して十分ではなく、多くの薬剤性有害事象は気づかない。
- ・定義が異なるため、明確には言えないが、1 万～3 万程度が健康被害救済の対象という印象。ただし、検証的な研究が必要と考える。

○健康被害救済制度の改善に向けて

- ・医学部で有害事象に関する教育は多くなかった。
- ・患者さんも含めて薬剤性有害事象に関する教育、啓蒙というようなものがあればいいと考える。