

Incidence of Adverse Drug Events and Medication Errors in Japan: the JADE Study

Takeshi Morimoto, MD, MPH¹, Mio Sakuma, MD, MPH¹, Kunihiro Matsui, MD, MPH², Nobuo Kuramoto, MD¹, Jinichi Toshiro, MD³, Junji Murakami, MD⁴, Tsuguya Fukui, MD, MPH⁵, Mayuko Saito, MD, MPH⁵, Atsushi Hiraide, MD¹, and David W. Bates, MD, MSc⁶

¹Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, Japan; ²Department of General Medicine, Yamaguchi University Hospital, Ube, Japan; ³Rakuwakai Otowa Hospital, Kyoto, Japan; ⁴Aso Iizuka Hospital, Iizuka, Japan; ⁵St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ⁶Division of General Internal Medicine and Primary Care, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

BACKGROUND: The epidemiology of adverse drug events (ADEs) and medication errors has received little evaluation outside the U.S. and Europe, and extrapolating from these data might not be valid, especially regarding selecting and prioritizing solutions.

OBJECTIVE: To assess the incidence and preventability of ADEs and medication errors in Japan.

DESIGN: The Japan Adverse Drug Events (JADE) study was a prospective cohort study.

PATIENTS: A cohort of 3,459 adults admitted to a stratified random sample of seven medical and eight surgical wards and three intensive care units in three tertiary care hospitals over 6 months.

MAIN MEASURES: We measured ADE and medication error rates from daily reviews of charts, laboratories, incident reports, and prescription queries by on-site reviewers; presence of a signal was considered an incident. Two independent physicians reviewed incidents to determine whether they were ADEs or medication errors and to assess severity and preventability.

KEY RESULTS: We identified 1,010 ADEs and 514 medication errors (incidence: 17.0 and 8.7 per 1,000 patient-days, respectively) during the study period. Among ADEs, 1.6%, 4.9% and 33% were fatal, life-threatening and serious, respectively. Among ADEs, 14% were preventable. The rate per admission was 29 per 100 admissions, higher than in U.S. studies because associated with the long length of hospital stay in Japan (mean, 17 days).

CONCLUSIONS: The epidemiology and nature of ADEs and medication errors in Japan were similar to other countries, although more frequent per admission. Solutions that worked in these countries might thus improve medication safety in Japan, as could shortening hospital length of stay.

KEY WORDS: adverse drug events; epidemiology; medication errors; patient safety.

J Gen Intern Med 26(2):148-53

DOI: 10.1007/s11606-010-1518-3

© Society of General Internal Medicine 2010

INTRODUCTION

Injuries due to medications, referred to as adverse drug events (ADEs)¹, represent the most frequent cause of injuries due to medical care in hospitals in developed countries^{2,3}. Studies have found that 6.5% of adult inpatients⁴, 27.4% of adult outpatients⁵, and 2.3% of pediatric inpatients developed ADEs⁶, while a meta-analysis on adult inpatients found a rate of 6.7% for adverse drug reactions⁷. The consequences of ADEs range from relatively minor symptoms such as a rash to death^{1,4}, and ADEs also result in important consequences including hospital admission, prolonged hospital stay and additional resource utilization⁸. Similar to other injuries due to medical care, ADEs can be associated with errors and preventable, or can be non-preventable. They can occur at any stage in the medication use process, including ordering, transcribing, dispensing, administering and monitoring¹. Medication errors are any error in the medication process; they are much more common than ADEs with one study finding them in 5.3% of medication orders, although they often do not result in harm⁴.

The epidemiology and nature of ADEs and medication errors in hospitals have been described in detail in some Western countries, but almost all the available data come from these nations³. Many of the studies from outside the U.S. which addressed this issue were from many years ago⁹⁻¹¹. Without such basic data from all parts of the world, the effectiveness of various solutions attested in some Western countries cannot necessarily be extrapolated to local settings worldwide¹². In addition, patient safety has become a global concern. The World Health Organization thus launched the World Alliance for Patient Safety to investigate the impact of patient safety issues¹³. Thus, investigating the epidemiology and nature of ADEs and medication errors in local settings is essential for patient safety from both the local and global perspectives.

In particular, to have more information from outside the Western countries would be very helpful for understanding the

This study was funded by grants 17689022 and 18659147 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan, and the Pfizer Health Research Foundation.

Received May 7, 2010

Revised August 30, 2010

Accepted September 8, 2010

Published online September 25, 2010

differences by nation and region, as well as to suggest what interventions may be most helpful. To address these issues, we therefore conducted the Japan Adverse Drug Events (JADE) Study, a prospective cohort study to estimate the incidence and characteristics of ADEs and medication errors in Japan.

METHODS

Study Design and Patient Population

The JADE Study was a prospective cohort study involving three urban tertiary care hospitals in Japan. Two hospitals had electronic medical records and one did not, but none had decision support systems for prescribing or other clinical domains. All were teaching hospitals and resident physicians defined as having <3 years of training after obtaining a license were in charge of some of the patients under the supervision of attending physicians, while attending physicians directly cared for other patients without resident physicians. The total number of beds among the three hospitals was 2,224, and they were spread among 26 adult medical wards, 30 surgical wards, and three intensive care units (ICUs). The hospitals also included obstetrics/gynecology, and pediatrics wards, but we excluded these wards because they have low rates of medication use. The 56 medical and surgical wards were stratified according to hospital and whether they were medical or surgical wards, and study wards were randomly selected within a stratum using a random number generator. We, thus included seven medical and eight surgical wards as well as all three ICUs so that the study design and sample size were similar to a previous report⁴.

We included all adult patients aged ≥ 15 years who were admitted to any of the 18 study wards over a 6-month period from January through June 2004. The main units of evaluation were patient-day and admission number. The institutional review boards of three participating hospitals and Kyoto University Graduate School of Medicine approved the study.

Data Collection and Classification

Based on the reported methods¹, trained nurses or nursing students placed at each participating hospital reviewed all charts daily on weekdays, along with laboratories, incident reports, and prescription queries. They also collected the characteristics of the patients in the cohort.

The primary outcome of the study was the ADE, defined as an injury due to a medication. For example, cough after receiving angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors without other reasons is considered an ADE. We also identified medication errors, and we refer to ADEs with medication errors as preventable ADEs, and those without medication errors as non-preventable ADEs. Some ADEs are associated with medication errors and they can be prevented if such errors were intercepted. Medication errors could occur at any step of the medication use process. Medication errors may or may not cause ADEs. For example, cough due to an ACE inhibitor in a patient without a history of ACE inhibitor-induced cough would not be the result of a medication error, but it would be if the patient had a history of such cough. Minor errors

that had little or no potential for harm were not considered potential ADEs but as medication errors (for example, a dose of noncritical medication such as docusate being administered several hours late). An incident that had potential for harm was considered both a medication error and a potential ADE (for example, a dose of critical medication such as an intravenous antibiotic not being administered). A potential ADE was a medication error with the potential to cause an injury but which did not actually do so, either because of specific circumstances, chance, or because the error was intercepted and corrected (for example, an order was written for an overdose of medication but the error was intercepted by the pharmacist).

Two independent physician reviewers evaluated all incidents and classified them according to whether they were ADEs or medication errors, as well as to their severity and preventability. If a medication error was found, then the type of error and stage in the process at which it occurred were also classified. Reviewers considered ADEs as preventable if they were due to an error or were ameliorable by any means available. Categories of severity were fatal, life-threatening, serious, and significant¹. Briefly, fatal ADEs resulted in death; life-threatening ADEs caused such issues as transfer to ICU or anaphylactic shock; serious ADEs included gastrointestinal bleeding, altered mental status, excessive sedation, increased creatinine, or a decrease in blood pressure; and significant ADEs included for example cases with rash, diarrhea or nausea. The stages of the medication use process were: ordering by physicians, transcription by nurses, dispensing by pharmacists, administration by nurses or patients themselves, and monitoring by physicians or other health professionals. When disagreement affected classification of an event, the reviewers reached consensus through discussion.

Inter-rater reliabilities were assessed using kappa statistics. The kappa scores regarding presence of an ADE between reviewers were 0.75 (ADE vs. potential ADE or exclude) and 0.77 (Exclude vs. ADE or potential ADE). The kappa for preventability was 0.86 (preventable vs. non-preventable), while kappas for severity were 0.31 (life-threatening vs. serious or significant) and 0.64 (significant vs. serious or life-threatening). These values were similar to a previous report⁴.

Statistical Analyses

Incidence per 1,000 patient-days, crude rates per 100 admissions and their 95% confidence intervals [CIs] were calculated as a whole and by ward type (medical, surgical, or ICU). To extrapolate to total annual rates in the three hospitals, we assumed admissions to all wards at these hospitals excluding obstetrics/gynecology and pediatrics based on data from the previous year. The observed rate for each ward type was applied to all wards of that type.

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) or median (interquartile range), and categorical variables are shown as numbers and percentages. We used the logistic regression models to assess the relationships between potential risk factors and ADEs or medication errors. The potential risk factors included were elderly (≥ 65 years), gender, ward type (admitted to ICU, medical or surgical ward), whether the physician in charge was a resident, admission pathway (scheduled, emergency, transferred from other ward), history of allergy, and the number of medication use on admission. We

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 three hospitals

used SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC) for all statistical analyses.

RESULTS

During the study period, there were 3,459 admissions with 59,383 patient-days on the study wards. Based on hospital administrative data, 27,156 admissions per year were predicted at the three hospitals excluding the obstetrics/gynecology and pediatric wards, and 13% of all patients were sampled in this study. Among the 3,459 patients, 1,958 (57%) were male and the mean age was 66 (SD 17) years; 62% were aged ≥ 65 years. The median hospital stay was 10 (interquartile range 4-19) days. The medical and surgical wards and the ICUs admitted 1,531 (44%), 1,469 (42%), and 459 (13%) patients, respectively. The median number of medications on admission was 4 (range 0-17).

Adverse Drug Events

The on-site reviewers identified 4,581 incidents during the study period. Among these incidents, reviewers judged that there were 1,010 ADEs in 726 patients, for an incidence of 17.0 [95%CI 16.0-18.1] per 1,000 patient-days and a crude rate per 100 admissions of 29.2 [95%CI 27.7-30.7]. Based on these data and information from the three hospitals, 8,000 ADEs are estimated to occur annually among the three hospitals. The incidence was higher in ICUs, with 30.7 ADEs per 1,000 patient-days, whereas the crude rate was higher in medical wards, with 32.9 events per 100 admissions (Table 1). The median hospital stay from admission to ADE was 7 (interquartile range 3-14) days.

Fourteen patients suffered fatal ADEs during the study; in this group, two patients suffered two ADEs (Table 2). Fatal and life-threatening ADEs accounted for 1.6% and 4.9% of all ADEs, respectively. Ten of 14 patients with fatal ADEs died from antibiotics-associated ADEs. Sixty percent of ADEs were significant and few caused permanent disability (Table 2).

Antibiotics accounted for one-third of all ADEs and thus represented the most frequent drug class associated with ADEs. Sedatives, non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and laxatives caused 9%, 8%, and 7% of ADEs, respectively. Sedatives, NSAIDs, and electrolytes were the most frequent drug classes involved in preventable ADEs, whereas antibiotics were the class most frequently associated with non-preventable ADEs (Table 3).

Several factors were associated with ADEs (Table 4). Those aged ≥ 65 years had a significantly higher rate of ADEs than younger patients. Those admitted to ICUs were at lower risk for

ADEs; however, having a resident physician as the doctor in charge increased risk. The history of allergy was a correlated with ADE risk.

Medication Errors and Potential Adverse Drug Events

This study identified 514 medication errors among 433 patients (incidence: 8.7 [95%CI 7.9-9.4] per 1,000 patient-days) and a crude rate of 14.9 [95%CI 13.7-16.0] per 100 admissions. Based on a similar calculation for ADEs, an estimated 4,052 medication errors occur annually among the three hospitals. The incidence was higher in ICUs with 17.0 medication errors per 1,000 patient-days and the crude rate was higher in surgical wards with 16.4 events per 100 admissions. The median hospital stay from admission to medication error was 3 (interquartile range 1-10) days. Among the 514 medication errors, 141 actually resulted in ADEs and were preventable ADEs whereas 339 had the potential to cause harm (Fig. 1). The incidence of preventable ADEs and non-preventable ADEs were 2.4 [95%CI 2.0-2.8] and 14.6 [95%CI 13.7-15.6] per 1,000 patient-days, respectively. Thus, 14% of ADEs were considered preventable. The incidence of potential ADEs was thus 5.7 [95%CI 5.1-6.3] per 1,000 patient-days. Thirty-four were errors but not considered potential ADEs because of no risk of harm to patients. Three of 10 potential ADEs (98 cases) were intercepted before a drug was administered and were thus intercepted potential ADEs. Of the rest, the patient did not actually take the drug without need in 70 cases, or took the drug but no consequences were identified in 171 cases. These 241 cases were non-intercepted potential ADEs. The incidence of intercepted and non-intercepted potential ADEs were 1.7 [95%CI 1.3-2.0] and 4.1 [95%CI 3.5-4.6] per 1,000 patient-days, respectively.

Two-thirds of preventable and potential ADEs that were associated with medication errors occurred at the ordering stage (Table 5). Among them, half of the preventable ADEs arose at the monitoring stage, but most potential ADEs

Table 2. Severity of Adverse Drug Events

Severity	n (patients)	Rate (%)	95% CI
Death	16 (14)	1.6	0.8-2.4
Life-threatening	49 (46)	4.9	3.5-6.2
Serious	330 (272)	32.7	29.8-35.6
Significant	615 (521)	60.9	57.9-63.9

CI, confidence interval

Table 3. Frequency of Adverse Drug Events According to Drug Classes

Drug class	ADEs, n (%) (n=1010)	Preventable ADEs, n (%) (n=141)	Non-preventable ADEs, n (%) (n=869)	Potential ADEs, n (%) (n=339)	Intercepted potential ADE, n (%) (n=98)	Nonintercepted potential ADEs, n (%) (n=241)
Antibiotics	365 (36)	19 (13)	346 (40)	17 (5.0)	8 (8.2)	9 (3.7)
Antitumor agents	26 (2.6)	3 (2.1)	23 (2.7)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)
Diuretics	20 (2.0)	4 (2.8)	16 (1.8)	11 (3.2)	3 (3.1)	8 (3.3)
Antihypertensives	52 (5.1)	9 (6.4)	43 (5.0)	40 (12)	12 (12)	28 (12)
Antiarrhythmics	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.2)	3 (0.9)	3 (3.1)	0 (0)
Cardiovascular	14 (1.4)	2 (1.4)	12 (1.4)	7 (2.1)	4 (4.1)	3 (1.2)
Anticoagulants	30 (3.0)	4 (2.8)	26 (3.0)	6 (1.8)	2 (2.0)	4 (1.7)
Dyslipidemic agents	14 (1.4)	0 (0)	14 (1.6)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)
Antidiabetics	12 (1.2)	2 (1.4)	10 (1.2)	12 (3.5)	3 (3.1)	9 (3.7)
Antiasthmatics	7 (0.7)	0 (0)	7 (0.8)	7 (2.1)	3 (3.1)	4 (1.7)
Peptic ulcer drugs	40 (4.0)	2 (1.4)	38 (4.4)	22 (6.5)	7 (7.1)	15 (6.2)
Laxatives	73 (7.2)	2 (1.4)	71 (8.2)	4 (1.2)	3 (3.1)	1 (0.4)
Antidepressants	3 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.2)	4 (1.2)	2 (2.0)	2 (0.8)
Sedatives	87 (8.6)	24 (17)	63 (7.3)	6 (1.8)	6 (6.1)	0 (0)
Antipsychotics	22 (2.2)	3 (2.1)	19 (2.2)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)
Antiseizure	13 (1.3)	0 (0)	13 (1.5)	3 (0.9)	2 (2.0)	1 (0.4)
Antiparkinson's drugs	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)
NSAIDs	78 (7.7)	25 (18)	53 (6.1)	125 (37)	6 (6.1)	119 (49)
Other analgesics	49 (4.9)	6 (4.3)	43 (5.0)	13 (3.8)	2 (2.0)	11 (4.6)
Corticosteroids	32 (3.2)	0 (0)	32 (3.7)	4 (1.2)	3 (3.1)	1 (0.4)
Antihistamines	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Electrolytes or fluids	27 (2.7)	26 (18)	1 (0.1)	11 (3.2)	5 (5.1)	6 (2.5)
Experimental drugs	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Others	42 (4.2)	9 (6.4)	33 (3.8)	40 (12)	22 (22)	18 (7.5)

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

occurred at the ordering stage (Table 5). Intercepted potential ADEs occurred at earlier stages whereas non-intercepted and actual but preventable ADEs occurred at later stages. Factors associated with medication errors included being admitted to a

surgical ward and having a resident physician as the doctor in charge (Table 4). Those transferred from other wards, prescribed more medication on admission, and with history of allergy also had higher risk of a medication error.

Table 4. Factors Associated with Adverse Drug Events and Medication Errors

Factors	No. of patients	Adverse drug events			Medication errors		
		n (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*	n (%)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)*
Age (y)							
<65	1304	203 (16)	-	-	149 (11)	-	-
≥65	2155	523 (24)	1.7 (1.5-2.1)	1.7 (1.5-2.1)	284 (13)	1.2 (0.95-1.5)	1.2 (0.9-1.5)
Gender							
Female	1501	318 (21)	-	-	202 (13)	-	-
Male	1958	408 (21)	1.0 (0.8-1.2)	1.1 (0.9-1.3)	231 (12)	0.9 (0.7-1.05)	1.0 (0.8-1.3)
Admitted ward							
Medicine	1531	350 (23)	-	-	182 (12)	-	-
Surgery	1469	306 (21)	0.9 (0.7-1.06)	1.0 (0.8-1.2)	201 (14)	1.2 (0.9-1.5)	1.7 (1.4-2.2)
ICU	459	70 (15)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	50 (11)	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.9-1.7)
Doctor in charge							
Not resident physician	2526	499 (20)	-	-	205 (8)	-	-
Resident physician	933	227 (24)	1.3 (1.1-1.6)	1.2 (1.01-1.5)	228 (24)	3.7 (3.0-4.5)	3.9 (3.1-4.9)
Admission pathway							
Scheduled	1609	320 (20)	-	-	215 (13)	-	-
Emergency admission	1810	391 (22)	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (0.97-1.4)	201 (11)	0.8 (0.7-0.99)	0.8 (0.6-0.9)
Transferred from other ward	40	15 (38)	2.4 (1.3-4.6)	1.8 (0.9-3.6)	17 (43)	4.8 (2.5-9.1)	2.7 (1.2-4.8)
History of allergy							
Absent	3117	640 (21)	-	-	368 (12)	-	-
Present	342	86 (25)	1.3 (1.003-1.7)	1.4 (1.04-1.8)	65 (19)	1.8 (1.3-2.3)	1.6 (1.1-2.1)
Medication on admission (No.)							
<4	1532	316 (21)	-	-	138 (9)	-	-
≥4	1927	410 (21)	1.04 (0.9-1.2)	1.0 (0.9-1.2)	295 (15)	1.8 (1.5-2.3)	1.7 (1.4-2.2)

* Adjusted OR was calculated from multivariate logistic regression model with all listed variables.

ADE, adverse drug event; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval; -, reference

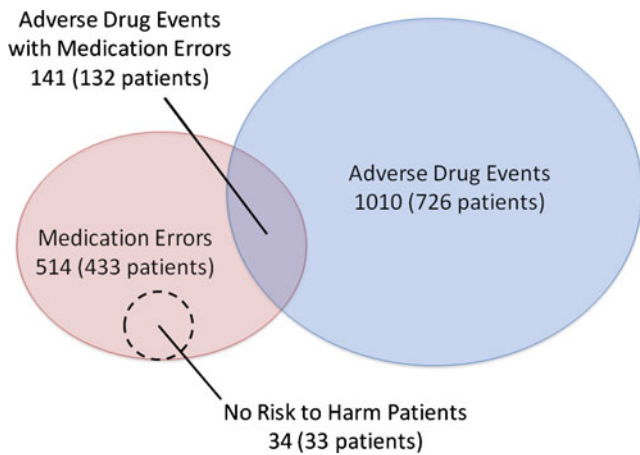


Figure 1. Relationship between adverse drug events and medication errors.

DISCUSSION

The JADE study used the same methodology as that described by Bates et al in 1995⁴. The incidence of ADEs in the present study was 17.0 per 1,000 patient-days, which was fairly similar to the 11.5 that reported by Bates et al. However, the rate per admission differed substantially between the present study and that of 1995 Bates study—29 vs. 6 ADEs per 100 admissions. This gap was primarily due to the large difference in the mean length of hospital stay between Japan and the U.S., which was 17 vs. 5 days, respectively. However, our results were consistent with another recent epidemiological report on inpatients from the U.S. which found an incidence of 15 ADEs per 100 admissions¹⁴. Hospitals can be dangerous places, and shortening stays in Japanese hospitals could potentially reduce the frequency of ADEs. The reasons for the differences in length of stay are largely cultural and relate in part to patient expectations^{15,16}. Physicians and even patients, can determine the timing of discharge more freely in Japan compared to the U.S.^{16,17}. In addition, the reimbursement from government-run health insurance is generally based on the length of hospital stay, and because of shortages of ambulatory care, the physicians, patients, and their families are all inclined to keep patients in hospital longer¹⁷. Thus, the findings that longer hospital stay is substantially associated with ADEs represents one incentive to shorten the length of hospital stay, though many factors are clearly involved.

We found many common epidemiological characteristics of ADEs and medication errors between Japan and the U.S., including the severity and drug class of ADEs, ward type, stage of medication errors, and proportion of interception of potential ADEs. For example, nearly half of all medication errors occurred

at the ordering stage (66% in Japan and 49% in the U.S.), followed by the administration or monitoring stages. Both studies also found that almost half of potential ADEs were intercepted before the drugs reached patients. These findings support the notion that ADEs and medication errors may represent similar processes despite major differences in medical systems and cultures, although the situation might also be quite different especially in settings such as developing countries.

We assessed the frequency of ADEs and medication errors in daily practice in hospitals in Japan and found that they occur often and cause substantial harm. Based on these data, healthcare professionals, policy makers, patients, and even the general population should be aware of the risk of medical care and drugs. Because the epidemiology and characteristics of ADEs and medication errors were quite similar despite differences in healthcare systems, extrapolation from state-of-art solutions in the U.S. such as computerized physician order entry, bar-coding, and having pharmacists round with teams in the intensive care units should be evaluated in Japan and perhaps other developed countries, with public support and investment^{18,19}.

In addition, we identified several specific factors that were associated with ADEs in Japan. Older patients, those in ICUs, those transferred from other wards, and those with a history of allergy as well as those cared for by resident physicians were all at higher risk for ADEs. Thus, solutions targeting these groups could be especially effective locally in Japan. Transition from other wards was considered a particularly high risk for any kind of harm from medical care and a top priority of patient safety in developed countries¹³. Although regulating work hours in the U.S. does not apparently reduce ADEs²⁰, other interventions for workplace and education for resident physicians could also be a focus of research.

Our study has several limitations. First, we analyzed data generated by the random sampling of wards from only three urban tertiary care hospitals. Therefore, our results might not be representative of Japanese inpatients in general. Also, healthcare providers might have been aware of this prospective cohort study, but a Hawthorne effect if present would suggest that our estimates are if anything conservative. Similarly, some ADEs may not have been noted in the charts and may thus have been missed, which would also make our estimates a lower bound. In addition, data collection was conducted in 2004, so that the current situation might be different. The main outcomes of our study were ADEs and medication errors, which required implicit judgment. However, the interrater reliability levels were reasonable and more robust alternatives to measure ADEs and medication errors have not yet been developed¹, so that the approach we used is the standard one.

In conclusion, we showed that ADEs and medication errors were quite frequent in Japanese acute care hospitals, and that they were of a similar nature to those arising in the Western

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)	0 (0)	15 (11)	77 (55)
Intercepted potential ADEs	88 (90)	0 (0)	6 (6)	4 (4)	0 (0)
Nonintercepted potential ADEs	182 (76)	2 (0.8)	2 (0.8)	49 (20)	6 (2)
All above events	319 (66)	2 (0.4)	8 (2)	68 (14)	83 (17)

ADEs, adverse drug events

countries. The proportion of preventable ADEs and of potential ADEs with medication errors among all incidents was significant, and most of the errors occurred at the ordering, administration and monitoring stages. Interventions to support healthcare providers during ordering and administering to patients may improve drug safety among hospital inpatients, as could reducing length of stay. Future studies should assess the epidemiology in other settings in other countries, and the effectiveness of interventions that have been successful in the Western countries, such as the updating of information technologies, should be tested in other nations.

ACKNOWLEDGMENTS: *We are indebted to Ms. Makiko Ohtori, Ms. Ai Mizutani, Ms. Kimiko Sakamoto, Ms. Eri Miyake, Ms. Takako Yamaguchi, Ms. Yoko Oe, Ms. Kyoko Sakaguchi, Ms. Kumiko Matsunaga, Ms. Yoko Ishida, Ms. Kiyoko Hongo, Ms. Masae Ohtani, Ms. Yasuko Ito, Ms. Ayumi Samejima, and Ms. Shinobu Tanaka for their assistance.*

This study was funded by grants 17689022 and 18659147 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan, and the Pfizer Health Research Foundation.

Presented in part at the 26th International Conference of the International Society for Quality in Health Care, Dublin, Ireland, October 13, 2009

Conflict of Interest: *None disclosed.*

Corresponding Author: *Takeshi Morimoto, MD, MPH; Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine, Konoe-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan (e-mail: morimoto@kuhp.kyoto-u.ac.jp).*

REFERENCES

1. **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(4):306–314.
2. **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(6):377–384.
3. **Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, Bates DW.** Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(1):42–47.
4. **Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al.** Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama.* 1995;274(1):29–34.
5. **Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al.** Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1556–1564.
6. **Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al.** Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama.* 2001;285(16):2114–2120.
7. **Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN.** Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama.* 1998;279(15):1200–1205.
8. **Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al.** The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. *Jama.* 1997;277(4):307–311.
9. **Ogilvie RI, Ruedy J.** Adverse drug reactions during hospitalization. *Can Med Assoc J.* 1967;97(24):1450–1457.
10. **Hurwitz N, Wade OL.** Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J.* 1969;1(5643):531–536.
11. **Smidt NA, McQueen EG.** Adverse drug reactions in a general hospital. *N Z Med J.* 1973;78(494):39.
12. **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(7):459–468.
13. **Bates DW, Larizgoitia I, Prasopa-Plaizier N, Jha AK.** Global priorities for patient safety research. *BMJ.* 2009;338:b1775.
14. **Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, et al.** Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. *J Gen Intern Med.* 2010;25(1):31–38.
15. **Anbacken O.** Japanese hospitals—culture and competition: a study of ten hospitals. *Int J Health Plann Manage.* 1994;9(1):87–101.
16. **Muramatsu N, Liang J.** Hospital length of stay in the United States and Japan: a case study of myocardial infarction patients. *Int J Health Serv.* 1999;29(1):189–209.
17. **Nomura H, Nakayama T.** The Japanese healthcare system. *BMJ.* 2005;331(7518):648–649.
18. **Bates DW.** Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ.* 2000;320(7237):788–791.
19. **Bates DW, Gawande AA.** Improving safety with information technology. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2526–2534.
20. **Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, Regalado J.** Hospitalwide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents to 80. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(15):1592–1595.

日本における薬剤性有害事象および薬剤関連エラーの発生率：JADE Study

Takeshi Morimoto, MD, MPH¹, Mio Sakuma, MD, MPH¹, Kunihiko Matsui, MD, MPH², Nobuo Kuramoto, MD¹, Jinichi Toshiro, MD³, Junji Murakami, MD⁴, Tsuguya Fukui, MD, MPH⁵, Mayuko Saito, MD, MPH⁵, Atsushi Hiraide, MD¹, and David W. Bates, MD, MSc⁶

¹Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine, Sakyo-ku, Kyoto, Japan; ²Department of General Medicine, Yamaguchi University Hospital, Ube, Japan; ³Rakuwakai Otowa Hospital, Kyoto, Japan; ⁴Aso Iizuka Hospital, Iizuka, Japan; ⁵St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan; ⁶Division of General Internal Medicine and Primary Care, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

背景：薬剤性有害事象（ADE）および薬剤関連エラーの疫学は、米国と欧州以外ではほとんど評価されていないため、これらのデータからの外挿は、特に解決策の選択および優先順位付けに関して、妥当ではない可能性がある。

目的：日本における ADE および薬剤関連エラーの発生率および予防可能性を評価すること。

デザイン：日本薬剤性有害事象研究（JADE Study）は前向きコホート研究であった。

患者：三次病院 3 病院における 7 内科系病棟および 8 外科系病棟ならびに 3 集中治療室から成る層別化されたランダムサンプルに入院した 6 ヶ月間の成人 3,459 人のコホート。

主な測定：現地のレビューワーがカルテ、臨床検査値、インシデントレポートおよび処方箋に対する疑義照会を連日レビューして、ADE と薬剤関連エラーの発生率を測定した。シグナルの存在をインシデントとみなした。2 人の独立した医師がインシデントをレビューし、ADE であるか薬剤関連エラーであるかを判断し、重症度と予防可能性を評価した。

主な結果：この研究期間中に 1,010 件の ADE と 514 件の薬剤関連エラー（発生率：それぞれ 1,000 患者日あたり 17.0 件と 8.7 件）を特定した。ADE のうち、1.6% が死亡、4.9% が致命的、33% が重症であった。ADE のうち 14% は予防可能であった。入院あたりの発生率は、入院 100 件あたり 29 件であり、日本では長い入院期間（平均 17 日）を伴うため、米国の研究よりも高かった。

結論：日本における ADE および薬剤関連エラーの疫学および性質は、他国と同様であったが、入院あたりの頻度は高かった。したがって、これらの国々で機能した解決策により、入院期間が短縮される可能性があるため、日本における薬剤の安全性が改善される可能性がある。

KEY WORDS: adverse drug events; epidemiology; medication errors; patient safety.

J Gen Intern Med 26(2):148-53

DOI: 10.1007/s11606-010-1518-3

© Society of General Internal Medicine 2010

緒言

薬剤性有害事象（ADE）¹と呼ばれる薬剤による健康被害は、先進国の病院における医療による最も高頻度の健康被害の原因を表す^{2,3}。研究によれば、成人入院患者の 6.5%⁴、成人外来患者の 27.4%⁵、小児入院患者の 2.3% で ADE が発生したのに対して⁶、成人入院患者を対象としたメタアナリシスでは副作用の発生率は 6.7% であった⁷。ADE の結果は、発疹などの比較的軽度の症状から死亡へと多岐に渡る^{1,4}。また、ADE は入院、入院期間の延長、追加の資源利用などの重要な結果をもたらす⁸。医療による他の健康被害と同様に、ADE はエラーと関連して予防可能な場合もあれば、予防不能な場合もある。指示、転記、調剤、投与、経過観察など、薬剤使用の過程のどの段階でも発生する可能性がある¹。薬剤関連エラーとは、投薬過程におけるあらゆるエラーである。ADE よりもはるかに高頻度であり、ある研究では、薬剤の指示の 5.3% で見出されているが、被害とならないことが多い⁴。

一部の西洋諸国では、病院における ADE および薬剤関連エラーの疫学および性質が詳細に説明されているが、利用可能なデータのほとんどはこれらの国に由来する³。この問題を扱った米国以外の研究の多くは、何年も前のものであった⁹⁻¹¹。世界のすべての地域からのこのような基本的データはなく、一部の西洋諸国で証明された様々な解決策の有効性を必ずしも世界中の地域状況に外挿することはできない¹²。さらに、患者の安全性が世界的な懸念事項となっている。そのため、世界保健機関（WHO）は、患者の安全性問題の影響を調査するために、World Alliance for Patient Safety を立ち上げた¹³。このように、現地の状況における ADE および薬剤関連エラーの疫学および性質を調査することが、患者の安全性にとって、現地および世界の両方の観点から不可欠である。

This study was funded by grants 17689022 and 18659147 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan, and the Pfizer Health Research Foundation.

Received May 7, 2010

Revised August 30, 2010

Accepted September 8, 2010

Published online September 25, 2010

特に、西洋諸国以外からより多くの情報を得ることは、国および地域による違いを理解する上で、また、どのような介入が最も有用である可能性があるかを示唆する上できわめて有用である。そこで、これらの問題に対処するために、日本における ADE および薬剤関連エラーの発生率および特徴を推定するための前向きコホート研究である日本薬剤性有害事象研究 (JADE Study) を実施した。

方法

研究デザインと患者集団

JADE Study は、日本の都市部にある三次病院 3 病院が参加した前向きコホート研究であった。2 病院には電子カルテがあり、1 病院にはなかったが、処方または他の臨床領域に関する決断支援システムがある病院はなかった。いずれも大学病院であり、一部の患者については研修医 (免許取得後の研修期間が 3 年未満と定義) が担当医の監督下で担当し、他の患者については担当医が研修医なしで直接ケアした。3 病院の合計病床数は 2,224 床であり、26 成人内科系病棟、30 外科系病棟、3 集中治療室 (ICU) 病棟に分布していた。病院には産婦人科および小児科病棟も含まれたが、これらの病棟では薬剤使用率が低いため除外した。56 の内科系病棟および外科系病棟を病院別と内科系病棟か外科系病棟かによって層別化し、乱数発生器を使用して層内の研究病棟を無作為に選択した。このような方法で、研究デザインと症例数が過去の報告⁴と同様になるように、7 内科系病棟、8 外科系病棟、3ICU 病棟すべてを組み入れた。

2004 年 1 月から 6 月までの 6 ヶ月間に 18 研究病棟のいずれかに入院した 15 歳以上のすべての成人患者を組み入れた。主な評価単位は患者日と入院数であった。参加した 3 病院および京都大学大学院医学研究科の治験審査委員会が本研究を承認した。

データの収集および分類

報告された方法¹に基づき、各参加病院に配置された訓練を受けた看護師または看護学生が、臨床検査値、インシデントレポートおよび処方箋に対する疑義照会ならびにカルテを平日に連日レビューした。同研究者らは、コホートの患者の特徴も収集した。

本研究の主要アウトカムは、薬剤による健康被害と定義される ADE であった。たとえば、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を服用した後に他の理由なく咳が出る場合、ADE とみなす。また、薬剤関連エラーを特定した。薬剤関連エラーを伴う ADE を予防可能な ADE と呼び、薬剤関連エラーを伴わない ADE を予防不能な ADE と呼ぶ。いくつかの ADE は薬剤関連エラーと関連しており、そうしたエラーが防止された場合、予防することができる。薬剤関連エラーは、薬剤使用の過程のどの段階でも発生する可能性があり、ADE の原因となる場合とならない場合がある。たとえば、ACE 阻害薬誘発性咳嗽の病歴がない患者における ACE 阻害薬による咳嗽は、薬剤関連エラーの結果ではないが、患者にこのような咳嗽の病歴があった場合は薬剤関連エラーの結果であ

る。被害の可能性がほとんどまたはまったくない軽微なエラーは、潜在的 ADE とみなさなかったが、薬剤関連エラーとみなした (たとえば、docusate などの重要ではない薬剤の投与が数時間遅れて行われた)。被害の可能性があったインシデントは、薬剤関連エラーと潜在的 ADE の両方と考えられた (たとえば、静注用抗菌薬などの重要な薬剤の投与が行われなかった)。潜在的 ADE は、健康被害が発生する可能性があったが、特定の状況や偶然のため、あるいはエラーが防止または修正されたために (たとえば、薬剤の過量投与の指示が書かれたが、薬剤師によりエラーが阻止された)、実際には発生しなかった薬剤関連エラーであった。

2 人の独立した医師レビューワーがすべてのインシデントを評価し、ADE であるか薬剤関連エラーであるかとその重症度および予防可能性に従って分類した。薬剤関連エラーが認められた場合は、エラーの種類と発生した過程の段階も分類した。レビューワーは、ADE がエラーによるものであるか、利用可能な何らかの方法で改善できる場合、予防可能な ADE とみなした。重症度の分類は死亡、致命的、重症、重大であった¹。簡潔に述べると、死亡の ADE は死亡に至り、致命的 ADE は ICU への転棟またはアナフィラキシーショックなどの問題を引き起こし、重症 ADE には消化管出血、精神状態の変化、過鎮静、クレアチニン増加または血圧低下などがあり、重大な ADE には、たとえば発疹、下痢または悪心を有する症例などがあった。薬剤使用過程の段階は、医師による指示、看護師による転記、薬剤師による調剤、看護師または患者自身による投与、医師またはその他の医療専門家によるモニタリングであった。見解の相違が事象の分類に影響を及ぼした場合、レビューワーは議論を通じて合意に達した。

κ 統計量を使用して評価者間信頼性を評価した。レビューワー間の ADE の存在に関する κ スコアは、0.75 (ADE vs. 潜在的 ADE または除外) と 0.77 (除外 vs. ADE または潜在的 ADE) であった。予防可能性の κ 値は 0.86 (予防可能 vs. 予防不能)、重症度の κ 値は 0.31 (致命的 vs. 重症または重大) と 0.64 (重大 vs. 重症または致命的) であった。これらの値は過去の報告⁴とほぼ同じであった。

統計解析

1,000 患者日あたりの発生率、入院 100 件あたりの粗発生率およびその 95% 信頼区間 [CI] を全体および病棟 (内科系、外科系、ICU) 別に算出した。3 病院の年間合計比率に外挿するために、前年度のデータに基づき、産婦人科および小児科を除くこれらの病院のすべての病棟への入院を想定した。各病棟の種類について観察された発生率を、その種類のすべての病棟に適用した。

連続変数は平均値±標準偏差 (SD) または中央値 (四分位範囲) で示し、カテゴリー変数は人数および割合 (%) で示す。ロジスティック回帰モデルを使用して、潜在的リスク因子と ADE または薬剤関連エラーとの関係性を評価した。検討した潜在的リスク因子は、高齢者 (65 歳以上)、性別、病棟 (ICU、内科系病棟または外科系病棟への入院)、担当医が研修医であるか、入院経路 (予定、救急、他病棟からの転棟)、アレルギーの既往、入院直後の投与薬剤数であった。

表 1 薬剤性有害事象の発生率

病棟	n	患者日	ADE	発生率*	95% CI	粗発生率†	95% CI	年間 ADE‡
内科系	1,531	25,734	504	19.6	17.9-21.3	32.9	30.6-35.3	4,148
外科系	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 : 薬剤性有害事象、ICU : 集中治療室、CI : 信頼区間、*1,000 患者日あたり、†入院 100 件あたり、‡3 病院の ADE 数および情報から外挿。

すべての統計解析に SAS 9.2 [SAS Institute Inc. (ノースカロライナ州ケリー)] を使用した。

かったが、担当医が研修医であるとリスクが増加した。アレルギーの既往は ADE リスクと関連していた。

結果

研究期間中、研究病棟で 59,383 患者日の入院 3,459 件が発生した。病院の管理データに基づくと、産婦人科および小児病棟を除き、3 病院で年間 27,156 件の入院が予測された。本研究では全患者の 13% を対象とした。3,459 人の患者のうち、1,958 人 (57%) が男性、平均年齢は 66 (SD 17) 歳、62% が 65 歳以上であった。入院期間の中央値は 10 日 (四分位範囲 4~19 日) であった。入院患者数は、内科系病棟 1,531 人 (44%)、外科系病棟 1,469 人 (42%)、ICU 459 人 (13%) であった。入院直後の投与薬剤数の中央値は 4 (範囲: 0~17) であった。

薬剤性有害事象

現場のレビューワーは、研究期間中に 4,581 件のインシデントを特定した。これらのインシデントのうち、レビューワーは、726 人の患者に 1,010 件の ADE があつたと判断し、1,000 患者日あたりの発生率は 17.0 [95% CI 16.0~18.1]、入院 100 件あたりの粗発生率は 29.2 [95% CI 27.7~30.7] であった。これらのデータおよび 3 病院からの情報に基づくと、3 病院で年間 8,000 件の ADE が発生していると推定される。発生率は ICU で高く、1,000 患者日あたり 30.7 件の ADE が発生したのに対して、粗発生率は内科系病棟で高く、入院 100 件あたり 32.9 件発生した (表 1)。入院から ADE 発生までの入院期間の中央値は 7 日 (四分位範囲 3~14 日) であった。

研究期間中、患者 14 人が ADE により死亡した。この群では、2 人の患者に 2 件の ADE が発生した (表 2)。死亡に至った ADE と致命的 ADE は、それぞれ全 ADE の 1.6% と 4.9% であった。死亡に至った ADE が発生した 14 人中 10 人が抗菌薬関連の ADE により死亡した。ADE の 60% は重大であり、永続的な障害を引き起こしたものはほとんどなかった (表 2)。

抗菌薬は、すべての ADE の 1/3 を占めており、ADE に関連する最も頻度の高い薬物クラスであった。ADE の原因は、鎮静薬 9%、非ステロイド性抗炎症薬

(NSAIDs) 8%、緩下薬 7% であった。予防可能な ADE に関与する薬剤クラスとして鎮静薬、NSAID および電解質が最も多かったのに対して、予防不能な ADE に関連する薬剤クラスとしては抗菌薬が最も多かった (表 3)。

いくつかの因子が ADE と関連していた (表 4)。65 歳以上の患者では、若年患者よりも ADE の発生率が有意に高かった。ICU に入院した患者では ADE リスクが低

薬剤関連エラーおよび潜在的薬剤性有害事象

本研究では、433 人の患者において 514 件の薬剤関連エラー (発生率: 8.7 [95% CI 7.9~9.4] /1,000 患者日) と入院 100 件あたり 14.9 [95% CI 13.7~16.0] の粗発生率を特定した。ADE についても同様の計算値が得られていることから、薬剤関連エラーは 3 病院で年間 4,052 件発生していると推定される。この発生率は ICU で高く、1,000 患者日あたり 17.0 件の薬剤関連エラーが発生した。粗発生率は外科系病棟で高く、入院 100 件あたり 16.4 件発生した。入院から薬剤関連エラーまでの入院期間の中央値は 3 日 (四分位範囲 1~10 日) であった。514 件の薬剤関連エラーのうち、141 件は ADE が実際に発生した予防可能な ADE であったのに対して、339 件には被害が発生する可能性があつた (図 1)。予防可能な ADE の発生率は 1,000 患者日あたり 2.4 件 [95% CI 2.0~2.8]、予防不能な ADE の発生率は 1,000 患者日あたり 14.6 件 [95% CI 13.7~15.6] であった。この結果、ADE の 14% は予防可能と考えられた。したがって、潜在的 ADE の発生率は 1,000 患者日あたり 5.7 [95% CI 5.1~6.3] であった。34 件はエラーであったが、患者に被害を及ぼすリスクがなかったため潜在的 ADE とはみなされなかった。潜在的 ADE (98 件) の 10 件のうち 3 件は、薬剤の投与前に防止されたため、防止された潜在的 ADE であった。残りのうち、70 件は薬剤を必要とせずに実際に服用しなかったか、171 件では薬剤を服用したが結果が確認されなかった。これらの 241 件は防止されなかった潜在的 ADE であった。防止された潜在的 ADE および防止されなかった潜在的 ADE の発生率は、1,000 患者日あたりそれぞれ 1.7 [95% CI 1.3-2.0] および 4.1 [95% CI 3.5-4.6] であった。

薬剤関連エラー伴う予防可能かつ潜在的 ADE の 2/3 が指示段階で発生した (表 5)。このうち半数は経過観察段階で予防可能な ADE が発生したが、ほとんどの潜在的 ADE は指示段階で発生した (表 5)。

表 2 薬剤性有害事象の重症度

重症度	n (人)	率 (%)	95% CI
死亡	16 (14)	1.6	0.8-2.4
致命的	49 (46)	4.9	3.5-6.2
重症	330 (272)	32.7	29.8-35.6
重大	615 (521)	60.9	57.9-63.9

CI : 信頼区間

表 3 薬物クラス別の薬剤性有害事象の頻度

薬物クラス	ADE、n (%) (n=1010)	予防可能な ADE、n (%) (n=141)	予防不能な ADE、n (%) (n=869)	潜在的 ADE、n (%) (n=339)	防止された潜在的 ADE、n (%) (n=98)	防止されなかつた潜在的 ADE、n (%) (n=241)
抗菌薬	365 (36)	19 (13)	346 (40)	17 (5.0)	8 (8.2)	9 (3.7)
抗腫瘍薬	26 (2.6)	3 (2.1)	23 (2.7)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)
利尿薬	20 (2.0)	4 (2.8)	16 (1.8)	11 (3.2)	3 (3.1)	8 (3.3)
降圧薬	52 (5.1)	9 (6.4)	43 (5.0)	40 (12)	12 (12)	28 (12)
抗不整脈薬	2 (0.2)	0 (0)	2 (0.2)	3 (0.9)	3 (3.1)	0 (0)
循環器用薬	14 (1.4)	2 (1.4)	12 (1.4)	7 (2.1)	4 (4.1)	3 (1.2)
抗凝固薬	30 (3.0)	4 (2.8)	26 (3.0)	6 (1.8)	2 (2.0)	4 (1.7)
脂質異常症治療薬	14 (1.4)	0 (0)	14 (1.6)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)
糖尿病治療薬	12 (1.2)	2 (1.4)	10 (1.2)	12 (3.5)	3 (3.1)	9 (3.7)
喘息治療薬	7 (0.7)	0 (0)	7 (0.8)	7 (2.1)	3 (3.1)	4 (1.7)
消化性潰瘍治療薬	40 (4.0)	2 (1.4)	38 (4.4)	22 (6.5)	7 (7.1)	15 (6.2)
緩下薬	73 (7.2)	2 (1.4)	71 (8.2)	4 (1.2)	3 (3.1)	1 (0.4)
抗うつ薬	3 (0.3)	1 (0.7)	2 (0.2)	4 (1.2)	2 (2.0)	2 (0.8)
鎮静薬	87 (8.6)	24 (17)	63 (7.3)	6 (1.8)	6 (6.1)	0 (0)
抗精神病薬	22 (2.2)	3 (2.1)	19 (2.2)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.4)
抗痙攣薬	13 (1.3)	0 (0)	13 (1.5)	3 (0.9)	2 (2.0)	1 (0.4)
抗パーキンソン病薬	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (1.0)	0 (0)
NSAIDs	78 (7.7)	25 (18)	53 (6.1)	125 (37)	6 (6.1)	119 (49)
その他の鎮痛薬	49 (4.9)	6 (4.3)	43 (5.0)	13 (3.8)	2 (2.0)	11 (4.6)
副腎皮質ステロイド	32 (3.2)	0 (0)	32 (3.7)	4 (1.2)	3 (3.1)	1 (0.4)
抗ヒスタミン薬	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
電解質または輸液	27 (2.7)	26 (18)	1 (0.1)	11 (3.2)	5 (5.1)	6 (2.5)
臨床試験薬	1 (0.1)	0 (0)	1 (0.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	42 (4.2)	9 (6.4)	33 (3.8)	40 (12)	22 (22)	18 (7.5)

ADE : 薬剤性有害事象、NSAIDs : 非ステロイド性抗炎症薬

防止された潜在的 ADE は早期に発生したが、防止されず、実際に発生したが、予防可能であった ADE は後期に発生した。薬剤関連エラーに関連する因子は、外科系病棟への入院、担当医が研修医であることなどであった

(表 4)。他病棟から転棟した患者、入院直後の処方薬剤数が多い患者、アレルギーの既往がある患者も薬剤関連エラーのリスクが高かった。

表 4 薬剤性有害事象および薬剤関連エラー薬剤関連エラーに関連する因子

因子	患者数	薬剤性有害事象		薬剤関連エラー			
		n (%)	粗 OR (95% CI)	調整 OR (95% CI) *	n (%)	粗 OR (95% CI)	調整 OR (95% CI) *
年齢 (歳)							
<65	1304	203 (16)	-	-	149 (11)	-	-
≥65	2155	523 (24)	1.7 (1.5-2.1)	1.7 (1.5-2.1)	284 (13)	1.2 (0.95-1.5)	1.2 (0.9-1.5)
性別							
女性	1501	318 (21)	-	-	202 (13)	-	-
男性	1958	408 (21)	1.0 (0.8-1.2)	1.1 (0.9-1.3)	231 (12)	0.9 (0.7-1.05)	1.0 (0.8-1.3)
入院病棟							
内科系	1531	350 (23)	-	-	182 (12)	-	-
外科系	1469	306 (21)	0.9 (0.7-1.06)	1.0 (0.8-1.2)	201 (14)	1.2 (0.9-1.5)	1.7 (1.4-2.2)
ICU	459	70 (15)	0.6 (0.5-0.8)	0.6 (0.5-0.9)	50 (11)	0.9 (0.7-1.3)	1.2 (0.9-1.7)
担当医師							
非研修医	2526	499 (20)	-	-	205 (8)	-	-
研修医	933	227 (24)	1.3 (1.1-1.6)	1.2 (1.01-1.5)	228 (24)	3.7 (3.0-4.5)	3.9 (3.1-4.9)
入院経路							
予定入院	1609	320 (20)	-	-	215 (13)	-	-
緊急入院	1810	391 (22)	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (0.97-1.4)	201 (11)	0.8 (0.7-0.99)	0.8 (0.6-0.9)
他病棟からの転棟	40	15 (38)	2.4 (1.3-4.6)	1.8 (0.9-3.6)	17 (43)	4.8 (2.5-9.1)	2.7 (1.2-4.8)
アレルギーの既往							
なし	3117	640 (21)	-	-	368 (12)	-	-
あり	342	86 (25)	1.3 (1.003-1.7)	1.4 (1.04-1.8)	65 (19)	1.8 (1.3-2.3)	1.6 (1.1-2.1)
入院直後の投与薬剤数 (剤)							
<4	1532	316 (21)	-	-	138 (9)	-	-
≥4	1927	410 (21)	1.04 (0.9-1.2)	1.0 (0.9-1.2)	295 (15)	1.8 (1.5-2.3)	1.7 (1.4-2.2)

*調整 OR は、列挙したすべての変数を使用した多変量ロジスティック回帰モデルから算出した。

ADE : 薬剤性有害事象、ICU : 集中治療室、OR : オッズ比、CI : 信頼区間、- : 参照

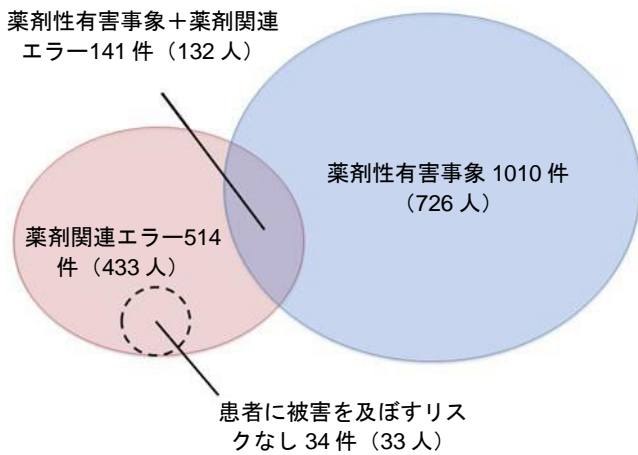


図1 薬剤性有害事象と薬剤関連エラーとの関係

考察

JADE 試験は、1995年にBatesらが報告した方法と同じ方法を使用した⁴。本研究におけるADEの発生率は、1,000患者日あたり17.0件であり、Batesらが報告した11.5件とほぼ同程度であった。しかし、入院あたりのADE発生率は本研究と1995年のBates研究で大きな差があり、100件の入院あたり29件 vs. 6件であった。この差は主に平均入院期間の差によるものであった（日本17日、米国5日）。しかし、今回の結果は、入院100件あたり15件のADEの発生が見出された米国の入院患者に関する最近の疫学的報告と一致していた¹⁴。病院は危険な場所になる可能性があり、日本の病院での入院期間の短縮はADEの発生頻度を低下させる可能性がある。入院期間が異なる理由は主に文化的であり、ある程度は患者の期待と関係している^{15,16}。米国と比較して、日本では医師や患者ですら退院時期を自由に決定することができる^{16,17}。また、政府が運営する医療保険の償還は一般的に入院期間に基づいており、外来医療が不足しているため、医師、患者およびその家族はいずれも患者を長期入院させる傾向にある¹⁷。したがって、多くの因子が明らかに関与しているものの、長い入院期間がADEと大きく関連しているという所見は、入院期間を短縮する1つの動機となる。

ADEの重症度および薬物クラス、病棟の種類、薬剤関連エラーの発生段階、潜在的ADEの防止の割合など、日本と米国の間で多くの共通する疫学的特徴が見出された。たとえば、すべての薬剤関連エラーのほぼ半数は、指示段階で発生し（日本では66%、米国では49%）、続いて投与段階または経過観察段階で発生した。また、いずれの研究でも、潜在的ADEのほぼ半数

が薬剤が患者に到達する前に防止された。これらの所見は、特に発展途上国などでは状況が大きく異なる可能性があるものの、医療制度や文化に大きな差があるにもかかわらず、ADEや薬剤関連エラーは同様の過程を示す可能性があるという考えを裏付けている。

我々は日本の病院における日常診療でのADEおよび薬剤関連エラーの頻度を評価し、それらが頻繁に発生し、重大な被害を引き起こしていることを明らかにした。これらのデータに基づき、医療従事者、政策決定者、患者、さらには一般集団も、医療および医薬品のリスクを認識すべきである。医療制度の差にもかかわらず、ADEおよび薬剤関連エラーの疫学および特徴はきわめて類似していたため、医師のオーダーエントリーのコンピュータ化、バーコード付け、薬剤師が集中治療室のチームとラウンドするなど、米国における最新の解決策からの導入について、日本とおそらくは他の先進国では公的な支援および投資とともに評価されるべきである^{18,19}。

また、我々は日本で発生したADEに関連する特定の因子を同定した。高齢患者、ICU患者、他病棟から転棟した患者、アレルギーの既往がある患者および研修医の治療を受けている患者ではいずれもADEのリスクが高かった。したがって、これらの集団を標的とした解決策が、日本では特に有効である可能性がある。他病棟からの転棟は、医療によるあらゆる種類の被害のリスクが特に高いと考えられており、先進国では患者の安全が最優先されている¹⁵。米国における労働時間の規制によりADEが明らかに減少するわけではないが²⁰、職場での他の介入や研修医に対する教育も研究の焦点となりうる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、都市部にある三次医療病院3病院のみから無作為に抽出した病棟で得られたデータを解析した。したがって、今回の結果は、日本人入院患者全般を代表するものではない可能性がある。また、医療従事者はこの前向きコホート研究を認識していた可能性があるが、Hawthorne効果がもしあれば、我々の推定値がどちらかと言えば保守的なものであることを示唆している。同様に、一部のADEはカルテに記載されていないため、欠落している可能性があり、これも我々の推定値を下限にする。また、データ収集が2004年に実施されたため、現在の状況とは異なる可能性がある。本研究の主要アウトカムは、ADEと薬剤関連エラーであり、暗黙の判断を必要とした。しかし、評価者間信頼性レベルは合理的であり、ADEおよび薬剤関連エラーを評価するより頑健な代替法はまだ開発されていないため、使用したアプローチが標準的な方法である。

結論として、日本の急性期病院ではADEや薬剤関連エラーの頻度が高く、欧米と同様の性質であった。

表5 予防可能な薬剤性有害事象および潜在的薬剤性有害事象に関連する主要なエラーの発生段階

事象	指示、件 (%)	転記、件 (%)	調剤、件 (%)	投与、件 (%)	経過観察、件 (%)
予防可能な ADE	49 (35)	0 (0)	0 (0)	15 (11)	77 (55)
防止された潜在的 ADE	88 (90)	0 (0)	6 (6)	4 (4)	0 (0)
防止されなかった潜在的 ADE	182 (76)	2 (0.8)	2 (0.8)	49 (20)	6 (2)
上記のすべての事象	319 (66)	2 (0.4)	8 (2)	68 (14)	83 (17)

ADE : 薬剤性有害事象

すべてのインシデントにおける薬剤関連エラーに伴う予防可能な ADE と潜在的 ADE の割合は著明であり、エラーのほとんどが指示、投与および経過観察段階で発生した。指示および患者への投与中に医療従事者を支援する介入により、入院期間が短縮できうるため、入院患者の薬剤安全性が改善される可能性がある。今後の研究では、他国の他の状況における疫学を評価すべきであり、情報技術の更新など、欧米で成功している介入の有効性を他の国で検証すべきである。

謝辞: Ms. Makiko Ohtorii, Ms. Ai Mizutani, Ms. Kimiko Sakamoto, Ms. Eri Miyake, Ms. Takako Yamaguchi, Ms. Yoko Oe, Ms. Kyoko Sakaguchi, Ms. Kumiko Matsunaga, Ms. Yoko Ishida, Ms. Kiyoko Hongo, Ms. Masae Ohtani, Ms. Yasuko Ito, Ms. Ayumi Samejima, Ms. Shinobu Tanaka の協力に感謝する。

本研究は、文部科学省 (MEXT) 科研費 17689022 および 18659147 とファイザーヘルスリサーチ振興財団の助成を受けた。

第 26 回国際医療の質学会 (アイルランド、ダブリン) で一部発表。2009 年 10 月 13 日

利益相反: 開示なし。

Corresponding Author: Takeshi Morimoto, MD, MPH; Center for Medical Education, Kyoto University Graduate School of Medicine, Konoe-cho, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan (e-mail: morimoto@kuhp.kyoto-u.ac.jp).

REFERENCES

- 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(4):306-314.
- 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(6):377-384.
- Jha AK, Prasopa-Plaizier N, Larizgoitia I, Bates DW. Patient safety research: an overview of the global evidence. *Qual Saf Health Care.* 2010;19(1):42-47.
- Bates DW, Cullen DJ, Laird N, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *Jama.* 1995;274(1):29-34.
- Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1556-1564.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Jama.* 2001;285(16):2114-2120.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *Jama.* 1998;279(15):1200-1205.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse drug events prevention study group. *Jama.* 1997;277(4):307-311.
- Ogilvie RI, Ruedy J. Adverse drug reactions during hospitalization. *Can Med Assoc J.* 1967;97(24):1450-1457.
- Hurwitz N, Wade OL. Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *Br Med J.* 1969;1(5643):531-536.
- Smidt NA, McQueen EG. Adverse drug reactions in a general hospital. *N Z Med J.* 1973;78(494):39.
- 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(7):459-468.
- Bates DW, Larizgoitia I, Prasopa-Plaizier N, Jha AK. Global priorities for patient safety research. *BMJ.* 2009;338:b1775.
- Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, et al. Adverse drug event rates in six community hospitals and the potential impact of computerized physician order entry for prevention. *J Gen Intern Med.* 2010;25(1):31-38.
- Anbacken O. Japanese hospitals—culture and competition: a study of ten hospitals. *Int J Health Plann Manage.* 1994;9(1):87-101.
- Muramatsu N, Liang J. Hospital length of stay in the United States and Japan: a case study of myocardial infarction patients. *Int J Health Serv.* 1999;29(1):189-209.
- Nomura H, Nakayama T. The Japanese healthcare system. *BMJ.* 2005;331(7518):648-649.
- Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ.* 2000;320(7237):788-791.
- Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2526-2534.
- Mycyk MB, McDaniel MR, Fotis MA, Regalado J. Hospitalwide adverse drug events before and after limiting weekly work hours of medical residents to 80. *Am J Health Syst Pharm.* 2005;62(15):1592-1595.