

厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築研究事業）

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
臨床決断支援システムの開発に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 本 剛

平成 29（2017）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

政策科学総合研究事業（臨床研究等ICT基盤構築研究事業）

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森本 剛

平成 29（2017）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告		
安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究	-----	1
森本 剛		
II. 分担研究報告		
1. 作成された薬物療法支援ガイド	-----	7
岡本 里香		
2. 作成された診療プロセスガイド	-----	11
太田 好紀		
3. 島根県立中央病院統合病院情報システムの紹介	-----	15
中村 嗣		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	17
IV. （資料）平成28年度 研究班会議スライド	-----	20
（資料）研究成果の刊行物・別刷	-----	70

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築研究事業))
総括研究報告書

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する臨床決断支援システムの開発に関する研究
研究代表者 森本 剛 兵庫医科大学 医学部 教授

研究要旨

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療を組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様に、プロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。平成 28 年度は 1) 薬物療法支援ガイドの開発及び 2) 診療プロセスガイドの作成を行い、3) 臨床決断支援システムの概要を設計した。1) 薬物療法支援ガイドは、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能と添付文書に基づく検査の推奨機能を元に開発し、2) 診療プロセスガイドは、多くの診療科が関わり、推奨が浸透しにくいと考えられるステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査を元に作成した。

これらのガイドに基づき島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入するための基本構造を設計した。患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されているが日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、適切にタイムリーにガイドラインに基づいた医療を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。そして、これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

研究分担者
作間 未織
(兵庫医科大学 医学部 講師)
太田 好紀
(兵庫医科大学 医学部 講師)
岡本 里香
(兵庫医科大学 医学部 助教)
中村 嗣
(島根県立中央病院 部長)
園山 智宏
(島根県立中央病院 副科長)

を明らかにした (Morimoto T. J Gen Intern Med 2011)。更に、患者背景による薬剤性有害事象の発生頻度の予測 (Sakuma M. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012) や薬剤性有害事象のハイリスク薬剤の同定 (Sakuma M. J Patient Saf 2015) にも成功しており、これらの臨床疫学データを日常診療に活かす政策的臨床研究が喫緊の課題である。

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療とを組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様にプロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。また、プロセスとしてのオーダーされた薬剤の種類や用量を評価するだけではなく、これまで研究代表者が実施してきた薬剤性有害事象研究の方法論に基づき、薬剤性有害事象や入院期間、死亡率などのアウトカム

A. 研究目的

薬剤性有害事象は、医療行為による有害事象のうち最も頻度が高いことが報告されている (Leape LL. N Engl J Med 1991)。我々は薬剤性有害事象の多施設前向きコホート研究 Japan Adverse Drug Event Study (JADE Study) シリーズを実施し、例えば成人では、薬剤性有害事象は 100 入院患者あたり 29 件、1000 患者日あたり 17 件発生しており、多くの入院患者が何らかの薬剤性有害事象を経験していること

についても評価しようとする実証的な研究である。
さらに、臨床決断支援システムの導入前後のデータを用いて、臨床決断支援システムの費用効果性を評価することも目標とする。

B. 研究方法

3年間の研究期間に

- 1) 薬物療法支援ガイドの開発
- 2) 診療プロセスガイドの作成
- 3) 臨床決断支援システムの開発
- 4) コホート研究での検証
- 5) システムの受け入れ度や費用効果性の分析を行う。

平成28年度は1) 薬物療法支援ガイドの開発及び2) 診療プロセスガイドの作成を行い、3) 臨床決断支援システムの概要を設計した。

1) 薬物療法支援ガイドの開発

JADE Study 及び島根県立中央病院の病院情報システムのデータを基に、薬剤使用パターンやハイリスクと考えられる薬剤の使用状況、リスクファクターなどの患者背景を抽出した。

加えて、添付文書の注意喚起については、全て遵守すべき内容であるものの、まず薬剤の投与前、投与以降に検査を要する注意喚起に注目した。添付文書上に投与前、投与中に検査に関する注意喚起の記載のある薬剤のうち、専門の診療科で通常実施しない検査項目は見落とす可能性があるのではないかとこの観点で対象薬剤を選択した。

2) 診療プロセスガイドの作成

国内・海外における診療ガイドラインの分析や文献レビューを行い、オーダーリングシステムに導入することで有効だと考えられる薬物治療について診療プロセスガイドを作成した。

3) 臨床決断支援システムの開発

作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入することで効果が期待される推奨機能やガイドを設計した。

(倫理面への配慮)

本年度に実施した、過去のデータの分析やガイドラインの評価については、倫理上問題になることはない。平成29年度以降に実施するコホート研究は、通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。この研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高くなる可能性がある。

また横断研究は匿名で実施し、さらに研究施設の管理者が情報に触れる可能性があることで、対象者の回答にバイアスがかからないようにするため、研究施設の担当者は調査票の配布は担当するが、回収には関与しない。

患者の診療データを扱うので、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設（島根県立中央病院）とデータの解析を行う施設（兵庫医科大学）を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に厳正に則り施行する。

C. 研究結果

1) 薬物療法支援ガイドの開発

過去の「安全な薬物治療を促進する多職種間

情報共有システムの開発に関する研究」で実施した入院患者における腎機能に基づく薬剤投与量の推奨の効果が明らかであったため、腎機能に基づく薬剤投与量の推奨を外来患者に拡大して実施することとした。

添付文書の注意喚起記載に基づいた薬物療法支援ガイドでは、ビルダグリプチン、マルチキナーゼ阻害薬のパゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩及び免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ、ペムブロリズマブ、そしてアミオダロン塩酸塩について臨床決断支援を行うこととした。

ビルダグリプチンは肝機能検査、マルチキナーゼ阻害薬及び免疫チェックポイント阻害薬は甲状腺機能検査、アミオダロンは眼科受診をしているかどうかを判断し、必要な検査を実施していない場合は、臨床決断支援システムから検査を推奨することとした。

2) 診療プロセスガイドの作成

長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こるとの報告があり、ステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、また小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起き、それが社会生活へ影響する。また、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が高くないと考えられた。

そこで、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインを元に、電子カルテシステム上で推奨可能なアルゴリズムを作成し、それを診療プロセスガイドとして作成した。

対象患者は経口ステロイドを6ヶ月以上使用中及びビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた患者とし、電子カルテシステムから得られた患者の背景を元に、「ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤)開始の推奨」や「骨折歴の確認」、「血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)

検査の実施」を推奨する診療プロセスガイドを作成した。

3) 臨床決断支援システムの開発

薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを元に、以下の臨床決断支援を島根県立中央病院の電子カルテシステムに導入するための基本構造を作成した。

- ・腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能
- ・添付文書に基づく検査の推奨機能
- ・ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能

D. 考察

厚生労働行政の観点においては、明確な指標が変化するなど、国民の目に見える形で医療の質が向上することが必要である。

本研究によって、JADE Study シリーズから得られたナレッジベースを元にした薬物療法支援ガイドや、内外の診療ガイドライン、文献レビューに基づく診療プロセスガイドが、薬剤性有害事象の発生率の減少や入院期間の短縮、院内死亡率の減少といった患者アウトカムに関連することが定量的に明らかになれば、診療ガイドラインの活用がさらに拡大する可能性がある。

本年度は、当初の計画通り、薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを作成し、臨床決断支援システムに導入する前段階まで実施できた。患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されていないながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。

また、骨粗鬆症のように多くの診療科が関わるような疾患について、臨床決断支援システムを用いて、

適切にタイムリーにガイドラインに基づいた医療を提供することで、同様に診療プロセスを改善することが期待される。

これらの診療プロセスを改善することで、最終的には薬剤性有害事象などの患者アウトカムが改善されることが期待できる。

E. 結論

現在、国を挙げて、医療安全の推進及び医療における ICT の効果的な利用に取り組んでいるところであるが、本研究を継続することで、広く国民の医療安全に資することができるだけでなく、厚生労働省が進めている医療における ICT の直接的な果実となる。本研究は臨床疫学研究と ICT の効果を、医療安全や費用効果の観点から直接繋げるものであり、同様の実証的研究を臨床現場に効果的に導くブレイクスルーとなり、医療における ICT 利用の裾野拡大にも繋がることを期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.

- 2) Saito Y, Ogawa H, Morimoto T. Response to letter regarding article ‘Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial’ . *Circulation* 2017 (in press).
- 3) Noguchi C, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Prevention of medication errors in hospitalized patients: The Japan Adverse Drug Events study. *Drug Saf* 2016;39:1129-1137.
- 4) Sakuma M, Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, Morimoto T. Frequency and severity of adverse drug events by medication classes: The JADE study. *J Patient Saf* 2016 (in press).
- 5) Ayani N, Sakuma M, Morimoto T, Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, Fukui K. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: The JADE study. *BMC Psychiatry* 2016 (in press).
- 6) Ohta Y, Miki I, Kimura T, Abe M, Sakuma M, Koike K, Morimoto T. Epidemiology of adverse events and medical errors in the care of cardiology patients. *J Patient Saf* 2016 (in press).
- 7) Taniguchi T, Morimoto T, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K,

- Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry investigators. High-gradient versus low-gradient severe aortic stenosis: Demographics, clinical outcomes, and effects of the initial aortic valve replacement strategy on long-term prognosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2017 (in press).
- 8) Toyota T, Shiomi H, Morimoto T, Natsuaki M, Kimura T. Short versus prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT) duration after coronary stent implantation: a comparison between the DAPT study and 9 other trials evaluating DAPT duration. *PLoS One* 2017 (in press).
- 9) Taniguchi T, Morimoto T, Sakata R, Kimura T. Reply: Is it time for a new paradigm in asymptomatic severe aortic stenosis?: Asymptomatic severe aortic stenosis: Oxymoron? A randomized trial in patients with asymptomatic severe aortic stenosis: A future has begun! Might outcome of patients with asymptomatic severe AS be improved by an initial surgical strategy? *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1972-3.
- 10) Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD trial investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2016 (in press).
2. 学会発表
1. Takahashi Y, Sakuma M, Morimoto T. Impact of age and renal function on incidence of adverse drug event: The JADE Study. *33rd International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Tokyo, Japan. October 16-19, 2016.
2. Murayama H, Sakuma M, Morimoto T. Assessing adverse drug events using modified Naranjo algorithm: The JADE Study. *33rd International Conference of the International Society for Quality in Health Care*, Tokyo, Japan. October 16-19, 2016.
3. Miyamoto K, Kawazoe Y, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Ito M, Ohta Y, Yamamura H. Dexmedetomidine for ventilated septic patients in ICU: a multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2016*, Milan, Italy. October 1-5, 2016.
4. Ohta Y, Sakuma M, Bates D, Morimoto T. In-hospital adverse events among surgical patients in Japan: the JET study. *European Society of Intensive Care Medicine 2016*, Milan, Italy. October 1-5, 2016.
5. 野口千洋, 森本剛. 入院患者における薬剤に関するエラーの疫学と介入可能性に関する分析. *第7回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会*. 2016年6月11-12日. 浅草ビューホテル, 東京
6. 森本剛. 医療の安全性を科学的に評価する. *海*

辺の杜ホスピタル 研究報告会. 2016年12月

24日. 海辺の杜ホスピタル, 高知

7. 森本剛. 日本における医療安全のエビデンス.

南宇和郡医師会 医療安全講演会. 2016年9

月26日. 老人保健施設なんぐん館, 愛媛

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築研究事業))
分担研究報告書

作成された薬物療法支援ガイド
研究分担者 岡本 里香 兵庫医科大学 医学部 助教

研究要旨

添付文書は公的文書として、医薬品の承認審査の過程で承認時までには得られている安全性情報に基づいて作成され、製造販売後も、適宜評価を踏まえて新たなリスク情報が追記されるという薬剤のライフサイクルを通じて最新の安全性情報が纏められたリビングドキュメントである。また、添付文書はリスクマネジメントプラン(Risk Management Plan :RMP)の通常のリスク最小化活動に位置づけられ、添付文書を遵守することは薬剤性有害事象の発現を最小化する上で重要である。

これまでのJADE Studyから得られたナレッジデータベースを用いて薬剤使用パターン、ハイリスク薬剤、リスクファクターを選定することに加え、添付文書の安全性情報の中から注意喚起をオーダリングシステムに反映させ、添付文書の遵守を徹底することによって、薬剤のリスク管理を行う「薬物療法支援ガイド」としてのシステムの開発を行う。

A. 研究目的

添付文書は、医薬品ごとにその適正使用に関する注意喚起が記載されている公的文書である。また、添付文書は医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan :RMP)上で「通常」のリスク最小化活動に位置づけられており、添付文書を遵守することは、医薬品の適正使用において必須である。しかしながら、添付文書の情報量は多く、また医薬品の製造販売後に新たに認められたリスク等を踏まえ、添付文書は常に最新の情報に基づいて改訂がなされることから、医療従事者は、最新の添付文書の記載内容を薬剤ごとに理解・把握することは困難である。本研究では臨床決断支援システムに添付文書の注意喚起を導入することによって、医療従事者がこれまでより容易に添付文書を遵守できるようにし、結果として医薬品の適正使用を促進させることを目的とした。今回、添付文書の記載要領の中でも、薬剤投与中に見落としがちな投与期間中の定期的な検査に関する注意喚起に注目し、臨床決断支援システムに定期的な検査に関する因子を導入する。導入後は定期的検査の遵守状況、検査関連の薬剤性有害事象の発現状況等について評価を行う。

B. 研究方法

対象薬剤として、添付文書上に投与前、投与中に検査に関する注意喚起の記載のある薬剤の検索を行った。その中でも特に、検査頻度が具体的に記載されているもの、検査の実施を強めに促している記載(「・・・すること」と記載)のもの、専門の診療科で通常実施しない検査が含まれている薬剤を対象とすることとした。対象薬剤と各検査は、ビルダグリプチンの肝機能検査、マルチキナーゼ阻害薬のパゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩及び免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブ、ペムブロリズマブの甲状腺機能検査、アミオダロン塩酸塩の眼科検査である。これら薬剤の現在の添付文書上の各検査に関する注意喚起については、表1に示す。

(倫理面への配慮)

本研究は添付文書の注意喚起を基にしたシステム構築を行う研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。本研究で患者に健康上の不利益を与えることはなく、逆に本研究を実施することにより、患者における薬剤使用の安全性を管理する可能性がある。通常診療上の臨床所見を集積するため、患

者から同意は取得しないが、研究対象施設である島根県立中央病院のホームページに本研究の実施について公開し、患者からのオプトアウトがあった場合には、本研究の対象から除外する。なお、本研究は、兵庫医科大学及び島根県立中央病院の倫理審査委員会において既に審議され、承認されている。

C. 研究結果

各注意喚起から臨床決断支援システムに導入する注意喚起の条件を以下のように実施することを検討している。

薬剤	導入条件		遡り期間
	検査	必須チェック数	
ビルダグリプチン	GOT,GP T, γ GTP, T-bil	全て必須	4ヵ月
マルチキナーゼ阻害薬（パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩） 免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ、ペムブロリズマブ）	fl4,fl3,T SH	いずれか 1検査	12ヵ月
アミオダロン塩酸塩	眼科受診歴	-	12ヵ月

D. 考察

臨床決断支援システムへの導入条件の「遡り期間」については、実際の臨床現場で実効性のある検査頻度・期間を踏まえ、詳細を検討する必要があると考えるが、本年度の導入開始時期への影響はない。対象薬剤、検査項目及び検査チェック数については、島根県立中央病院の処方状況等から本研究の評価を行う上で問題はないと考える。

E. 結論

本研究において、オーダーリングシステムに添付文書の安全性情報を導入し、処方時の薬剤関連エラーや添付文書の遵守による薬剤性有害事象の発現を低減させる「薬物療法支援ガイド」を開発することにより、リスク最小化に寄与することが期待される。また、これまでリスク最小化活動のツールは主として紙媒体を用いて行われていたが、紙媒体汎用の回避と、より実効性の高いリスク最小化活動のツールとしてICTを活用できることを「薬物療法支援ガイド」の使用前後での薬剤性有害事象の増減を定量的に評価することにより示し、新たなリスク最小化活動のツールとして提言できることを期待している。

F. 研究発表

3. 論文発表
なし
4. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

4. 特許取得
なし
5. 実用新案登録
なし
6. その他
なし

表 1

一般名(製品名)	効能・効果	注意喚起の内容
ビルダグリプチン (エクア錠 50mg、エクメット配合錠)	2 型糖尿病	重要な基本的注意 肝機能障害 (肝炎を含む) があらわれることがあるので、 本剤投与開始前、投与開始後 1 年間は少なくとも 3 ヶ月毎に、その後も定期的に肝機能検査 を行うこと。 (以下略)
パゾパニブ塩酸塩 (ヴォトリエント錠 200mg)	悪性軟部腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	重要な基本的注意 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査 を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
レゴラフェニブ水和物 (スチバーク錠 40mg)	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌, がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍	重要な基本的注意 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、 本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査 を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
アキシチニブ (インライタ錠 1mg、同錠 5mg)	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	重要な基本的注意 甲状腺機能障害 (低下症又は亢進症) があらわれることがあるので、 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査 を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能低下症又は亢進症が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
スニチニブリンゴ酸塩 (スーテントカプセル 12.5mg)	イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腓神経内分泌腫瘍	重要な基本的注意 甲状腺機能障害 (低下症又は亢進症) があらわれることがあるので、 本剤の投与開始前に甲状腺機能の検査 を行い、甲状腺機能障害を有する患者には投与開始前に適切な処置を行うこと。また、本剤投与中に甲状腺機能障害を示唆する症状が認められた場合は、甲状腺機能の検査を行うこと。なお、まれに甲状腺機能亢進に引き続き、甲状腺機能低下を認める症例が報告されているので、十分な観察を行い、適切な処置を行うこと。
ニボルマブ (遺伝子組換え) (オプジーボ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg)	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫	重要な基本的注意 甲状腺機能障害があらわれることがあるので、 本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を実施すること。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。
ペムブロリズマブ (遺伝子組換え) (キイトルーダ点滴静注 20mg、同点滴静注 100mg)	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	重要な基本的注意 甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、 定期的に甲状腺機能検査 (TSH、遊離 T3、遊離 T4 等の測定) を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH 等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。

<p>アミオダロン 塩酸塩（アン カロン錠 100 他）</p>	<p>生命に危険のある下記の 再発性不整脈で他の抗不 整脈薬が無効か、又は使 用できない場合 心室細動、心室性頻拍、 心不全（低心機能）又は 肥大型心筋症に伴う心 房細動</p>	<p>重要な基本的注意 本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現 頻度の高い副作用に十分留意し（副作用の項参照）、頻 回患者の状態を観察するとともに、脈拍、血圧、心 電図検査、心エコー検査を定期的実施すること。な お、諸検査は以下の表のとおり実施することが望まし い。 (4)眼 ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症 候性であり、<u>細隙燈検査</u>でのみ認められる。また、視 覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎 があらわれることがある。</p>
--	---	--

作成された診療プロセスガイド
研究分担者 太田 好紀 兵庫医科大学 医学部 講師

研究要旨

長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こるとの報告があり、骨粗鬆症は長期ステロイド薬治療における最も重要な副作用の一つである。しかし、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が高くない。今回、社会生活に大きく影響する薬剤性有害事象にも関わらず認識が高くないステロイド性骨粗鬆症、さらにはビスホスホネート製剤の処方を受けた患者のフォローアップ検査に焦点を当てた診療プロセスガイドを作成することを目的とした。経口ステロイドを3ヶ月以上使用中およびビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた患者を対象に、骨粗鬆症ガイドラインに基づく、骨密度検査、フォローアップ検査、ビスホスホネート製剤の推奨機能を作成した。

A. 研究目的

骨粗鬆症は長期ステロイド薬治療における最も重要な副作用の一つで、長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こると報告されている。さらにステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、また小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起き、骨折した場合には、社会生活へ影響する。しかしながら、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が高くない。そこでステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズム(図1)が有用と考え、それを診療プロセスガイドとして電子カルテに導入することの有用性を検討する。ステロイド長期内服患者、ビスホスホネート製剤を要する骨粗鬆症の患者に対して、診療プロセスガイドとして電子カルテに導入し、骨密度検査やフォローアップ検査推奨機能の有用性を検討する。

B. 研究方法

経口ステロイドを3ヶ月以上使用中およびビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた患者を対象患者とする。

経口ステロイドを3ヶ月以上使用中の患者に対する経口ステロイドを含む処方指示確定時に、ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤)

開始基準を満たす場合は推奨メッセージを提示する。

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤)開始基準は骨粗鬆症ガイドラインに基づく下記の7項目のいずれかとする。(図2)①ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上、②50歳以上かつステロイド投与量(PSL換算)5mg/日以上、③65歳以上、④既存骨折がある(病名・既往歴に骨折が存在する)、過去12ヶ月以内、かつ直近の⑤骨密度(BMD)測定の結果が70以下、⑥骨密度(BMD)測定の結果が70～80、かつステロイド投与量5.0mg/日以上、⑦骨密度(BMD)測定の結果が70～80、かつ50歳以上とする。推奨メッセージとして推奨することは、①～⑦いずれかを満たす場合には「ビスホスホネート処方」を推奨し、①～⑦を満たさない場合には「骨折歴を確認」を推奨する。共に過去12ヶ月間骨密度(BMD)測定が実施されていなければ「(BMD)測定の実施」を推奨する。

薬物療法時(ビスホスホネート製剤投与時)の警告については、病名に「骨粗鬆症」もしくは「原発性骨粗鬆症」が入っていて、過去12ヶ月以内に骨密度検査が無い場合には、「(BMD)測定の実施」の推奨メッセージを提示する。過去3ヶ月間にビスホスホネート製剤の投与がなく、過去3ヶ月以内に血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)検査が無い場合には、「血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)

検査」を推奨する。

主要評価項目は、3ヶ月以上のステロイド投与、ビスホスホネート製剤投与、骨粗鬆症の予防医療喚起表示、骨密度 (BMD) 測定とする。副次的評価項目は、薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー、適正処方数、疑義紹介、インシデント・アクシデントレポートとする。測定項目は診療科名、外来担当医の卒後年数、患者基本情報、原疾患、合併症、既往歴 (骨折を含む)、喫煙、アルコール摂取、家族歴 (大腿骨近位部骨折を含む)、入院の有無 (入院有りの場合、入院となった理由)、外来受診日・回数、外来でのバイタルサイン (体温、血圧、心拍) および測定日、外来投与薬剤 (投与経路、剤型、投与量、投与期間)、血液検査所見 (Na, K, Cl, Ht, WBC, LDH, ALP など) および検査日とする。

(倫理面への配慮)

本研究は患者に対して最新の骨粗鬆症ガイドラインに則った治療介入を推奨する研究である。本研究を行うことで患者に健康上の不利益を与えることはなればかりでなく、根研究を実施することで、患者の安全性が改善される可能性がある。

C. 研究結果

平成 28 年度は上記方法論を作成し、電子カルテ・オーダーリングシステムへ実装準備することを予定しており、研究方法を確立し、実装準備を整えた。

D. 考察

骨粗鬆症による骨折は ADL を著しく低下させるため、予防することが望ましい。

ビスホスホネート製剤を処方されている骨粗鬆症患者に対して、診療プロセスガイドにより、適切なフォローアップが可能になることが期待される。長期ステロイドを要する診療では、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医ではない場合が多く、ビ

スホスホネート製剤など骨粗鬆症の薬物療法が適切でないおそれがある。診療プロセスガイドを用いることで、適切な診療が可能になることが期待される。

E. 結論

平成 29 年度に電子カルテ・オーダーリングシステムに実装し、その前後のデータを 29 年度・30 年度にコホート研究で評価する予定とする。本研究により薬剤性有害事象が減少し、適切な診療が可能になることが期待される。

F. 研究発表

5. 論文発表

- 1) Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; DESIRE trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1321-1328.
- 2) Noguchi C, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Prevention of medication errors in hospitalized patients: The Japan Adverse Drug Events study. *Drug Saf* 2016;39:1129-1137.
- 3) Ohta Y, Miki I, Kimura T, Abe M, Sakuma M, Koike K, Morimoto T. Epidemiology of adverse events and medical errors in the care of cardiology patients. *J Patient Saf* 2016 (in press).

6. 学会発表

国際学会

- 1) Ohta Y, Sakuma M, Bates D, Morimoto T. In-hospital adverse events among surgical

patients in Japan: the JET study. *European Society of Intensive Care Medicine 2016*, Milan, Italy. October 1-5, 2016.

Miyamoto K, Kawazoe Y, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Ito M, Ohta Y, Yamamura H. Dexmedetomidine for ventilated septic patients in ICU: a multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine 2016*, Milan, Italy. October 1-5, 2016.

G. 知的財産権の出願・登録状況

7. 特許取得

なし

8. 実用新案登録

なし

9. その他

なし

図 1

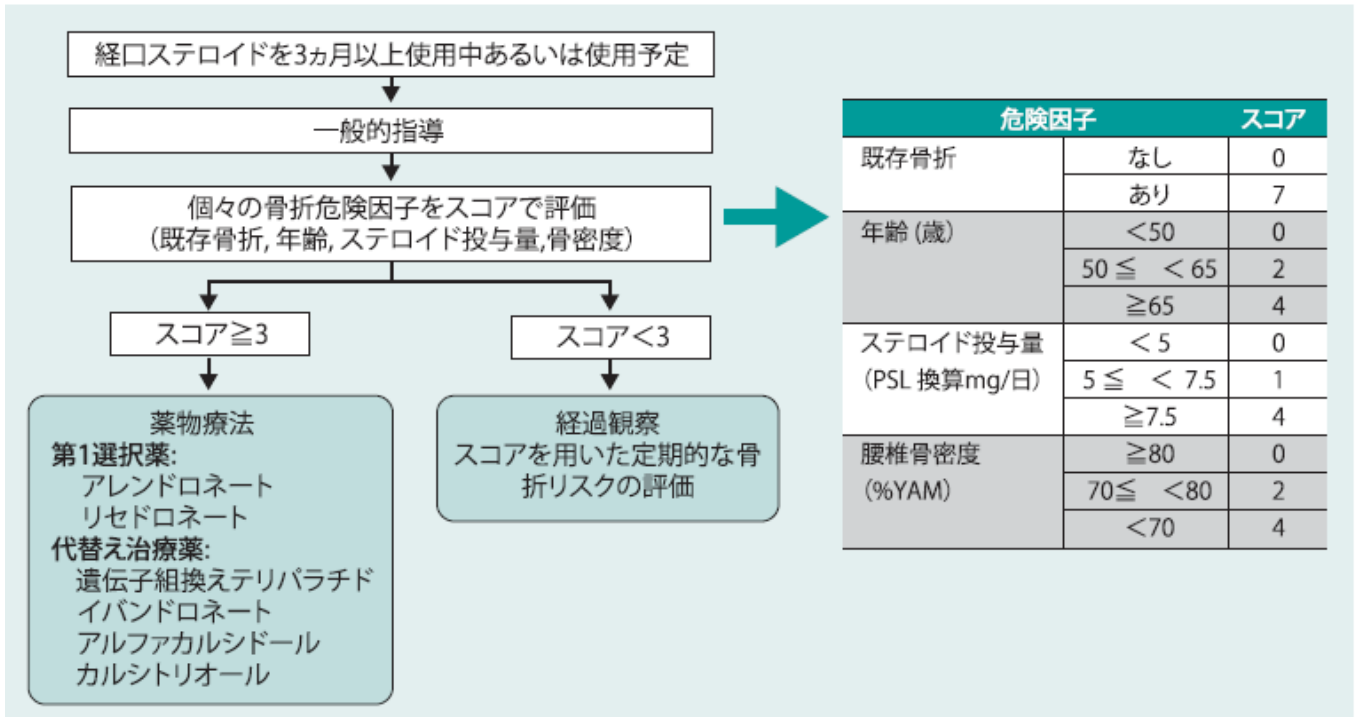


図 2

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤)開始基準

危険因子		スコア
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢 (歳)	<50	0
	50 ≤ < 65	2
	≥65	4
ステロイド投与量 (PSL 換算mg/日)	< 5	0
	5 ≤ < 7.5	1
	≥7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥80	0
	70 ≤ < 80	2
	<70	4

1. ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上
2. 50歳以上でかつステロイド投与量(PSL換算)5mg/日以上
3. 65歳以上
4. 既存骨折がある(病名・既往歴に骨折が存在する)
過去一年間以内、かつ直近の
5. 骨密度(BMD)測定の結果が70以下
6. 骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつステロイド投与量5.0mg/日以上
7. 骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつ50歳以上

厚生労働科学研究費補助金
(政策科学総合研究事業(臨床研究等ICT基盤構築研究事業))
分担研究報告書

臨床決断支援システムの設計
研究分担者 中村 嗣 島根県立中央病院 部長

研究要旨

本研究は、作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを導入するために、島根県立中央病院統合情報システム(IIMS)の構造を分析し、必要な設計を行った。

新しく導入するIIMSの仕様としては以下4項目である。

1. 現在入院患者で実施されている腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能について、外来患者にも拡充する。
2. 添付文書に基づく検査の推奨機能として、添付文書上で投与前/投与期間中に検査を行うことが推奨されている薬剤について、条件を満たした場合に注意喚起を行う。
3. ステロイド性骨粗鬆症ガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能として、骨密度検査やビスホスホネート製剤について推奨する。
4. 臨床決断支援システムの有効性を評価し、外的妥当性や汎用性を検証するために必要なコホート研究の基盤として、必要な評価・測定項目のデータが抽出できるようにする。

A. 研究目的

本研究は、電子カルテやオーダーリングシステムから得られる患者の個別データのみならず、既に報告されている診療ガイドラインと患者背景や治療とを組み合わせることで、個別の患者に最も適切な薬物治療をガイドする臨床決断支援システムを開発し、これまでの研究と同様にプロセスのみならず患者アウトカムを評価しようとするものである。

B. 研究方法

作成された薬物療法支援ガイド及び診療プロセスガイドを導入するために、島根県立中央病院統合情報システム(IIMS)の構造を分析し、必要な設計を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、兵庫医科大学及び島根県立中央病院における倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に厳正に則り施行する。

平成29年度以降に実施するコホート研究は、通常の診療を行いながら、患者のデータを経時的に収集する観察研究であり、患者に対して直接的な介入は行わない。この研究を行うことで患者の診断や治療にマイナスの影響を及ぼすことは少なく、患者に健康上の不利益を与える可能性はない。逆に、本研究を実施することで患者の安全性がより高くなる可能性がある。

また横断研究は匿名で実施し、さらに研究施設の管理者が情報に触れる可能性があることで、対象者の回答にバイアスがかからないようにするため、研究施設の担当者は調査票の配布は担当するが、回収には関与しない。

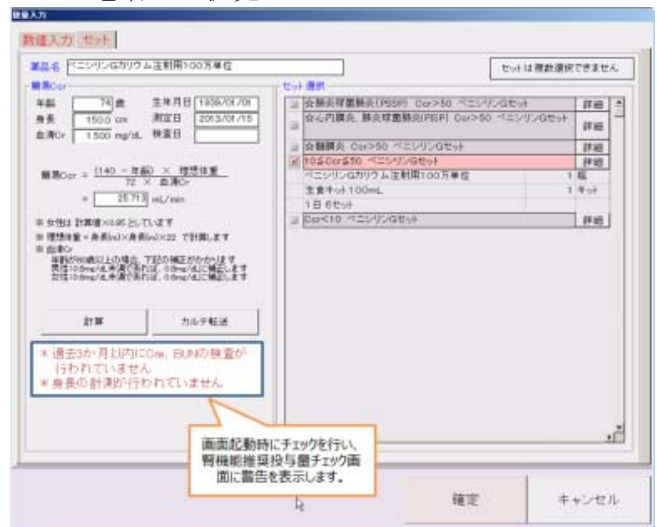
患者の診療データを扱うので、プライバシーの保護は厳重に行い、データの収集を行う施設(島根県

立中央病院)とデータの解析を行う施設(兵庫医科大学)を分離し、データ収集施設から解析施設へのデータの送付時は患者個人の同定及び連結が不可能な形で行われる。

C. 研究結果

各項目の設計を行った。

1. 腎機能に基づく薬剤投与量の推奨機能の外来患者への拡充



現行で行われている入院患者における腎機能に基づいた推奨投与量の表示機能を外来患者にも拡充する。

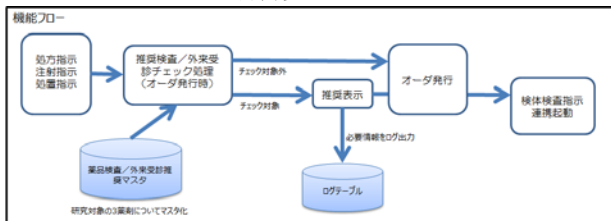
2. 添付文書に基づく検査の推奨機能

以下の薬剤について、添付文書に基づいて必要な検査が行われていない場合に注意喚起するシステムを設計した。

ビルダグリブチン：肝機能

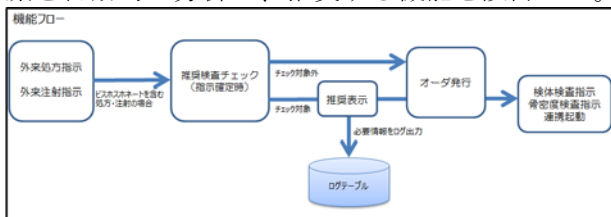
パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ニボルマブ、ペムブ

ロリズマブ：甲状腺機能
アミオダロン：眼科受診



3. ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインに基づく薬物治療や検査の推奨機能

疾患ガイドラインで推奨している検査・加療が一定期間行われていない場合に注意喚起するシステムとして、本研究では「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」を選択し、必要な検査や治療を自動的に分析し、推奨する機能を設計した。



D. 考察

本年度は、当初の計画通り臨床決断支援システムを設計し、次年度に導入する段階まで達成できた。患者の腎機能に基づいた薬剤投与量のガイドや、添付文書に記載されているながら日常診療では確実に遵守することが困難な薬物治療において、電子カルテシステムが適切にガイドすることで、適切な処方の頻度を増やし、不要な疑義照会を減らすといったプロセスを改善することが期待される。

導入するこれらの推奨機能は限定的であるが、今後の検証で有効性が評価されれば、他の疾患やガイドライン、検査項目等、様々な場面に応用することが可能である。導入する推奨機能は、シンプルで、医学的適応に基づいたものであり、人口知能やデータマイニングのようなプロセスが複雑でブラックボックス的なものではなく、容易に他のベンダーの電子カルテシステムにも実装することができるため、汎用性が高く、今後の日本の診療の安全に寄与すると考えられる。

E. 結論

臨床決断支援システムを導入するために必要な設計作業は完了した。今後の導入及びコホート研究を通じて有効性を評価する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

7. 論文発表

なし

8. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

10. 特許取得

なし

11. 実用新案登録

なし

12. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawazoe Y, Miyamoto K, Morimoto T , Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y , Yamamura H; Dexmedetomidine for Sepsis in Intensive Care Unit Randomized Evaluation (DESIRE) trial investigators.	Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial.	JAMA	317	1321-1328	2017
Saito Y, Ogawa H, Morimoto T .	Response to letter regarding article 'Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial'.	Circulation	135	e1010-e1011	2017
Noguchi C, Sakuma M , Ohta Y , Bates DW, Morimoto T .	Prevention of medication errors in hospitalized patients: The Japan Adverse Drug Events study.	Drug Saf	39	1129-1137	2016

<u>Sakuma M</u> , Kanemoto Y, Furuse A, Bates DW, <u>Morimoto T</u> .	Frequency and severity of adverse drug events by medication classes: The JADE study.	J Patient Safety	IN	PRESS	2016
Ayani N, <u>Sakuma M</u> , <u>Morimoto T</u> , Kikuchi T, Watanabe K, Narumoto J, Fukui K.	The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: The JADE study.	BMC Psychiatry	16	303	2016
<u>Ohta Y</u> , Miki I, Kimura T, Abe M, <u>Sakuma M</u> , Kojike K, <u>Morimoto T</u> .	Epidemiology of adverse events and medical errors in the care of cardiology patients.	J Patient Safety	IN	PRESS	2016
Taniguchi T, <u>Morimoto T</u> , Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murakami K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamoto-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry investigators.	High-gradient versus low-gradient severe aortic stenosis: Demographics, clinical outcomes, and effects of the initial aortic valve replacement strategy on long-term prognosis.	Circ Cardiovasc Interv	IN	PRESS	2017
Toyota T, Shiomi H, <u>Morimoto T</u> , Natsuaki M, Kimura T.	Short versus prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT) duration after coronary stent implantation: a comparison between the DAPT study and 9 other trials evaluating DAPT duration.	PLoS One	IN	PRESS	2017

<p>Taniguchi T, Morimoto T, Sakata R, Kimura T.</p>	<p>Reply: Is it time for a new paradigm in asymptomatic severe aortic stenosis?: Asymptomatic severe aortic stenosis: Oxymoron? A randomized trial in patients with asymptomatic severe aortic stenosis: A future has begun! Might outcome of patients with asymptomatic severe AS be improved by an initial surgical strategy?</p>	<p>J Am Coll Cardiol</p>	<p>67</p>	<p>1972-1973</p>	<p>2016</p>
<p>Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, Morimoto T; JPAD trial investigators.</p>	<p>Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial.</p>	<p>Circulation</p>	<p>135</p>	<p>659-670</p>	<p>2017</p>
<p>園山智宏, 新山哲央, 安食健一, 横手克樹, 平野榮作, 竹下和男, 中村嗣, 作間未織, 森本剛</p>	<p>腎機能低下患者への処方入力支援機能による投与量適正化への取り組み —推奨投与量表示と用量チェックによる入力支援—</p>	<p>日本病院薬剤師会雑誌</p>	<p>第52巻8号</p>	<p>1013-1017</p>	<p>2016</p>



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
臨床研究等ICT基盤構築研究事業

診療プロセス向上につながるプログラムの創出

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する

臨床決断支援システムの開発に関する研究

平成28年度第2回研究会議

研究代表者

兵庫医科大学 臨床疫学

森本 剛

2017年3月3日

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



議事

1. 挨拶・出席者紹介 (森本)
2. 研究の背景及び計画 (森本)
3. 慣れない薬剤使用と薬剤性有害事象やエラーとの関係 (綾仁)
4. 薬剤性有害事象の分類法の評価 (村山)
5. 腎機能・肝機能別に見た薬剤性有害事象 (高橋)
6. 作成された薬物療法支援ガイド (岡本)
7. 作成された診療プロセスガイド (太田)
8. 島根県立中央病院統合病院情報システムの紹介 (中村)
9. 29年度の研究予定 (森本)
10. 総合討論 (全員)
11. 担当官庁からの総括コメント

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



研究班構成・出席予定者

担当官庁

厚生労働省 大臣官房厚生科学課

井上 大輔 先生

藤巻 寿子 先生

沖田 南都子 先生

- 研究代表者
 - 森本 剛
- 分担研究者
 - 中村 嗣
 - 太田 好紀
 - 岡本 里香
- 共同研究者
 - 綾仁 信貴
 - 村山 弘樹
 - 高橋 悠里

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

研究の背景及び計画

兵庫医科大学

森本 剛



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

目的

Incidence of Adverse Drug Events the JADE Study
Takeshi Morimoto, MD, MPH¹, Mio Sakuma, MD, N

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

日本のデータ (JADE Study)

Table 1. Incidence of Adverse Drug Events

Ward	n	Patient-days	ADEs	Incidence*	95% CI	Crude rate†	95% CI	Annual ADEs‡
Medicine	1,531	25,734	504	19.6	17.9-21.3	32.9	30.6-35.3	4,148
Surgery	1,469	30,419	407	13.4	12.1-14.7	27.7	25.4-30.0	3,218
ICU	459	3,230	99	30.7	24.6-36.7	21.6	17.8-25.3	634

ADE, adverse drug event; ICU, intensive care unit; CI, confidence interval; *per 1,000 patient-days; †per 100 admissions; ‡Extrapolated from number of ADEs and information from these hospitals

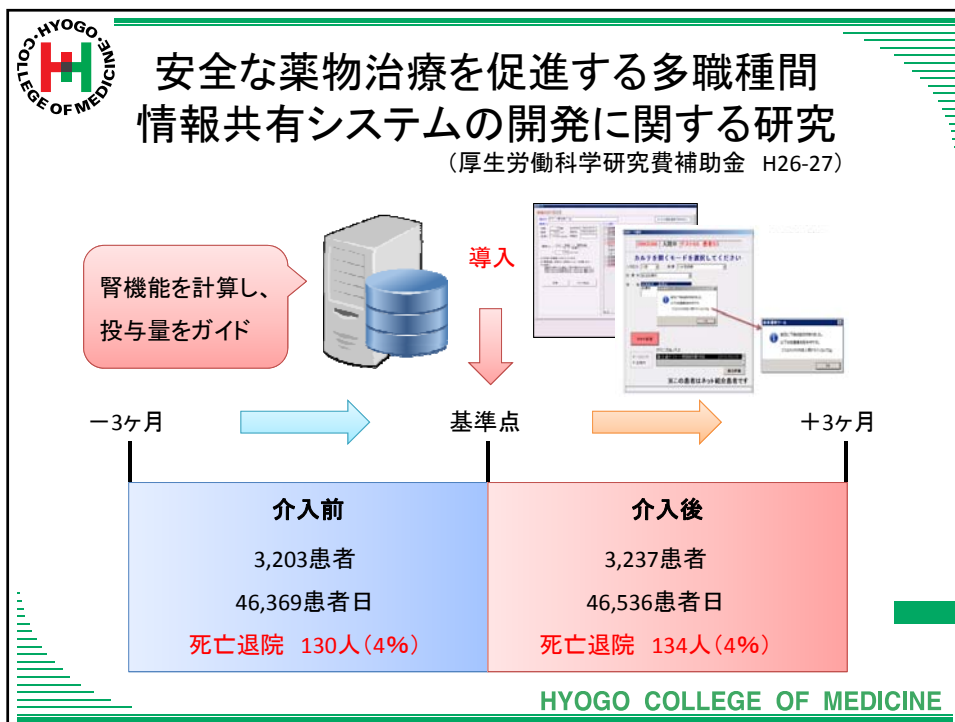
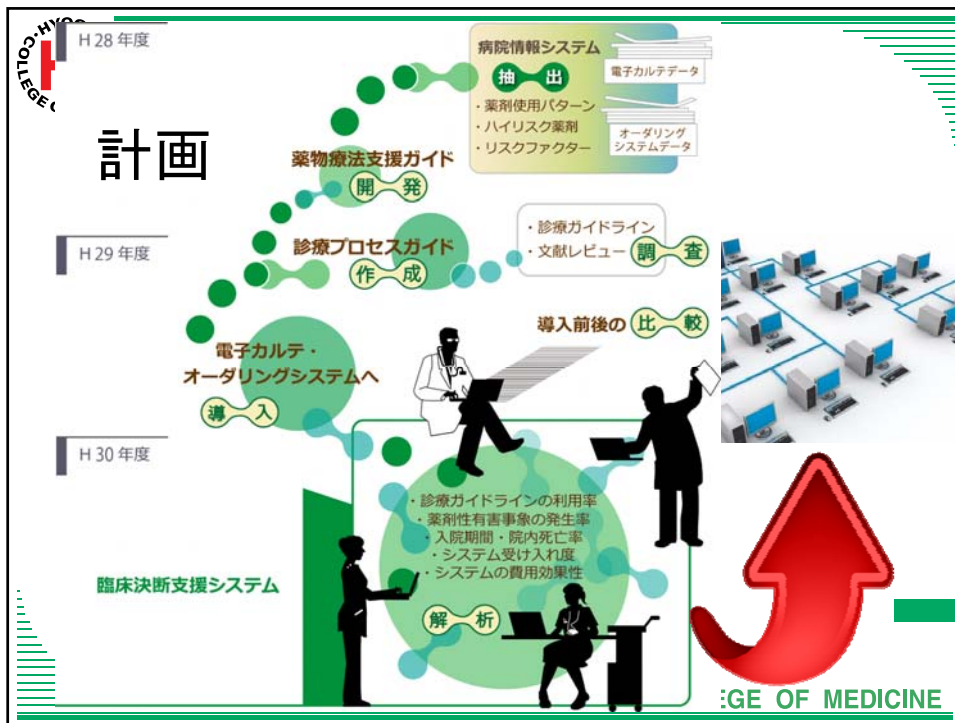
Table 5. Stages of Primary Errors Associated with Preventable and Potential Adverse Drug Events

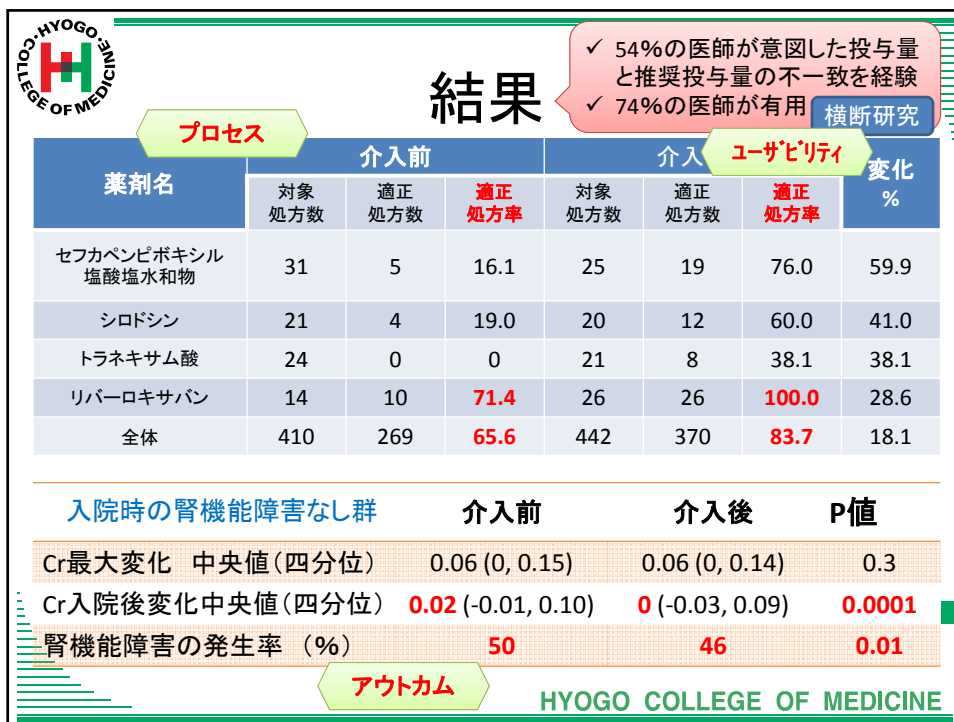
Event	Ordering n (%)	Transcription n (%)	Dispensing n (%)	Administration n (%)	Monitoring n (%)
Preventable ADEs	49 (35)	0 (0)			
Intercepted potential ADEs	88 (90)	0 (0)			
Nonintercepted potential ADEs	182 (76)	2 (0.8)			
All above events	319 (66)	2 (0.4)			

✓ 100患者あたり29件の薬剤性有害事象
 ✓ エラーの過半数は医師のオーダー段階
 ✓ 薬剤種別ごとに、頻度及び重症度のデータ

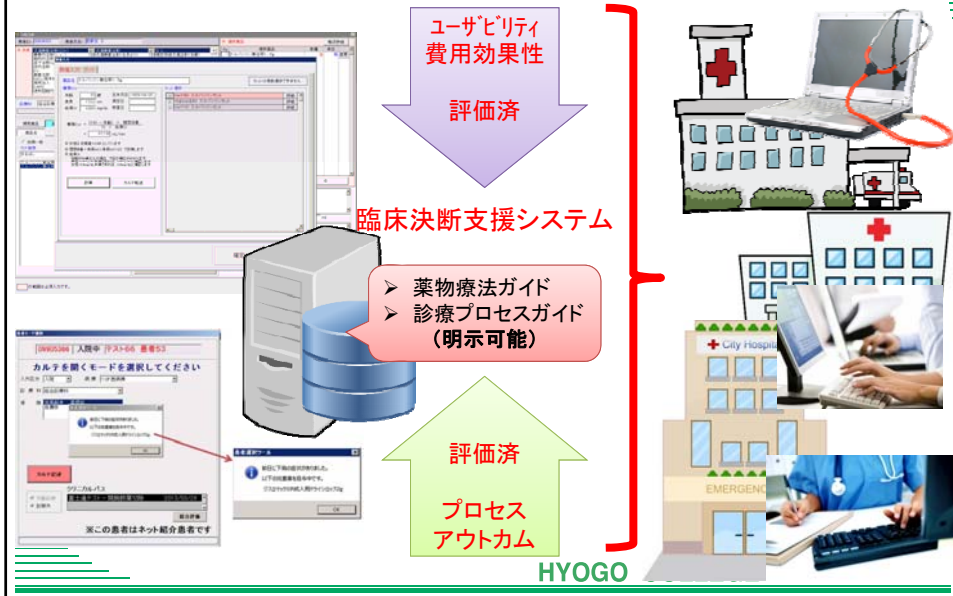
A) Bar chart showing the number of total ADEs per 100 patient-years for various drug classes. The Y-axis is 'The number of total ADEs per 100 patient-years' (0 to 600). The X-axis lists drug classes. A legend indicates frequency levels: Low (blue, $\le 10 / 100$ patients), Middle (yellow, $11-50 / 100$ patients), High (red, >50 / 100 patients). Circled drug classes include 'Cardiovascular agents', 'Antibiotics', and 'Anticancer agents'.

(Morimoto T. *J Gen Intern Med* 2011; Sakuma M. *J Patient Saf* 2015)





最終成果物と一般化可能性



期待される効果

医療従事者	現在	臨床決断支援システム
医師	<p>自己の知識に基づいて治療を決定</p> <p>患者の直近の状態や禁忌となる併存症を確認して、処方</p> <p>電子カルテを網羅的にチェックして、対応の必要な状況を把握</p>	<p>+ 患者に適用される診療ガイドラインに基づいた治療が推奨され、改めて適否を判断</p> <p>+ 患者の状態に応じた薬剤や用量が推奨され、改めて投与計画を判断</p> <p>+ 対応の必要な状況が電子カルテ側から提供</p>
薬剤師	<p>相対的な禁忌薬剤や用量補正を徒手的にチェックして、処方医に連絡</p>	<p>機械的に判断できるチェック作業及び医師へ連絡はシステムが行い、その作業の監督とベッドサイドでのコミュニケーションに注力</p>
看護師	<p>看護記録の内容が医師に十分把握されない機会</p>	<p>対応の必要な状況が電子カルテ側から医師にリアルタイムで提供</p>
パス作成チーム	<p>新しいパスの作成ごとに、パスを構築し、関係者に周知</p>	<p>エビデンスに基づいたパスを組み込み、適応患者では自動的に提供</p>



平成28年度の研究成果

- 薬剤性有害事象の評価法やリスク層別化の分析
 - JADE Studyの分析
 - ナレッジベースの構築
- 薬物療法支援ガイドと診療プロセスガイドに導入するプロトコルの作成
 - ICTを利用して効果が高い介入を検討
- 研究計画書作成、倫理審査
- 臨床決断支援システムの基本設計

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



3プロトコル

- 外来設定
- 腎機能別推奨投与量表示
- 添付文書上に基づく注意喚起
 - ビルダグリプチン、アミオダロン、パゾパニブ、レゴラフェニブ、アキシチニブ、スニチニブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ
- 骨粗鬆症ガイドラインの推奨医療

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



基礎データ

薬剤	2016年延べ処方患者数
ビルダグリプチン	398
アミオダロン(錠剤)	84
アミオダロン(注射)	41(17人はその後錠剤へ)
免疫チェックポイント阻害薬 ニボルマブ・ペムブロリズマブ	16
マルチキナーゼ阻害薬 パゾパニブ・レゴラフェニブ アキシチニブ・スニチニブ	17
ステロイド長期(6ヶ月以上)内服	547

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

2016年12月12日

倫理審査結果通知書

所 属 臨床疫学
実施責任者 教授 森本 剛 殿

兵庫医科大学長
学長 野口 光一

受付番号 第 2495号

研究課題名 電子カルテ・オーダリングシステムを導入された薬物治療及び臨床検査に関する臨床決断支援システムが安全な診療に与える影響の評価

さきに申請のあった上記研究課題について「兵庫医科大学 倫理審査委員会規程」第7条の規定に基づく迅速審査で下記のとおり判定しましたので、同規程第10条第4項の規定に基づき通知します。

判定 承認

鳥根県立中央病院 臨床研究・倫理審査委員会
鳥根県出雲市坂原四丁目1番地1
委員長 徳家 敬夫

結果を下記のとおり通知いたします。

記

「リンダシステム」を導入された薬物治療及び臨床検査に関するシステムが安全な診療に与える影響の評価

19日 ~ 平成 32年 3月 31日

①の適否
②の適否
③等
④に対する変更

安全性情報等
 継続審査

発 日：平成 年 月 日
採 日：平成 29年 2月 1日
長 徳家 敬夫、委員長が指名した委員 森山 政司
研究部が分科研究組織として実施する場合は承認
研究部が分科研究組織として実施する場合は承認
部を併用しない研究であって介入を行わないものに関する審査
部を併用する研究であって介入を行わないものに関する審査
の長
採 日：平成 年 月 日
長、委員長が指名した委員

⑤で承認 却下 既承認事項の取り消し 保留

平成 年 月 日

臨床研究等許可申請に関する指示・決定通知書

委託者
兵庫医科大学医学部 臨床疫学 教授 森本 剛 殿
研究責任者
感染症科 中村 剛 殿

依頼のあった研究に関する審査事項について、上記のとおり決定しましたので通知いたします。

鳥根県立中央病院 病院長



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

慣れない薬剤使用と

薬剤性有害事象やエラーとの関係

京都府立医科大学大学院医学研究科

精神機能病態学

綾仁 信貴



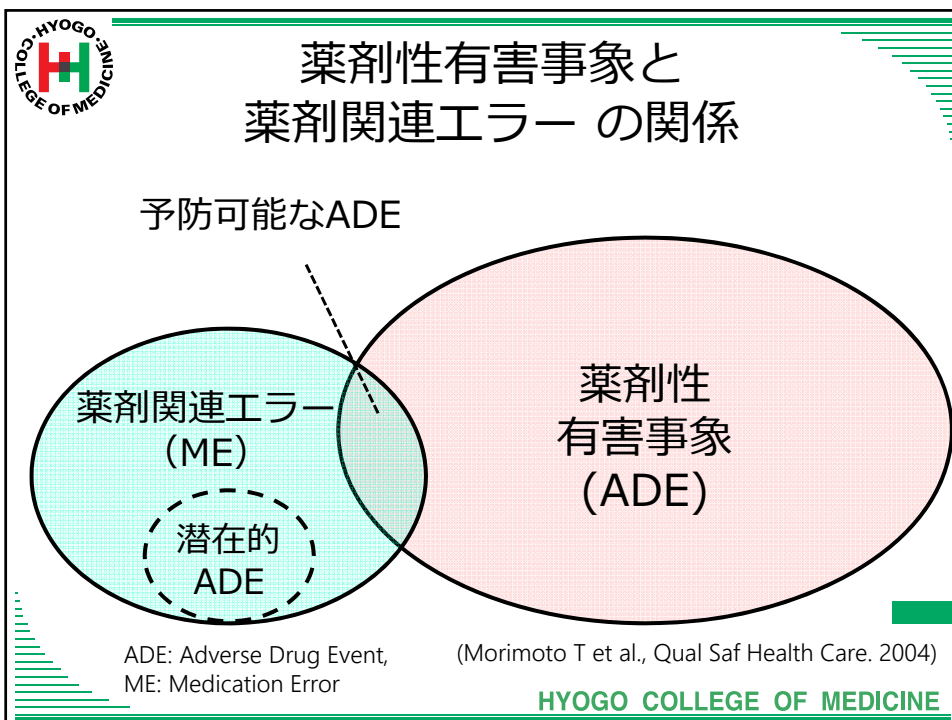
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



医原性有害事象の疫学

- 米国では医療におけるエラーにより年間44000~98000人が死亡している (IOM,1999) 250000人以上という推計もある (Martin & Michael, 2016)
- 同じく米国にて、薬剤性有害事象により毎年140000人が死亡している (WHO, 2008)
- 本邦では薬剤性有害事象、薬剤関連エラーの疫学研究は乏しく、精神科領域における研究は世界的にも乏しい

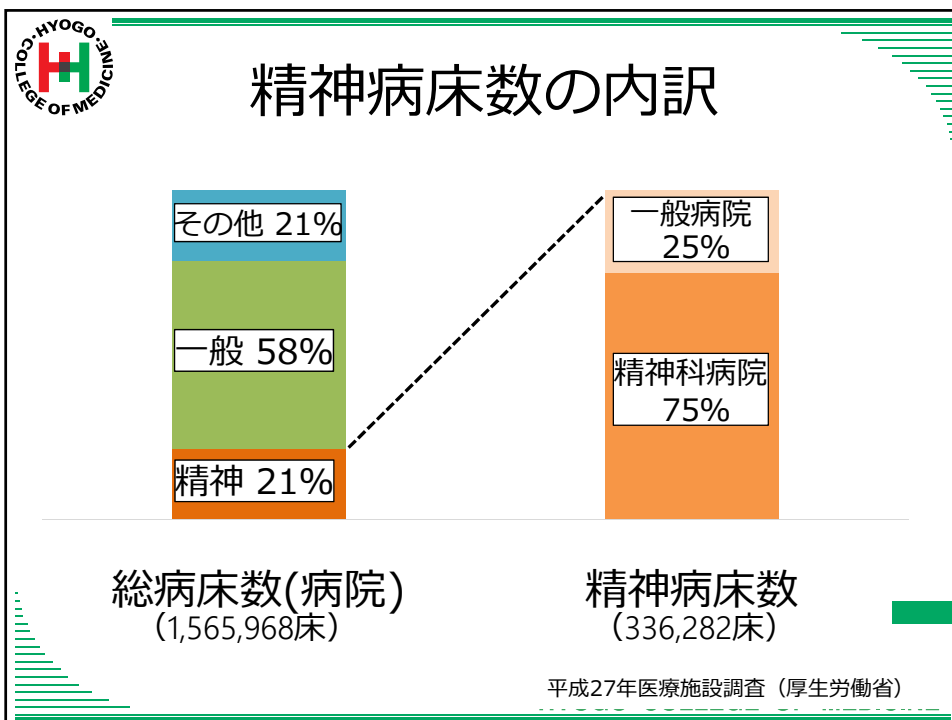
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



精神科領域における医療の特徴

- 入院患者数が約31万人と多く、
また精神病床の75%が精神科病院の病床である
(厚生労働省「H26年患者調査」, 「H27年医療施設調査」)
- 精神科病院勤務医のほとんどは精神科医だが、
約47%の患者に管理を要する身体合併症がある
(H19年度厚労科研分担研究「精神病床の利用状況に関する調査」)
- 身体科医・精神科医いずれにとっても不慣れな
薬剤の使用はエラーに関係する可能性がある
(Bates et al., 1995; Rothchild et al., 2007)

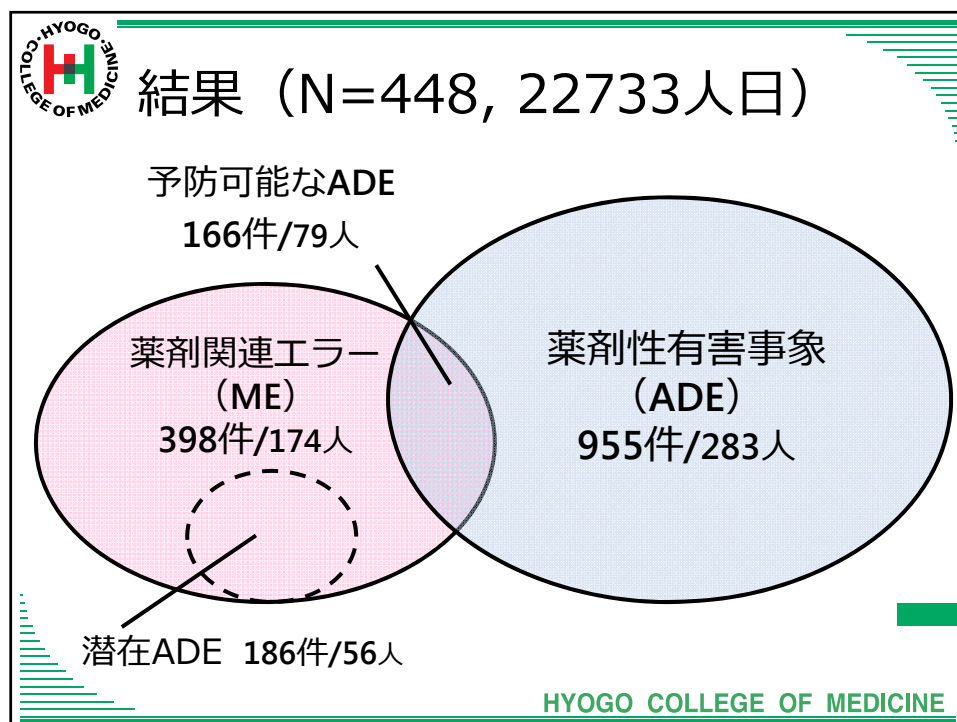
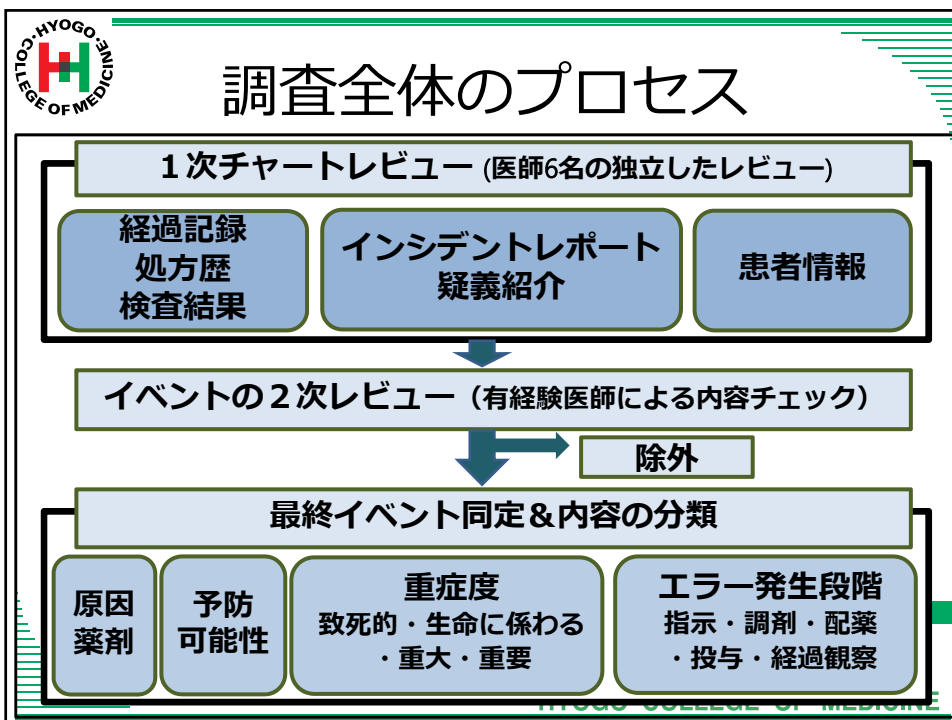
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



**精神科入院患者における薬剤性有害事象
および薬剤関連エラーの研究の方法**

- ✓ **研究デザイン**：多施設後ろ向きコホート研究
- ✓ **対象**：2010年4月1日－2011年3月31日に2病院精神科に入院しかつ退院した入院患者
- ✓ **主評価項目**：1000入院日/100入院あたりの薬剤性有害事象と薬剤関連エラーの頻度
- ✓ **副次評価項目**：
病棟タイプ(急性期, 療養, 合併症)ごとのADE頻度,
薬剤タイプ/臓器ごとのADE割合,
ME発生段階(処方, 転記, 調剤, 配薬, 投与, 観察)ごとの割合

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

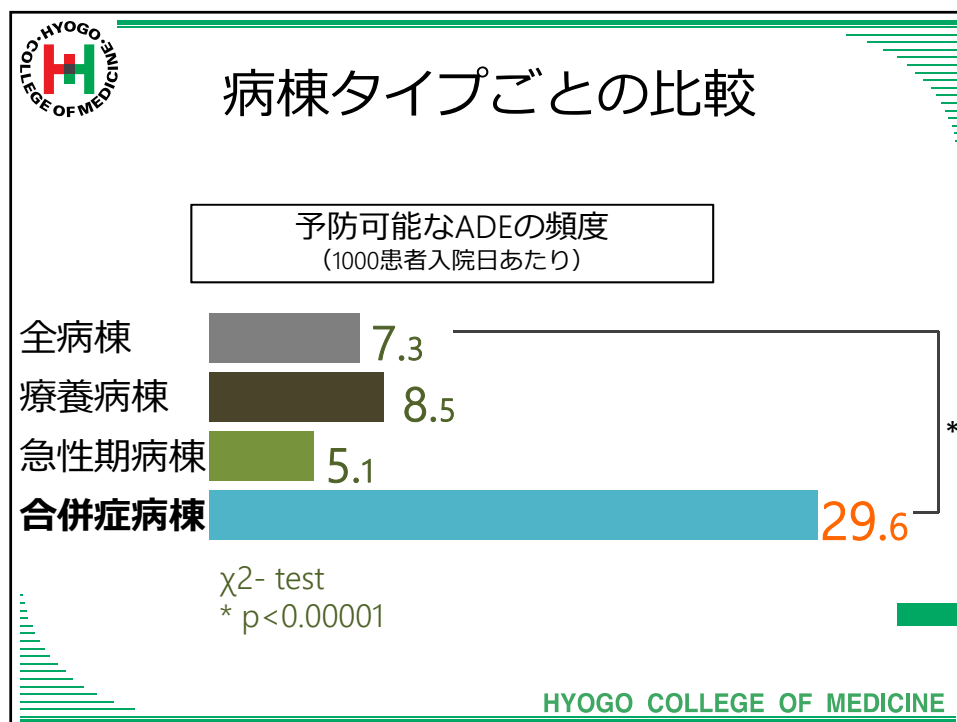


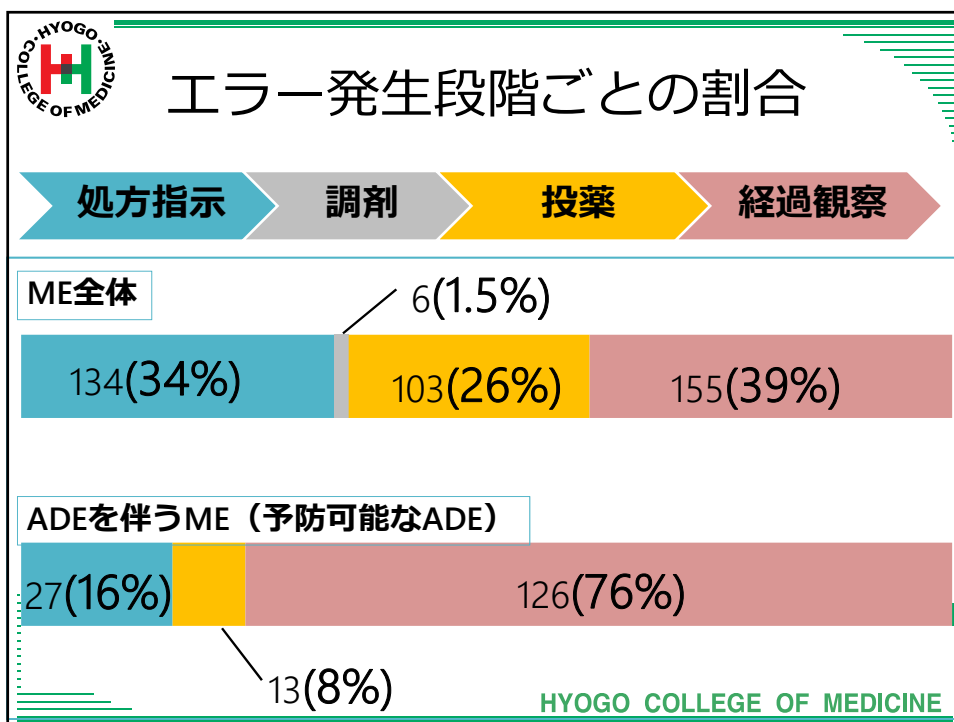
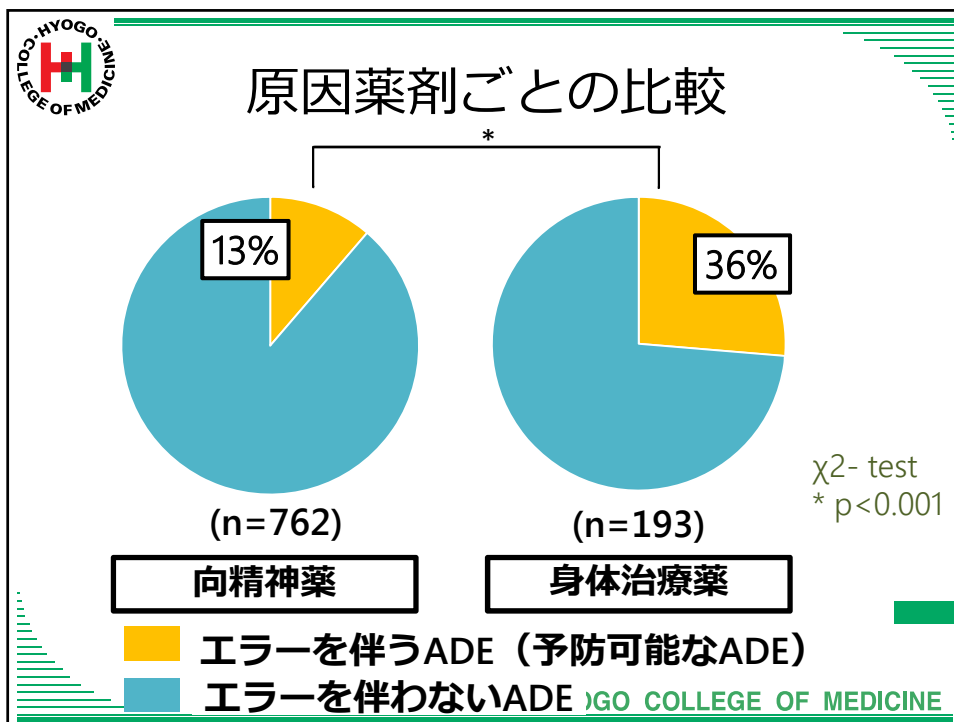
同一方法論の先行研究との比較

	ADE頻度	ME頻度	平均 在院日数
精神科:日本 JADE-PSY,2015	42.0[†] /213 ^{††}	17.5[†] /88.8 ^{††}	50.7
精神科:米国 Rothschild,2007	10.0[†] /10.2 ^{††}	6.3[†] /6.4 ^{††}	10.3
身体科:日本 Morimoto,2011	17.0[†] /29.2 ^{††}	8.7[†] /14.9 ^{††}	17.2

† ; 1000入院日あたり, †† ; 100入院あたり

COLLEGE OF MEDICINE







まとめ

- 本邦精神科入院患者のADE/MEの頻度は、米国精神科や本邦総合病院の先行研究と比し高頻度であった
- **精神科医による身体科薬使用による治療は**エラーを伴うADEを高めている可能性がある
- エラーを伴うADEは**観察段階**で多かった
- **不慣れな薬剤使用の際の適切な支援、**特に**観察段階へのアプローチ**は、精神科入院患者のエラーを伴うADEを減らすかもしれない

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



臨床決断支援システムへの期待

- 精神科における極めて高い薬剤性有害事象
- 専門外の薬剤によるエラー
 - 専門外の治療の学習
 - 他の専門職とのチーム医療
 - 他科医師
 - 薬剤師
- パターン化される事象は自動化できないか
 - 臨床決断支援システムの一つの方向性

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

薬剤性有害事象の分類法の評価

兵庫医科大学大学院 臨床研究学

村山 弘樹



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景

多種多様な薬剤を使用する日常診療において、薬剤性有害事象を正確に評価することは容易でない。これまでにNaranjo Algorithm等の有害事象評価ツールが報告されてきたが、いずれも臨床試験における有害事象判定の精度を高めることを目的に開発されたものであり、日常診療下における有用性は検討されていない。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

Naranjo Algorithm

質問項目	はい	いいえ	不明	スコア
1 その有害事象について、過去に当該薬剤との関係性があると結論された報告があるか？	+1	0	0	
2 当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	+2	-1	0	
3 当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	+1	0	0	
4 当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発現したか？	+2	-1	0	
5 当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えられるか？	-1	+2	0	
6 プラセボを投与した後に、その有害事象が再発現したか？	-1	+1	0	
7 血中濃度測定を行った際、当該薬剤は毒性を発揮することが知られている以上の血中濃度であったか？	+1	0	0	
8 当該薬剤の用量を増加させた時にその有害事象は強まったか、また逆に当該薬剤の用量を減少させた時にその有害事象は弱まったか？	+1	0	0	
9 過去に同一または類似の薬剤によって、当該患者が類似の有害事象を経験したか？	+1	0	0	
10 その有害事象は何らかの客観的証拠により確定できたか？	+1	0	0	
合計スコア				

Naranjo CA, et al. Clin Pharmacol Ther. 1981 Aug;30(2):239-45

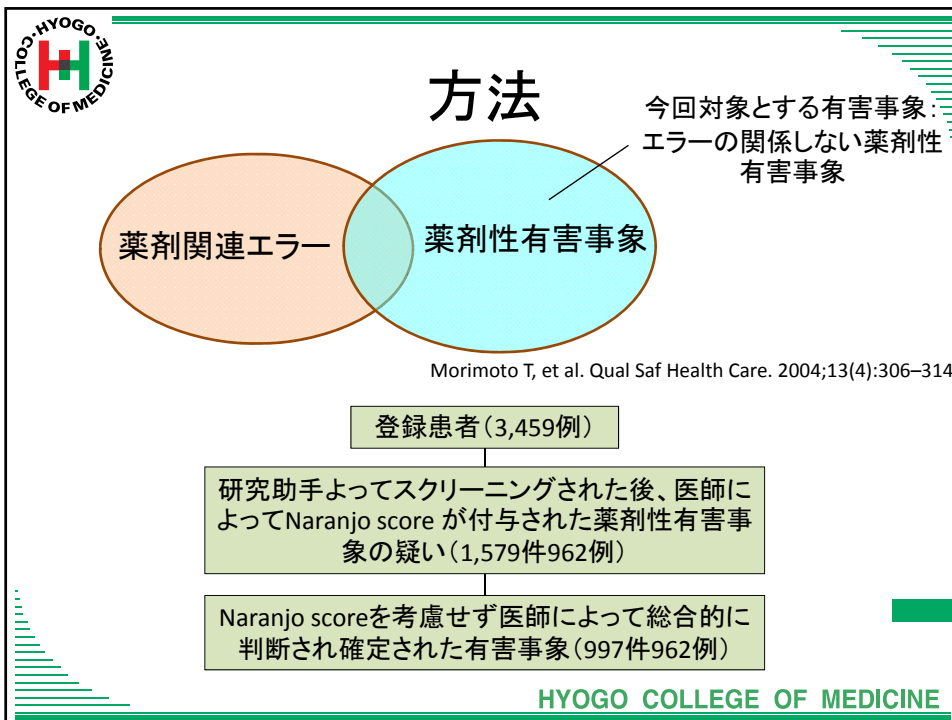
HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

目的

日常診療下における有害事象を収集・検討した Japan Adverse Drug Events (JADE)研究のデータを用い、Naranjo Algorithmの薬剤性有害事象評価ツールとしての有用性を検討すると共に、より日常診療に使いやすい形に発展させること。

Morimoto T, et al. J Gen Intern Med. 2011;26:148-53

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

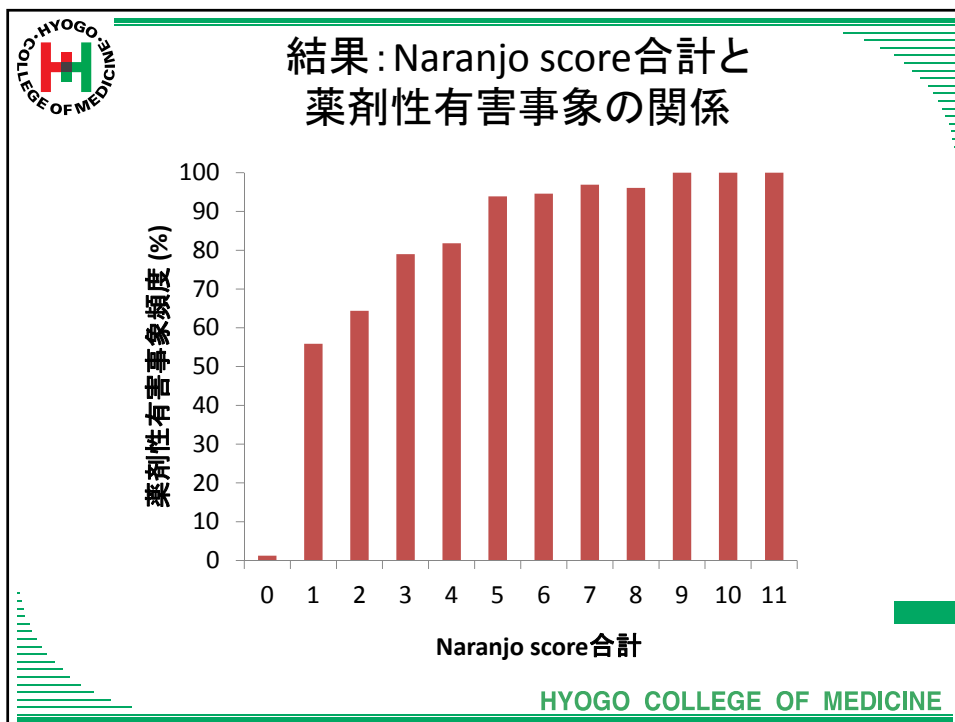
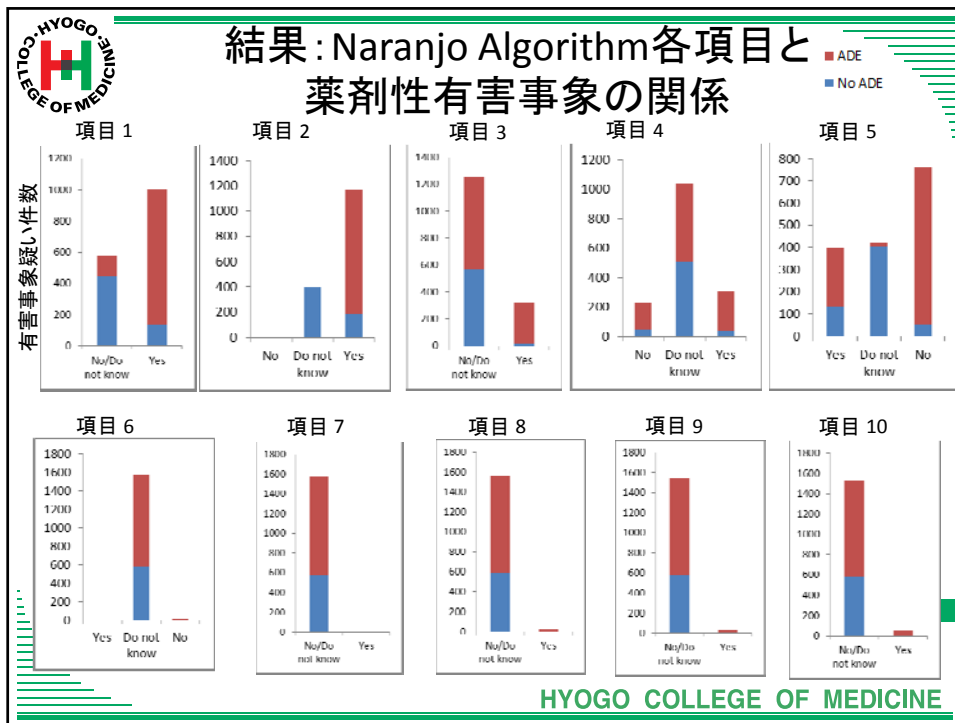


HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

結果：Naranjo Algorithmによる分類

項目	スコア			
	+2	+1	0	-1
1 その有害事象について、過去に当該薬剤との関係性があると結論された報告があるか？	-	1002 (64)	577 (37)	-
2 当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	1172 (74)	-	400 (25)	7 (0.4)
3 当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	-	322 (20)	1257 (80)	-
4 当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発現したか？	309 (20)	-	1040 (66)	230 (15)
5 当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えるか？	761 (48)	-	422 (27)	396 (25)
6 プラセボを投与した後に、その有害事象が再発現したか？	-	3 (0.2)	1576 (99.8)	0 (0)
7 血中濃度測定を行った際、当該薬剤は毒性を発揮することが知られている以上の血中濃度であったか？	-	2 (0.1)	1577 (99.9)	-
8 当該薬剤の用量を増加させた時にその有害事象は強まったか、また逆に当該薬剤の用量を減少させた時にその有害事象は弱まったか？	-	24 (2)	1555 (99)	-
9 過去に同一または類似の薬剤によって、当該患者が類似の有害事象を経験したか？	-	35 (2)	1544 (98)	-
10 その有害事象は何らかの客観的証拠により確定できたか？	-	53 (3)	1526 (97)	-

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

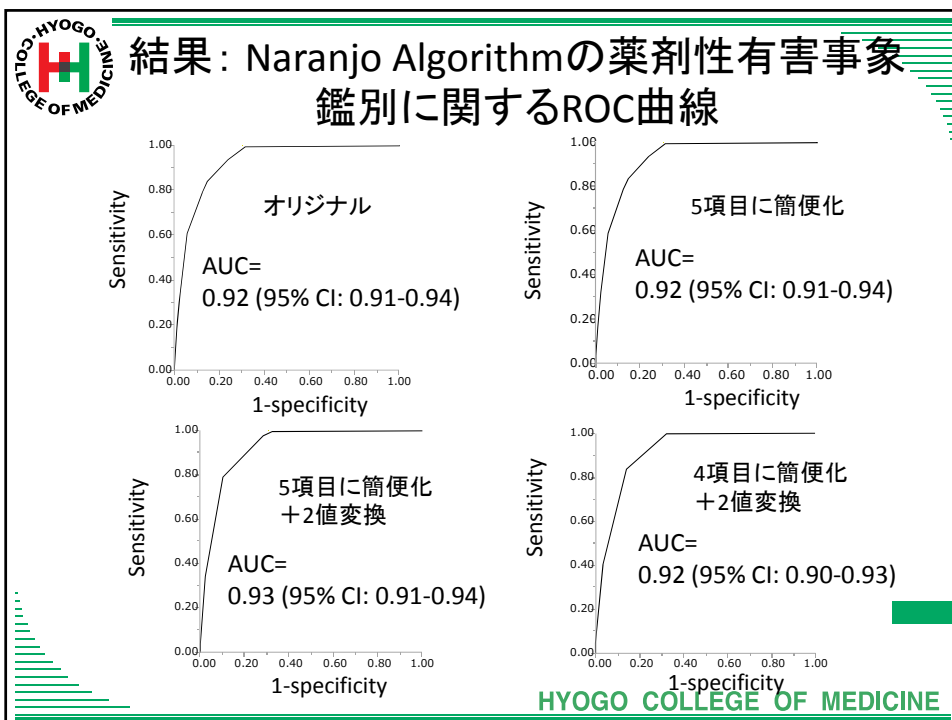


結果：Naranjo Algorithmによる分類

項目		+2	+1	0	-1
1	その有害事象について、過去に当該薬剤との関係性があると結論された報告があるか？	-	1002 (64)	577 (37)	-
2	当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	1172 (74)	-	400 (25)	7 (0.4)
3	当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	-	322 (20)	1257 (80)	-
4	当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発現したか？	309 (20)	-	1040 (66)	230 (15)
5	当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えるか？	761 (48)	-	422 (27)	396 (25)
6	プラセボを投与した後に、その有害事象が再発現したか？	-	3 (0.2)	1576 (99.8)	0 (0)
7	血中濃度測定を行った際、当該薬剤は毒性を発揮することが知られている以上の血中濃度であったか？	-	2 (0.1)	1577 (99.9)	-
8	当該薬剤の用量を増加させた時にその有害事象は強まったか、また逆に当該薬剤の用量を減少させた時にその有害事象は弱まったか？	-	24 (2)	1555 (99)	-
9	過去に同一または類似の薬剤によって、当該患者が類似の有害事象を経験したか？	-	35 (2)	1544 (98)	-
10	その有害事象は何らかの客観的証拠により確定できたか？	-	53 (3)	1526 (97)	-

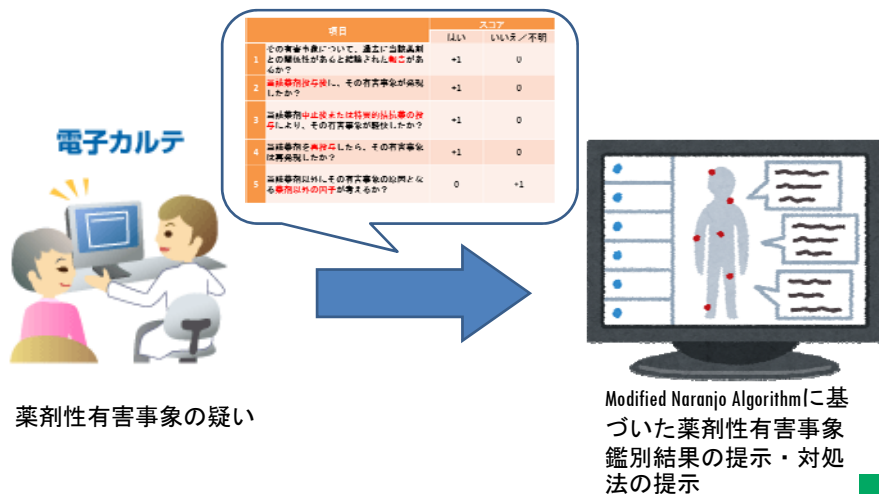
結果：簡便化されたNaranjo Algorithm

項目	スコア	
	はい	いいえ／不明
1	その有害事象について、過去に当該薬剤との関係性があると結論された報告があるか？	+1 0
2	当該薬剤投与後に、その有害事象が発現したか？	+1 0
3	当該薬剤中止後または特異的拮抗薬の投与により、その有害事象が軽快したか？	+1 0
4	当該薬剤を再投与したら、その有害事象は再発現したか？	+1 0
5	当該薬剤以外にその有害事象の原因となる薬剤以外の因子が考えるか？	0 +1



-
- ## 結果のまとめ
- Naranjo Algorithmは日常診療下においても、薬剤性有害事象を高い確からしさで鑑別することが出来た。
 - 一方で、日常診療にそぐわないプラセボ投与や血中濃度測定に関する項目は「不明」に分類されるケースが多く、有害事象鑑別への貢献度は低かった。
 - 日常診療下で明確に分類可能な5項目に絞り込んだModified Naranjo Algorithmによってもオリジナルと同様の有害事象鑑別能を有していた。
 - さらに各項目のスコアを2パターンだけに簡便化したもの、4項目に絞り込んだModified Naranjo Algorithmも高い有害事象鑑別能を有していた。
- HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

結果の応用イメージ



http://www.mirai-kougaku.jp/imagesearch/3rd/hosp_03.php

http://www.irasutoya.com/2014/11/blog-post_469.html

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

結語

- Naranjo Algorithmは日常診療下においても高い有害事象鑑別能を有していたが、項目を絞り込むことで、より簡便に使用可能となることが示唆された。
- Modified Naranjo Algorithmによって有害事象鑑別にかかる時間とリソースを節約し、日常診療における初期対応や、ファーマコビジランスシステムへの応用が期待される。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

腎機能・肝機能別に見た

薬剤性有害事象

兵庫医科大学大学院 臨床研究学

高橋悠里



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



背景

- 前向きコホート研究であるThe JADE Studyは、登録患者3459名のうち、726名1010件の薬剤性有害事象(ADEs: Adverse Drug Events)が発現し、致死的健康被害は6.5%であったと報告されている。
Morimoto T et al, *J Gen Intern Med.* 2011; 26(2):148-53
- 通常全ての薬剤は吸収、分布、代謝、排泄の過程を経ることから、年齢や腎機能、肝機能の変化は単一薬剤あたりのADEsの発現にも大きな影響を与える。
- しかし、多剤併用を含む日常診療における全てのADEsを捉えた場合、臓器機能とADEsの関係や、臓器機能低下に伴うADEsが入院期間や死亡率に与える影響について検討した報告はなされていない。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



目的

- 腎機能、肝機能がADEsに与える影響、さらにこれら臓器機能変化に伴い、ADEsが入院期間や死亡率に与える影響について関連性を明らかにする
- 腎機能や肝機能別の薬剤性有害事象の発生率を定量的に評価することで、電子カルテ・オーダーリングシステム上での臨床決断システムに利用することができる

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



方法

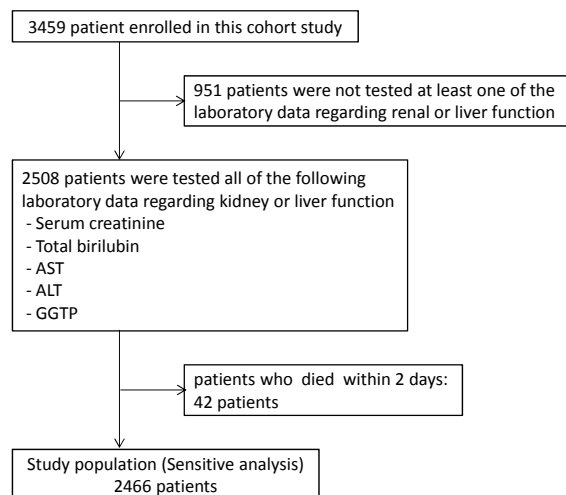
- 腎機能
 - 血清クレアチンを用い、eGFRを算出した
 - 腎機能は日本腎臓学会のCKDガイドラインを参考に、eGFRを3カテゴリー (<30; >=30 and <60; >=60 ml/min/1.73mm)に分けた。
- 肝機能
 - 肝機能に関連する以下の臨床検査値において、1つでもカットオフ値を上回る項目があった場合、「肝機能異常あり」と定義した
 - カットオフライン値は医薬品等の副作用の重症度分類基準(薬案第80号(平成4年6月29日))を参考とした。
 1. Total bilirubin \geq 3.0 mg/dL (grade 2)
 2. Aspartate Aminotransferase (AST) \geq 100 IU/l (grade 2)
 3. Alanine Aminotransferase (ALT) \geq 100 IU/l (grade 2)
 4. Gamma glutamyl transferase (GGTP) (grade 1)
 - \geq 105 IU/l (male)
 - \geq 45 IU/l (female)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

方法

- 評価項目:
 - 腎機能がADEsに与える影響
 - 肝機能がADEsに与える影響
 - 腎機能別、肝機能別に置ける、服用薬剤数がADEsに与える影響
 - 腎機能別、肝機能別における、ADEsが入院期間に与える影響
 - 腎機能別、肝機能別における、ADEsが入院期間中の死亡率に与える影響
- 感受性分析として、入院後2日以内の死亡患者を除外した評価も行った
- 連続変数についてはWilcoxon rank sum test、順序変数についてはchi-square testを用いて検定を行った
- 解析ソフトはJMP 12 (SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた

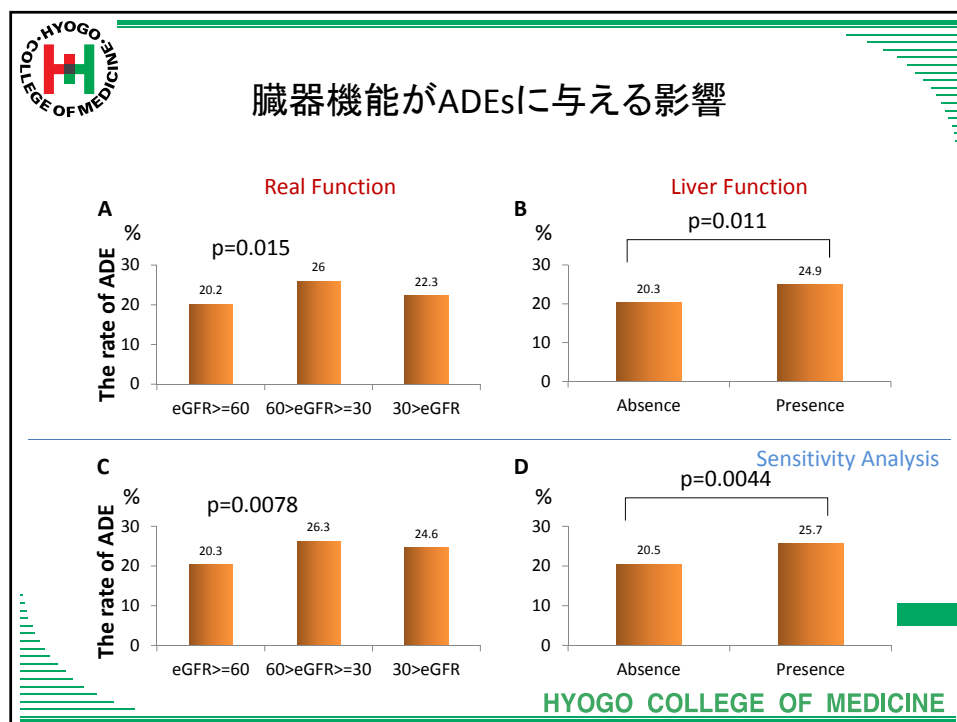
患者フローチャート

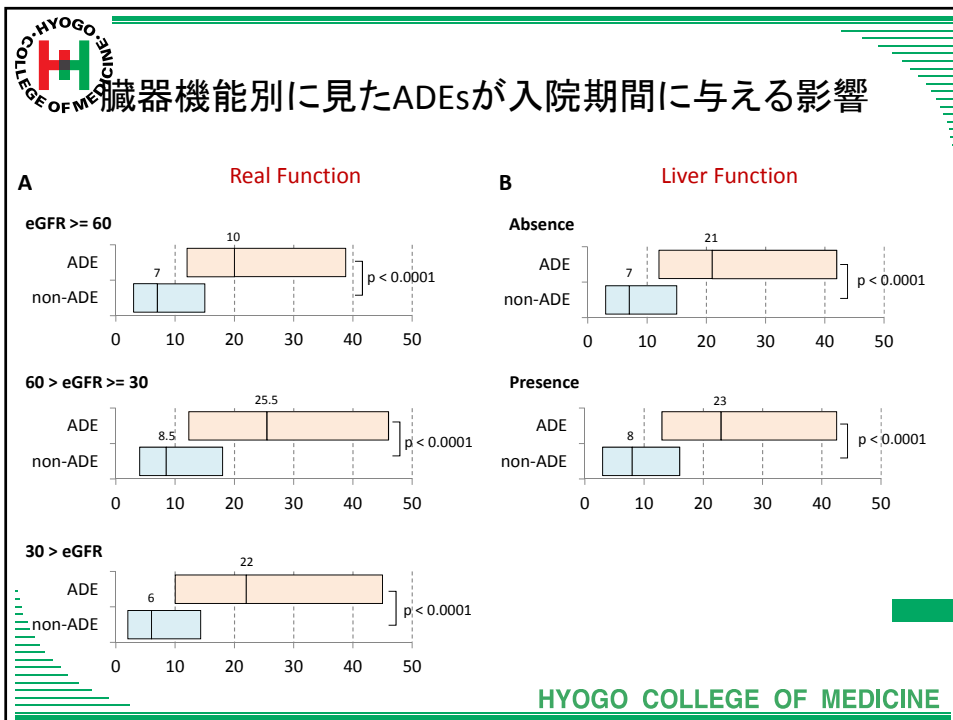
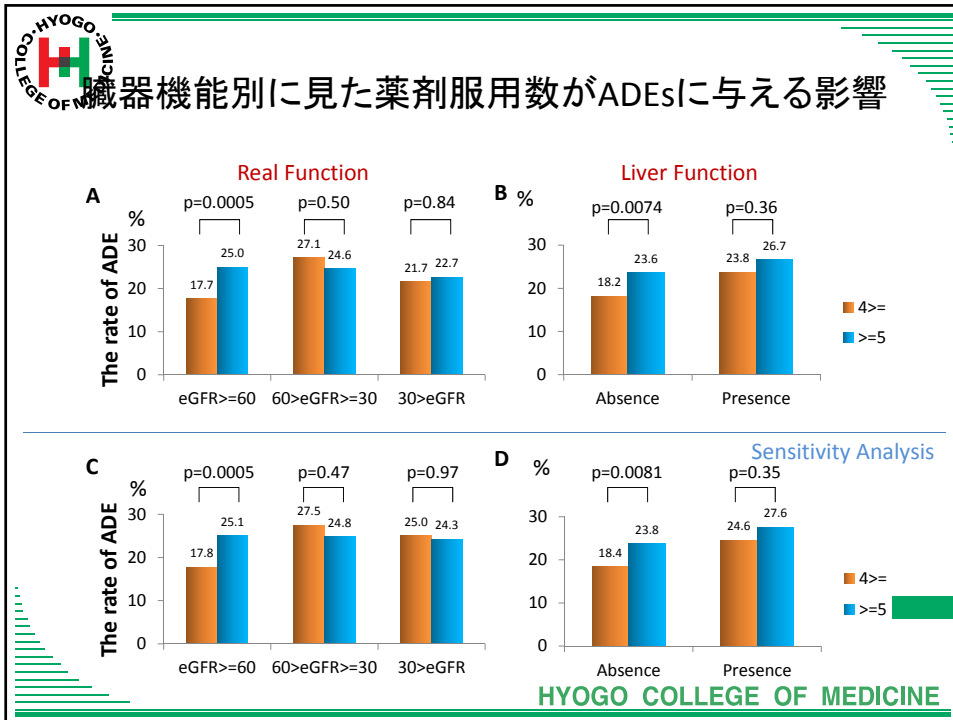


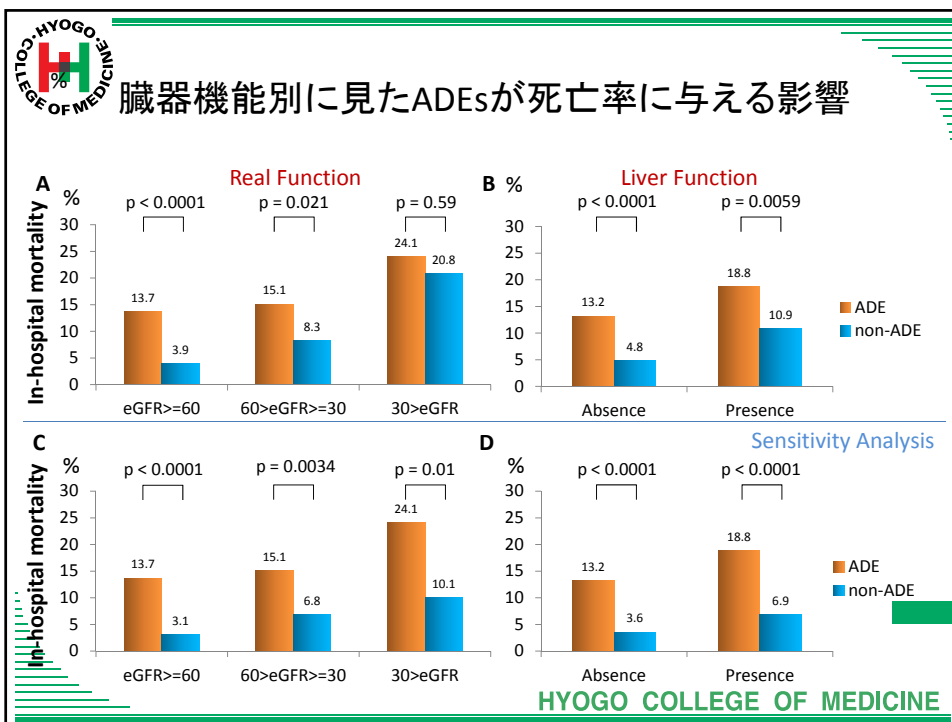
患者背景

Parameter	total (n=2508)	without ADE (n=1962)	with ADE (n=546)	p value
Age (years) (mean ±SD)	66.1 ± 16.9	64.9 ± 17.4	70.3 ± 14.1	<0.0001
Sex (Male) n (%)	1441(58)	1132(58)	309(57)	0.65
Body mass index (mean ±SD)	22.3 ± 4.0	22.5 ± 3.9	21.4 ± 4.0	<0.0001
Ward n (%)				0.0014
Surgical	1132(45)	871(44)	261(48)	
Medical	1022(41)	789(40)	233(43)	
ICUs	354(14)	302(15)	52(10)	
Charlson Index score [25%-75%]	3[1-5]	2[1-5]	3[1-5]	<0.0001
SBP (mmHg) (mean ±SD)	131.8 ± 24.3	131.4 ± 23.9	133.0 ± 25.9	0.37
DBP (mmHg) (mean ±SD)	73.4 ± 14.1	73.3 ± 14.2	73.7 ± 13.6	0.86
eGFR (ml/min/1.73mm) (mean ±SD)	72.9 ± 61.8	73.5 ± 67.1	70.7 ± 36.2	0.057
T-Bil (mg/dL) [25%-75%]	0.7[0.5-1.1]	0.7[0.5-1.10]	0.7[0.5-1.13]	0.43
AST (IU/l) [25%-75%]	26[19-48]	26[19-47]	28[19.75-50]	0.12
ALT (IU/l) [25%-75%]	21[14-39]	21[14-38]	21[13-41]	0.67

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE







死亡率に与えるリスク因子

Variables	Univariate	Multivariate	
	Odds ratio (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Age >= 65 years	2.05 (1.48-2.83)	1.67 (1.19-2.37)	0.0029
ADEs	2.53 (1.88-3.39)	2.36 (1.74-3.20)	<.0001
60 > eGFR >= 30	1.29 (0.94-1.77)	1.49 (1.04-2.12)	0.029
30 > eGFR	3.66 (2.61-5.12)	4.12 (2.81-6.02)	<.0001
Liver function abnormality	2.13 (1.61-2.84)	2.08 (1.55-2.79)	<.0001
the number of medicines >= 5	1.34 (0.78-1.38)	0.83 (0.61-1.12)	0.23

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



考察

- 腎機能、肝機能が正常な場合、薬剤数増加に伴い薬剤性有害事象の発現率は増大した
 - 薬剤性有害事象は薬剤数に依存すると考えられる
- 腎機能、肝機能が異常な場合、薬剤数増加に伴う薬剤性有害事象の発現率に差が見られなかった
 - 腎機能、肝機能低下に伴い、薬剤感受性が亢進することにより薬剤性有害事象の発現率が増大したと考えられる
- 薬剤性有害事象は腎機能異常、肝機能異常と共に死亡率に影響を与える独立因子であった。
 - 腎機能異常または肝機能異常のある患者に薬剤性有害事象が発生すると、死亡率が増大すると考えられる。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



考察

- 本結果の臨床的意義
 - 単一薬剤毎だけでなく併用薬物療法時には、より注意深い腎機能、肝機能検査を考慮する必要がある
 - 腎機能低下、肝機能低下に伴い、薬剤性有害事象は増大するため、薬剤服用数、薬剤服用量など、適性使用の推進がより求められる
 - 腎機能や肝機能に応じた薬剤性有害事象のモニタリングが必要である。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



結語

- 腎機能低下、肝機能低下は薬剤性有害事象の発現に影響を与える
- 腎機能障害患者、肝機能障害患者における薬剤性有害事象は入院期間や死亡率に影響を与える
- 腎機能障害患者、肝機能障害患者においては、より注意深く薬剤適性使用を推進すべきである
 - 薬剤併用療法時の検査対応
 - 薬剤性有害事象発現状況の確認
 - 医薬品の情報提供のあり方(添付文書)
- これらをシステム化できないか？
 - 臨床決断支援システム

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
臨床決断支援システムの開発に関する研究

作成された薬物療法支援ガイド

兵庫医科大学 臨床疫学

岡本 里香



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

添付文書の記載事項

「警告」がある場合

作成又は改訂年月
用法、用法以上の注意等

薬効分類名
商品名

日本標準薬品分類番号

特記区分
日本薬用方等の名称
一般名
欧文名

承認番号
承認番号改訂年月、販売開始年月
承認番号改訂年月、販売開始年月
承認番号改訂年月、販売開始年月

特定動物由来製品に関する記載

警告

禁忌

原形薬

組成・性状

効能・効果

効能・効果に関連する使用上の注意

用法・用量

用法・用量に関連する使用上の注意

使用上の注意

検査項目

重要な基本的注意

相互作用

併用禁忌

原形併用禁忌

併用注意

副作用

重大な副作用

その他の副作用

高齢者への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

小児等への投与

臨床検査結果に及ぼす影響

適量投与

適用上の注意

その他の注意

薬物動態

臨床成績

薬理薬理

有効成分に関する理化学的知見

製法上の注意

承認条件

包 莖

主要文献及び文献請求先

投薬開始時期医薬品に関する情報

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

警告

禁忌

効能・効果

効能・効果に関連する使用上の注意

用法・用量

用法・用量に関連する使用上の注意

使用上の注意

慎重投与

重要な基本的注意

相互作用

併用禁忌 **併用注意**

副作用

重大な副作用 **その他の副作用**

<https://www.data-index.co.jp/knowledge/detail2-1.html>

**近年の安全対策を講じた事例から学ぶ
適切な追加のリスク最小化活動とは？**

RMP施行以降の安全性速報(ブルーレーター)	
ラミクタール錠小児用2mg、5mg、ラミクタール錠25mg、100mg による重篤な皮膚障害について(H27.2)	用法・用量の遵守する旨を「警告」に追記
ソブリアードカプセル 100mg による高ビリルビン血症について(H26.10)	本剤投与中は血中ビリルビン値、肝機能検査値を観察する旨、「重要な基本的注意」に記載されていたが、「警告」欄に注意喚起を強化
ゼブリオン水懸筋注25mg、50mg、75mg、100mg、150mgシリンジの使用中的死亡症例について(H26.4)	他剤からの切替え、本剤の薬物動態に関する注意喚起について、「用法・用量に関する使用上の注意」「重要な基本的注意」の記載に対して、更に注意喚起を強化するため、詳細を追記
月経困難症治療剤ヤーズ配合錠による血栓症について(H26.1)	血栓症に関する注意喚起、初期症状等について、「重要な基本的注意」に記載されていたが、「警告」欄を新設し、注意喚起を強化
ケアラム25mg/コルベット錠25mg(イグラチモド)とワルファリンとの相互作用が疑われる重篤な出血について(H25.5)	本剤とワルファリンの相互作用について「併用注意」から「併用禁忌」へ注意喚起を強化

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



本研究の目的

添付文書を遵守することがリスク最小化に繋がる



添付文書の注意喚起が臨床決断支援システムで表示されれば、添付文書遵守の助けになるかもしれない。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



添付文書注意喚起の表示機能による リスク最小化

添付文書上に投与前、投与中に検査に関する注意喚起の記載のある薬剤の検索

* 文中語検索:「重要な基本的注意」に「検査」を含む(制酸剤、高リン血症については「測定」で検索)



- 検査頻度の記載がある場合や「・・・すること」と記載されている場合等、強めの注意喚起を現場は遵守しているか
- 専門の診療科で通常実施しない検査項目は見落とす可能性があるのではないか

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



添付文書注意喚起の表示機能による リスク最小化

対象薬剤

- ビルダグリプチン
(製品名: エクア錠50mg、エクメット配合錠)
- マルチキナーゼ阻害薬、免疫チェックポイント阻害薬
(一般名: パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ニボルマブ、ペムブロリズマブ)
- アミオダロン塩酸塩
(製品名: アンカロン錠他)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



ビルダグリプチン

(エクア錠50mg、エクメット配合錠)

効能・効果: 2型糖尿病

<重要な基本的注意>

2. 肝機能障害(肝炎を含む)があらわれることがあるので、**本剤投与開始前、投与開始後1年間は少なくとも3ヵ月毎に、その後も定期的に肝機能検査を行うこと**。ALT(GPT)又はAST(GOT)等の肝機能検査値の異常を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。黄疸や肝機能障害を示唆するその他の症状があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、その後回復した場合でも再投与しないこと。(「副作用」の項参照)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



マルチキナーゼ阻害薬 免疫チェックポイント阻害薬

(パゾパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ニボルマブ、ペムブロリズマブ)

分類: 抗悪性腫瘍剤

<重要な基本的注意>

甲状腺機能障害があらわれることがあるので、**本剤の投与開始前及び投与期間中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること**。本剤投与中に甲状腺機能障害が認められた場合は、適切な処置を行うこと。(「副作用 重大な副作用」の項参照)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



アミオダロン塩酸塩

(アンカロン錠100他)

効能・効果: 生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合
心室細動、心室性頻拍、心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動

<重要な基本的注意>

本剤の投与に際しては、下記の重大な副作用及び発現頻度の高い副作用に十分留意し(副作用の項参照)、頻回に患者の状態を観察するとともに、**脈拍、血圧、心電図検査、心エコー検査を定期的実施すること**。なお、諸検査は以下の表のとおり実施することが望ましい。

(4)眼

ほぼ全例で角膜色素沈着があらわれるが、通常は無症候性であり、**細隙燈検査**でのみ認められる。また、視覚暈輪、羞明、眼がかすむ等の視覚障害及び視神経炎があらわれることがある。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



臨床決断支援システムへの導入条件

薬剤	検査	必須チェック数	入外	期間
ビルダグリプチン	GOT、GPT、 γ GTP、T-bil	全て必須	入外とも	過去4ヵ月
マルチキナーゼ阻害薬 免疫チェックポイント阻害薬	ft4、ft3、TSH	いずれか1検査	入外とも	過去12ヵ月
アミオダロン	眼科受診歴	-	入外とも	過去12ヵ月

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



期待する結果

- これまで、実施が遵守されていなかった検査が実施されるようになること。

更には・・・

- 検査が遵守されることにより、検査対象の副作用の発現が減少すること。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



本研究結果による影響

- 臨床決断支援システムの遵守を徹底することにより、添付文書の取り扱いの負担軽減
- 新たなリスク最小化活動のための臨床決断支援システムを開発することにより、紙媒体以外の実用的なツール
- 添付文書の遵守と副作用発現を数値化することにより、リスク最小化活動の定量的な評価が可能

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
臨床決断支援システムの開発に関する研究

作成された診療プロセスガイド

兵庫医科大学

太田好紀



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

骨粗鬆症ガイドライン



ビスホスホネート製剤

骨密度検査

フォローアップ検査

推奨機能

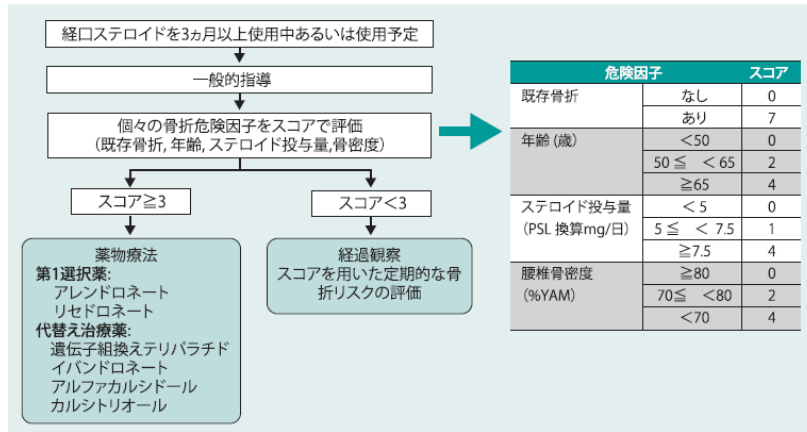
背景と目的

- 骨粗鬆症は長期ステロイド薬治療における最も重要な副作用の一つ
- 長期ステロイド治療患者の30～50%に骨折が起こるとの報告
- ステロイド性骨粗鬆症は患者数が多く、また小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起る
⇒社会生活への影響
- 原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医でない場合が多い
⇒医師、患者ともにステロイド性骨粗鬆症に関する認識が低い



1. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズムが有用で、それを診療プロセスガイドとして電子カルテに導入することの有用性を検討する。
2. ビスホスホネート製剤を要する骨粗鬆症の患者に対して、診療プロセスガイドとして電子カルテに導入し、骨密度検査やフォローアップ検査推奨機能の有用性を検討する。

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズム



骨粗鬆症の予防と治療法のガイドライン2015年版

方法

対象患者: 経口ステロイドを3ヶ月以上使用中
ビスホスホネート製剤の処方または注射を受けた } 外来患者

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤)開始基準

危険因子	スコア	
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢 (歳)	<50	0
	50 ≤ < 65	2
	≥65	4
ステロイド投与量 (PSL 換算mg/日)	< 5	0
	5 ≤ < 7.5	1
	≥7.5	4
腰椎骨密度 (%YAM)	≥80	0
	70 ≤ < 80	2
	<70	4

1. ステロイド投与量(PSL換算)7.5mg/日以上
2. 50歳以上でかつステロイド投与量(PSL換算)5mg/日以上
3. 65歳以上
4. 既存骨折がある(病名・既往歴に骨折が存在する)
過去一年間以内、かつ直近の
5. 骨密度(BMD)測定の結果が70以下
6. 骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつステロイド投与量5.0mg/日以上
7. 骨密度(BMD)測定の結果が70~80、かつ50歳以上



方法

推奨メッセージ

1. 経口ステロイドを3ヶ月以上使用中の患者に経口ステロイドを含む処方指示確定時
 2. ビスホスホネート製剤を含む処方指示または注射指示の確定時
- ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法(ビスホスホネート製剤投与時)開始基準について
- ✓ ①～⑦いずれかを満たす場合
⇒「**ビスホスホネート処方**」を推奨する
 - ✓ ①～⑦を満たさない場合
⇒「**骨折歴を確認**」を推奨する
- 共に過去一年間**骨密度(BMD)測定**が実施されていない場合は「**実施**」を推奨する
- 薬物療法時(ビスホスホネート製剤投与時)の警告について
- ✓ 病名に「**骨粗鬆症**」もしくは「**原発性骨粗鬆症**」が入っていて、過去12ヶ月以内に**骨密度検査**が無い場合には、「**上記検査**」推奨する。
 - ✓ 過去3か月間にビスホスホネート製剤の投与がなく、過去3か月以内に**血清Ca, P, Mg, Cre, BUN及び骨密度(BMD)検査**が無い場合には、「**上記検査**」推奨する。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



方法

主要評価項目

- ✓ 3ヶ月以上のステロイド投与
- ✓ ビスホスホネート製剤投与
- ✓ 骨粗鬆症の予防医療喚起表示
- ✓ 骨密度(BMD)測定

副次的評価項目

- ✓ 薬剤性有害事象、潜在的有害事象、薬剤関連エラー
- ✓ 適正処方数
- ✓ 疑義紹介
- ✓ インシデント・アクシデントレポート

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



方法

測定項目

- ✓ 診療科名
- ✓ 外来担当医の卒後年数
- ✓ 患者基本情報
- ✓ 原疾患
- ✓ 合併症
- ✓ 既往歴(骨折を含む)
- ✓ 喫煙
- ✓ アルコール摂取
- ✓ 家族歴(大腿骨近位部骨折を含む)
- ✓ 入院の有無(入院有りの場合、入院となった理由)
- ✓ 外来受診日、回数
- ✓ 外来でのバイタルサイン(体温、血圧、心拍)及び測定日
- ✓ 外来投与薬剤(投与経路、剤型、投与量、投与期間)
- ✓ 血液検査所見(Na, K, Cl, Ht, WBC, LDH, ALPなど)及び検査日

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



本研究の意義と期待されるもの

- ◆ 骨粗鬆症による骨折はADLを著しく低下させるため、予防することが望ましい。
- ◆ ビスホスホネート製剤を処方されている骨粗鬆症患者に対して、診療プロセスガイドにより、適切なフォローアップが可能になることが期待される。
- ◆ 長期ステロイドを要する診療では、原疾患の治療に携わる医師は骨粗鬆症の専門医でない場合が多く、ビスホスホネート製剤など骨粗鬆症の薬物療法が適切でないおそれがある。診療プロセスガイドを用いることで、適切な診療が可能になることが期待される。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



現時点での検討課題

- ✓ 経口ステロイドの投与期間3か月以上の「3か月以上」と判断する条件を詰める必要性
- ✓ 骨密度測定は現在IIMSに数値連携のため、連携可能か否かを含め、数値連携の仕組み
- ✓ 推奨メッセージが何度も出ない仕組み
- ✓ PSL換算を行う仕組みの用意
- ✓ すでに未来実施日で指示済の場合の考慮

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する 臨床決断支援システムの開発に関する研究

島根県立中央病院統合病院情報
システムの紹介

島根県立中央病院 感染症科
中村 嗣



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



IIMSシステム改修仕様

1. 腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来対応
2. 投与前／投与期間中に検査を行うことが推奨されている薬剤について、条件を満たした場合に注意喚起を行う機能
3. 骨粗鬆症ガイドラインに基づく、骨密度検査、フォローアップ検査、ビスホスホネート製剤の推奨機能
4. 今回作成する全てのシステム（臨床決断支援システム）について、コホート研究に必要な評価・測定項目がデータ抽出できるよう考慮する

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



概要

1. 腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来対応
外来稼働に必要な機能の追加、及び現行システムの問題点について対応を行います。
2. 投与前／投与期間中に検査を行うことが推奨されている薬剤について、条件を満たした場合に注意喚起を行う機能

入外処方／注射指示時に条件を満たした場合に注意喚起を行う機能を追加します。条件は以下の通り

対応薬剤	検査	必須チェック	入外	期間
ビルダグリブチン	GOT,GPT,γ-GTP,T-bil	全て必須	入外とも	過去4か月
パソパニブ塩酸塩、レゴラフェニブ水和物、アキシニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ニボルマブ、ヘムプロリスマブ	fT4、fT3、TSH	いずれか1検査	入外とも	過去12か月
アミオダロン	眼科受診歴	—	入外とも	過去12か月

3. 骨粗鬆症ガイドラインに基づく、骨密度検査、フォローアップ検査、ビスホスホネート製剤の推奨機能

- 薬物療法時（ビスホスホネート製剤投与時）の警告について
ビスホスホネート製剤を含む処方指示または注射指示の確定時に、条件に応じて推奨メッセージを表示します。
- ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準について
経口ステロイドを3か月以上使用中に、経口ステロイドを含む処方指示確定時に条件に応じて推奨メッセージを表示します。

4. 今回作成する全てのシステム（臨床決断支援システム）について、コホート研究に必要な評価・測定項目がデータ抽出できるよう考慮する
患者氏名・ID等個人情報に係るデータについては匿名化を行います。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

1. 腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来対応

- ◆ 対象画面：外来処方指示、救命救急処方指示、外来処置（注射専用）指示、外来処置（注射専用）カレンダー

現行入院時のみで動作している同システムの外来対応を行います。
 外来特有の事象に対応できるよう以下の機能追加すると共に機能の改善を行います。

機能追加：

- ・過去3か月以内にCre、BUNの検査が実施されていない場合に警告します。
- ・身長の見測が行われていない場合に警告します（小児は対象外）

◆ 機能改善：

- ・日数ゼロがデフォルトでセットされる動作を見直します。
- ・指示取消時のメッセージが「はい」で取消、「いいえ」でそのまま発行となっていますが、直感的に操作できるよう逆になります。

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

1. 腎機能別推奨投与量の自動表示機能の外来対応（画面イメージ）

薬品名 ペニシリンGカリウム注射用100万単位

簡易Cr

年齢 74 歳 生年月日 1939/01/01

身長 150 cm 測定日

血清Cr 1.500 mg/dL 検査日

簡易Cr = $\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{理想体重}}{72} \times \text{血清Cr}$

= 25.713 mL/min

※ 女性は 計算値 × 0.85 としています
 ※ 理想体重 = 身長(m) × 身長(m) × 22 で計算します
 ※ 血清Cr
 年齢が90歳以上の場合、下記の補正がかかります
 男性: 0.8mg/dL未満であれば、0.8mg/dLに補正します
 女性: 0.6mg/dL未満であれば、0.6mg/dLに補正します

セット選択

セット名	セット内容	詳細
☆肺炎球菌肺炎(PSSP) Cr>50 ペニシリンGセット		詳細
☆心内膜炎、肺炎球菌肺炎(PISP) Cr>50 ペニシリンGセット		詳細
☆髄膜炎 Cr>50 ペニシリンGセット		詳細
<input checked="" type="checkbox"/> 10 ≤ Cr < 50 ペニシリンGセット		詳細
ペニシリンGカリウム注射用100万単位	1 瓶	
生食キット100mL	1 キット	
1日 6セット		
Cr<10 ペニシリンGセット		詳細

計算 カルテ転送

*過去3か月以内にCre、BUNの検査が行われていません
 *身長の計測が行われていません

画面起動時にチェックを行い、腎機能推奨投与量チェック画面に警告を表示します。

確定 キャンセル

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

2. 薬剤投与の際に検査推奨を行う機能について

- ◆ 対象画面：外来処方指示、救命救急処方指示、外来処置（注射専用）指示、外来処置（注射専用）カレンダー、入院処方指示、予約製剤処方指示、定期処方指示、入院注射指示
- ◆ 処方時発行時に以下「薬品検査／外来受診推奨マス」に応じて、推奨表示を行います。
 1. 薬剤
 2. 検体検査項目／外来受診歴（特定診療科）
 3. チェック期間（過去〇か月）
 4. 2. が複数あった場合に「必須」または「いずれか1つ」
- * 今回は研究対象の3薬剤のみマス追加をいたします。
- ◆ 推奨が検体検査であった場合、検体検査画面に必要な検査を自動選択した状態で連携起動します。
- ◆ 推奨メッセージ表示時に以下のログを保存します。
 1. 検査推奨メッセージ表示内容
 2. メッセージ表示時点の情報（日時、利用者ID、患者ID、使用端末、処方／注射内容）

機能フロー

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

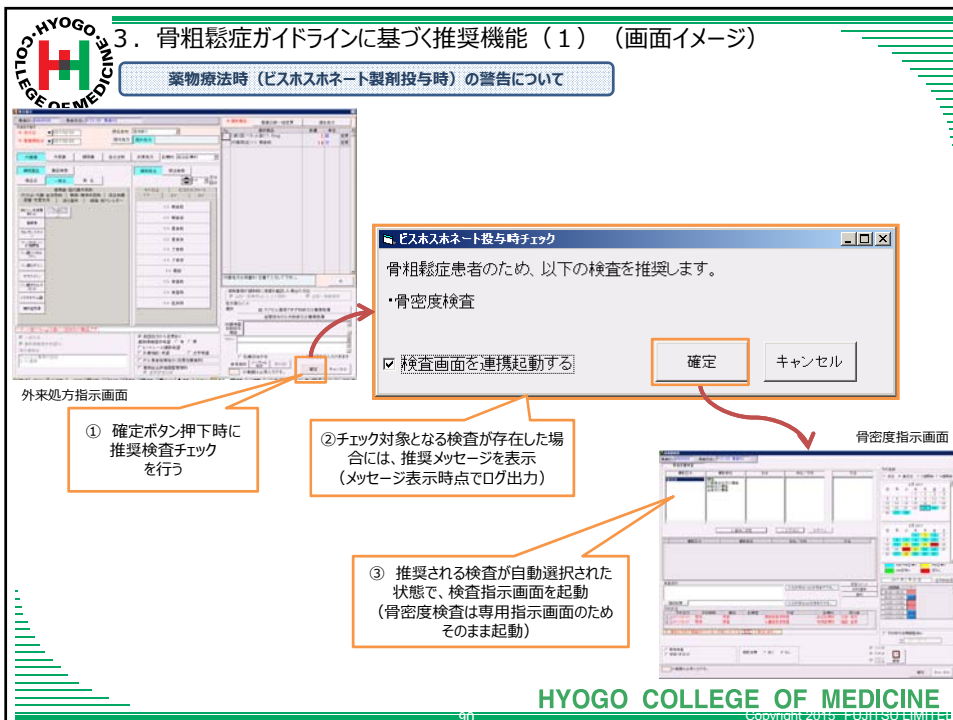
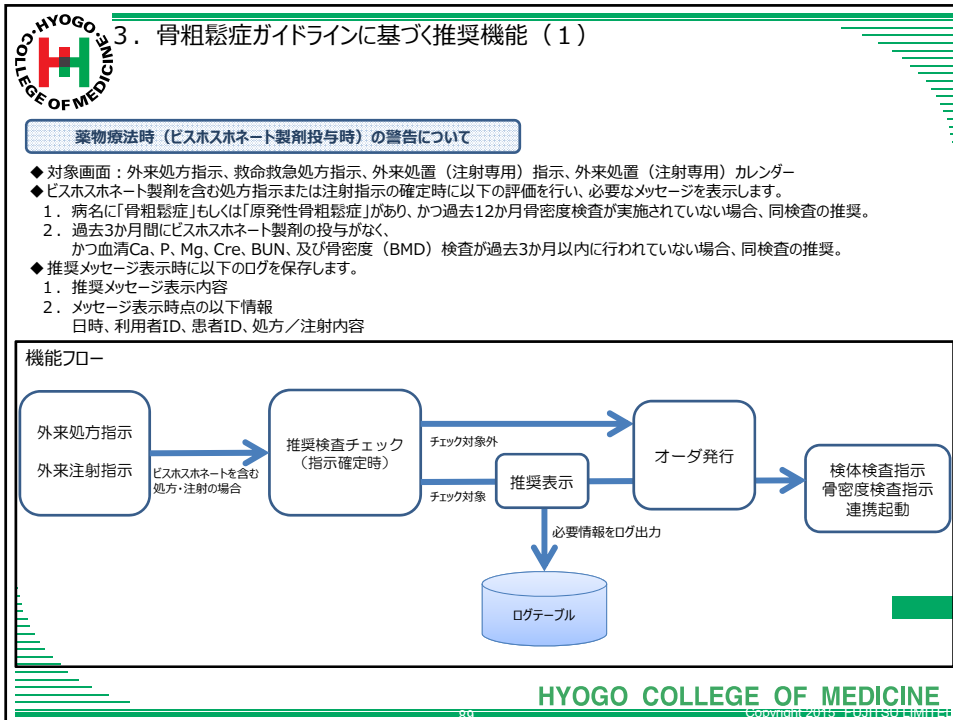
2. 薬剤投与の際に検査推奨を行う機能について（画面イメージ）

① 確定ボタン押下時に推奨検査／外来受診チェックを行う

② チェック対象となる検査が存在した場合には、推奨メッセージを表示（メッセージ表示時点でログ出力）

③ 推奨される検査が自動選択された状態で、検体検査指示画面を起動

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

3. 骨粗鬆症ガイドラインに基づく推奨機能（2-1）

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準について

- ◆ 対象画面：外来処方指示、救命救急処方指示
- ◆ 経口ステロイドを3か月以上使用中に、経口ステロイドを含む処方指示確定時に以下の評価を行い、必要なメッセージを表示します。
 1. ステロイド投与量（PSL換算）7.5mg/日以上
 2. 50歳以上でかつステロイド投与量（PSL換算）5.0mg/日以上
 3. 65歳以上
 4. 過去一年間以内、かつ直近の骨密度（BMD）測定の結果が70以下
 5. 過去一年間以内、かつ直近の骨密度（BMD）測定の結果が70~80、かつステロイド投与量（PSL換算）5.0mg/日以上
 6. 過去一年間以内、かつ直近の骨密度（BMD）測定の結果が70~80、かつ50歳以上
 7. ? 既存骨折がある（ステロイドに起因する骨折かどうかの判定を系統的に行うことは困難なため要検討）

* 骨密度（BMD）検査については本年度機器更新以降のデータとなります

1~7いずれかを満たす場合 ⇒ 過去一年間骨密度（BMD）測定が実施されていなければ実施を推奨します。
またビスホスホネート製剤処方方を推奨します。

1~7を満たさない場合 ⇒ 過去一年間骨密度（BMD）測定が実施されていなければ実施を推奨します。
また骨折歴の確認を推奨します。

- ◆ 推奨メッセージ表示時に以下のログを保存します。
 1. 推奨メッセージ表示内容
 2. メッセージ表示時点の以下情報
日時、利用者ID、患者ID、処方内容

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

3. 骨粗鬆症ガイドラインに基づく推奨機能（2-2）

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準について

機能フロー

```

graph LR
    A[外来処方指示] -- "ステロイドを含む  
処方・注射の場合" --> B[ビスホスホネート  
推奨チェック  
(指示確定時)]
    B -- "PSL換算した数値を計算する" --> C[ステロイドPSL換算マスタ]
    B -- "チェック対象外" --> D[オーダ発行]
    B -- "チェック対象" --> E[推奨表示]
    E -- "必要情報をログ出力" --> F[ログテーブル]
    E -- "ビスホスホネート製剤処方方が推奨の場合、  
指示画面に戻れる" --> B
    E --> D
    D --> G[骨密度測定指示  
連携起動]
  
```

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

3. 骨粗鬆症ガイドラインに基づく推奨機能（2-2）（画面イメージ）

ステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準について

骨粗鬆症薬物療法開始基準チェック

経口ステロイドが9か月以上投与されています。
下記理由のためステロイド性骨粗鬆症の薬物療法開始基準に基づき
ビスホスホネート製剤の処方推奨します。

*65歳以上のため
このまま処方を確定しますか？

はい いいえ

① 確定ボタン押下時に
ビスホスホネート推奨チェック
を行う

② 「いいえ」を押下された
場合、処方画面に戻る

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

平成28年度厚生労働科学研究費補助金
政策科学総合研究事業
(臨床研究等ICT基盤構築研究事業)

安全な薬物治療をリアルタイムで支援する
臨床決断支援システムの開発に関する研究

29年度の研究予定

兵庫医科大学

森本剛

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



平成29年度

- 臨床決断支援システムの開発
- 臨床決断支援システムの実装
 - Background実装(表には出ない)
 - 表に出る実装(医療従事者へのガイダンス)
- 前向きコホート研究
 - Background実装をプレデータ、表に出る実装をポストデータ
 - 平成30年度にかけて継続

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



前向きコホート研究

- 対象患者:全外来患者
- 対象患者数:プレ・ポストそれぞれ約3万人
- 主要評価項目
 - 腎機能別推奨投与量表示
 - 腎機能に応じて投与量変更が必要な薬剤の処方
 - 腎機能別推奨投与量表示
 - 腎機能別推奨投与量外処方
 - 腎機能検査(Cre、BUN)

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



前向きコホート研究(続き)

- 添付文書上に基づく注意喚起
 - 注意喚起対象薬剤の投与
 - 注意喚起対象薬剤の注意喚起表示
 - 肝機能検査(T-bil、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ GTP)
 - 甲状腺機能検査(ft4、TSH、甲状腺エコー)
 - 眼科受診による細隙灯検査
- 骨粗鬆症ガイドラインの推奨医療
 - 6ヶ月以上のステロイド投与患者
 - ビスホスホネート製剤投与患者
 - 骨粗鬆症の予防医療喚起表示
 - 骨代謝マーカー検査(Ca、P、Mg)
 - 骨密度(BMD)測定

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



総合討論

担当官庁からの総括コメント

HYOGO COLLEGE OF MEDICINE



29年度の予定

- 研究班会議
 - 2回程度(島根・東京、1回ずつ)
- 論文執筆
 - 継続的に
 - 投稿中が数本
- 学会発表
 - International Society for Quality in Healthcare


HYOGO COLLEGE OF MEDICINE

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: the JADE study

Nobutaka Ayani^{1*} , Mio Sakuma², Takeshi Morimoto², Toshiaki Kikuchi³, Koichiro Watanabe³, Jin Narumoto¹ and Kenji Fukui¹

Abstract

Background: Knowledge of the epidemiology of adverse drug events (ADEs) and medication errors in psychiatric inpatients is limited outside Western countries. The nature of ADEs and medication errors are important for improving the quality of care worldwide; therefore, we conducted the Japan Adverse Drug Events Study, a series of cohort studies at several settings in Japan.

Methods: This report included 448 inpatients with 22,733 patient-days in a psychiatric hospital and psychiatric units at a tertiary care teaching hospital over 1 year. Four psychiatrists and two other physicians reviewed all medical charts and related documents to identify suspected incidents. The physicians later classified those incidents into ADEs, potential ADEs, medication errors, or exclusions and evaluated the severity and preventability if the incidents were events.

Results: During the study period, we identified 955 ADEs and 398 medication errors (incidence: 42.0 and 17.5 per 1000 patient-days, respectively). Among ADEs, 1.4 %, 28 %, and 71 % were life-threatening, serious, and significant, respectively. Antipsychotics were associated with half of all ADEs. The incidence of medication errors was higher in medical care units than in acute and nursing care units (40.9, 15.6, and 17.4 per 1000 patient-days, respectively). The monitoring and ordering stages were the most common error stages (39 % and 34 % of all medication errors, respectively), and 76 % of medication errors with ADEs were found at the monitoring stage. Non-psychiatric drugs were three times as likely to cause ADEs with errors compared to psychiatric drugs.

Conclusions: Antipsychotic use, inadequate monitoring, and treatment of physical ailments by psychiatrists may contribute to the high incidence of medication errors and ADEs among psychiatric inpatients in Japan. Psychiatrists should be cautious in prescribing antipsychotics or unfamiliar medications for physical problems in their psychiatric patients, and should monitor patients after medication administration.

Keywords: Adverse drug event, Medication error, Epidemiology, Psychiatry, Patient safety

Abbreviations: ADE, Adverse drug event; CI, Confidence interval; IQR, Interquartile range; SD, Standard deviation

* Correspondence: lingren@koto.kpu-m.ac.jp

¹Department of Psychiatry, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan

Full list of author information is available at the end of the article



© 2016 The Author(s). **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Adverse drug events (ADEs) are drug-related injuries resulting from medical intervention [1–3]. ADEs are generally the most frequent cause of injuries due to medical care in hospitals [4, 5]. Psychiatric inpatients are at high-risk for these injuries because pharmacotherapy plays a central role in psychiatric treatment [6, 7]. In addition, many psychiatric patients present with comorbid medical disorders that require treatment with non-psychiatric drugs, and when these conditions are treated in psychiatric hospitals, this puts patients at further risk for ADEs and medication errors [7, 8].

There is a need for more epidemiological data concerning appropriate medication use in order to provide safer and more effective pharmacological treatment for psychiatric inpatients. Previous studies, however, have noted the complexities of identifying ADEs and medication errors in psychiatric settings because it is difficult to distinguish ADEs caused by drugs from symptoms related to mental disorders; in addition, it can be difficult to define medication errors in these settings, as psychiatric pharmacotherapy often deviates from standard treatment [9, 10]. In fact, there have been notably few comprehensive studies on this topic, especially regarding ADEs [7, 11–13]. Furthermore, the studies that have been conducted all took place in Western countries, meaning that their results cannot be generalized to clinical settings in other countries without first assessing local data [14], because mental health services differ between countries. For example, longer hospital stays and lower staff ratios are two characteristics of Japanese psychiatric care [15], while many African countries suffer from a critical lack of psychiatrists and pharmacists [16]. To this end, we conducted a historical cohort study in psychiatric settings to estimate the incidence and nature of ADEs and medication errors among psychiatric inpatients in Japan.

Methods

Study design and patient population

This historical cohort study was conducted as part of a multicenter cohort study known as the Japan Adverse Drug Events (JADE) Study [17, 18]. As part of the JADE study series, we collected information using the standard JADE protocol. [3, 17, 18] Data were collected from the psychiatric inpatient units at one psychiatric hospital and one tertiary care teaching hospital. There were a total of 438 psychiatric inpatient beds between these two hospitals, including beds in acute care units, nursing care units, and medical care units. The acute care unit comprises the main section of a psychiatric department in which patients with an acute mental disorder receive targeted mental care. Psychiatric patients who have recovered from the acute stage of their condition but who

still require nursing care are admitted to nursing care units. Medical care units are specialized sections within a psychiatric department that provide treatment to psychiatric patients with physical medical conditions. Both hospitals included in this study used electronic medical records.

At the tertiary care teaching hospital, patients were treated both by attending psychiatrists and by resident psychiatrists, who have <3 years of training after obtaining their medical license. Resident psychiatrists practiced under the supervision of attending psychiatrists and primarily ordered medications. In contrast, most of the psychiatrists at the psychiatric hospital were attending psychiatrists. Both hospitals admitted patients to the acute care or medical care units within the psychiatry department if psychiatric disorders were the main presenting problem and the patients' physical problems were considered to be mild; internists provided medical consultations as needed. Conversely, if patients' physical complications were considered to be more severe than their psychiatric problems, or if patients required intensive care (for example, as a result of myocardial infarction or femoral fracture, or if they required intubation), they were discharged from the psychiatric department and transferred to non-psychiatric wards for subsequent care.

Data were collected from all psychiatric inpatients who were admitted to and discharged from the acute, nursing and medical care units from April 1, 2010 through March 31, 2011. The main measures that were evaluated were patient-days and the number of admissions. The study was approved by the institutional review boards of the Kyoto Prefectural University of Medicine and by the institutional review boards of the two participating hospitals. The need for informed consent was waived because all data were collected as part of the hospitals' daily practices.

Definitions

The primary outcome measured in this study was the number of ADEs, defined as drug-related injuries resulting from medical intervention [1, 2]. The term ADE has a wide spectrum of definitions, including harm caused by drugs at a usual dosage (adverse drug reactions: ADRs) or at an unusual dosage, and also including harm from dose reduction and discontinuation of drug therapy [19]. For example, an extrapyramidal symptom, such as akathisia, occurring after a patient receives antipsychotics, and with no other apparent cause, is considered to be an ADE. Rebound insomnia that occurs following discontinuation of sedatives is another example of an ADE. An ADE was then categorized by severity as fatal, life-threatening, serious or significant. Fatal ADEs were those that resulted in death. Life-threatening ADEs were those that caused such issues as respiratory depression or suicidal behavior. Serious ADEs included gastrointestinal bleeding, falls, or a

decrease in blood pressure. Significant ADEs included cases with milder symptoms, such as diarrhea, constipation, extrapyramidal symptoms or drowsiness.

A secondary outcome that was measured in this study was medication errors. Medication errors could occur at any step of the medication use process (ordering, transcribing, dispensing, administering or monitoring), and medication errors may or may not cause ADEs. If a medication error was found, the type of error and the stage in the process where it occurred were classified. The medication use process included the following stages: ordering by psychiatrists or other physicians; transcription by nurses; dispensing by pharmacists (or by psychiatrists and nurses, as was the case during the night shift and on weekends in the psychiatric hospital); administration by nurses or by patients; and monitoring by psychiatrists, other health professionals or by patients themselves.

ADEs were categorized as either preventable or non-preventable. An ADE was considered to be preventable if it resulted from a medication error or was otherwise amenable by available means (e.g., switching to a different drug or cautious monitoring after administration). An ADE that occurred in the absence of a medication error was defined as a non-preventable ADE. For example, a rash that occurred due to lamotrigine use in a patient without a history of lamotrigine-induced rash would not be considered a preventable ADE, but it would be considered as a preventable ADE if the patient had a history of such a rash.

We also classified ADEs according to their potential for causing injury. A potential ADE was an error that had the potential for injury but did not actually result in injury, either because of specific circumstances, chance, or because the error was intercepted. For example, if hypnotics were administered several hours earlier than prescribed, this would constitute a medication error and potential ADE, even if no negative effects were observed because hypnotics may cause immediate somnolence. On the other hand, early administration of anti-dementia drugs would be classified as a medication error but not a potential ADE because the drug rarely causes acute side effects.

Data collection and classification

The definitions and methods used in this study were consistent with those from prior studies on this topic [3, 17, 18]. In this study, four psychiatrists and two physicians, all with experience in the classification of ADEs as a result of previous research on this topic, reviewed all patient charts from each participating hospital, along with laboratory results, incident reports and prescription queries. Research assistants used patient charts to compile demographic characteristics and administrative data for all enrolled patients in the cohort.

Once all data were collected from participating hospitals, the reviewers independently classified relevant incidents as

an ADE, potential ADE or medication error, while also recording the details of those incidents. This included information about the name, dose, route and class of the drugs, the details of symptoms resulting from ADEs, and the details related to medication errors such as type, stage and persons who were in charge at the time the error occurred. The reviewers also independently classified all incidents according to their severity and preventability. After all suspected incidents were collected, the reviewers met to confirm the final classification for each incident. When the reviewers disagreed on the classification of an incident, they reached a consensus through discussion.

Statistical analyses

The incidences per 1000 patient-days, crude rates per 100 admissions, and 95 % confidence intervals (CIs) were calculated as a whole and by unit types (acute care unit, nursing care unit, and medical care unit). Continuous variables are presented as means with standard deviations (SDs) or medians with interquartile ranges (IQRs), and categorical variables are shown as numbers and percentages. We used the χ^2 test to assess the relationship between drug classes and preventable ADEs. We calculated inter-rater reliabilities using kappa statistics. Kappa scores between reviewers regarding the presence of an ADE were 0.96 (ADE v. potential ADE or exclude). The kappa for preventability was 0.95 (preventable v. non-preventable), while the kappa for severity was 0.43 (significant v. serious or life-threatening). These values were similar to those published in previous reports by Rothschild et al. (2007) and Morimoto et al. (2011). We performed all analyses using JMP V.11.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) software.

Results

There were a total of 448 admissions with 22,733 patient-days during the study period. The ages of the included patients ranged from 13 to 97 years old, and the mean age was 56 (SD 22) years. Forty-one (185/448) percent of patients were aged ≥ 65 years, and 247 (55 %) were female. The median hospital stay was 32 (interquartile range 15–75) days. The acute care, nursing care and medical care units admitted 341 (76 %), 75 (17 %), and 32 (7 %) patients, respectively (Table 1). Of all admissions, approximately 42 % were involuntary admissions. The most common reasons for admission were schizophrenic disorders and dementia, and the median number of medications patients were taking on admission was 6 (range 4–8) (Table 1).

Adverse drug events

We identified 1234 suspected incidents, and through reviews and discussions of these suspected incidents, we identified 955 ADEs among 283 patients (63 %) (Fig. 1). The incidence of ADEs was 42.0 [95 % CI 39.4–44.6] per

Table 1 Demographic data for the study population

Factors	No. of patients
	Total (n = 448)
Age ≥ 65 years, n (%)	185 (41)
Female, n (%)	247 (55)
Admitting unit, n (%)	
Acute	341 (76)
Nursing	75 (17)
Medical	32 (7)
Admission pathway, n (%)	
Scheduled admission	247 (55)
Emergency admission	201 (45)
Nonresident physician in charge, n (%)	379 (85)
Involuntary admission, n (%)	186 (41.5)
Number of prescribed medications on admission, median (quartile)	6 (4–8)
Primary diagnosis, ^a n (%)	
Dementia	97 (21.7)
Other organic disorders	19 (4.2)
Mental or behavioral disorder due to substance use	48 (10.7)
Schizophrenia and other psychotic disorders	113 (25.2)
Mood disorders	84 (18.8)
Depression	38 (8.5)
Mania, Bipolar disorder	32 (7.1)
Other mood disorders	14 (3.1)
Neurotic, stress-related and somatoform disorders	40 (8.9)
Anorexia	17 (3.8)
Mental retardation	11 (2.5)
Development disorder	12 (2.7)
Other	7 (1.6)

^aDiagnoses based on the International Classification of Diseases, Tenth Revision [24]

1000 patient-days, and the crude rate was 213 [95 % CI 184–243] per 100 admissions (Table 2). Significant ADEs accounted for 71 % (677 events in 263 patients) of all events, followed by serious ADEs (28 %, 265 in 124) and life-threatening ADEs (1.4 %, 13 in 12). There were no fatal ADEs that occurred during the study.

The most common class of drugs associated with ADEs was atypical antipsychotics (34 %, 323/955), and almost half of ADEs (46.9 %, 448/955) were associated with typical and atypical antipsychotics. Non-psychiatric drugs accounted for 16 % (124/789) of non-preventable ADEs, but were associated with 42 % (69/166) of all preventable ADEs. In other words, the proportion of preventable ADEs to all ADEs associated with non-psychiatric drugs (69 per 193 ADEs; 36 %) was higher compared to psychiatric drugs (97 per 762 ADEs; 13 %) ($P < 0.001$) (Table 3).

When ADEs were assessed by organ system, central nervous system symptoms (including falls, over-sedation and extrapyramidal symptoms) were the most frequent symptoms, accounting for 44 % (415/955) of all ADEs, followed by gastrointestinal symptoms (including diarrhea and constipation) (34 %, 326/955), allergic or skin symptoms (including drip leakage) (6 %, 58/955) and metabolic or liver dysfunction (5 %, 49/955).

Medication errors and potential adverse drug events

We identified 398 medication errors among 174 patients (39 %). The incidence was 17.5 [95 % CI 15.8–19.2] per 1000 patient-days, and the crude rate was 88.8 [95 % CI 72.9–105] per 100 admissions. Among the 398 medication errors, 166 actually resulted in ADEs and were therefore classified as preventable ADEs, whereas 186 had the potential to cause injury but did not result in observed harm (Fig. 1). The incidence and crude rates were approximately two times higher in the medical care units compared to the other units. Furthermore, the

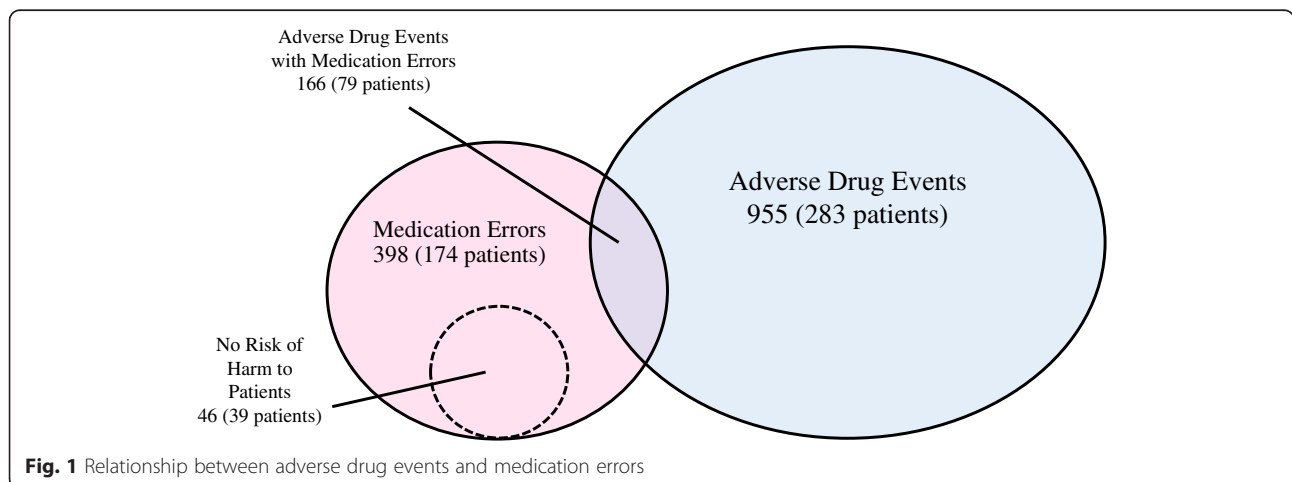


Fig. 1 Relationship between adverse drug events and medication errors

Table 2 Incidences of adverse drug events, medication errors and preventable adverse drug events

Unit	<i>n</i>	Patient-days	ADEs	Incidence ^a	95 % CI	Crude rate ^b	95 % CI
Acute	341	16834	725	43.1	40.0–46.1	213	179–246
Nursing	75	4480	157	35.0	29.7–40.4	209	144–275
Medical	32	1419	73	51.4	40.0–62.9	228	88.6–368
Total	448	22733	955	42.0	39.4–44.6	213	184–243
Unit	<i>n</i>	Patient-days	Medication Errors	Incidence ^a	95 % CI	Crude rate ^b	95 % CI
Acute	341	16834	262	15.6	13.7–17.4	76.8	62.0–91.7
Nursing	75	4480	78	17.4	13.6–21.2	104	56.3–152
Medical	32	1419	58	40.9	30.6–51.2	181	73.4–289
Total	448	22733	398	17.5	15.8–19.2	88.8	72.9–105
Unit	<i>n</i>	Patient-days	Preventable ADEs	Incidence ^a	95 % CI	Crude rate ^b	95 % CI
Acute	341	16834	86	5.1	4.0–6.2	25.2	16.4–34.1
Nursing	75	4480	38	8.5	5.8–11.2	50.7	17.5–83.8
Medical	32	1419	42	29.6	20.8–38.4	131	35.9–227
Total	448	22733	166	7.3	6.2–8.4	37.1	25.8–48.3

ADEs adverse drug events, CI confidence interval

^aPer 1000 patient-days

^bPer 100 admissions

incidence of preventable ADEs in the medical care units (29.6) was much higher compared to the acute care units (5.1) and nursing care units (8.5) (Table 2).

The incidence of preventable ADEs and non-preventable ADEs was 7.3 [95 % CI 6.2–8.4] and 34.7 [95 % CI 32.3–37.1] per 1000 patient-days, respectively. Thus, 17.4 % (166/955) of ADEs were considered preventable. The incidence of potential ADEs was 8.2 [95 % CI 7.0–9.4] per 1000 patient-days. Forty-six medication errors were determined to carry no risk of injury to patients, so these errors were not considered to be potential ADEs. Twelve percent of potential ADEs (23 cases) were intercepted before a drug was administered and were thus classified as intercepted potential ADEs. Medication errors were most frequently associated with the monitoring stage (39 %, 155/398) and ordering stage (34 %, 134/398) of treatment. In addition, 76 % (126/166) of preventable ADEs occurred during the monitoring stage. Potential ADEs occurred most frequently during the ordering stage, accounting for 46 % (86/186) of all potential ADEs, followed by the administering stage (36 %, 67/186).

Discussion

We determined that ADEs and medication errors were common in Japanese psychiatric inpatient settings. ADEs were observed in 63 % of psychiatric inpatients with an incidence of 42 per 1000 patient-days, and medication errors were observed in 39 % of inpatients with an incidence of 17.5 per 1000 patient-days. Most of these ADEs were not preventable (83 % of ADEs), and 29 % of ADEs were classified as serious or life-threatening. In addition,

we identified frequent medication errors at the monitoring stage (39 % of all medication errors), and this was more evident for preventable ADEs (76 % of all preventable ADEs occurred at this stage).

Comparison with findings from previous studies in psychiatric settings

Although there have been several previous studies on ADEs (or ADRs) and medication errors in psychiatric settings, comparisons between the previous studies were difficult because they used different designs and denominators [20]. In addition, among studies utilizing the same denominator but with different study designs, there were significant differences in the reported rates of medication errors (e.g., 0.79 potential ADEs per 1000 patient-days based on a reporting system [21] vs. 1516 medication errors per 1000 patient-days on a retrospective chart review [8]). Therefore, in order to compare our findings with those of previous studies in different settings, we adopted the same definition and methodology used in the study performed by Rothschild et al., which took place in psychiatric settings in the USA [7], as well as those of other studies in general settings in the USA [2] and Japan [17]. In comparison with the present study, Rothschild et al. reported one-quarter incidence of ADEs (10 per 1000 patient-days) and one-third medication errors (6.3 per 1000 patient-days). The difference became even more evident regarding the crude rate of ADEs per 100 admissions (213 v. 10.2) and medication errors (88.8 v. 6.4); this is likely a result of the fact that the mean length of stay is much longer in Japan compared to the USA (50.7 v. 10.3 days).

Table 3 Frequency of adverse drug events according to drug class

Drug Class	ADEs, n (%) (n = 955)	Preventable ADEs, n (%) (n = 166)	Non-preventable ADEs, n (%) (n = 789)	Potential ADEs, n (%) (n = 186)	Intercepted potential ADEs, n (%) (n = 23)	Non-intercepted potential ADEs, n (%) (n = 163)
Antibiotics	10 (1.0)	0 (0)	10 (1.3)	2 (1.1)	0 (0)	2 (1.2)
Antihypertensives	14 (1.5)	3 (1.8)	11 (1.4)	7 (3.8)	1 (4.3)	6 (3.7)
Cardiovascular drugs	8 (0.8)	1 (0.6)	7 (0.9)	12 (6.5)	2 (8.7)	10 (6.1)
Anticoagulants	9 (0.9)	2 (1.2)	7 (0.9)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)
Antihyperlipidemics	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antidiabetics	10 (1.0)	2 (1.2)	8 (1.0)	9 (4.8)	1 (4.3)	8 (4.9)
Peptic ulcer drugs	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Laxatives	40 (4.2)	10 (6.0)	30 (3.8)	7 (3.8)	0 (0)	7 (4.3)
NSAIDs	6 (0.6)	0 (0)	6 (0.8)	7 (3.8)	0 (0)	7 (4.3)
Antiallergic agents	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Electrolytes or fluids	58 (6.1)	50 (30.1)	8 (1.0)	21 (11.3)	1 (4.3)	20 (12.3)
Chinese herbal medicines	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sedatives (benzodiazepine)	66 (6.9)	28 (16.9)	38 (4.8)	53 (28.5)	0 (0)	53 (32.5)
Sedatives (other)	15 (1.6)	4 (2.4)	11 (1.4)	5 (2.7)	1 (4.3)	4 (2.5)
Anxiolytics	31 (3.2)	6 (3.6)	25 (3.2)	5 (2.7)	2 (8.7)	3 (1.8)
Antidepressants (SSRI, SNRI, NaSSA)	58 (6.1)	2 (1.2)	56 (7.1)	4 (2.2)	3 (13.0)	1 (0.6)
Antidepressants (other)	62 (6.5)	6 (3.6)	56 (7.1)	1 (0.5)	1 (4.7)	0 (0)
Mood stabilizers	45 (4.7)	14 (8.4)	31 (3.9)	4 (2.2)	2 (8.7)	2 (1.2)
Antipsychotics (atypical)	323 (33.8)	32 (19.3)	291 (36.9)	34 (18.3)	6 (26.1)	28 (17.2)
Antipsychotics (typical)	125 (13.1)	4 (2.6)	121 (15.3)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)
Anticonvulsants	8 (0.8)	1 (0.6)	7 (0.9)	3 (1.6)	0 (0)	3 (1.8)
Anti-parkinsonian drugs	24 (2.5)	0 (0)	24 (3.0)	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.6)
Anti-dementia medicines	5 (0.5)	0 (0)	5 (0.6)	1 (0.5)	1 (4.3)	0 (0)
Other drugs	32 (3.4)	1 (0.6)	31 (3.9)	8 (4.3)	2 (8.7)	6 (3.7)
Psychiatric drugs ^a	762 (79.8)	97 (58.4)	665 (84.3)	112 (60.2)	16 (69.6)	96 (58.9)
Non-psychiatric drugs ^b	193 (20.2)	69 (41.6)	124 (15.7)	74 (39.8)	7 (30.4)	67 (41.1)
All drugs	955 (100)	166 (100)	789 (100)	186 (100)	23 (100)	163 (100)

ADEs adverse drug events, NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs, SSRI selective serotonin reuptake inhibitor; SNRI serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, NaSSA noradrenergic and specific serotonin antidepressants

^aPsychiatric drugs include: sedatives (benzodiazepine), sedatives (other), anxiolytics, antidepressants (SSRI, SNRI, NaSSA), antidepressants (other), mood stabilizers, antipsychotics (atypical), antipsychotics (typical), anticonvulsants, anti-parkinsonian drugs and anti-dementia medicines

^bNon-psychiatric drugs include: antibiotics, antihypertensives, cardiovascular drugs, anticoagulants, antihyperlipidemics, antidiabetics, peptic ulcer drugs, laxatives, NSAIDs, antiallergic agents, electrolytes or fluids, Chinese herbal medicines and other drugs

The reasons for the higher incidence of ADEs in the present study may result from differences inpatient characteristics between this study and the USA study. The most common diagnosis in the USA study was mood disorders (66.4 %), while schizophrenic disorder (25 %) followed by dementia (22 %) were the most common disorders in the present study. In accordance with this finding, Schmidt et al. (1984) reported a similar rate of ADRs (346 per 100 admissions) in a previous study performed in Germany in which schizophrenic disorder was the most common diagnosis (37 %) [11], and Hermesh et al. (1985) reported that elderly patients with organic brain disorders were at high risk of ADRs [12].

Differences of the medical system in the treatment of physical complications in psychiatric inpatients may be another possible reason for the discrepancy between our findings and prior reports on this topic. Patients in psychiatric settings in Japan tend to receive more extensive treatments for physical complications compared to patients in the USA, where patients with severe physical complications are commonly transferred to a general-care setting, especially in cases that require electrocardiographic monitoring or a continuous intravenous drip [7]. As a result, patients in Japanese inpatient psychiatric units may be at higher risk of ADEs and medication errors, as prescribing unfamiliar drugs is associated with

medication errors due to lack of experience and knowledge for practitioners in both psychiatric and general settings [7, 22]. In the present study, the proportion of preventable ADEs associated with non-psychiatric drugs was three times higher compared to psychiatric drugs (36 % v. 13 %, respectively), and the incidence of preventable ADEs was higher in the medical care units compared to acute and nursing care units (27.5 v. 5.1 v. 9.2 per 1000 patient-days, respectively).

Comparison to general-care settings in Japan

Compared with a previous study on ADEs in general-care settings in Japan [17], we also found a higher incidence of ADEs (42.0 v. 17.0 per 1000 patient-days) and medication errors (17.5 v. 8.7 per 1000 patient-days). The higher incidence of ADEs and medication errors in psychiatry units may result from the specific complexities of the medications used to treat psychiatric patients. Our results demonstrated that almost half of ADEs were associated with antipsychotics, which is in accordance with previous studies that also found that antipsychotics were the drug class most frequently associated with ADEs [7, 11, 13]. Antipsychotics are prescribed for many patients—not only for the treatment of schizophrenia but also for sedation in agitated patients—and they may cause a wide range of ADEs, including neurological, gastrointestinal, cardiovascular, metabolic and endocrine symptoms. The frequency and intensity of ADEs resulting from the use of antipsychotics (especially when used at high dosages for patients with severe mental disorders) may contribute to the high incidence of ADEs in psychiatric units. In addition, psychiatric patients with severe mental disorders may lack self-awareness, and as a result, they may not be able to fully report their symptoms due to ADEs to medical staff. Furthermore, if they unexpectedly refuse to take their medications, this may cause more frequent medication errors. Finally, monitoring errors may occur due to a combination of lack of experience and knowledge regarding the management of physical complications on the part of psychiatrists as well as inadequate staffing in psychiatric units [15].

Clinical implications

Psychiatrists usually regard ADEs like constipation from antipsychotics and drowsiness from sedatives as common and unavoidable consequences of medication, and believe that such ADEs seldom cause serious outcomes. However, serious ADEs are not rare, even though only a small percentage of ADEs are serious because ADEs occur frequently in medical care. According to the results of this research, life-threatening and serious ADEs accounted for 1.4 % (13 events in 12 patients) and 28 % (265 events in 124 patients) of events, respectively. Psychiatrists sometimes have to decide whether or not to

continue administering medications associated with ADEs to treat patients with serious mental conditions; therefore, it is important to identify ADEs at an earlier stage to prevent serious events or to ameliorate their severity.

Moreover, as demonstrated by the results of the present study, psychiatrists were likely to make medication errors with ADEs during physical treatments, especially during the monitoring stage. This may be because psychiatrists focus on psychiatric problems and are less likely to treat physical problems, especially in psychiatric settings. Physicians usually tend to keep psychiatric inpatients at a distance, and psychiatrists in Japan may thus have to treat physical complications, with the exception of very severe physical conditions. Fragmentation of the physical and mental health systems is one of the barriers that hinders patients from receiving adequate care; [23] therefore, fixing the fragmented systems and increasing communication between physicians and psychiatrists could improve patients' physical health and minimize injury from medications among psychiatric inpatients in Japan and other countries.

Study limitation and strengths

Our study had several limitations. First, we conducted this study at one psychiatric hospital and one tertiary care teaching hospital. Therefore, our results may not represent other hospitals, although we attempted to mitigate this limitation by including both a psychiatric hospital and a tertiary care teaching hospital to represent a wide range of psychiatric settings. Second, we could not estimate the incidence and nature of ADEs and medication errors caused by doctors with other specialties in psychiatric settings because almost all medications were prescribed by psychiatrists in this study. Third, some ADEs and medication errors may have been missed, which would mean that our results underestimate the true incidence. However, we were able to precisely evaluate and collect data on confirmed incidents, especially physical symptoms due to ADEs; this was because internists with experience in the classification of ADEs as a result of previous research on this topic [17, 18] played a leading role in this study. In addition, more robust alternatives for measuring ADEs and medication errors have not yet been developed, and the approach we used is the approach that is currently used most widely, suggesting that the figures obtained in this study are the best that are currently available.

Conclusions

We found high incidences of ADEs and medication errors in general psychiatric settings and identified some risk factors for ADEs, including prescription of antipsychotics and treatment during the monitoring stage after drugs are administered. Therefore, clinicians should be

cautious in prescribing antipsychotics and while monitoring patients after administration, especially when patients are unable to report their symptoms due to a severe mental condition. Furthermore, because of the higher risk of ADEs and medication errors during the treatment of physical complications, consultation with physicians in other departments is essential when psychiatrists are considering prescribing unfamiliar medications for physical problems in their psychiatric patients.

Acknowledgements

We are indebted to Ms. Kumi Ohta, Mr. Shigeki Horie, Ms. Ryoko Katsuki and Mr. Hiroshi Shimizu for their assistance with this project. We presented portions of an earlier version of this manuscript in a poster at the International Society for Quality in Healthcare 32nd International Conference 2015.

Funding

This research was supported by a grant from the Pfizer Health Research Foundation (13-9-004).

Availability of data and materials

We do not wish to share the datasets because only a portion of the datasets was used in the reported study, and we are going to conduct a secondary analysis using the datasets. We will share the datasets if the datasets have been entirely processed.

Authors' contributions

All authors were involved in the design of the study. NA, MS, TM, TK, KW, and JN collected the data. NA analyzed the data under the technical supervision of MS and TM. NA and JN interpreted study results, and NA wrote the first draft of the manuscript. All authors reviewed the manuscript, provided substantive intellectual contributions, and approved the final version of the manuscript for publication.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the institutional review boards of the Kyoto Prefectural University of Medicine. The need for informed consent was waived because all data were collected as part of the hospitals' daily practices.

Author details

¹Department of Psychiatry, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japan. ²Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan. ³Department of Neuropsychiatry, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan.

Received: 4 May 2016 Accepted: 18 August 2016

Published online: 30 August 2016

References

- Kohn IT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. To err is human: building a safer health system. Institute of Medicine Washington, DC: National Academy Press. 1999. 1–16.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274:29–34.
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:306–14.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324:377–84.
- Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, Bates DW, Research Priority Setting Working Group of the WHO World Alliance for Patient Safety. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care*. 2010;19:42–7.
- Bates DW, Shore MF, Gibson R, Bosk C. Patient safety forum: examining the evidence: do we know if psychiatric inpatients are being harmed by errors? What level of confidence should we have in data on the absence or presence of unintended harm? *Psychiatr Serv*. 2003;54:1599–603.
- Rothschild JM, Mann K, Keohane CA, Williams DH, Foskett C, Rosen SL, et al. Medication safety in a psychiatric hospital. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:156–62.
- Grasso BC, Genest R, Jordan CW, Bates DW. Use of chart and record reviews to detect medication errors in a state psychiatric hospital. *Psychiatric Serv*. 2003;54:677–81.
- Mann K, Rothschild JM, Keohane CA, Chu JA, Bates DW. Adverse drug events and medication errors in psychiatry: methodological issues regarding identification and classification. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9:24–33.
- Procyshyn RM, Barr AM, Brickell T, Honer WG. Medication errors in psychiatry: a comprehensive review. *CNS Drugs*. 2010;24:595–609.
- Schmidt LG, Grohmann R, Helmchen H, Langscheid-Schmidt K, Muller Oerlinghausen B, Poser W, et al. Adverse drug reactions. An epidemiological study at psychiatric hospitals. *Acta Psychiatr Scand*. 1984;70:77–89.
- Hermesh H, Shalev A, Munitz H. Contribution of adverse drug reaction to admission rates in an acute psychiatric ward. *Acta Psychiatr Scand*. 1985;72:104–10.
- Grohmann R, Engel RR, R  ther E, Hippus H. The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry*. 2004;37 suppl 1:s4–s11.
- Morimoto T, Fukui T, Lee TH, Matsui K. Application of U.S. guidelines in other countries: aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. *Am J Med*. 2004;117:459–68.
- Ito H, Sederer LI. Mental health services reform in Japan. *Harv Rev Psychiatry*. 1999;7:208–15.
- Bird P, Omar M, Doku V, Lund C, Nsereko JR, Mwanza J, et al. Increasing the priority of mental health in Africa: findings from qualitative research in Ghana, South Africa, Uganda and Zambia. *Health Policy Plan*. 2011;26:357–65.
- Morimoto T, Sakuma M, Matsui K, Kuramoto N, Toshiro J, Murakami J, et al. Incidence of adverse drug events and medication errors in Japan: the JADE study. *J Gen Intern Med*. 2011;26:148–53.
- Sakuma M, Ida H, Nakamura T, Ohta Y, Yamamoto K, Seki S, et al. Adverse drug events and medication errors in Japanese paediatric inpatients: a retrospective cohort study. *BMJ Qual Saf*. 2014;23:830–7.
- Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140:795–801.
- Maidment ID, Lelliott P, Paton C. Medication errors in mental healthcare: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2006;15:409–13.
- Ito H, Yamazumi S. Common types of medication errors on long-term psychiatric care units. *Int J Qual Health Care*. 2003;15:207–12.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gillivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274:35–43.
- Lawn S. In it together: physical health and well-being for people with mental illness. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012;46:14–7.
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva: World Health Organization; 1992.

OPEN

Epidemiology of Adverse Events and Medical Errors in the Care of Cardiology Patients

Yoshinori Ohta, MD,* Izumi Miki, MPH,† Takeshi Kimura, MD, PhD,‡ Mitsuru Abe, MD, PhD,§ Mio Sakuma, MD, MPH, PhD,|| Kaoru Koike, MD, PhD,¶ and Takeshi Morimoto, MD, MPH, PhD||

Objectives: There have been epidemiological studies of adverse events (AEs) among general patients but those of patients cared by cardiologist are not well scrutinized. We investigated the occurrence of AEs and medical errors (MEs) among adult patients with cardiology in Japan.

Methods: We conducted a cross-sectional study of adult outpatients at a Japanese teaching hospital from February through November 2006. We measured AE and ME incidents from patient report, which were verified by medical records, laboratory data, incident reports, and prescription queries. Two independent physicians reviewed the incidents to determine whether they were AEs or MEs and to assess severity and symptoms.

Results: We identified 144 AEs and 30 MEs (16.3 and 3.9 per 100 patients, respectively). Of the 144 AEs, 99 were solely adverse drug events (ADEs), 20 were solely non-ADEs, and the remaining 25 were both causes. The most frequent symptoms of ADEs were skin and allergic reactions due to medication. The most frequent symptoms of non-ADEs were bleeding due to therapeutic interventions. Among AEs, 12% was life threatening. Life-threatening AEs were 25% of non-ADEs and 5% of ADEs ($P = 0.0003$). Among the 30 MEs, 21 MEs (70%) were associated with drugs.

Conclusions: Adverse events were common among cardiology patients. Adverse drug events were the most frequent AEs, and non-ADEs were more critical than ADEs. Such data should be recognized among practicing physicians to improve the patients' outcomes.

Key Words: adverse drug event, adverse event, epidemiology, medical error, patient safety, cardiology

(*J Patient Saf* 2016;00: 00–00)

Injuries due to medical care, referred to as adverse events (AEs), are an important medical issue because they place an additional burden on the health care system and are associated with

symptoms ranging from slight illness to death. Vincent et al¹ have observed that AEs occur frequently, at the rate of 11% of hospitalized patients. In the U.S., adverse drug events (ADEs) have been reported to occur in 3.9 events of hospitalized cardiac patients per 100 patients.² Gandhi et al³ found a higher incidence in a prospective cohort study of adult outpatients where 25 of 100 outpatients experienced ADEs in the U.S., which represent the most frequent cause of injury due to medical care in developed countries,^{4,5} and implied that ADEs occur more frequently among outpatients than hospitalized patients.

Adverse events can be either preventable or unpreventable, and preventable AEs are associated with medical errors (MEs). In 2000, the Institute of Medicine (IOM) estimates that MEs kill between 44,000 and 98,000 people every year in U.S. hospitals.⁶ James⁷ reported updated estimate that a lower limit of 210,000 deaths per year was associated with preventable AEs in U.S. hospital. Phillips et al⁸ reported that from 1983 to 1993, the number of outpatient visits in the U.S. increased by 75% and ME deaths rose 8.48-fold (from 172 to 1459).

However, studies of AEs among outpatients and studies using patient reporting of AEs are limited. Therefore, we conducted a cross-sectional survey using patient reporting of AEs among adult Japanese cardiovascular outpatients and investigated AEs and MEs during their hospitalization and ambulatory care.

METHODS

Study Design and Patients

We conducted a cross-sectional study at a Japanese teaching hospital equipped with electronic medical records and computerized physician ordering entry. The computerized physician ordering entry did not offer default doses and did not perform automatic checks for allergies or drug interactions.

We included all consecutive patients aged 18 years or older who visited the cardiovascular outpatient clinic of Kyoto University Hospital from February through November 2006. The cardiovascular outpatients include all outpatient visits, including initial consultation, examinations, and postoperative follow-up. Research assistants who were trained by the investigators in an identical manner conducted the survey using the questionnaire (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/JPS/A45>) for each patient at the outpatient clinic. The patients reported AE and ADE for their entire medical history including the past hospital admission, which were both cardiac and noncardiac care. The research assistants reviewed the patients' medical records to confirm the potential incidents if reported. They also made telephone calls to the patients if any query needed to be clarified.

The institutional review board of Kyoto University Graduate School of Medicine approved the study, and informed consent was obtained from each patient.

Definitions

The primary outcome was AEs, defined as injuries due to medical care. The causes of all AEs were determined, and multiple

From the *Division of General Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; †National Cancer Hospital East, Chiba, Japan; ‡Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; §Department of Cardiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan; ||Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan; ¶Department of Primary Care and Emergency Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

Correspondence: Takeshi Morimoto, MD, MPH, PhD Department of Clinical Epidemiology, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan (e-mail: tm@hyo-med.ac.jp).

The authors disclose no conflict of interest.

This research was supported by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan [17689022, 22390103, 22790494, 24689027, 25860484, and 26293159]; the Pfizer Health Research Foundation; and the Uehara Memorial Foundation. The funding sources were not involved in the study design; in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the article for publication.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.journalpatientsafety.com).

Copyright © 2016 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially.

causes were permitted. For example, hepatitis C virus infection after emergent blood transfusion against hemorrhage during an operation was considered to be associated with both a drug and an operation. Adverse events were classified by type, ADEs, and non-ADEs. Adverse drug events included AEs caused by medication use, and non-ADEs included decision-making AEs such as misdiagnosis, operation-related AEs, procedure-related AEs such as cardiac catheterization, and other AEs. For example, cough after receiving angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors with no other apparent cause was considered an ADE due to medication use, whereas peripheral neuropathy after an operation with no other apparent cause was considered an operation-related AE. Although MEs can occur at any step of the medical process and may or may not cause AEs, for the purposes of this study, we considered AEs without MEs as unpreventable and those resulting from MEs as preventable because we assumed that AEs associated with MEs could have been prevented if the errors had been avoided or intercepted. For example, allergy due to an ACE inhibitor in a patient without a history of ACE inhibitor-induced allergic symptoms was not considered to be the result of a medication error but was considered a medication error if the patient had a history of such allergic symptoms. Minor errors in medication use that had little or no potential for harm, for example, when a

dose of noncritical medication such as docusate was administered several hours late, were not considered potential ADEs, but rather medication errors. An error that had the potential for harm, for example, a dose of critical medication such as an intravenous antibiotic not being administered, was considered both a medication error and a potential ADE. A potential ADE was defined as a medication error with the potential to cause injury but did not actually do so either because of specific circumstances, chance, or because the error was intercepted and corrected, such as a prescription with an overdose of medication being written by the physician but then intercepted by the pharmacist.

Data Classification

The methods of data collection and classification were modified from a previous report.⁹ We developed a questionnaire asking patients about their characteristics and any suspicions of AEs or MEs. They also inquired about the details of cardiovascular comorbidities as well as comorbidities listed in the Charlson comorbidity index.¹⁰

Two independent physician reviewers who were internists without the affiliation with study clinic had enough experience to review AEs and evaluated all incidents and classified them

TABLE 1. Patients' Characteristics

Variables	All (n = 759) n (%)	AEs (n = 124) n (%)	Non-AEs (n = 635) n (%)	P-value
Age, mean ± SD, years	65 ± 12	64 ± 13	65 ± 12	0.2
Sex				
Male	423 (56)	70 (56)	353 (56)	0.9
Medical history				
Hypertension	369 (49)	68 (55)	301 (47)	0.1
Myocardial infarction	93 (12)	18 (15)	75 (12)	0.4
Angina	176 (23)	32 (26)	144 (23)	0.5
Congestive heart failure	109 (14)	16 (13)	93 (15)	0.6
Arteriosclerosis	57 (8)	12 (10)	45 (7)	0.3
Cerebral infarction	41 (5)	5 (4)	36 (6)	0.5
Dyslipidemia	157 (21)	36 (29)	121 (19)	0.01
Diabetes	142 (19)	15 (12)	127 (20)	0.04
Osteoporosis	43 (6)	8 (6)	35 (6)	0.7
Lung disease	14 (2)	3 (2)	11 (1)	0.6
Gastric ulcer	82 (11)	19 (15)	63 (10)	0.08
Duodenal ulcer	41 (5)	6 (5)	35 (6)	0.8
Chronic hepatitis	23 (3)	7 (6)	16 (3)	0.06
Malignant tumor	122 (16)	30 (24)	92 (14)	0.01
Others	337 (44)	60 (48)	277 (44)	0.3
Outpatient visits to a doctor				0.5
>2 times/month	86 (11)	17 (14)	69 (11)	
2 times/month	80 (11)	18 (15)	62 (10)	
1 time/month	208 (27)	31 (25)	177 (28)	
1 time/2 months	115 (15)	16 (13)	99 (16)	
1 time/3-6 months	82 (11)	11 (9)	71 (11)	
<1 time/6 months	188 (25)	31 (25)	157 (25)	
Pre hospital admission	665 (88)	116 (94)	549 (86)	0.03
1-3 times	415 (62)	61 (53)	354 (64)	0.07
4-10 times	216 (32)	46 (40)	170 (31)	
≥10 times	8 (1)	3 (3)	5 (1)	
Unknown	26 (4)	6 (5)	20 (4)	

SD, standard deviation

according to whether they were AEs or MEs and judged whether they occurred in the outpatient or hospital setting. They considered the timing of symptoms and whether the patients attributed their symptoms to the medical care they received. The reviewers also classified AEs according to type, severity, and symptoms. Categories of severity were fatal, life threatening, serious, and significant.⁹ Briefly, fatal AEs resulted in death; life-threatening AEs required successful cardiopulmonary resuscitation or transfer to intensive care and were anaphylactic shock or critical surgical events such as requiring cardiac reoperation. Serious AEs included gastrointestinal bleeding, altered mental status, excessive sedation, renal dysfunction, a decrease in blood pressure, and peripheral arterial embolism. Significant AEs included, for example, cases with peripheral neuropathy, rash, diarrhea, or nausea. Categories of symptoms were bleeding, central nervous system symptoms, allergic or skin reactions, metabolic or liver disorders, cardiovascular symptoms, gastrointestinal symptoms, kidney injury, respiratory system symptoms, bone marrow depression, and other. When the reviewers disagreed over the classification of an event, consensus was reached through discussion. Inter-rater reliability for reviewer judgments is calculated using percentage of agreement and the kappa statistic.¹¹ The percentage of agreement is calculated by dividing the number of agreed cases by the total cases. Kappa is calculated from $(Po - Pc) / (1 - Pc)$, where Po = proportion of observed agreement and Pc = proportion of agreement expected by chance and ranges from -1 (complete disagreement) to +1 (perfect agreement). The significance of kappa are values less than 0 as indicating no agreement and 0 to 0.2 as slight, 0.21–0.4 as fair, 0.41–0.6 as moderate, 0.61–0.8 as substantial, and 0.81–1 as almost perfect agreement.

Statistical Analysis

For AE and ME, crude rates per 100 patients and their 95% confidence intervals (CIs) were calculated. Continuous variables are presented as mean with standard deviation (SD) values or median with interquartile ranges, and categorical variables are shown as numbers and percentages. Relationships between patients' demographics and AEs were assessed using the Student *t* test or the Wilcoxon rank sum test when the data were continuous or the χ^2 test when the data were categorical. To assess associations between ADEs and severity or durability, and setting and severity for AEs, ADEs, or non-ADEs, we used χ^2 test. We carried out all statistical analysis using JMP version 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC). *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among 1144 eligible patients, 846 (74%) agreed to participate, and valid questionnaire responses were collected from 759 (90%). Among these 759 patients, 423 (56%) were men and the mean age was 65 ± 12 years. Half of the patients had hypertension, and ischemic heart disease and dyslipidemia affected 35% and 21%, respectively. Twenty-seven percent of the patients visited outpatient clinics once a month. Six hundred sixty-five patients (88%) had a history of hospitalization, and 415 patients had been hospitalized less than 4 times (Table 1).

Adverse Events

The patients reported 225 potential incidents in the questionnaires. The kappa score regarding the presence of an AE between reviewers was 0.69. The reviewers identified 144 AEs in 124 patients, and the crude rate per 100 outpatients was 16.3% (95% confidence interval [CI], 13.9%–19.1%). Of the 144 AEs, 99 were solely ADEs, 20 were solely non-ADEs, and the remaining 25 were multiple causes (Table 2). Adverse events by type, including those classified as more than one type, were as follows: 120 ADEs (83%), 22 decision-making AEs (15%), 17 operation-related AEs (12%), 5 procedure-related AEs (3%), and 7 others (5%). Patients experienced 66 AEs (46%) during outpatient visits and 78 AEs (54%) during hospitalization. Among the 66 AEs that occurred during outpatient visits, 60 (91%) were ADEs. Among the 78 AEs that occurred during hospitalization, 60 (78%) were ADEs.

None of the AEs were fatal. Fifteen life-threatening AEs occurred in 13 inpatients and 2 in 1 outpatient (Table 3). There were solely 6 ADEs and solely 8 non-ADEs, and 3 multiple causes. Serious and significant AEs accounted for 41 and 86 AEs, respectively. Among the 41 serious AEs, 35 involved ADEs. Among the 86 significant AEs, 78 involved ADEs. Two life-threatening AEs (3%), 18 serious AEs (27%), and 46 significant AEs (70%) occurred during outpatient visits. Fifteen life-threatening AEs (19%), 23 serious AEs (29%), and 40 significant AEs (51%) occurred during hospitalization (Fig. 1). Non-ADEs were more severe than ADEs and longer failure than ADEs (Table 4). Among 144 AEs, 113 AEs (78%) resulted in transient injury and 31 AEs (22%) resulted in permanent injury or injury that compromised the patient's life.

Allergic or skin reactions were the most frequent symptoms followed by cardiovascular symptoms of all AEs and ADEs. Bleeding was the most frequent symptom followed by allergic

TABLE 2. Causes of AEs

	AEs (n = 144) n (%)	First Cause	Second Cause	Third Cause
Single cause	99 (69)	Drug		
	14 (10)	Operation		
	2 (1)	Procedure		
	4 (3)	Decision-making		
Two causes	1 (1)	Drug	Procedure	
	12 (8)	Drug	Decision making	
	6 (4)	Drug	Other	
	2 (1)	Operation	Decision making	
	2 (1)	Procedure	Decision making	
Three causes	1 (1)	Drug	Operation	Decision making
	1 (1)	Drug	Decision making	Other

TABLE 3. Details of Life-Threatening AEs (n = 17)

	Outpatient		Inpatient	
	Details	No. of AEs	Details	No. of AEs
ADEs	Anaphylactic shock	2	Anaphylactic shock	1
			Steven Johnson syndrome	2
			Loss of consciousness or syncope	2
Non-ADEs	Poor communication about drug with known allergy (multiple causes)	1	Syncope due to delayed diagnosis	1
			Bleeding requiring unexpected transfusion during operation (multiple causes)	6
			Surgical events such as suture failure and infection requiring reoperation	3
			Bleeding postcatheterization requiring operation (multiple causes)	2

or skin reactions and cardiovascular symptoms of non-ADEs (Table 5).

Medical Errors

We identified 30 MEs among 30 patients; the incidence rate was 3.9 (95% CI, 2.8%–5.6%) per 100 patients. Among the 30 MEs, 29 resulted in AEs, meaning that 20% of the 144 AEs were considered preventable. Among the 29 MEs with AEs, 4 MEs (14%) resulted in life-threatening AEs, 12 (41%) in serious AEs, and 13 (45%) in significant AEs. The other ME did not result in AE. This event was a medication error, which had the potential to harm the patient; however, this medication error was intercepted before the drug was administered. Among 30 MEs, 18 MEs (60%) were associated with drugs (Table 6). Fifteen MEs occurred during outpatient visits (50%) and 15 occurred

during hospitalization (50%). Among the 15 MEs during outpatient visits, 8 were associated with drugs. Among the 15 MEs during hospitalization, 10 were associated with drugs.

DISCUSSION

Studies concerning patient reporting of AEs were limited. Recently, efforts to use patient-reported information would be more important. Yelp¹² jointed with ProPublica are utilized and give consumers satisfaction with medical care. In the United States, a new system for patients to report medical mistakes was constructed. The Obama administration wants consumers to report medical mistakes and unsafe practices by doctors, hospitals, pharmacists, and others who provide treatment.¹³ Thus, we considered this survey using the questionnaire for each patient at the outpatient clinic was patient-oriented outcome, and this survey was important.

We assessed the frequency of AEs and MEs in daily practice in Japan and found that they occur often and cause substantial harm. The crude rate of AEs was 16 per 100 outpatients, and 20% of AEs were associated with MEs. Among the 144 AEs, 120 (83%) were ADEs and 51 (35%) were non-ADEs including 17 surgical AEs (12%). Seven ADEs (6%) and 8 surgical AEs (47%) were life-threatening. Adverse drug events were more frequent in outpatients, and surgical AEs were the most dangerous. Although the symptoms among non-ADEs were different, the symptoms among ADEs were similar; allergic or skin reactions were the most frequent symptoms among all ADEs, followed by cardiovascular and gastrointestinal symptoms.

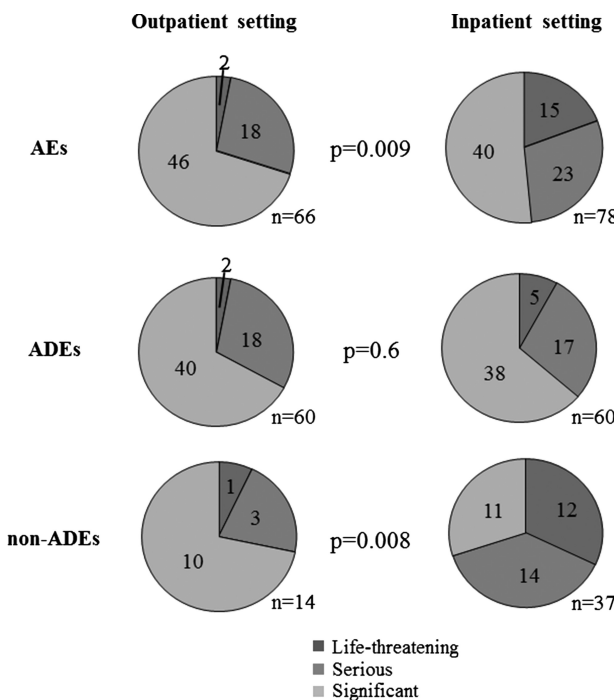


FIGURE 1. Severity of AEs, ADEs, and non-ADEs by setting. Some AEs were attributable to both ADEs and non-ADEs.

TABLE 4. Relationship Between AEs and Severity or Outcome

	ADEs (%)	Non-ADEs (%)	P
Severity			
Life threatening	7 (6)	13 (25)	0.0003
Serious	35 (29)	17 (33)	0.6
Significant	78 (65)	21 (41)	0.004
Outcome			
Transient injury	107 (88)	28 (55)	0.6
Permanent injury or injury that compromised the patient's life	13 (11)	23 (45)	0.004

TABLE 5. Symptoms of AEs

Symptoms	AEs (%)	Non-AEs (%)	ADEs (%)	ADEs in Outpatient (%)	ADEs in Inpatient (%)
Bleeding	12 (8)	13 (25)	4 (3)	3 (5)	1 (2)
Central nervous system	11 (7)	4 (8)	11 (9)	2 (3)	9 (15)
Allergic or skin symptom	45 (31)	9 (18)	43 (36)	21 (35)	22 (36)
Liver disorder or metabolic disorder	10 (7)	2 (4)	9 (7)	2 (3)	7 (11)
Cardiovascular	26 (18)	9 (18)	22 (18)	13 (22)	9 (15)
Gastrointestinal	13 (9)	2 (4)	13 (11)	9 (15)	4 (7)
Kidney injury	1 (1)	0 (0)	1 (1)	1 (2)	0 (0)
Respiratory	5 (3)	0 (0)	5 (4)	4 (7)	1 (2)
Bone marrow depression	3 (2)	1 (2)	3 (2)	0 (0)	3 (5)
Others	18 (12)	11 (22)	9 (7)	5 (8)	4 (7)

Regarding the occurrence of AEs, a systematic review on hospitalized patients found a median rate of 9.2% for AEs and 43.5% for preventable AEs.¹⁴ The occurrence of AEs approximately 20 years ago was fewer than it is now. The Harvard Medical Practice Study I showed 3.7% had AEs.¹⁵ A 1992 study surveying 15,000 patients in Colorado and Utah reported that 3% of patients had AEs.¹⁶ Updated estimate showed 13.5% of hospitalized patients had at least one AE. Overall, at least 44% of these events were judged as being preventable and 51% unpreventable.¹⁷ Landrigan et al¹⁸ reported that among 2341 admissions, internal reviewers identified 588 harms (25.1 harms per 100 admissions) and harms remain common. Merino et al¹⁹ reported that 29% of hospitalized patients had AEs, with 62% not causing any harm. Among the no-harm events, 90% were classified as preventable AEs.

Although methodological differences between these studies and the current study made comparisons difficult, we believe the AE rate in the current study was generally similar to these other reports; however, our ME rate was lower. Because the first step of our methodology was a patient questionnaire, underestimating the incidence of MEs was inevitable. If patients were not aware of MEs that were intercepted or did not cause harm or symptoms, they could not report these in the questionnaire. Another reason why our rate of MEs was lower than that of other recent studies could be due to the increase in awareness of AEs among health care providers. Merino et al reported that the overall rate of AEs was 98% and although surgery-related incidents were few (3%), they were considered to be severe. Our results were consistent with those of Merino et al. Recently, several studies assessing strategies to avoid surgery-related AEs have been performed in the surgical setting and have reported that following interventions are effective in reducing surgical AEs.^{20–24} Howell et al²⁵ reviewed interventions to reduce AEs such as increasing nursing staff, subspecialized services, checklists, team training, safety devices, and care pathways; our finding showing the common epidemiological characteristics of AEs may suggest that such interventions to reduce surgical AEs could be effective.

We showed the occurrence of AEs in the outpatient and hospital settings. The most frequent type of AEs was ADEs in both settings. The incidence of ADEs was the same in both settings, but life-threatening ADEs occurred more frequently in hospitals (8%) than in outpatient settings (3%). The Centers for Medicare and Medicaid services, Partnership for Patients program found that ADEs as the most common AE accounted for 43.8%.²⁶ The most frequent type of incident in the intensive care unit was also ADEs.¹⁴ A systematic review of the incidence and nature of AEs in hospitalized patients reported that approximately 50% of AEs were surgery-related AEs (39.6%) or ADEs (15.1%).¹⁴

A systematic review studying ADEs in ambulatory care reported a prevalence of 12.8 per 100 outpatients.²⁷ Gandhi et al¹⁴ reported that the incidence of ADEs was 27 per 100 outpatients. Cardiovascular agents such as beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers were most frequently implicated in these ADEs. Studies from a U.S. ambulatory department reported that cardiovascular medications were the most commonly implicated ADEs.²⁸ Our results showed that the incidence of cardiovascular symptoms in the outpatient setting was higher than that in the hospital setting, and those cardiovascular symptoms were the second most frequent symptoms of ADEs. Elsewhere, Gandhi et al²⁹ reported that the most frequent symptoms of ADEs were gastrointestinal followed by sleep disturbances, fatigue, and mood change. Weingart et al³⁰ reported that the most frequent symptoms of ADEs were gastrointestinal followed by fatigue, dizziness, and rash or itching. We found that the most frequent symptoms of ADE were allergic or skin reactions followed by cardiovascular symptoms including dizziness, and gastrointestinal symptoms. If the patients were prescribed new antihypertensive agents and the physician detected hypotension or the patients recovered after self-cessation of them, we diagnosed the conditions of dizziness or fatigue as hypotension due to antihypertensive agents. Although our results were consistent with past reports, these symptoms were peculiar to cardiovascular outpatients.

Our study had several limitations. First, because the potential incidents were obtained from patient questionnaires and then verified by physicians, our results may not reflect incidents that occurred of which patients were unaware. In addition, we could

TABLE 6. Details of MEs

Causes	Type of Error	Medical Errors (n = 30) n (%)
Drug	Wrong action against the symptoms	11 (37)
	Different drug	2 (7)
	Ignoring interaction	1 (3)
	Wrong dose	1 (3)
	Omission	2 (7)
	Wrong route	1 (3)
	Drug with known allergy	1 (3)
	Operation	Inappropriate operation
Procedure	Inappropriate procedure	5 (17)
Decision making	Misdiagnosis	4 (13)

not obtain potential incidents associated with fatalities; thus, we might have missed critical and severe AEs and MEs. Indeed, there were no fatal AEs in our study. Second, the patients were from a single cardiovascular clinic of a teaching hospital. Although the sample was sufficiently large to allow reasonably accurate estimates of AE and ME incidence, the results might not be generalizable to other settings. However, our results may be applicable to Japanese outpatients.

CONCLUSION

We showed that AEs were common among cardiology patients. Adverse drug events were the most frequent AEs, and non-ADEs were more critical than ADEs. Adverse events and non-ADEs were more severe in hospitalized patients than in outpatients. The proportion of MEs was significant, and most were related to medication use. Such data should be recognized among practicing physicians to improve the patients' outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ms Makiko Ohtorii, Ms Ai Mizutani, Ms Mika Sakai, Ms Yuko Ueo, Ms Kaori Yamamoto, and Ms Takako Yamaguchi for data collection and management of this study.

REFERENCES

- Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. *BMJ*. 2001;322:517–519.
- Fanikos J, Cina JL, Baroletti S, et al. Adverse drug events in hospitalized cardiac patients. *Am J Cardiol*. 2007;100:1465–1469.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348:1556–1564.
- Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324:377–384.
- Pagnamenta A, Rabito G, Arosio A, et al. Adverse event reporting in adult intensive care units and the impact of a multifaceted intervention on drug-related adverse events. *Ann Intensive Care*. 2012;2:47.
- Linda T, Kohn JMC, Molla S Donaldson. *To err is human: building a safer health system*. Washington DC: National Academy Press; 2000.
- James JT. A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care. *J Patient Saf*. 2013;9:122–128.
- Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet*. 1998;351:643–644.
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13:306–314.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–383.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–174.
- Thadani T, Yelp, ProPublica pair to give consumers more data on health care facilities. August 5, 2015. Available at: <http://www.usatoday.com/story/tech/2015/08/05/yelp-healthcare/31157261/>. Accessed February 21, 2016.
- Pear R. New System for Patients to Report Medical Mistakes. September 22, 2012. Available at: <http://www.nytimes.com/2012/09/23/health/new-system-for-patients-to-report-medical-mistakes.html>. Accessed February 21, 2016.
- de Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, et al. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008;17:216–223.
- Brennan TA, Leape LL, Laird NM, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324:370–376.
- Gawande AA, Thomas EJ, Zinner MJ, et al. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and Utah in 1992. *Surgery*. 1999;126:66–75.
- Levinson DR. Adverse Events in Hospitals: National Incidence among Medicare Beneficiaries. November 2010. Available at: <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-06-09-00090.pdf>. Accessed February 21, 2016.
- Landrigan CP, Parry GJ, Bones CB, et al. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med*. 2010;363:2124–2134.
- Merino P, Alvarez J, Cruz Martin M, et al. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care*. 2012;24:105–113.
- Aiken LH, Clarke SP, Cheung RB, et al. Educational levels of hospital nurses and surgical patient mortality. *JAMA*. 2003;290:1617–1623.
- Biondo S, Kreisler E, Millan M, et al. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg*. 2010;145:79–86.
- de Vries EN, Prins HA, Crolla RM, et al. Effect of a comprehensive surgical safety system on patient outcomes. *N Engl J Med*. 2010;363:1928–1937.
- Lilly CM, Cody S, Zhao H, et al. Hospital mortality, length of stay, and preventable complications among critically ill patients before and after tele-ICU reengineering of critical care processes. *JAMA*. 2011;305:2175–2183.
- Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, et al. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology*. 2009;136:842–847.
- Howell AM, Panesar SS, Burns EM, et al. Reducing the burden of surgical harm: a systematic review of the interventions used to reduce adverse events in surgery. *Ann Surg*. 2014;259:630–641.
- Quality AffRa. Interim Update on 2013 Annual Hospital-Acquired Condition Rate and Estimates of Cost Savings and Deaths Averted From 2010 to 2013. Available at: <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/pfp/interimhacrate2013.pdf>. Accessed February 21, 2016.
- Tache SV, Sonnichsen A, Ashcroft DM. Prevalence of adverse drug events in ambulatory care: a systematic review. *Ann Pharmacother*. 2011;45:977–989.
- Hanlon JT, Schmader KE, Koronkowski MJ, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:945–948.
- Gandhi TK, Burstin HR, Cook EF, et al. Drug complications in outpatients. *J Gen Intern Med*. 2000;15:149–154.
- Weingart SN, Gandhi TK, Seger AC, et al. Patient-reported medication symptoms in primary care. *Arch Intern Med*. 2005;165:234–240.