薬物療法における注射剤処方への薬学的関与の意義

久保田ひとみ^{*1}, 縄田修一¹, 杉山 貢¹, 岩田政則²

横浜市立大学附属市民総合医療センター薬剤部¹

日本薬科大学物理薬剤学分野²

Significance of Pharmacist Intervention in Determining Formulas of Injectable Medicines

Hitomi Kubota^{*1}, Shuuichi Nawata¹, Mitsugu Sugiyama¹ and Masanori Iwata²

Department of Pharmacy, Yokohama City University Medical Center¹

Department of Physical Pharmacy, Nihon Pharmaceutical University²

[Received September 22, 2006]
[Accepted March 17, 2007]

We investigated the effectiveness of pharmacist interventions in determining formulas of injectable medicines by examining 887 inquiries concerning such medicines made between April 2002 and March 2005. The number of inquiries increased after the seasonal rotation of physicians and residents, this showing the importance of providing information and guidance to physicians and residents concerning injectable medicines.

Inquiries concerning dose and interactions among drugs accounted for two-thirds of total number of inquiries, suggesting that it is important for pharmacists to intervene in determining formulas when necessary. The inquiries avoided about 3,240,000 yen of unnecessary hospital expenditure, and their number decreased annually. These results were achieved through the provision of information to doctors by pharmacists.

Thus pharmacist inquiries concerning formulas of injectable medicines were seen to be effective in increasing patient safety and raising efficiency in hospital management.

Key words injectable medicine, pharmacist intervention, risk management, hospital management

結 言

近年、病院管理の主な課題は、患者を中心とした安全管理と病院経営を考慮した効率的な医療提供といえる。また、これらの取り組みは全病的であり、種々の医療従事者によるチーム医療で行われることが多い。注射剤による医療事故が多発する昨今、注射剤は、医師の処方に基づいて薬剤師が調剤したのち患者に投与される。一般に、注射剤¹⁾は内用剤に比べて薬効が強力かつ速やかであること、高価であることがその特徴として挙げられ、その管理は安全管理および病院経営には重要な要素の一つとなる。そのため、薬剤師業務における注射剤調剤²⁾は、医薬品適正使用を考慮して行われる。横浜市立大学附属市民総合医療センター(旧横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター)では、注射剤調剤にオートアンブルディスペンサー(自動注射剤払出機)を導入した新た

なシステムを構築した。その結果、本システムはオーダリングシステムと連動することから省力化を可能とし、処方内容のチェックと疑義照会に費やす時間が確保された³⁾。疑義照会の内容と得られた成果などをデータベース化して、業務の検討資料とした。さらに、疑義照会の内容を解析し、独自に作成した相互作用チェック表、小児科用簡易投与量チェック表の有用性を確認した⁴⁾。

本研究では、薬剤師が注射剤調剤を行う上で、安全管理および病院経営管理の両面から処方の疑義照会が重要であることに注目して、新たに1年間の疑義照会内容を解析、検討し、前報⁴⁾と比較した。

対象と方法

1. 調査期間とデータ収集

新たに抽出した資料の調査期間は、2004年4月から2005年3月までの12カ月間とした。疑義照会にあつ

* 神奈川県横浜市南区浦舟町4-57; 4-57, Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 232-0024 Japan

ては、独自に作成した相互作用チェック表、小児科用簡易投与量チェック表および成書^{4,5)}をもとに、定時注射剤処方内容を鑑査した。電話による疑義照会を実施した後、特に多い内容については参考文献を含めた処方変更依頼書を添付した。連日の得られた数値は、記録され毎月ごとに集計を行い、前報⁴⁾の一部のデータを加えた36カ月について検討した。

2. 調査項目

入院患者数は平日朝9時に当院のオーダリングシステムより取得した。また、注射剤処方せん枚数は薬剤部で調剤された注射せん枚数を記録した。

実施した疑義照会について、前報⁴⁾に従い独自の「ブレアボイド報告書」を作成してその中から疑義照会日、診療科、患者年齢、性別、疑義照会内容、得られた成果または予想される成果、軽減された薬剤費を抽出した。また、患者名や医師名等の個人情報に関わる項目については、薬剤師が符号化し院内専用のパソコンを用いて処理した。集積したデータの処理は、「ファイルメーカーPro」(クラリス(株))を使用した。得られた数値の統計学的処理⁶⁾は、ステューデントのt検定により評価した。

疑義照会内容

疑義照会の内容は、「投与量」、「用法」、「相互作用」、「同種薬併用」、「保険請求上の問題点」、「その他」の6項目に分類した。

(1)投与量

投与量に関わる主な疑義照会は、投与量が著しく少量または過量である場合、同一の処方が重複して入力された場合、注射剤の処方が1日ごとに入力されるところを複数日入力された場合、病棟のストックとして入力された場合、がん化学療法実施計画書と投与量が一致しない場合とした。

(2)用法

用法に関わる主な疑義照会は、投与回数や点滴速度等の投与に関する指示が矛盾する場合、溶解・希釈方法の溶解液の選択、投与期間や投与間隔が規定からはずれている場合とした。

(3)相互作用

投与薬剤の相互作用を、薬動学的相互作用、物理化学的相互作用、その他の相互作用に分類した。いずれの相互作用に関する情報は、薬剤の添付文書や成書⁵⁾を参考にした。

(4)EBM (Evidence Based Medicine)に基づかない同種薬の併用

EBMに基づかない同種薬の併用(同種薬)に関わる主な疑義照会は、2剤の併用により薬理学的な相加作用や相乗作用が生じる場合とした。例を挙げると、プロトンポンプ阻害薬とH₂ブロッカーを同時に使用する場合⁷⁾や

エビデンスを有せずに同系統の抗生物質を併用する場合などである。

(5)保険請求上の問題点

保険請求上の問題点に関わる主な疑義照会は、主に保険適用外使用を対象とした。例を挙げると、注射剤を他の投与経路で使用する場合、高カロリー輸液用ビタミン製剤を末梢静脈を介して使用する場合、投与量と製剤規格の選択が不適当な場合などである。

(6)その他

その他の疑義照会としては、オーダリングシステムの不具合によりデータが送信されない場合、鑑査した薬剤が異なる病棟へ搬送された場合、がん化学療法実施計画書が提出されていない場合等¹⁻⁵⁾の問い合わせ内容に分類できないものとした。

3. 得られた成果

疑義照会を行うことで得られた成果を、副作用の回避、薬効の減弱の回避、薬剤費負担の軽減、その他の4項目に分類した。記載にあたり、疑義照会による成果は複数の項目について計測した。

4. 軽減された薬剤費

疑義照会の実施により、予想される薬剤費の軽減効果を保険薬価で算出した。調査期間は、本研究における2004年4月から2005年3月までの1年間にわたり測定した。

結 果

1. 入院患者数と処方せん枚数

月ごとの延べ入院患者数と1日あたりの平均入院患者数、および注射剤の定期処方せん枚数と1日あたりの注射剤の定期処方せん枚数を表1に示す。3年間の1日あたりの平均患者数は583±17名(平均±標準偏差) 最大値および最小値は、606名(2003年10月)、536名(2002年9月)であった。同様に月ごとの1日処方せん枚数の平均値、最大値および最小値は、261±21枚、296±43枚(2004年8月)、224±38枚(2002年9月)であった。

2. 疑義照会件数の経時的変化

調査期間の3年間における疑義照会総件数は887件、1カ月間の疑義照会件数の最高値は47件、最低値は13件であった。また、1カ月の平均疑義照会件数は25±8件(平均±標準偏差)であり、測定月によって変動することが観察された(図1)。

3. 診療科別疑義照会

主な診療科別の疑義照会件数を表2に示す。疑義照会

表 1. 月別 1 日入院患者数, 1 日処方せん枚数および 1 カ月間の疑義照会件数

	1 日入院患者数 (平均 ± 標準偏差)	1 日処方せん枚数 (平均 ± 標準偏差)	1 カ月間の 疑義照会件数
2002 年 4 月	554 ± 15	238 ± 36	27
5	541 ± 24	227 ± 38	29
6	572 ± 20	255 ± 31	23
7	564 ± 18	254 ± 39	13
8	557 ± 20	258 ± 35	26
9	536 ± 26	224 ± 38	17
10	563 ± 24	263 ± 40	30
11	585 ± 24	256 ± 33	19
12	576 ± 28	254 ± 39	18
2003 年 1 月	582 ± 44	284 ± 56	24
2	599 ± 18	292 ± 39	22
3	594 ± 26	283 ± 40	19
4	576 ± 22	265 ± 34	28
5	584 ± 14	273 ± 57	18
6	596 ± 23	292 ± 49	27
7	605 ± 17	270 ± 51	26
8	603 ± 19	259 ± 48	20
9	579 ± 23	256 ± 46	23
10	606 ± 19	276 ± 46	47
11	600 ± 15	254 ± 47	22
12	592 ± 32	246 ± 50	38
2004 年 1 月	579 ± 49	265 ± 55	37
2	602 ± 20	270 ± 35	40
3	600 ± 15	282 ± 42	22
4	596 ± 18	257 ± 39	39
5	582 ± 19	231 ± 39	27
6	583 ± 17	253 ± 33	23
7	589 ± 20	278 ± 44	22
8	580 ± 16	296 ± 43	25
9	584 ± 20	264 ± 41	29
10	590 ± 19	260 ± 44	21
11	583 ± 17	263 ± 37	25
12	581 ± 28	268 ± 38	15
2005 年 1 月	571 ± 35	263 ± 42	15
2	602 ± 19	278 ± 47	18
3	599 ± 14	284 ± 42	13
平均値	583 ± 17	261 ± 21	25 ± 8

件数が多い診療科は, 消化器病センター(147 件, 16.6%), 心臓血管センター(92 件, 10.4%), 血液内科(77 件, 8.7%), 小児科(67 件, 7.6%), 難病センター(59 件, 6.7%)となり, これらの診療科の疑義照会件数は全体の約半数を占めた.

4. 疑義照会内容による分類

調査 3 年間における疑義照会内容(投与量, 用法, 相互作用, 同種薬, 保険請求上の問題点, その他)とその件数を図 2 に示す. 総件数 887 件のうち, 投与量および相互作用に関する疑義照会は 586 件となり, 全体の約 3 分の 2 を占めた. 一方, 保険請求上の問題点に関する疑義照会は, 99 件となり, 全体の 11.2% であった.

図1. 1カ月間の疑義照会件数の経時的変化

表2. 主な診療科別の疑義照会

診療科	疑義照会件数	割合(%)
消化器病センター	147	16.6
心臓血管センター	92	10.4
血液内科	77	8.7
小児科(PHCUを含む)	67	7.6
難病医療センター	59	6.7
泌尿器・腎移植科	55	6.2
耳鼻咽喉科	52	5.9
総合外科	42	4.7
呼吸器内科	42	4.7
神経内科	39	4.4

調査期間：2002年4月～2005年3月(総数 887 件)

図2. 3年間の疑義照会内容による分類と件数

1) 投与量

投与量に関する疑義照会件数は3年間にわたる調査期間中で313件となり、全体の35.3%であった。このう

ち、同一処方や類似処方などの重複入力が218件(69.6%)であった。本事例の中で、複数の医師による入力も見受けられ、その3分の2を占めた。また、添付文書上の投与量を大きく上回るか、または下回るなどの投与量に関わる処方への疑義照会は81件(25.9%)であった。いずれも医師による重複入力が投与量に関する疑義照会の60～70%を占めた。

2) 用法

用法に関する疑義照会件数は、3年間にわたる調査期間中で156件となり、全体の17.6%であった。このうち、処方せん上の用法とコメントが不一致(指示不一致)である事例が143件と大多数を占めた。疑義照会件数は、2003年度から急激に増加し、指示不一致が90%以上を示した(図3)。このほか、注射剤の溶解・希釈法に関するものが12件、その他1件であった。

3) 相互作用

相互作用に関する疑義照会は、3年間にわたる調査期間中で273件となり、全体の30.8%であった。このうち物理化学的相互作用に関連するものは129件、薬動学的相互作用に関連するものは95件であった。年度毎の疑義照会件数の変化では減少する傾向が観察された(図4)。

4) 同種薬

同種薬に関する疑義照会は27件であり、全体の3.0%となった。このうち、同種製剤の併用は14件であり、ほぼ半数を占めた。

5) 保険請求上の問題点

保険請求上の問題点に関する疑義照会は99件、そのうち保険適用外使用が32件、製剤の規格選択が63件であった。年度別にその疑義照会件数をみると、初年度に比べて、次年度以降は総件数が減少した(図5)。複数単位の同一製剤が存在する場合、その効率的な規格の選択

図3. 用法に関する疑義照会の内訳

図4. 相互作用に関する疑義照会の内訳

図5. 保険請求上の問題に関する疑義照会の内訳

に関する疑義照会が半数以上を示した。

6) その他

その他の疑義照会は 19 件，そのうちオーダリングシステムに関するものが 8 件，その他が 11 件となった。オーダリングシステムに関する疑義照会の対象は，医師のみならず医療情報担当者にも及んだ。昨今，オーダリングシステムに関するものに加えて，がん化学療法におけるプロトコル管理に関わる業務が増加傾向にあり，疑義照会の内容も変化している。

5. 安全管理面からみた成果

疑義照会によって得られた成果の 3 年間にわたる延べ総数は，927 件であった。また，種類別成果の件数(1 カ月あたりの平均±標準偏差)は，「副作用の回避」583(16±5)件，「薬効の減弱の回避」168(5±5)件，「薬剤費負担の軽減」153(4±4)件，「その他」23(1±1)件であった。

6. 病院経営面からみた成果

調査期間とした 2004 年度における注射剤の病院経営

に影響を与えると思われる疑義照会件数は，272 件となり，疑義照会により損失を免れた金額は，約 324 万円であった。保険請求時における病院負担の回避額を診療科別にみると，血液内科 201 万円，難病医療センター 19 万円，整形外科 15 万円の順であった。また，疑義照会 1 件あたりの金額は，血液内科 7.7 万円，難病医療センター 2.3 万円，整形外科 2.9 万円であった。

7. 主な疑義照会例の推移

主な疑義照会 4 例について，年度ごとにその件数の変化を検討した(図 6)。いずれも年度を重ねることにより，疑義照会件数が減少する傾向を示した。

考 察

1. 疑義照会件数への入院患者数および処方せん枚数の影響

月別の平均 1 日入院患者数および定時処方せん枚数の値を単回帰式により予測を試みたところ，いずれの相関係数は 0.281 および 0.141 となった。これより各値は経時的な増減傾向はなく，新たな調査結果と差はないものと判断した。同様に 1 カ月間の疑義照会件数についても同様な結果が得られた。さらに，この 2 要因を説明変数として疑義照会件数を重回帰分析で予測したところ，得られた式の相関性は低い値を示した($R^2 = 0.095$)。これらの結果より，本研究にあたり，疑義照会件数に対する入院患者数および定時注射剤処方せん枚数の影響はないと判断した。

3 月および 4 月が退職，新入の職員変動の時期であることから疑義照会件数について注目した。3 年間における 3 月および 4 月それぞれの平均疑義照会件数は， 18 ± 5 件および 31 ± 7 件となった。スチューデントの t 検定

図6. 主な疑義照会例の推移

により比較したところ、疑義照会件数は危険率 10% 以下で有意差がみられた。わが国において、4 月は年度始めのために研修医や他の病院勤務医師の異動時期にあたる人が多い。本結果より、当院が大学病院という特性上、医療スタッフの異動時期が影響したものと推察される。これらを解決するには、異動の時期に合わせて、注射処方への入力に関する研修の機会を設けることが必要であるといえる。

2. 診療科別疑義照会件数

本結果は、前報⁴⁾の結果と類似した。上位 5 診療科の疑義照会件数が全体の約半数を占めたことから、これらの診療科を重点的な対応が効果的となる。今回、疑義照会を受けた医師について調査した。薬剤師から複数回にわたり疑義照会を受けた医師は、10 回以上が 12 名存在し、その最高値は 17 回であった。本結果から、医師、薬剤師間のより効果的で密なる情報交換の必要性が求められると判断した。

3. 疑義照会の内容による解析

疑義照会の内容からみると、投与量および相互作用に関する疑義照会が 586 件となり、全体の約 3 分の 2 を占めたことは、薬剤師による処方鑑査と疑義照会が患者に対する有害事象の発生が未然に回避され、薬物療法における安全管理面から有用であると考えられる。一方、保険請求上の問題点に関する疑義照会は、99 件(11.2%)であった。病院経営を考慮した疑義照会もまた今後、さらに推し進めるべき課題であるといえる。投与量に関する疑義照会件数は、3 年間にわたる調査期間中で 313 件となった。

医師による重複入力が投与量に関する疑義照会の 60~70% を占めた。本事例の中で、複数の医師による入力も見受けられたことから、オーダリングシステムの改善が必要であると考えられる。一方、わずかであるが、がん化学療法における投与量の疑義照会も 2004 年度は 5 件であった。2005 年度からほぼ全科を対象としたことから、件数の増加が予想されるため、その対応の必要性が示唆される。

指示不一致に関する疑義照会においては、医師のオーダー時の入力ミスが多くみられた。例えば、処方上では 1 回投与であるが、実際は病棟ストックから使用し 2 回分投与されている可能性である。当院ではオーダーにより会計を行っているため、保険請求漏れにつながる。処方せん鑑査と疑義照会の実施により、誤った投与法の回避のみならず保険請求の漏れを防ぎ、ひいては病院経営の改善にもつながるものと考えられる。

相互作用に関する疑義照会では、各年度にわたり物理化学的相互作用に関する疑義照会が全体の半数以上を占めた。これは、薬剤師が従来から物理化学を基盤とした

薬学的業務を展開してきたことに由来するものと考えられる。物理化学的相互作用は、反応によって力価が低下することにより期待される薬効は得られない⁹⁾。また、病棟において沈殿や変色をおこした薬剤は廃棄される場合が多い。これは、病院経営にとって大きな負担となる。仮に、患者に投与された場合には、フィルターの目詰まりによる点滴速度の低下と薬物血中濃度の変化が危惧される。一方、薬動力学的相互作用は、生体に対する影響が大きく、時として重篤な問題を引き起こすことが知られている。今後も、注射剤に関する相互作用や配合変化に関する最新の情報を取得して医薬品情報部門との連携と対応が必要と考える。

同種薬併用の主な事例として、高カロリー輸液処方における 2 種類の総合ビタミン剤、H₂ ブロッカーとプロトンポンプ阻害薬であった。また、エビデンスに基づかない複数の抗生物質の併用は 13 件とほぼ半数であった。特に塩酸バンコマイシン点滴静注用[®]0.5 g(塩野義製薬(株))とハベカシン注射液[®]100 mg(明治製薬(株))の併用は、耐性菌の出現や保険請求など多くの問題が存在する。抗生物質の適正使用に関しては、院内の感染対策委員会との連携も考慮すべきと考える。

保険請求に関する疑義照会では、いずれの年度でも製剤規格の選択に関するものが半数以上を示した。これらの問い合わせは、保険診療を行う病院にとって基本的かつ大切な疑義照会である。適応があっても製剤規格が不適当のため保険請求が認められない場合もあり、高額な抗がん剤や頻用される薬剤に関しては特に、処方する医師への周知が必要と考える。また、注射剤を外用剤として使用する場合についてもその対象となると考える。

4. 病院経営からみた疑義照会

病院経営に関わる疑義照会を、保険薬価に換算して検討した。新たな調査期間である 2004 年度の回避金額は、約 324 万円であった。回避金額を診療科別に比較したところ、血液内科に対する総疑義照会件数は 40 件であり、その内病院経営に関する疑義照会は 26 件(65%)であった。血液内科関連の値が高額となった原因として、抗悪性腫瘍薬やこれに伴う副作用改善目的の注射剤を適用する事例が推察される。一方、整形外科や難病医療センターでは高額の特種な薬剤や抗生物質の適用が考えられる。これらの結果より、薬剤師による注射剤処方への疑義照会は、病院経営の面からも有用であることが示された。

5. 主な疑義照会とその効果

主な疑義照会 4 例について、年度ごとにその件数の変化を検討したところ、いずれも年度を重ねることにより、疑義照会件数が減少する傾向を示した。例 1 は、微量元素類のコロイド粒子が分散したエレメンミック注[®]

(味の素(株))と物理化学的相互作用⁹⁾が予測される薬剤との混合例であり、多くが可溶化剤のコンドロイチン硫酸ナトリウムと反応して沈殿を生じることから、疑義照会とともに情報提供文書を添付した。例2は、ホスミシンS静注用[®]2g(明治製菓(株))の溶解液の選択である。本剤は、ナトリウムを14.5 mEq/g含有することから、添付文書では生理食塩液ではなく5%ブドウ糖液が指示されている。ちなみに、生理食塩液100 mLは、14.4 mEqのナトリウムを含有する。疑義照会とともに必要に応じて文書による情報提供を行った。例3は、製剤規格の選択である。製剤の規格が複数ある場合、保険薬価、利便性、安全性などを考慮して選択する必要がある。例4は、脂溶性ビタミン製剤であるケイツーN静注用[®]10 mg(エーザイ(株))と物理化学的相互作用¹⁰⁾が予想される薬剤との混合例である。主薬は界面活性剤であるダイズレシチンの添加により可溶化されているが、化学反応により、分離、レシチン集合体の凝集などが予想される。これらの現象を説明する情報提供文書も同時に添付した。その結果、年度ごとに減少傾向が観察された。例1は2002年度が48件であったが、2004年度は22件となり約半数以下となった。同様に、他の例2, 例3, 例4についても減少する傾向が観察された。疑義照会による処方改善と件数の減少効果は、電話による問い合わせのみならず電話と文書による情報提供が重要であることを示唆している。

一方、重複入力の照会例に関しては初年度67件、2年目82件、3年目65件となり、減少傾向は観察されなかった。重複入力が放置された場合、患者に不要な負担を強いることにもなり、保険請求時における病院の負担も少なくない。今後は、個々の薬剤師と医師との電話による問い合わせだけでなく、システム的な対応など病院全体の課題として検討される必要であると考えられる。

米国では、薬物療法における有害事象の予防と医療費抑制の報告は多く、Classenら¹¹⁾は、4年間にわたるCase control studyで薬物有害事象をおこした1580名の患者と2万名以上のコントロール患者を比較して、障害の種類、起因する費用、入院日数などを比較してその防止が重要であることを示した。

最近、国の施策として薬学教育6年制に伴う薬剤師業務の変革が行われることとなった。病院における薬剤師業務もまた、安全管理と病院経営での機会損失効果の回避への貢献が求められつつある。注射剤調剤のみならず患者や医療スタッフが求める業務展開が必要と考える。

引用文献

- 1) 永井恒司, 中垣正幸, 米谷芳枝, “ハイブリッド薬剤学”, 丸善, 東京, 1998, pp. 64-65.
- 2) 佐藤秀明, 注射剤調剤の考え方, 月刊薬事, **43**, 221-224 (2001).
- 3) M. Iwata, Y. Takahashi, T. Honda, S. Kaneda, K. Kojima, R. Yoshihara, R. Mio, K. Sakai, K. Yamamoto, Y. Machida, An Automatic Ampoule Dispensing System Improved Injection Dispensing, System Improved Injection Dispensing, *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 470-475 (2003).
- 4) 岩田政則, 久保田ひとみ, 佐々木琢也, 縄田修一, 注射剤調剤における疑義照会の解析, 医療薬学, **31**, 707-713 (2005).
- 5) 山口県病院薬剤師会編, “注射剤調剤鑑査マニュアル”, エルゼビア・サイエンス, 東京, 2002, pp. 1-672.
- 6) 柳井久江, “4 Steps エクセル統計”, 星雲社, 東京, 2004, pp. 80-83.
- 7) 岩田政則, 縄田修一, 高橋由里, 月見里薫, 吉原隆一, 酒井君子, 三尾良一, 山本勝義, 注射剤適正使用のための調剤業務システム - H₂受容体遮断薬, プロトンポンプ阻害薬 -, 医療薬学, **29**, 593-598 (2003).
- 8) 岩田政則, 島村春巳, 矢沢洋一, 平野裕美, 長田進, 城武昇一, IVH製剤に配合されたビタミン類の安定性, 横浜医学, **42**, 129-133 (1991).
- 9) 山岡佳子, 中島康雄, 微量元素製剤混注高カロリー輸液剤にみられる退色現象の検討, 日本病院薬剤師会雑誌, **33**, 457-460 (1997).
- 10) 千堂年昭, 大槻集司, 大坪健司, 青山敏信, 沢田勝, 中野賢二, 栢野正則, 脂溶性ビタミン K₂ 注射剤「ケイツーN注」のフィルター通過に関する検討, 新薬と臨床, **42**, 1778-1787 (1993).
- 11) D.C. Classen, S.L. Pestonik, R.S. Evans, Adverse drug events in hospitalized patients, Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality, *JAMA*, **277**, 301-306 (1997).