博士論文

ポリファーマシーおよび高齢者における潜在的に不適切な処方の動向に関する記述的研究

令和 **2** 年 **3** 月

尾上　洋

岡山大学大学院
医歯薬学総合研究科
博士課程
病態制御科学専攻

参考論文

H. Onoue, T. Koyama, Y. Zamami, H. Hagiya, Y. Tatebe, N. Mikami, K. Shinomiya, Y. Kitamura, S. Hinotsu, T. Sendo, Y. Ouchi, M R. Kano. Title: Trends in polypharmacy in Japan: a nationwide retrospective study. *Journal of the American Geriatric Society* 2018;66(12):2267-2273. (IF: 4.113)

目次

略語表 4

序論 5

第 1 章:日本におけるポリファーマシーの動向に関する記述的研究 13
　緒言 13
　方法 15
　結果 22
　考察 36

第 2 章:潜在的に不適切な処方の動向に関する記述的研究 43
　緒言 43
　方法 47
　結果 54
　考察 87

終章(総合考察) 97

謝辞 102

引用文献 103

付表 1　統計表一覧 120

付表 2　本研究の処方データに適用された「特に慎重な投与を要する薬物」に該当する薬剤の成分名と個別医薬品コード 126

略語表

略語	正式名称
AAPC	Average annual percent change
AAR	Age-adjusted rate
ADE	Adverse drug event
APC	Annual percent change
CI	Confidence interval
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CR	Crude rate
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds ratio
PIMs	Potentially inappropriate medications
PPI	Proton pump inhibitor
SGLT	Sodium glucose co-transporter
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
START	Screening tool to alert to right treatment
STOPP	Screening tool of older people’s prescriptions
STOPP-J	Screening tool for older person’s appropriate prescriptions for Japanese

序論

1. ポリファーマシーとは

ポリファーマシーとは，ポリ (poly) とファーマシー (pharmacy) を組み合わせた造語であり，複数の薬剤を同時使用することを含意する用語として国際的に用いられている．ポリファーマシーという用語自体は，複数の薬を処方することが適切かどうかを意味するものではない[1]．他方，薬物有害事象 (adverse drug events: ADE) の増加やアドヒアランスの低下などと関連するという報告が数多く存在する．このことから，ポリファーマシーは不適切な薬物使用と捉えられる場合は多い[2]．ポリファーマシーを定義または測定する一般的なアプローチは，薬剤数に対してカットオフを設定する方法である．5 剤前後を閾値として ADE が増加したという報告[3,4]に基づいて，国際的な学術研究においても 5 剤をカットオフとし，それ以上をポリファーマシーと定義することが多い．

ポリファーマシーは以下のような問題と関連がある事が明らかとなっている．

1) ADE の増加

ポリファーマシーは，ADE 発生のリスクを高める[5–8]．米国で実施された観察研究では，2005 年に医療機関を受診した患者のうち 430 万人は ADE による受診と推定され

た. この患者のうち, 5 つ以上の薬を服用している外来患者は, より少ない患者と比較して, ADE を経験するリスクが 88%上昇した [9]. さらにポリファーマシーは ADE による入院を増加させる. 日本の急性期病院で実施された研究では, 高齢者の急性期入院の 5%が ADE によるものであり, ポリファーマシーは ADE と有意に関連していた [10].

2) アドヒアランスの低下

高齢者はポリファーマシーによりアドヒアランス(薬物治療に対する理解と実行)が低下しやすい [11–14]. アドヒアランスの低下は, 疾患の悪化や ADE の発生に関連しており, これらはすべて生命を脅かす可能性がある [15]. また, アドヒアランスの低下は, 残薬の増加につながることが懸念される. 平成 19 年度厚生労働省老人保健健康増進等事業による, 日本人の 75 歳以上高齢者を対象とした日本薬剤師会の調査において, 残薬とされる薬剤費は年間 475 億円と推計された [16].

3) 身体機能低下

ポリファーマシーは, 高齢患者の歩行, 入浴, 着替え, トイレ使用といった日常生活動作の低下 [17] や買い物, 掃除等の家事全般, 金銭管理, 服薬管理等の手段的日常生活動作の低下と関連していた [18,19].

4) 認知機能低下

ポリファーマシーは認知機能低下と関連があるとされる．入院中の高齢者を対象とした研究では，投薬数がせん妄の危険因子であることが報告されている[20]． また，294 人の高齢者を対象としたフィンランドで実施された前向きコホート研究では，5 剤以下の投薬を受けた患者の 22%が認知機能低下を示したのに対し，6–9 剤の投薬を受けた患者では 33%が，10 剤以上の投薬を受けた患者では 54%と有意に多い結果であった[21]．

5) 転倒の増加

転倒は，高齢者における大きな死亡原因の一つとされ[22]，ポリファーマシーにより引き起こされる可能性がある．転倒歴のない患者と，転倒事例を有する患者を比較した研究は，薬剤数の増加が転倒の危険性の増加と関連していることを報告した[23]．外来診療を受診した高齢者を対象とした研究では，投薬数の増加は，転倒リスク指数スコアの増加，片脚立ち試験期間の短縮などと関連しており，併存疾患の数より，薬剤数の増加が転倒リスクと関連していた[24]．地域在住高齢者を対象とした前向きコホート研究では，ポリファーマシーは転倒リスクの増加，および転倒の再発リスクと関連していた[25]．

2. 潜在的に不適切な処方 (potentially inappropriate medications) とは

高齢者は加齢に伴う生理機能の低下により ADE を生じやすい [26]. 特に高齢者に投与された際に ADE のリスクが予想される臨床上の利益を上回り, より忍容性の高い代替薬に置き換えられる可能性がある薬物を潜在的に不適切な処方 (potentially inappropriate medications: PIMs) という [27]. 近年, PIMs のスクリーニングを目的に Beers criteria[27] や screening tool of older people's prescriptions (STOPP) and screening tool to alert to right treatment (START) criteria (STOPP/START criteria) [28] などが臨床で用いられている. 高齢者に対する PIMs 投与は, ADE の発生 [29,30] や入院 [31,32], 死亡 [31,33] の増加につながる事が報告されており, PIMs は処方の安全性と質を示す指標とも捉えられている [34].

PIMs の予測因子を決定するために実施された, 診療報酬明細書や処方データを用いた観察研究では, Beers criteria, STOPP/START criteria に基づき特定された PIMs の最も重要な予測因子はポリファーマシーであったことを報告している [35–37].

3. 本研究の目的

ポリファーマシーは，PIMs の増加に加え，ADE のリスク増加や服薬アドヒアランスの低下等につながる可能性の高い状態である．日本は世界でもっとも高齢化が進展した国であり，今後高齢化はさらに進むと見込まれている[38]．高齢者は生活習慣病などの保有疾患の増加や不眠，便秘，尿失禁，関節痛といった老年症候群を重積しやすくポリファーマシーの状態に陥りやすいことから[39]，今後の日本に生じる一層の高齢化は，ポリファーマシーの増加につながる可能性がある．さらに，高齢化の進展に伴うポリファーマシーの増加は，PIMs に暴露される患者を増加させ，処方の安全性と質の低下をもたらす可能性がある．

ポリファーマシーの増加は，多くの薬剤を処方することによる薬剤費の高騰をまねく恐れがある．さらにポリファーマシーや PIMs の増加は，ADE を増加させる可能性があり，このポリファーマシーや PIMs により生じた ADE を治療するために，新たな薬剤が処方される「処方カスケード」や ADE に対する治療や入院を増加させることで，必要となる医療資源の膨張をもたらす可能性がある．この様な懸念に対し，医療政策立案者，医療従事者および研究者には，医療資源の有効利用や適正配分という課題を解決するため，ポリファーマシーや PIMs に関する実際の動向を踏まえた効果的な対応が求められる．すでに欧米諸国ではポリファーマシーや PIMs の動向を理解することの重要性が認識されており，複数の研究が実施されている[36,40–44]．しかし，日本にお

けるポリファーマシー，PIMs の動向は明らかではない．

そこで，ポリファーマシーや PIMs に関する動向を明らかにすることを目的に以下の研究を実施した．

目的 ①

今後の効果的な対策の基盤となるエビデンス構築のために，日本におけるポリファーマシーの発生状況を記述し，現時点で明らかとなっていないポリファーマシーの動向を明らかにする事を目的とした．日本におけるポリファーマシーの動向を明らかにするという目的に照らすと，データソースは，可能な限り大きなものが望ましいと考えられた．そのため，日本全体の調剤報酬明細書（いわゆるレセプト）に基づくデータを使用することとした．

目的 ②

取得データを後方視的に記述することにより，明らかとなっていない 65 歳以上の高齢者における PIMs の動向を明らかにすること，および「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に基づき同定された PIMs とポリファーマシーの関係を明らかにする事を目的とした．目的の達成には，処方品目や用量，投与日数など，個人レベルの詳細な処方情報を必要とする事から，地域の薬局に蓄積された処方データを用いることとした．

4. 本研究の研究デザイン

筆者は，ポリファーマシーおよび PIMs の動向を明らかにするというリサーチクエスチョンに対し記述的研究を実施した．

社会における課題を科学的に扱おうとする際，まずは，認識された課題について，その実態を知る必要がある．この課題について，原因と結果の関連，すなわち因果関係の解明や課題の解決法などを扱う必要は論を待たない．しかし，観察し得る形をとって現れる事柄が，集団のある特性や暴露要因に関連しているのではないかといった仮説を設定するためには，対象の課題そのものの実態や特徴を把握する必要がある．とりわけ課題の数量的な全体像は，実データに基づいて明確に記述する必要があり，このために記述的研究が必要となる．

記述的研究は，研究デザインの型の一つである．ある現象に対する原因の特定や原因に関する仮説の検証を目指すものとは異なり，特定の課題についてデータを収集し，集団中における疾患や不健康状態などに関して，その程度や分布等についての実態を明らかにすることを目的とした研究を行う際に用いられる研究デザインである[45]．例えば，がんや感染症の発生状況や動向を明らかにするための研究など[46,47]，集団における病気や診療などの実態を明らかにするといったリサーチクエスチョンに対し実施され，古くから疫学研究の主流を形成してきた[48]．また，記述的研究には，分析的研究の仮説立案の基となる役割もあり[49]，この意味においても，記述的研究は重

要な研究デザインの型と言える.

第 1 章：日本におけるポリファーマシーの動向に関する記述的研究

緒言

わが国は，平均余命の延伸（2016 年平均余命は男性 80.98，女性 87.14）[50]と，出生率の低下により，急速に高齢化している．2010 年には 65 歳以上の人口が 2,948 万人を超え，高齢者の割合は 23.0%となり，世界に先駆けて超高齢社会となった[51]．高齢者は複数疾患を抱える傾向が若年者より強く，保有疾患が増加しやすいことに加え，不眠，便秘，尿失禁，関節痛といった老年症候群を重積しやすいことからポリファーマシーの状態に陥りやすい[36,40,43]．そのため，急速な高齢化の結果，ポリファーマシーが重要な公衆衛生問題となっている．

厚生労働省の国民医療費統計によると，日本の国民医療費は 40 兆円を超え，薬剤費はそのうちの約 2 割にも上る[52]．今後，更なる高齢化が見込まれ，必要となる医療資源の膨張が懸念される中，医療政策立案者，医療従事者および研究者は，医療資源の有効利用や適正配分という課題の解決をはかる必要がある．医療資源の適正配分とは，例えば，高齢者医療に資源配分を行うという事は，その分だけ生活習慣病予防，新生児医療，がん対策などへの配分が減るという事を意味する．従って，資源を投入する先と投入する量の決定は効率性を考慮したものでなければならない．さらに投入された資源は無駄なく効率的に使用される必要がある．ポリファーマシーは

ADE の発生やアドヒアランス低下による残薬問題等を発生させる[53]. ポリファーマシーを必要な範囲で制御することは，医療の効率性の向上により，高齢者の生活の質を高めるだけでなく，小児医療や救急医療などに幅広い世代に必要とされる医療の持続可能性を向上させる. 医療資源の有効利用や適正配分という課題を解決するため，実際の医療の現状や動向を踏まえた効果的な対応が求められる. すでに欧米諸国ではポリファーマシーの動向を理解することの重要性が認識されており，複数の研究が実施されている. しかし，日本におけるポリファーマシーの動向は明らかとなっていない.

本章では，今後の効果的な対策の基盤となるエビデンス構築のために，現時点で明らかとなっていない日本におけるポリファーマシーの動向を明らかにすることを目的とする.

方法

1. 研究デザイン

本研究では，2010 年から 2016 年までの，20 歳以上の成人におけるポリファーマシーの動向を明らかにするために，記述的研究のデザインを用いた．

2. データソース

欧米諸国で実施された先行研究では，サンプリング調査[40,54]や薬局調剤情報データ[36]あるいは，住民登録番号制度を利用した大規模データベース[43]などがデータソースとして使用されている．本研究の目的は日本におけるポリファーマシーの動向を明らかにすることである．時系列データの分析精度は，小さな観察に基づくものより，広がりと大きさを持つものの方が高く，一般化可能性も向上する．例えばスウェーデンの Swedish Prescribed Drug Register[55]のような，ほぼすべての処方箋データが蓄積された十分な広がりと大きさを有するデータの活用を理想とするが，日本において住民登録番号と疾患，処方等の詳細情報を紐付けした大規模なデータベースは利用可能とはなっていない．

本研究の目的に合致するデータソースの検討を行い，「社会医療診療行為別統計」[56]をデータソースとして用いることとした．社会医療診療行為別統計では，全国の

保険医療機関及び保険薬局から社会保険診療報酬支払基金支部及び国民健康保険団体連合会に提出された 6 月審査分の診療報酬明細書及び調剤報酬明細書のうち，National database に蓄積されているもの集計し公開している[57]．集計結果は二部構成となっており，「I 診療行為・調剤行為の状況」では，診療報酬点数表及び調剤報酬点数表に基づく診療行為・調剤行為の状況が掲載されている．「II 薬剤の使用状況」では，診療報酬明細書及び調剤報酬明細書に記載されている薬剤の状況が掲載されている．社会医療診療行為別統計に掲載されている内容の一覧を付表 1 に示す．本研究では，II 薬剤の使用状況の統計表番号 薬局調剤第 6 表を用いた．第 6 表には，1 件の調剤報酬明細書に記載された薬剤数をカウントし，薬剤数ごとの調剤報酬明細書の件数が年齢階級ごとに記載されている．

今回使用したデータには，投与開始日や投与日数についての情報は含まれず，例えば地域の薬局に蓄積された処方データに比較すると，それが同時に服用されたものかどうかなどの詳細が不明な点がデメリットではある．しかし，今回は日本におけるポリファーマシーの動向を示すことが目的である．一般化可能性の高い結果を得るため，レセプト情報・特定健診等情報データベースに蓄積された調剤報酬明細書全てを集計対象としたこのデータを用いることとした．

3. ポリファーマシーの定義

諸外国で実施された先行研究と同様に， 1 件の調剤報酬明細書に 5 種類以上の内服薬（≥5）を含むものを polypharmacy，10 種類以上の内服薬（≥10）を含むものを excessive polypharmacy と定義した [3,36,42,58–60].

4. 統計解析

本研究は，上記の定義に基づき，polypharmacy，excessive polypharmacy の観察期間における発生件数，crude rate (CR)，age-adjusted rate (AAR) を求めた．

本研究では，当初，ポリファーマシーの動向の評価を，観察期間におけるポリファーマシーの「発生件数」に基づいて実施した．発生件数の増減はとりもなおさず，薬剤費や ADE 発生のリスクなどの社会的負荷を反映すると考えたからである．しかしながら，加速度的に高齢化が進むわが国では，時間経過に伴い，集団の age distribution に大きな差異を生じる．すなわち，発生件数の評価では高齢化の影響に内包され，医療政策や治療方針の変化によるポリファーマシーの傾向を捉えることが出来ない．検討の結果，ポリファーマシーの発生件数に影響を及ぼすこれらの人口統計学的な変化を除外した検討を行うためには，ポリファーマシーの「発生率」の傾向分析が望ましいという結論に至った．何故なら，ポリファーマシーの発生率は，age distribution に対して調整可能だからである．Age-adjusted rate (AAR) として知られる調整された率の検

出により，長期間にわたる target population における age distribution の変化の影響を排除した結果を示すことができ，ポリファーマシーが増加，あるいは減少しているのか，また，増加，減少が生起する速度はどうかなど，ポリファーマシーの傾向を見極める事を可能にする．従って，本研究では，polypharmacy と excessive polypharmacy それぞれの発生件数，CR および AAR を算出しこれらを併記した．CR は，polypharmacy と excessive polypharmacy の発生件数を日本の総人口（総務省統計局より入手）で除して算出し，人口 1,000 人当たりの件数で表したものである．また，本研究における年齢調整法は，最も繁用される direct standardization method により算出された[61]．Polypharmacy と excessive polypharmacy の AAR は 5 歳階級毎の 2010 年の人口（総務省統計局より入手）をもとに算出し，人口 1,000 人あたりの件数で表した．

本研究では，時系列データを扱う．時間経過に伴う傾向の分析の手法として，一般線形回帰モデルのあてはめなども考えられ，当初，本研究においても同様の手法を検討した．これらの手法により期間全体の傾向の要約統計量を示すことは可能であった．しかしながら，観察期間全体の傾向を 1 本の直線に当てはめる方法では，時間経過に伴い傾向が変化した場合への対応は不可能であり，観察期間中に生じた傾向の変化を隠してしまう．ポリファーマシーの発生率は，治療指針の変更や政策により変化する可能性があるが，上述の方法ではそれらをとらえることはできない．本研究におけ

る時系列データの分析には，観察期間中に生じた動向の変化を検出可能である手法が求められた．より複雑な時系列データの分析法として，株価や為替レートなど主に金融関連の時間とともに変化するデータを分析し予測するために発達してきた，Box-Jenkins methodology があるが [62,63]，本研究では観察期間中の増減や変化を客観的に判定したいというという目的に照らし，同時に検討された Joinpoint 回帰分析 [64] を選択した．Joinpoint 回帰分析は，直線の連結により動向の変化を記述する手法であり [64]，例えば，米国では，がん対策の立案と評価を目的に，がんの罹患率に Joinpoint 回帰モデルをあてはめ，増減およびその判定，その罹患率の動向の監視を行っている [65]．近年，本法は医療分野の時系列データの分析において汎用されている [66–69]．

本研究における傾向分析は，米国の National Cancer Institute の Surveillance, Epidemiology, and End Results によって開発された Joinpoint 回帰分析により実施した [70]．先に述べたように，Joinpoint 回帰分析は，直線の連結により動向の変化を記述する手法であり，この手法により，joinpoint の数，位置（年）及び各直線の年変化率 (annual percent change: APC) が推定される．APC は，たとえば，-5% / 年の場合，5 年間で $(1-0.05)^5 = 0.77$ 倍 (-23%) となることを意味する．また，2010 年から 2016 年における傾向の要約指標である average annual percent change (AAPC) の算出も実施した．

Polypharmacy と excessive polypharmacy の動向は年齢グループ毎でも評価した．

年齢グループは，20–34 years，35–49 years，50–64 years，65–79 years，≥80 years に分類した．

Joinpoint 回帰分析は，Joinpoint Regression Program 4.5.0.1 (National Cancer Institute , Maryland, USA) を使用して行った[70]．Joinpoint Regression Program は，National Cancer Institute により提供されるフリーのソフトウェアである（https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/download).

Joinpoint 回帰分析では，joinpoint が時系列の先頭および末尾から 2 観測点内で発生することはできないこと，加えて 2 つの joinpoint 間には，少なくとも 2 観測点を要するというアルゴリズムに従って joinpoint の最大数が決定される．観測点数が 7 である本研究では，joinpoint の最大数は 1 と決定される．また， joinpoint の位置決定には，grid search method が適用される．Grid search method により joinpoint となり得る位置に grid を作成し，それぞれで残差平方和が計算され，最もあてはめが良い joinpoint が決定される．本研究では，joinpoint は観測点でのみ発生する基本設定が適用された．

本研究では p 値が 0.05 未満を有意水準に設定した．

5. 倫理的配慮

社会医療診療行為別統計[56]は，厚生労働省が公表するものであり，医療保険制度

における診療・調剤行為の状況，薬剤の使用状況の結果が回数・点数別等，医療施設および薬局のすべての請求についての繰り返し横断調査データが含まれている．データはすべて匿名化され，一般に公開されている．したがって，本研究に関して，岡山大学研究倫理審査専門委員会は，倫理審査の必要性はないと判断した．

結果

研究対象期間における polypharmacy および excessive polypharmacy の発生件数, CR を表 1 および表 2 に示す.

All age における polypharmacy の発生件数は, 2010 年には 8,955 千件であったが 2016 年には 10,722 千件に約 20%増加した. 年齢グループ毎の polypharmacy 発生件数は, 20–34 years は, 2010 年の 543 千件から 2016 年の 528 千件へ約 3%減少した. 35–49 years は, 2010 年の 920 千件から 2016 年の 1,088 千件へ約 18%増加した. 50–64 years の発生件数は, 2010 年の 1,569 千件から 2016 年の 1,711 千件へ約 9%増加した. 65–79 years の発生件数は, 2010 年の 3,576 千件から 2016 年の 3,983 千件へ約 11%増加した. ≥80 years の発生件数は, 2010 年の 2,344 千件から 2016 年の 3,410 千件へ約 45%増加した. 年齢グループ毎の増加率の比較では, ≥80 years における増加率が, 他の年齢グループに比べ大きかった（表 1）. Polypharmacy の人口 1,000 人当たりの発生件数である CR は, どの観測年においても年齢が高いグループほど高かった. 観察期間の最終年である 2016 年の CR は, 20–34 years が 26.7, 35–49 years が 40.1, 50–64 years が 72.5, 65–79 years が 164.5, ≥80 years が 328.4 であった（表 1）. 各年齢グループが polypharmacy 全体に占める割合は, 観察期間の最終年である 2016 年では, 4.9% (20–34 years), 10.2% (35–49 years), 16.0% (50–

64 years), 37.2% (65–79 years), 31.8% (≥80 years) であり, polypharmacy 全体の 69.0%が 65 歳以上の高齢者によるものであった.

All age における excessive polypharmacy の発生件数は, 2010 年には 1,428 千件であったが, 2016 年には 1,654 千件に約 16%増加した. 年齢グループ毎の excessive polypharmacy は, 20–34 years では, 2010 年の 45 千件から 2016 年の 33 千件へ約 28%減少した. 35–49 years では, 2010 年の 111 千件から 2016 年の 110 千件へ約 1%減少した. 50–64 years では, 2010 年の 187 千件から 2016 年の 203 千件へ約 8%増加した. 65–79 years の発生件数は, 2010 年の 583 千件から 2016 年の 591 千件へ約 1%増加した. ≥80 years の発生件数は, 2010 年の 500 千件から 2016 年の 715 千件へ約 43%増加した. 年齢グループ毎の増加率の比較では, ≥80 years における増加率が, 他の年齢グループに比べ大きかった（表 2）. Excessive polypharmacy の CR は, どの観察年においても年齢が高いグループほど高かった. 観察期間の最終年である 2016 年の CR は, 20–34 years が 1.6, 35–49 years が 4.1, 50–64 years が 8.6, 65–79 years が 24.4, ≥80 years が 68.8 であった（表 2）. 各年齢グループが excessive polypharmacy 全体に占める割合は, 観察期間の最終年である 2016 年において, 2.0% (20–34 years), 6.7% (35–49 years), 12.3% (50–64 years), 35.8% (65–79 years), 43.3% (≥80 years) であり, excessive polypharmacy 全体の 79.1%が 65 歳以上の高齢者によるものであった.

表 1 2010-2016 年における polypharmacy（≥5）の件数（単位：千件）と crude rate（人口千対）

Year	All age		20–34 years		35–49 years		50–64 years		65–79 years		≥80 years	
	No.	CR	No.	CR	No.	CR	No.	CR	No.	CR	No.	CR
2010	8,955	85.2	543	24.3	920	34.4	1,569	59.1	3,576	168.0	2,344	285.8
2011	9,819	93.5	588	27.1	1,046	38.7	1,849	69.5	3,738	176.4	2,596	303.1
2012	10,289	98.1	613	29.0	1,102	40.7	1,871	72.3	3,872	177.2	2,828	316.4
2013	10,691	102.0	591	28.5	1,125	41.5	1,888	75.1	4,040	178.8	3,044	327.3
2014	10,738	102.4	563	27.7	1,113	41.1	1,811	74.1	4,062	174.0	3,187	330.3
2015	10,666	101.5	558	27.9	1,113	41.2	1,757	72.7	3,984	166.7	3,253	326.3
2016	10,722	102.0	528	26.7	1,088	40.1	1,711	72.5	3,983	164.5	3,410	328.4

Abbreviations: CR, crude rate

表 2 2010-2016 年における excessive polypharmacy（≥10）の件数（単位：千件）と crude rate（人口千対）

Year	All age		20–34 years		35–49 years		50–64 years		65–79 years		≥80 years	
	No.	CR	No.	CR	No.	CR	No.	CR	No.	CR	No.	CR
2010	1,428	13.6	45	2.0	111	4.1	187	7.1	583	27.4	500	61.0
2011	1,553	14.8	45	2.1	117	4.3	224	8.4	608	28.3	556	65.0
2012	1,638	15.6	45	2.1	122	4.5	229	8.8	625	28.6	615	68.8
2013	1,737	16.6	42	2.0	123	4.5	234	9.3	658	29.1	677	72.8
2014	1,728	16.5	38	1.9	120	4.4	222	9.1	644	27.6	701	72.7
2015	1,676	16.0	35	1.8	114	4.2	211	8.7	613	25.6	701	70.3
2016	1,654	15.7	33	1.6	110	4.1	203	8.6	591	24.4	715	68.8

Abbreviations: CR, crude rate

All age における polypharmacy の人口 1,000 人当たりの年齢調整発生率である AAR は，2010 年は 85.2 であったが，2016 年には 93.8 に増加した（図 1）．年齢グループごとの解析では，2010 年から 2016 年の観察期間中，年齢が高いグループほど polypharmacy の AAR が高いという一貫した傾向が観察され，最も高齢なグループである ≥80 years の 2016 年の AAR は 326.8 であった．次いで 65–79 years が 167.3，50–64 years が 73.1，35–49 years が 39.8，20–34 years が 26.9 であった（図 1）．

All age における excessive polypharmacy の AAR は，2010 年は 13.6 であったが，2016 年には 14.0 に増加した（図 2）．年齢グループごとについては，polypharmacy と同様に，excessive polypharmacy についても，2010 年から 2016 年の観察期間中，年齢が高いグループほど AAR が高いという一貫した傾向が観察され，最も高齢なグループである ≥80 years の 2016 年の AAR は 68.3 であった．次いで 65–79 years が 25.0，50–64 years が 8.8，35–49 years が 4.0，20–34 years が 1.7 であった（図 2）．

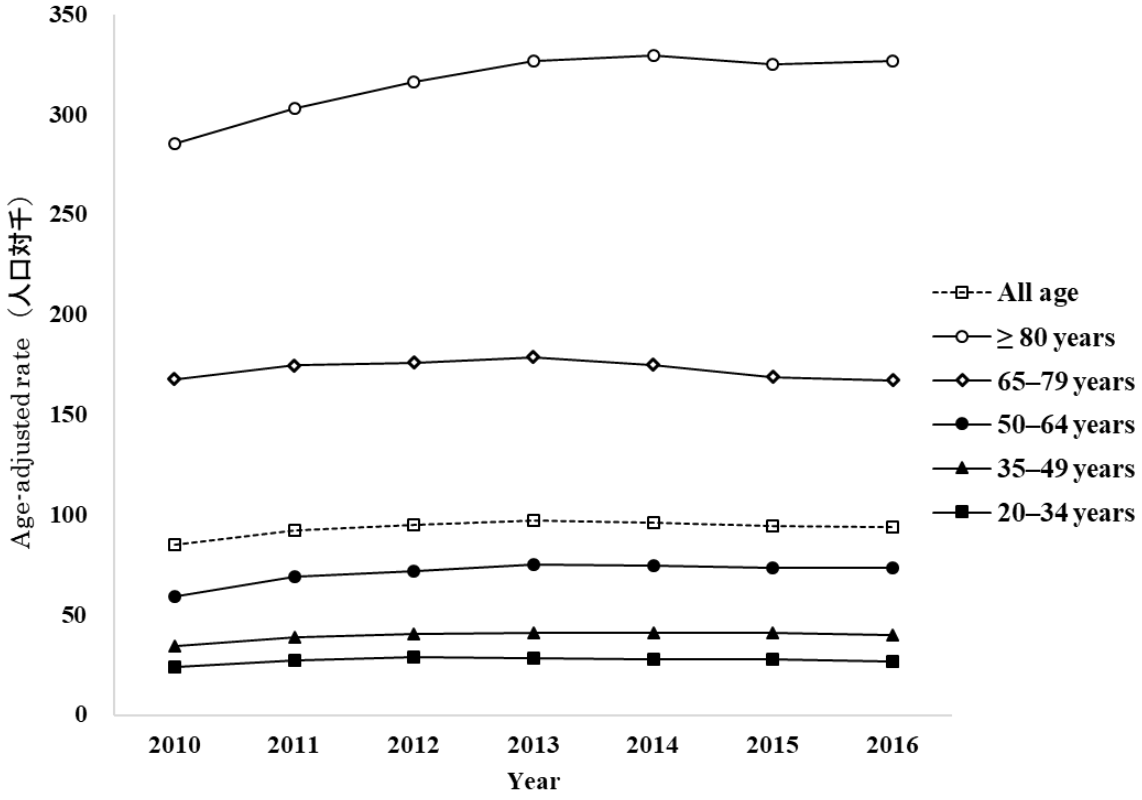


図 1 2010–2016 年における polypharmacy の age-adjusted rate の推移

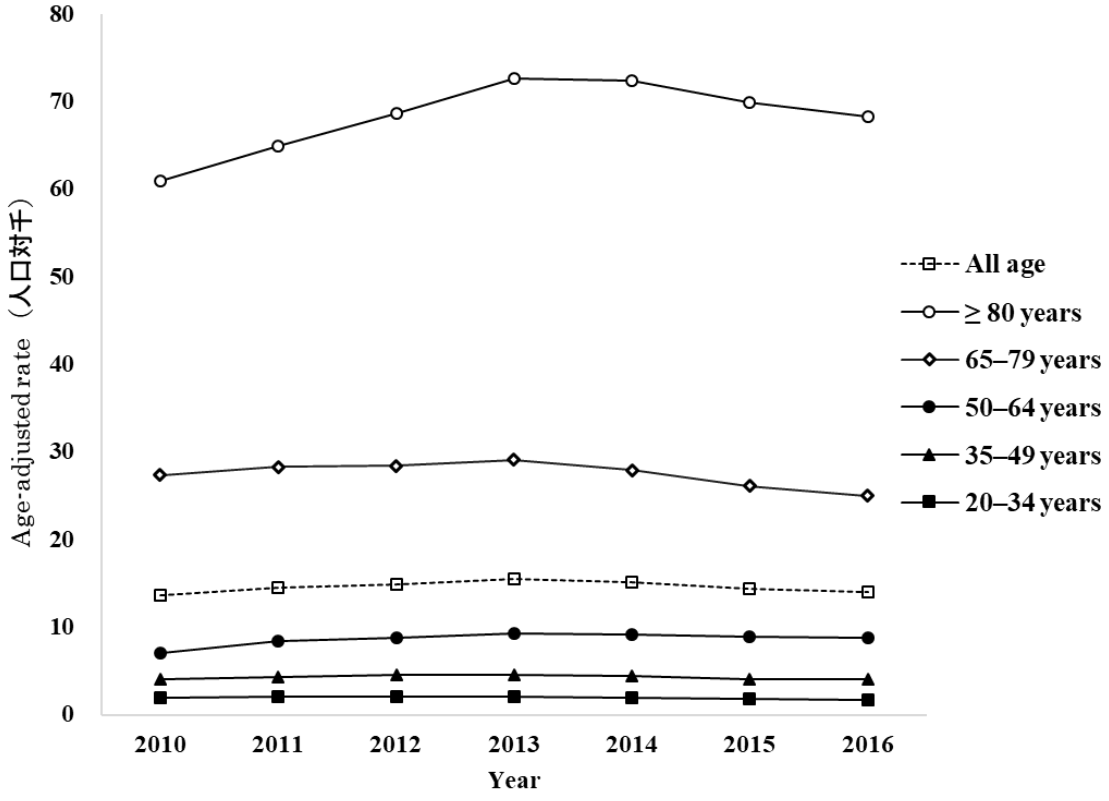


図 2 2010–2016 年における excessive polypharmacy の age adjusted rate の推移

次に，Joinpoint 回帰分析による，AAR の時系列推移の分析結果を示す．図 3 および表 3 は polypharmacy について，図 4 および表 4 は excessive polypharmacy についての内容である．

まず，polypharmacy についての結果を示す．All age の average APC (AAPC) は 1.6% (95% confidence interval [CI], 1.2 to 2.0) で，増加の傾向を認めた（AAPC は，観察期間全体における傾向の要約指標である）．この増加は統計的に有意であった．また，Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2012 年にかけて（表 3 中の trend 1 に該当）AAR は有意な増加を示したが (APC 6.3% [95% CI, 4.0 to 8.7])，2012 年には joinpoint が同定され，2012 年から 2016 年にかけては（表 3 中の trend 2 に該当）減少の傾向を認めた．この減少は統計的に有意であった (APC -0.7% [95% CI, -1.3 to -0.0])（図 3 表 3）．

次に，年齢グループ毎の polypharmacy に関する結果を示す．まず，20–34years のグループでは，AAPC は 1.6% (95% CI, 0.1 to 3.2) で，増加の傾向を示した．この増加は統計的に有意であった．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2012 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 9.2% [95% CI, 0.6 to 18.5])，2012 年には joinpoint が同定され，2012 年から 2016 年にかけては，統計的有意性は認めなかったが，減少の傾向が観察された (APC -1.9% [95% CI, -4.5 to 0.7])．35–49 years のグループでは，AAPC は 2.4% (95% CI, 1.4 to 3.4) で増加の傾向を認めた．この増加

は統計的に有意であった. Joinpoint 回帰分析では, 2010 年から 2012 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 9.1% [95% CI, 3.4 to 15.2]), 2012 年に joinpoint が同定され, 2012 年から 2016 年にかけては, 統計的有意性は認めなかったが, 減少の傾向が観察された (APC -0.7% [95% CI, -2.4 to 0.9]). 50–64 years のグループでは, AAPC は 3.5% (95% CI, 3.0 to 4.0) で増加の傾向を認めた. この増加は統計的に有意であった. Joinpoint 回帰分析では, 2010 年から 2012 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 11.0% [95% CI, 8.2 to 13.8]), 2012 年に joinpoint が同定され, 2012 年から 2016 年にかけては, 統計的有意性は認めなかったが, 減少の傾向が観察された (APC -0.1% [95% CI, -0.9 to 0.7]). 65–79 years のグループでは, AAPC は減少の傾向を認めたが, 有意ではなかった (APC -0.3% [95% CI, -1.5 to 0.9]). Joinpoint 回帰分析では, 2010 年から 2013 年にかけて, 統計的に有意ではないが, 増加の傾向を示した (APC 1.9% [95% CI, -1.9 to 5.8]). 2013 年には joinpoint が同定され, 2013 年から 2016 年にかけては, 統計的有意性は認めなかったが, 減少の傾向が観察された (APC -2.5% [95% CI, -5.9 to 1.1]). ≥80 years のグループでは, AAPC は 2.1% (95% CI, 1.4 to 2.8) で増加の傾向を認めた. この増加は統計的に有意であった. Joinpoint 回帰分析では, 2010 年から 2013 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 4.6% [95% CI, 2.2 to 7.0]), 2013 年に joinpoint が同定され, 2013 年から 2016 年にかけては, 統計的有意性は認めなかった

が, 減少の傾向が観察された (APC -0.3% [95% CI, -2.3 to 1.8])（図 3 表 3）.

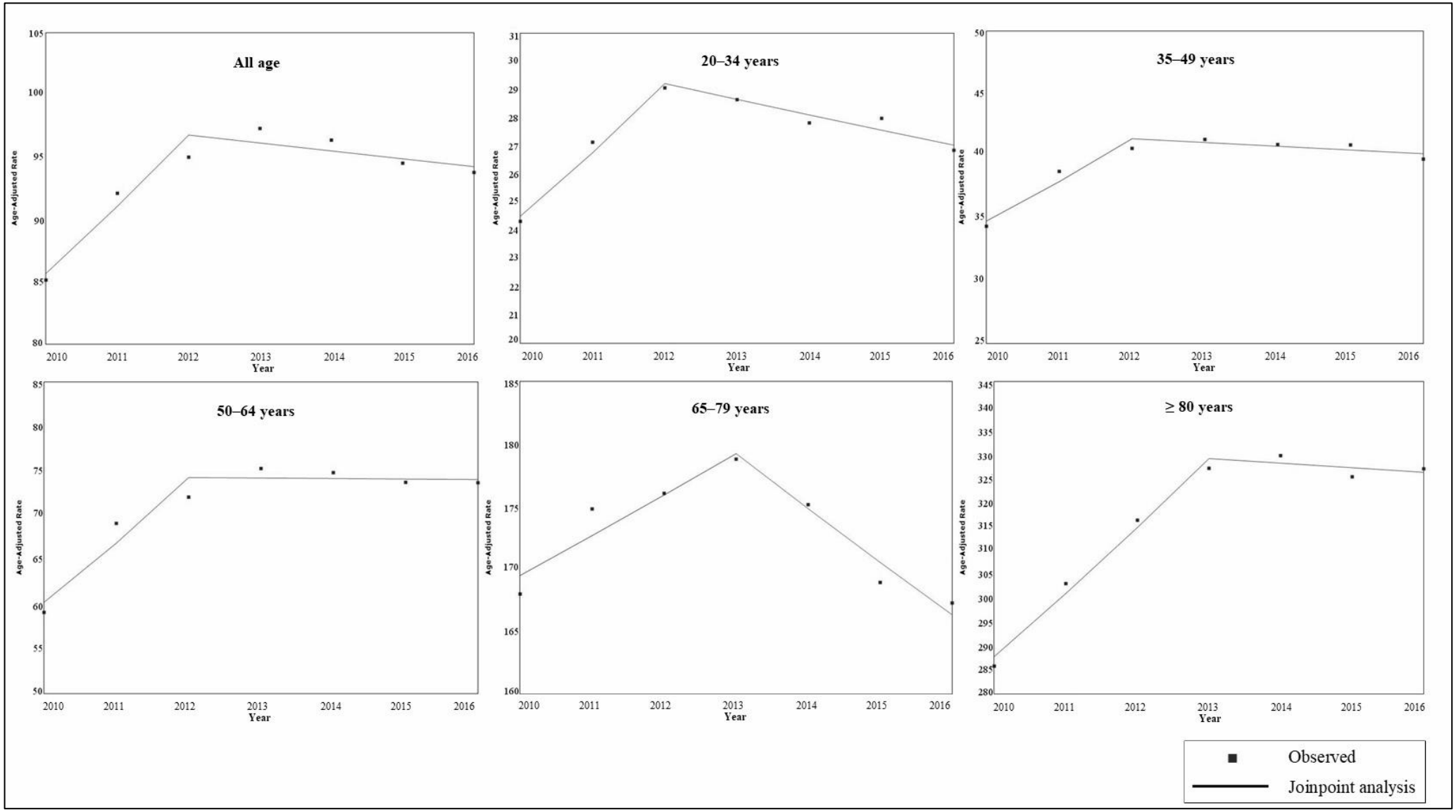


図 3 **Joinpoint** 回帰分析による **polypharmacy** の時系列推移の分析結果

表 3 **Joinpoint 回帰分析による polypharmacy の時系列推移の分析結果**

Age group	Average APC [95% CI]	Trend 1		Trend 2	
		Years	APC [95% CI]	Years	APC [95% CI]
Polypharmacy (≥ 5 medicines)					
All age	1.6 [a] [1.2 – 2.0]	2010 –2012	6.3 [a] [4.0 – 8.7]	2012 –2016	-0.7 [a] [-1.3 – -0.0]
20–34 years	1.6 [a] [0.1 – 3.2]	2010 –2012	9.2 [a] [0.6 – 18.5]	2012 –2016	-1.9 [-4.5 – 0.7]
35–49 years	2.4 [a] [1.4 – 3.4]	2010 –2012	9.1 [a] [3.4 – 15.2]	2012 –2016	-0.7 [-2.4 – 0.9]
50–64 years	3.5 [a] [3.0 – 4.0]	2010 –2012	11.0 [a] [8.2 – 13.8]	2012 –2016	-0.1 [-0.9 – 0.7]
65–79 years	-0.3 [-1.5 – 0.9]	2010 –2013	1.9 [-1.9 – 5.8]	2013 –2016	-2.5 [-5.9 – 1.1]
≥ 80 years	2.1 [a] [1.4 – 2.8]	2010 –2013	4.6 [a] [2.2 – 7.0]	2013 –2016	-0.3 [-2.3 – 1.8]

[a] Significantly different from zero ($p < 0.05$)

Abbreviations: APC, annual percentage change; CI, confidence interval

次に，excessive polypharmacy についての結果を示す．All age の Average APC (AAPC) は，増加の傾向を示したが，統計的に有意ではなかった (AAPC 0.3% [95% CI, -0.7 to 1.4])．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2013 年にかけて（表 4 中の trend 1 に該当）AAR は増加の傾向を示したが (APC 4.5% [95% CI, 1.1 to 8.0])，2013 年に joinpoint が同定され，2013 年から 2016 年にかけては（表 4 中の trend 2 に該当）減少の傾向を認めた．この減少は統計的に有意であった (APC -3.7% [95% CI, -6.7 to -0.6])（図 4 表 4）．

次に，年齢グループ毎の excessive polypharmacy に関する結果を示す．まず，20–34 years のグループでは，AAPC は-3.2% (95% CI, -3.5 to -3.0) で減少の傾向を示した．この減少は統計的に有意であった．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2012 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 3.0% [95% CI, 1.8 to 4.3])，2012 年に joinpoint が同定され，2012 年から 2016 年にかけては減少の傾向を認めた．この減少は統計的に有意であった (APC -6.2% [95% CI, -6.6 to -5.8])．35–49 years のグループでは，AAPC は-0.9% (95% CI, -1.5 to -0.3) で，減少の傾向を示した．この減少は統計的に有意であった．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2013 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 3.1% [95% CI, 1.2 to 4.9])，2013 年に joinpoint が同定され，2013 年から 2016 年にかけては，減少の傾向を認めた．この減少は統計的に有意であった (APC -4.7% [95% CI, -6.4 to -3.0])．50–64 years のグルー

プでは，AAPC は増加の傾向を認めたが，統計的に有意ではなかった (AAPC 2.8% [95% CI, -0.8 to 6.6])．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2013 年にかけて，統計的に有意ではないが，増加の傾向を示した (APC 8.9% [95% CI, -2.6 to 21.7])．2013 年には joinpoint が同定され，2013 年から 2016 年にかけては統計的有意性を認めなかったが，減少の傾向が観察された (APC -2.9% [95% CI, -13.0 to 8.5])．65–79 years のグループでは，AAPC は-1.6% (95% CI, -2.7 to -0.6) で減少の傾向を示した．この減少は統計的に有意であった．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2013 年にかけて，統計的に有意ではないが，増加の傾向を示した (APC 2.0% [95% CI, -1.4 to 5.5])，2013 年には joinpoint が同定され，2013 年から 2016 年にかけては，減少の傾向を認めた．この減少は統計的に有意であった (APC -5.1% [95% CI, -8.2 to -1.9])．≥80 years のグループでは，AAPC は 1.9% (95% CI, 1.6 to 2.3) で増加の傾向を示した．この増加は統計的に有意であった．Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2013 年にかけて AAR は増加の傾向を示したが (APC 6.2% [95% CI, 4.9 to 7.6])，2013 年に joinpoint が同定され，2013 年から 2016 年にかけては，減少の傾向を認めた．この減少は統計的に有意であった (APC -2.1% [95% CI, -3.2 to -1.1])（図 4 表 4）．

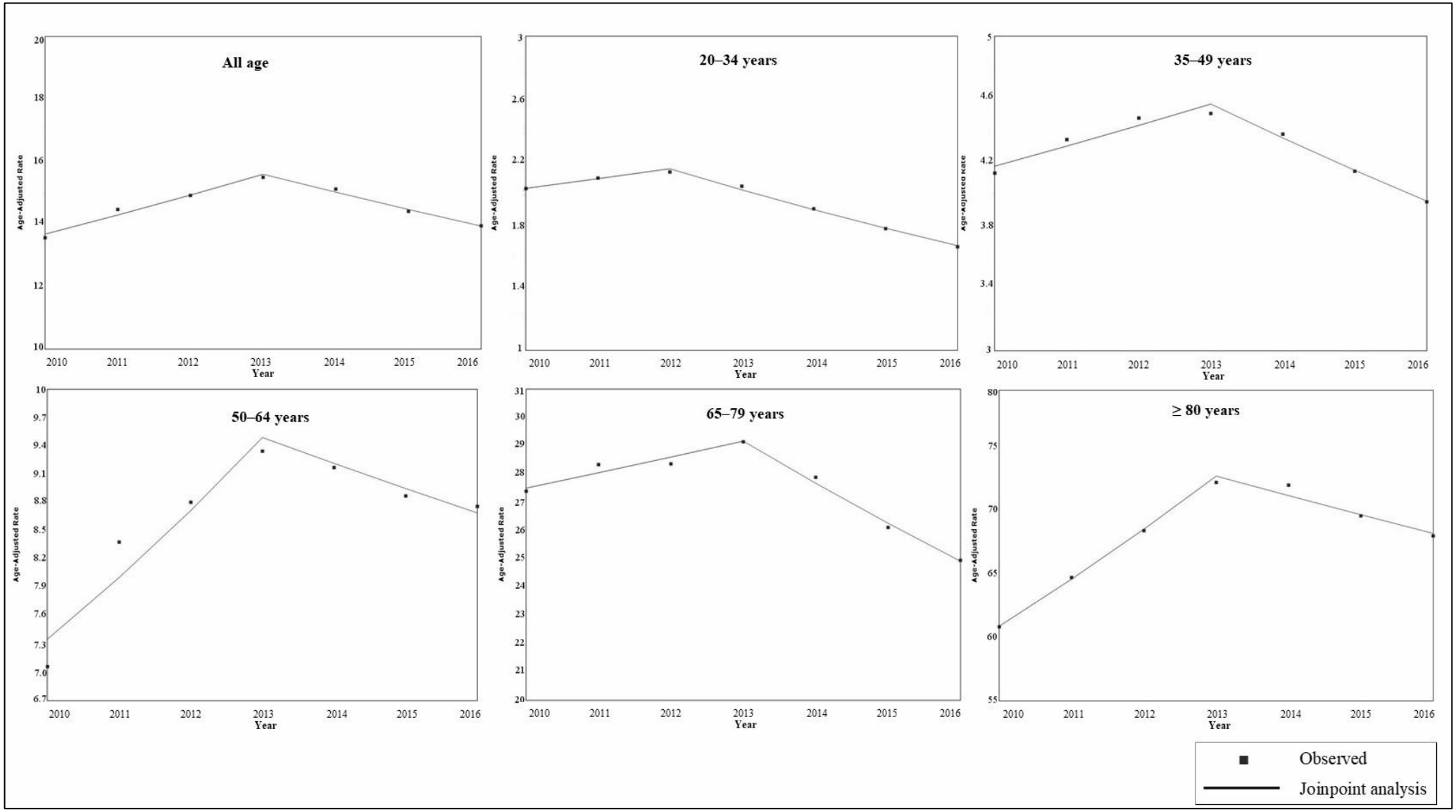


図 4 **Joinpoint** 回帰分析による **excessive polypharmacy** の時系列推移の分析結果

表 4 **Joinpoint 回帰分析による excessive polypharmacy の時系列推移の分析結果**

Age group	Average APC [95% CI]	Trend 1		Trend 2	
		Years	APC [95% CI]	Years	APC [95% CI]
Excessive polypharmacy (≥ 10 medicines)					
All age	0.3 [-0.7 – 1.4]	2010 –2013	4.5 [a] [1.1 – 8.0]	2013 –2016	-3.7 [a] [-6.7 – -0.6]
20–34 years	-3.2 [a] [-3.5 – -3.0]	2010 –2012	3.0 [a] [1.8 – 4.3]	2012 –2016	-6.2 [a] [-6.6 – -5.8]
35–49 years	-0.9 [a] [-1.5 – -0.3]	2010 –2013	3.1 [a] [1.2 – 4.9]	2013 –2016	-4.7 [a] [-6.4 – -3.0]
50–64 years	2.8 [-0.8 – 6.6]	2010 –2013	8.9 [-2.6 – 21.7]	2013 –2016	-2.9 [-13.0 – 8.5]
65–79 years	-1.6 [a] [-2.7 – -0.6]	2010 –2013	2.0 [-1.4 – 5.5]	2013 –2016	-5.1 [a] [-8.2 – -1.9]
≥ 80 years	1.9 [a] [1.6 – 2.3]	2010 –2013	6.2 [a] [4.9 – 7.6]	2013 –2016	-2.1 [a] [-3.2 – -1.1]

[a] Significantly different from zero ($p < 0.05$)

Abbreviations: APC, annual percentage change; CI, confidence interval

考察

本研究は，日本における polypharmacy と excessive polypharmacy の全国的動向を記述し分析した最初の研究である.

分析の結果，どの年齢グループでも，観察期間中における polypharmacy と excessive polypharmacy の動向が変化したことを見出した．また，年齢が高いグループほど polypharmacy，excessive polypharmacy の人口 1,000 人当たりの発生率である CR は高く，毎年発生する polypharmacy の約 7 割, excessive polypharmacy の約 8 割が 65 歳以上の高齢者において生じた．観察期間における polypharmacy，excessive polypharmacy の増加率は ≥80 years のグループが最も大きかった.

本研究は，観察期間中の，polypharmacy，excessive polypharmacy の AAR を算出した．表 3 に示す polypharmacy の AAR に関する時系列推移の分析結果について，trend 2 における APC は，年齢グループ毎では有意な変化を示していないにもかかわらず，all age では有意な変化が観察されるという見かけ上矛盾する様な結果となった．この結果に関して，以下の様に考察した．AAR は経年的な高齢化の影響を除いた率を示すものであり，基準人口（2010 年）を設定し，各観察年の 5 歳ごとの年齢階級別ポリファーマシー発生率をあてはめ，人口の年齢構成を基準人口と同じとした

場合の発生率を求めるものである．本研究のポリファーマシーの AAR 算出においては，例えば，20-34 years の場合，年齢幅は 15 歳となり，5 歳ごとの年齢階級で調整を行うと 3 つの年齢階級による調整を行うこととなるが，全年齢を対象とした場合，5 歳ごとの年齢階級で調整を行うと 14 の年齢階級による，より細かい調整を行うこととなり，高齢化の影響を除いた影響が強く出ると考えられる．このような，年齢調整法の特性から，層別化された各年齢グループでは，trend 2 において有意な変化が観察されないにもかかわらず，全年齢を対象とした解析では有意な変化が観察されるという見かけ上矛盾する様な結果となったものと考える．また，図 3 の all age では，視覚的に捉えられるピークと joinpoint にずれが見られる．Joinpoint 回帰分析では、動向の変化を直線の連結で表現し，この連結点が joinpoint となる．本研究では joinpoint が観測点でのみ発生する Joinpoint Regression Program の基本設定が適用された．このため，隣接する 2 観測点の間に joinpoint が位置することは無い．図 3 の all age は，2012 年が joinpoint である．仮に 2012 年ではなく視覚的ピークである 2013 年を joinpoint とした場合，直線と観測値との誤差が大きくなり，あてはめが悪くなる．2012 年を joinpoint とし，その前後を回帰直線で連結したものが，最もあてはめが良いということがこのモデルが選択された理由であろう．いずれにしても，どの年齢層でも，polypharmacy，excessive polypharmacy の観察期間中の AAR が，増加から減少の傾向に変化したことを見出した．AAR がこの様な動向を示したことについて，背後に存在する要因を厳

密に立証するためには，関連を明らかにするための分析的研究が必要であるが，ここではいくつかの推論を試みた．まず近年，エビデンスに基づいた医療を普及させることを目的として，単一疾患の治療に焦点を合わせたガイドライン作成が促進されているが[71]，このことは多疾患を併存した患者のポリファーマシーを促進させる可能性がある．諸外国で実施された先行研究においても，この点をポリファーマシー増加の原因として推察している[36,43]．本研究で確認された観察期間中における AAR の増加についても，このことが原因の一つである可能性があると考える．加えて，薬好きとされる日本人の国民性もポリファーマシーの増加に影響を与えた可能性がある[72]．また，観察期中に確認された AAR 減少については，次のような推論を行った．まずひとつ目の推論は，政策の影響である．厚生労働省は医薬品の適正使用の推進や増え続ける医療費を抑制することを目的とした政策を行っている．例えば，日本の精神医学の分野では，処方薬剤の数が他の国に比較し多いことが報告されていることから[73]，厚生労働省は，2012 年の診療報酬改定において，抗不安薬や催眠薬が 3 種類以上同時に処方されると，報酬を減算する措置を盛り込んだ[74]．2014 年には，抗うつ薬，抗精神病薬も対象に追加され，減算規定が強化された[75]．また，2016 年には，ポリファーマシーの抑制を目的として，6 種類以上の処方薬に対し 2 種類以上の減薬を行った場合，報酬が算定できるようになった[76]．これらの措置が，polypharmacy や excessive polypharmacy の動向に影響を与え，観察期間中の AAR が減少の傾向を示したこと

の一因となった可能性があると考える.

もう一つは，医療従事者の認識の変化である．まず，先に述べた政策は医療従事者のポリファーマシーに対する関心を高め，処方行動や薬物療法に依存する患者への指導のあり方について，認識を変化させた可能性がある．さらに, Beers criteria [77] や STOPP/START criteria [28] などの登場も，ポリファーマシーについての医療従事者の認識を高め，処方行動に変化を与えた可能性がある．これらのクライテリアは，ポリファーマシーと関連があるとされる PIMs をスクリーニングするツールであり，高齢者施設の居住者に対する無作為化比較試験では，STOPP/START criteria[78] の使用により，薬剤数，PIMs 使用の割合，コスト，および転倒数が減少することが示されている [79]．また，日本国内で実施された，入院中の高齢患者を対象とした介入研究においても，STOPP/START criteria を用いたスクリーニングおよび介入がポリファーマシー是正に有用であったことを示唆する結果が得られた事を報告している [80]．2015 年には，日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」が改訂され，「高齢者の処方適正化スクリーニングツール Screening Tool for Older Person’s appropriate Prescriptions for Japanese: STOPP-J」[81,82] が公表された．STOPP-J には PIMs のスクリーニングを目的とした「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」が含まれる．新しいエビデンスの創出や医療制度の変化など，医療環境が著しく変化する中，日本における薬物治療の現状を反映したツールの使用は，PIMs を減少させることによってポリファーマシーを効

率よく制御し得る.

本章では，日本全体の調剤報酬明細書に基づくデータを使用した. そのため，一般化可能性の高い結果が得られた事が推察できる. さらに，年齢調整法を適用した事により，観察期間における age distribution の変化の影響を排除した検討を可能にした. その上で Joinpoint 回帰モデルを適合した時系列推移の分析を行った結果， 観察期間における polypharmacy, excessive polypharmacy の AAR の動向が，増加から減少の傾向に変化したことを見出した. これは，1 本の直線に回帰する方法では捉えることは不可能であり，長期間の polypharmacy, excessive polypharmacy の AAR について，実際に日本全体に生じた変化を明晰に表現したと考える.

医療政策立案者が，過度なポリファーマシーの制御のための計画や優先順位の決定，診療報酬の割り当てを行う際に，将来のポリファーマシーの負荷に関する情報も必要とするであろう. 本研究では，経時的に収集されたデータの傾向を客観的に評価するため，Joinpoint 回帰モデルを適合した. Joinpoint 回帰モデルは死亡率や罹患率の増減およびその変化の判定を目的にした手法であるが，最近の動向は，引き続く将来における動向の予測因子と考えられる. そのため，直近の線分を外挿することで将来の予測値を得る目的においても用いられている [83]. 米国では，がん死亡・罹患に関する短期予測を，Joinpoint 回帰分析から得られた最後のセグメントを外挿する手法により実施している [84]. 本研究の結果に基づき予測を行った場合，例えば 2012 年から

2016 年の all age における polypharmacy の APC は，-0.7%であり，2016 年における 1,000 人あたりの AAR は，93.8 である．これらを用いて，2017 年における AAR は 93.1，2018 年においては，92.5 と推定できる．今後，polypharmacy, excessive polypharmacy の将来見通しは，医療政策の変化等によって影響を受けることが想定される．従って，今後も全国規模のデータを用いた継続的なモニタリングと評価を行っていくことが必要である．

前述したように，ポリファーマシーの AAR は，高齢化の影響を除外した動向を捉え，検討するために算出した．しかし，実際には人口の高齢化は著しく進展しており，観察期間中における，65 歳以上の高齢者は約 2 割も増加した．本研究において，polypharmacy, excessive polypharmacy の多くが 65 歳以上の高齢者で生じている状況を認めた．今後，このポリファーマシーを生じやすい年齢層である 65 歳以上の高齢者人口はさらに増加すると見込まれている[85]．特に polypharmacy, excessive polypharmacy を最も生じやすい年齢層である ≥80 years の人口は，2016 年の約 1,000 万人から 2030 年には約 1,600 万人へ増加すると推計されている[86]．今後，日本全体の polypharmacy, excessive polypharmacy の「発生件数」は，ますます増加する恐れがある．ポリファーマシーの社会的負担を軽減するために，継続的な監視やポリファーマシーに対する更なる施策の強化，医療従事者の介入を加速させることが必要であると考える．

本研究の限界

本研究は，社会医療診療行為別統計において公開されたデータを使用したことに関連するいくつかの限界がある．第 1 に，本研究で用いたデータは，毎年 6 月に審査が実施された調剤報酬明細書を集計したものであり，それ以外の月に発行された明細書は集計の対象とされていない．このため，観察期間を偏りなく反映した結果となっているか，すなわち代表性という点に関し限界がある可能性がある．第 2 に，データは調剤報酬明細書に基づくものである．明細書は医療機関ごとに発行されるため，複数の医療機関から処方された場合，ポリファーマシーの発生を少なく見積もった可能性がある．第 3 に，ポリファーマシーの発生を正しく見積もるには，処方された薬剤が同時に服用されたものか，また実際に服用されたものかどうかを正確に把握する必要がある．しかし，本研究では，1 件の調剤報酬明細書に記載された内服薬は同時に服用されたとの仮定に基づき解析を行った．このため，ポリファーマシーの発生を過大に見積もった可能性がある．

第 2 章:潜在的に不適切な処方の動向に関する記述的研究

緒言

高齢者は加齢に伴う生理機能の低下により，非高齢者に比べ薬物への反応が鋭敏であり，薬物有害事象 (adverse drug event: ADE) を生じやすい [26]. 急性期病院で実施された観察研究では，高齢入院患者の 6–15%に ADE を認め，60 歳未満に比べ 70 歳以上では 1.5–2 倍の出現率を示した [87–89]. 特に高齢者に投与された際に ADE のリスクが予想される臨床上の利益を上回り，より忍容性の高い代替薬に置き換えられる可能性がある薬物は，投与を避けることが望ましい. この様な薬剤は，潜在的に不適切な処方 (potentially inappropriate medications: PIMs) と呼ばれる [27].

近年，アメリカ，カナダ，フランス，アイルランド，ノルウェーなどの国々で，利用可能な薬物の中から PIMs を特定するためのクライテリアの作成がなされている [28,77,90–92] . 最も有名なクライテリアの一つである Beers criteria は，米国の老年医学専門医である Mark H. Beers が 1991 年に発表したクライテリアであり，初版は介護施設の患者を対象としたが [93]，1997 年の改訂で 65 歳以上の高齢者に対象が拡大された [94]. Beers の死後も，米国老年医学会により Beers criteria の更新が実施されている. 医療制度の異なる国で考案されたこれらのクライテリアを日本でそのまま使用しようとすると不都合

な問題を生じうる．たとえば，ドロネダロンは PIMs として Beers criteria に掲載されているが，日本では薬価収載されておらず処方薬として利用できない． 日本の医療事情を反映させたクライテリアの必要性から，2005 年日本老年医学会は「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」を発表した．本ガイドラインには，PIMs をスクリーニングするための，「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」が含まれている[95]．また，2008 年には，国立保健医療科学院から「日本版ビアーズ基準」が公開された[96]．これらは共に Beers criteria を出発点としたクライテリアである[97]．さらに，日本老年医学会は，2015 年に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」を改訂し，「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」[81]を発表した．当ガイドラインには，高齢者薬物療法の安全性に関するエビデンスをまとめ，パブリックコメントを経て決定された「高齢者の処方適正化スクリーニングツール Screening Tool for Older Person's appropriate Prescriptions for Japanese: STOPP-J」[81,82]が掲載された．STOPP-J は，高齢者に対する過少医療の回避を目的に作成された「開始を考慮するべき薬物のリスト」および PIMs のスクリーニングを目的とした「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」から構成される[81,98]．

欧米では，Beers criteria，STOPP/START criteria に基づき PIMs を同定し，集団における PIMs への暴露状況や予測因子を決定する観察研究が実施されている．これらの研究は高齢者に対する PIMs の暴露を 18.0–62.5%の範囲で報告している[99–105]．

また，ポリファーマシーが PIMs の重要な予測因子であることも示している[36,37,106]．日本人高齢者に対する PIMs への暴露状況については，「日本版ビアーズ基準」に基づき PIMs を同定した研究がある．同研究は 1 年間に少なくとも 1 つの PIMs に暴露された高齢患者の割合を 43.6%と報告しており，日本における PIMs 使用が高い水準にある事を明らかにしている[107]．しかし，同研究は健康保険組合に提出された診療報酬明細書を対象としており，高齢者医療制度に係る明細書は対象としていない．そのため，対象患者数が 6,000 人強と少ない．加えて，2006 年から 2007 年の診療報酬明細書を使用した研究であり，すでに 10 年以上経過している．比較的新しいデータソースに基づくものとしては，2014 年の処方データを使用した観察研究が存在する．同研究は PIMs への暴露を 22.9%と報告している[108]．しかし，PIMs の同定に「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」を使用しており，2014 年には，すでに販売停止が決定した薬剤がクライテリアに含まれるなど，実情に沿わなくなっていた可能性がある．わが国における高齢化の進展や「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の発出および診療報酬の改定など，医療環境は大きく変化したことから，PIMs に関する情報は更新される必要がある．また，医療政策立案者，医療従事者には PIMs の処方実態を踏まえた適切な対応が求められるが，PIMs の動向は明らかとなっていない．

そこで本研究は，「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に基づき PIMs を同定し，高齢者における PIMs への暴露を

詳細に記述することにより，その動向を明らかにすることを第 1 の目的とした．さらに，現在まで明らかとなっていない「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に基づく PIMs とポリファーマシーの関係を明らかにすることを第 2 の目的とした．

方法

1. 研究デザイン

65 歳以上の高齢者における PIMs の動向を明らかにすることを目的とした記述的研究を実施した.

2. データソース

日本の保険薬局チェーン (Pharmacy. Hiroshima. Japan) の処方データを用いた. 観察期間は, 2010 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日までとし, 対象薬局は 2010 年 4 月 1 日以前より開局している 60 の薬局とした. 対象薬局の所在地ごとの件数は, 東京都 5 薬局, 大阪府 4 薬局, 京都府 5 薬局, 和歌山県 1 薬局, 岡山県 8 薬局, 広島県 28 薬局, 島根県 7 薬局, 香川県 2 薬局であった. 処方データには, 個々の患者の識別番号, 年齢, 性別, 調剤日, 処方薬の名称および個別医薬品コード, 投与量, 用法, 投与日数が含まれた.

3. 観察対象

2010 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日までの間に, 対象薬局で内服薬が調剤された患者のうち, 65 歳以上の患者を対象とした.

4. PIMs の定義と同定

PIMs に暴露された患者は，1 観察年度に少なくとも一つの PIMs が処方された患者と定義した．PIMs は日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」[81] の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に記載されている薬剤とした．「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」は，系統的レビューの結果，高齢者では重篤な ADE が出やすく，安全性に比べて有効性に劣る，もしくはより安全な代替薬があると判断された薬物が記された明示的クライテリアである．

「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」で示されている特に慎重な投与を要する薬物は，高齢者でも特に ADE のハイリスク群である 75 歳以上の高齢者および 75 歳未満でもフレイルあるいは要介護状態の患者を主な対象としている．さらにガイドラインでは，75 歳未満のいわゆる准高齢者（65 歳以上 75 歳未満の高齢者）であっても，ADE の危険が高まることは明らかであり，十分に注意する必要があるとも述べられている [81]．このことが，先に述べた本研究における対象年齢の設定根拠である．

本研究では，「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に記載がある 29 の分類（クラスまたは一般名）のうち，表 5 に示す 23 の分類（クラスまたは一般名）を処方データに適用した．処方データには診断に関する臨床情報は含まれておらず，これらの 23 の分類（クラスまたは一般名）は，そのような情報に依存することなく薬局の処方データに適用できるものである．認知症や COPD など，PIMs の特定に疾患情報を必要とする

ものについては，以下のように定義した．まず，認知症患者に対する抗精神病薬投与を同定するためには，認知症患者の抽出が必要となる．本研究では，ドネペジル塩酸塩，メマンチン塩酸塩，ガランタミン臭化水素酸塩，リバスチグミンの処方を受けている患者を，認知症を有する患者と定義し，該当患者の抽出を行った．同様に，気管支喘息，COPD 患者に対する非選択的 β 遮断薬については，吸入ステロイド薬，長時間作用性 β_2 刺激薬，長時間作用性抗コリン薬のいずれか，あるいは併用者を喘息，COPD 患者と定義し PIMs の同定を行った．

複数の抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の併用療法については，長期間（12 か月以上）の使用は原則として行わないことが推奨として記載されていることから，併用期間が 12 か月以上のものを PIMs とした．

ジギタリス製剤については，ジゴキシン（> 0.125mg / day）が PIMs に指定されている．観察期間中に処方可能なジギタリス製剤として，メチルジゴキシン，ジギトキシンがあり，薬物動態を考慮しメチルジゴキシン（> 0.83mg / day），ジギトキシン（> 0.05mg / day）を PIMs として抽出をおこなった [109–111]．

PIMs の同定には，個別医薬品コードを使用し，30 日以上の長期投与を適用対象とした [81]．付表 2 に特に「慎重な投与を要する薬物」に該当する薬剤の一般名と個別医薬品コードの一覧を示す．

表 5 処方データに適用された「特に慎重な投与を要する薬物」の分類（クラスまたは一般名）

分類	分類（クラスまたは一般名）
抗精神病薬	認知症患者に対する抗精神病薬全般
睡眠薬	ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬
抗うつ薬	三環系抗うつ薬
スルピリド	スルピリド
抗パーキンソン病薬	パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）
抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）	複数の抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の併用療法 (12か月以上の長期併用療法)
ジギタリス	ジゴキシン（＞0.125mg/日）
利尿薬	ループ利尿薬 アルドステロン拮抗薬
β遮断薬	気管支喘息，COPD患者に対する非選択的β遮断薬
α遮断薬	受容体サブタイプ非選択的α_1受容体遮断薬
第1世代H_1受容体拮抗薬	H_1受容体拮抗薬（第1世代）
H_2受容体拮抗薬	H_2受容体拮抗薬
制吐薬	制吐薬
糖尿病薬	スルホニル尿素（SU）薬 ビグアナイド薬 チアゾリジン薬 α-グルコシダーゼ阻害薬 SGLT2阻害薬
過活動膀胱治療薬	オキシブチニン（経口） ムスカリン受容体拮抗薬
非ステロイド性抗炎症薬	NSAIDs

COPD= chronic obstructive pulmonary disease, SU= sulfonylurea
SGLT= sodium glucose co-transporter, NSAIDs= non-steroidal anti-inflammatory drugs

5. ポリファーマシーの定義

少なくとも 30 日間連続して処方された内服薬を対象とし，5 剤以上処方された状態が 3 か月以上継続しているものを polypharmacy，10 剤以上処方された状態が 3 か月以上継続しているものを excessive polypharmacy と本研究では定義した.

6. 統計解析

1) PIMs の動向についての解析

観察期間中の PIMs の動向は，少なくとも一つの PIMs に暴露された患者の人数を内服薬が処方された患者数で除し，各観察年度における割合を算出した．また，PIMs への暴露を目的変数に，観察年度を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行い，2010 年を基準とした各年度のオッズ比を求めることにより示した．モデルには共変量として，年齢，性別，ポリファーマシーレベル（1–4 種類の内服薬（基準），5–9 種類の内服薬，10 種類以上の内服薬）を含んだ.

また，分類（クラスまたは一般名）ごとの PIMs への暴露については，それぞれの PIMs に暴露された患者の割合を観察年ごとに示した．加えて時系列分析法である Joinpoint 回帰分析を実施し，傾向が大きく変化する点 (joinpoint) および annual percent change (APC) を求めた．さらに，観察期間全体の要約指標である average annual percent change (AAPC) も併記した．加えて，分類（クラスまたは一般名）ごとの

PIMs について，暴露されやすさが性別，年齢グループにより異なるかどうかを，2017 年のデータを使用し分析した．分析は該当 PIMs への暴露を目的変数に，性別（男性を基準）および年齢グループ (65–74 years（基準），75–84 years, ≥85 years)，ポリファーマシーレベル（1–4 種類の内服薬（基準），5–9 種類の内服薬，10 種類以上の内服薬）を共変量とした多変量ロジスティック回帰分析を用いて実施した．

2) 高齢者における PIMs とポリファーマシーとの関連

PIMs とポリファーマシー，性別，年齢との関連を 2017 年のデータを用いて分析した．分析は，PIMs への暴露（目的変数）の予測因子を決定するために，単変量および多変量ロジスティック回帰分析を実施した．回帰モデルの共変量には性別（男性を基準），年齢 (65–74 years（基準），75–84 years, ≥85 years) およびポリファーマシーレベル（1–4 種類の内服薬（基準），5–9 種類の内服薬，10 種類以上の内服薬）を投入した．

PIMs への暴露を polypharmacy (≥5) あるいは，excessive polypharmacy (≥10) をカットオフとして予測することの価値を評価するために，感度，特異度，陽性的中率，陽性尤度比を算出した．

本章では，分類（クラスまたは一般名）ごとの PIMs への暴露に関する時系列分析に

ついては，Joinpoint 回帰分析を使用した．Joinpoint 回帰分析は，Joinpoint Regression Program 4.7.0.0 (National Cancer Institute , Maryland, USA) を使用して行った[70]，その他の統計解析は JMP® 8.0.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた．

すべての分析において，p 値が 0.05 未満を有意水準に設定した．

7. 倫理的配慮

本研究は，厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき，日本薬局学会倫理審査委員会の承認を得て実施した（受付番号　19007-5）．

結果

表 6 に本研究の対象となった患者の性別ごとの人数と割合，平均年齢，年齢階級ごとの人数と割合を観察年ごとに示す．2010 年から 2017 年における対象患者数は，66,278 人，68,524 人，72,063 人，75,885 人，78,715 人，80,600 人，80,968 人，83,039 人であった．

表 6 対象患者の人口統計学的特徴

	Year							
	2010	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**
	n=66,278	n=68,524	n=72,063	n=75,885	n=78,715	n=80,600	n=80,968	n=83,039
Gender, n (%)								
Male	28,958 (43.7)	30,039 (43.8)	31,499 (43.7)	33,429 (44.1)	34,676 (44.1)	35,638 (44.2)	35,915 (44.4)	36,931 (44.5)
Female	37,320 (56.3)	38,485 (56.2)	40,564 (56.3)	42,456 (55.9)	44,039 (55.9)	44,962 (55.8)	45,053 (55.6)	46,108 (55.5)
Age, mean±SD	75.8±7.3	76.0±7.3	75.9±7.5	75.9±7.6	75.9±7.7	76.0±7.7	76.1±7.7	76.3±7.7
Age, n (%)								
65–74 years	31,364 (47.3)	31,986 (46.7)	33,623 (46.7)	35,916 (47.3)	37,776 (48.0)	38,451 (47.7)	37,980 (46.9)	38,223 (46.0)
75–84 years	26,280 (39.7)	27,056 (39.5)	28,046 (38.9)	28,727 (37.9)	28,935 (36.8)	29,476 (36.6)	29,909 (36.9)	30,970 (37.3)
≥85 years	8,634 (13.0)	9,482 (13.8)	10,394 (14.4)	11,242 (14.8)	12,004 (15.2)	12,673 (15.7)	13,079 (16.2)	13,846 (16.7)

SD: standard deviation

1. PIMs の動向

PIMs への暴露は，2010 年は 25,035 人 (37.8%)，2011 年は 25,781 人 (37.6%)，2012 年は 26,583 人 (36.9%)，2013 年は 27,504 人 (36.2%)，2014 年は 27,718 人 (35.2%)，2015 年は 27,436 人 (34.0%)，2016 年は 27,171 人 (33.6%)，2017 年は 27,614 人 (33.3%) であった（表 7）.

単変量ロジスティック回帰分析の結果，2010 年を基準とした 2011 年のオッズ比は 0.99 (95% confidence interval [CI], 0.97 to 1.02)，2012 年は 0.96 (95% CI, 0.94 to 0.98)，2013 年は 0.94 (95% CI, 0.92 to 0.96)，2014 年は 0.90 (95% CI, 0.88 to 0.92)，2015 年は 0.85 (95% CI, 0.83 to 0.87)，2016 年は 0.83 (95% CI, 0.81 to 0.85)，2017 年は 0.82 (95% CI, 0.80 to 0.84) と観察開始以降一貫した減少が観察された（表 7）. また，性別，年齢，ポリファーマシーレベルを共変量とした多変量ロジスティック回帰分析では，2010 年を基準とした 2011 年の調整オッズ比は 0.96 (95% CI, 0.94 to 0.99)，2012 年は 0.91 (95% CI, 0.89 to 0.94)，2013 年は 0.87 (95% CI, 0.85 to 0.90)，2014 年は 0.82 (95% CI, 0.80 to 0.85)，2015 年は 0.78 (95% CI, 0.76 to 0.80)，2016 年は 0.75 (95% CI, 0.73 to 0.77)，2017 年は 0.73 (95% CI, 0.71 to 0.75) で，減少の傾向はより強くあらわれた（表 7）.

表 7 **PIMs への暴露が確認された患者の年次推移**

			Any PIMs (unadjusted)			**Any PIMs (adjusted)**		
Variable	No. with PIMs use	%	OR	95% CI	*p*-value	OR*	95% CI	*p*-value
Year								
2010	25,035	37.8	Reference			Reference		
2011	25,781	37.6	0.99	0.97 – 1.02	0.571	0.96	0.94 – 0.99	<0.01
2012	26,583	36.9	0.96	0.94 – 0.98	<0.01	0.91	0.89 – 0.94	<0.01
2013	27,504	36.2	0.94	0.92 – 0.96	<0.01	0.87	0.85 – 0.90	<0.01
2014	27,718	35.2	0.90	0.88 – 0.92	<0.01	0.82	0.80 – 0.85	<0.01
2015	27,436	34.0	0.85	0.83 – 0.87	<0.01	0.78	0.76 – 0.80	<0.01
2016	27,171	33.6	0.83	0.81 – 0.85	<0.01	0.75	0.73 – 0.77	<0.01
2017	27,614	33.3	0.82	0.80 – 0.84	<0.01	0.73	0.71 – 0.75	<0.01

*Adjusted for level of polypharmacy (1–4 medicines (reference), 5–9 medicines, ≥10 medicines), age and gender
Abbreviations: PIMs, potentially inappropriate medications; CI, confidence interval; OR, odds ratio

2. 分類（クラスまたは一般名）ごとの PIMs の動向

分類（クラスまたは一般名）ごとの PIMs の動向についての分析の結果，多くが暴露される患者割合の減少を示した．2010 年に最も多くの患者が暴露された PIMs は，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬であり 11.74%であった．次いで H_2 受容体拮抗薬が 9.27%，NSAIDs が 8.09%の順であった．2013 年に H_2 受容体拮抗薬と NSAIDs の順位は入れ替わったが，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬が最も暴露される患者の多い PIMs であるという状態は観察期間を通して変わらなかった（表 8）．

認知症患者に対する抗精神病薬

認知症患者に対する定型抗精神病薬は，暴露される高齢者の割合が 2010 年は 0.20%で 2017 年は 0.16%であった．この変化は有意な減少であった (AAPC -3.2% [95% CI, -5.9 to -0.5])（AAPC は average annual percent change の略であり，観察期間全体における傾向の要約指標である）．一方，非定型抗精神病薬は 2010 年が 0.20%，2017 年は 0.31%であり，この変化は有意な増加であった (AAPC 5.4% [95% CI, 2.8 to 8.2])．認知症患者に対する抗精神病薬全体では，観察期間中 0.35%から 0.43%へ有意に増加した (AAPC 2.4% [95% CI, 0.4 to 4.3]).

認知症患者に対する定型抗精神病薬は，性別との関連を認めなかった．一方，非定型抗精神病薬は，女性が有意に暴露されやすかった．ポリファーマシーレベルで調

整後のオッズ比は 1.30 (95% CI, 1.01 to 1.69) であった．また，定型抗精神病薬，非定型抗精神病薬共に，年齢が高いグループほど有意に暴露されやすかった．定型抗精神病薬の 65–74 years を基準としたポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は，74–84 years が 3.68 (95% CI, 1.99 to 6.79), ≥85 years は 9.05 (95% CI, 4.95 to 16.55) であった．非定型抗精神病薬は，74–84 years のオッズ比が 2.41 (95% CI, 1.66 to 3.51), ≥85 years が 5.20 (95% CI, 3.59 to 7.54) であった．認知症患者に対する定型抗精神病薬，非定型抗精神病薬のどちらか，あるいは両者併用による暴露については， ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比が 1.25 (95% CI, 1.00 to 1.55) で，女性が有意に暴露されやすかった．また，高齢グループほど暴露されやすく，74–84 years のポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比が 3.03 (95% CI, 2.16 to 4.25), ≥85 years が 6.62 (95% CI, 4.73 to 9.27)であった（表 8，表 9，表 10）．

睡眠薬

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の高齢者への暴露は，2010 年から 2012 年にかけては有意な変化は無かったが (APC -0.04% [95% CI, -4.5 to 4.6])，2012 年に joinpoint が同定され，2012 年から 2017 年にかけては有意な減少が観察された (APC -3.5% [95% CI, -4.5 to -2.6])．その結果，暴露される高齢者の割合が 11.74% から 9.89%へ減少した (AAPC -2.5% [95% CI, -3.4 to -1.6])．ここに示した通り，有意

な減少を示したが，それでもなおベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬は，観察期間中一貫して，暴露される高齢者の割合が最も大きい PIMs であった．また年齢を 65–74 years, 75–84 years, ≥85 years に層別化した場合においても，すべての年齢グループで観察期間中，最も多くの患者が暴露された PIMs であった．減少の傾向を示したベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬とは対照的に，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は，観察期間中，3.26%から 3.83%へ増加した (AAPC 2.4% [95% CI, 1.9 to 2.9]). ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の両方，あるいはどちらか一方に暴露される高齢者の割合は，2010 年は 13.85%，2017 年が 12.49%で，有意に減少した (AAPC -1.8% [95% CI, -2.3 to -1.2]).

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬ともに，女性が有意に暴露されやすかった．ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬が 1.65 (95% CI, 1.57 to 1.73)，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が 1.29 (95% CI, 1.19 to 1.39) であった．年齢との関連については，ポリファーマシーレベルで調整前では，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬ともに，年齢が高いグループほど有意に暴露されやすかった．ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の 65–74 years を基準とした 74–84 years のオッズ比が 1.32 (95% CI, 1.26 to 1.39), ≥85 years が 1.60 (95% CI, 1.51 to 1.71)であった．非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の 65–74 years を基準とした 74–84 years のオッズ比が 1.38

(95% CI, 1.28 to 1.50), ≥85 years が 1.61 (95% CI, 1.46 to 1.77)であった．調整後はベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬共に，年齢との有意な関連は認められなかった．ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の両方，あるいはどちらか一方への暴露に関しては，女性が男性にくらべ有意に暴露されやすかった．ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は，1.60 (95% CI, 1.53 to 1.68)，であった．また，年齢との関連については，ポリファーマシーレベルで調整前では，年齢が高いグループほど有意に暴露されやすかった．65–74 years を基準とした 74–84 years のオッズ比が 1.38 (95% CI, 1.31 to 1.44)，≥85 years が 1.71 (95% CI, 1.61 to 1.80)であった．ポリファーマシーレベルで調整後は，年齢との関連を認めなかった（表 8，表 9，表 10）．

三環系抗うつ薬

三環系抗うつ薬の高齢者への暴露は，2010 年から 2017 年にかけて，0.72%から 0.40%に減少した (AAPC -7.9% [95% CI, -9.6 to -6.2])．また，性別との関連は認めなかった．年齢との関連については，ポリファーマシーレベルで調整後の 65–74 years を基準とした，≥85 years のオッズ比は 0.69 (95% CI, 0.50 to 0.95) で最も高齢なグループは有意に暴露されにくかった．（表 8，表 9，表 10）．

スルピリド

スルピリドに暴露される高齢者は，2010 年は 1.25%，2017 年が 0.88%で，有意な減少を認めた (AAPC -4.4% [95% CI, -5.5 to -3.4]). スルピリドは，女性が有意に暴露されやすく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 2.08 (95% CI, 1.77 to 2.44) であった. また，ポリファーマシーレベルによる調整前は，年齢との関連を認めなかった. 一方，調整後は 65–74 years を基準とした 75–84 years のオッズ比が 0.79 (95% CI, 0.67 to 0.93), ≥85 years が 0.65 (95% CI, 0.53 to 0.80) で，高齢グループほど有意に暴露されにくかった（表 8，表 9，表 10）.

パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）

パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）の高齢者への暴露は，2010 年が 0.42%，2017 年が 0.39%であった. この変化は統計的に有意な変化ではなかった (AAPC -1.5% [95% CI, -3.3 to 0.2]). パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）は，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比が 1.49 (95% CI, 1.18 to 1.87) で，女性が有意に暴露されやすかった. また，年齢が高いグループほど暴露されにくく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 0.43 (95% CI, 0.33 to 0.55), ≥85 years が 0.21 (95% CI, 0.14 to 0.32) であった（表 8，表 9，表 10）.

複数の抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の併用療法

複数の抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の併用療法への暴露は，2010 年から 2014 年にかけては有意な変化は無かったが (APC 0.5% [95% CI, -3.3 to 4.5]), 2014 年に joinpoint が同定され，2014 年から 2017 年にかけては有意な減少が観察された (APC -7.7% [95% CI, -13.1 to -2.0]). その結果，暴露される高齢者の割合が 1.56%から 1.29%へ減少した (AAPC -3.1% [95% CI, -5.1 to -1.1]). 複数の抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の併用療法への暴露は，女性が有意に少なく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 0.34 (95% CI, 0.30 to 0.39) であった. また，年齢との関連については，ポリファーマシーレベルによる調整前では，年齢が高いグループほど，有意に暴露されやすかった. 65–74 years を基準とした 75–84 years のオッズ比が 1.75 (95% CI, 1.53 to 2.01), ≥85 years が 2.20 (95% CI, 1.86 to 2.60) であった. 一方，ポリファーマシーレベルで調整後は，有意な関連は消失した（表 8，表 9，表 10）.

ジゴキシン(> 0.125mg / day)

ジゴキシン(> 0.125mg / day) の高齢者への暴露は，2010 年から 2017 年にかけて，0.62%から 0.19%に減少した. 期間全体の傾向の要約指標である平均年変化率 AAPC は -15.5% (95% CI, -17.3 to -13.6) であり，これは，PIMs 中最も大きい減少で

あった．ジゴキシン（> 0.125mg / day）は，女性が暴露されにくく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 0.36 (95% CI, 0.26 to 0.51) であった．また，年齢が高いグループは 65–74 years に比べ暴露されやすく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 1.62 (95% CI, 1.12 to 2.35), ≥85 years が 1.62 (95% CI, 1.04 to 2.52) であった（表 8，表 9，表 10）．

ループ利尿薬

ループ利尿薬の高齢者への暴露は，2010 年 4.79%で 2017 年は 4.84%であった．この変化は統計的に有意な変化ではなかった (AAPC -0.2% [95% CI, -0.8 to 0.5]). 性別との関連については，ポリファーマシーレベルで調整後の男性を基準とした女性のオッズ比が 0.89 (95% CI, 0.83 to 0.95) で，女性が有意に暴露されにくかった．また，年齢が高いグループほど暴露されやすく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 1.74 (95% CI, 1.59 to 1.90), ≥85 years が 3.80 (95% CI, 3.46 to 4.17) であった．

ループ利尿薬は，≥85 years のグループでは，2011 年以降ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬に次いで 2 番目に暴露されやすい PIMs であった（表 8，表 9，表 10）．

アルドステロン拮抗薬

アルドステロン拮抗薬の高齢者への暴露は，2010 年 1.99%で 2017 年は 2.21%であった (AAPC 0.7% [95% CI, -0.5 to 2.0]). アルドステロン拮抗薬は，性別との関連を認めなかった. また，年齢が高いグループほど有意に暴露されやすく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 1.29 (95% CI, 1.14 to 1.45), ≥85 years が 2.08 (95% CI, 1.83 to 2.36) であった（表 8，表 9，表 10）.

非選択的 β 遮断薬

非選択的 β 遮断薬については，2010 年 0.01%，2017 年は 0.01%であった (AAPC 2.4% [95% CI, -13.0 to 20.5]). また，性別，年齢との関連を認めなかった（表 8，表 9，表 10）.

受容体サブタイプ非選択的 α_1 受容体遮断薬

受容体サブタイプ非選択的 α_1 受容体遮断薬の高齢者への暴露は，Joinpoint 回帰分析の結果，2010 年の観察開始以降，有意な変化を認めなかったが，2013 年に joinpoint が同定され，2013 年から 2017 年にかけては APC -3.4% (95% CI, -4.3 to -2.5) の有意な減少を示した. この結果，2010 年の 1.99%から 2017 年の 1.65%に減少した (AAPC -2.5% [95% CI, -3.0 to -2.0]). 性別との関連については，ポリファー

マシーレベルで調整前においては有意な関連を認めなかったが (OR 1.04 [95% CI, 0.94 to 1.16]), 調整後は女性が有意に暴露されやすかった (OR 1.12 [95% CI, 1.00 to 1.25]). 年齢との関連については, ポリファーマシーレベルでの調整前では, 75–84 years が 1.43 (95% CI, 1.27 to 1.62), ≥85 years が 1.96 (95% CI, 1.70 to 2.26) で, 年齢が高いほど有意に暴露されやすかったが, 調整後は有意な関連は消失した（表 8, 表 9, 表 10）.

H_1 受容体拮抗薬（第一世代）

H_1 受容体拮抗薬（第一世代）の高齢者への暴露は, 2010 年から 2017 年にかけて, 0.94%から 0.71%に減少した (AAPC -4.5% [95% CI, -6.2 to -2.6]). 性別との関連については, ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比が 0.83 (95% CI, 0.71 to 0.98) で, 女性が有意に暴露されにくかった. 一方, 年齢との関連は認めなかった（表 8, 表 9, 表 10）.

H_2 受容体拮抗薬

H_2 受容体拮抗薬の高齢者への暴露は, Joinpoint 回帰分析の結果, 2010 年から 2013 年にかけて有意な減少を示したが (APC -7.1% [95% CI, -8.0 to -6.2]), 2013 年から 2017 年にかけては APC が -8.9% (95% CI, -9.5 to -8.3) で, さらに大きな減少

傾向を示した. この結果, 2010 年から 2017 年にかけて, 9.27%から 5.15%に減少した (AAPC -8.1% [95% CI, -8.4 to -7.8]). 性別との関連については, ポリファーマシーレベルで調整前においては, 女性が暴露されにくかったが (OR 0.90 [95% CI, 0.84 to 0.96]), 調整後は有意な関連は消失した (OR 0.94 [95% CI, 0.89 to 1.00]). 年齢との関連については, ポリファーマシーレベルでの調整前では, 75–84 years が 1.30 (95% CI, 1.22 to 1.40), ≥85 years が 1.73 (95% CI, 1.59 to 1.88) で, 年齢が高いほど有意に暴露されやすいという結果であったが. 調整後は 65–74 years を基準とした 75–84 years のオッズ比は 1.03 (95% CI, 0.95 to 1.10) で有意差を認めなかった. 一方, ≥85 years は 1.12 (95% CI, 1.02 to 1.22) で, 65–74 years にくらべ有意に暴露されやすかった（表 8, 表 9, 表 10）.

制吐薬

制吐薬の高齢者への観察期間中の暴露は AAPC 1.5% (95% CI, -2.7 to 5.8) で, 有意な変化は認めなかった. 2010 年が 0.33%, 2017 年が 0.39%であった. また性別との関連は認めなかった. 年齢との関連については, ポリファーマシーレベルで調整前では, 基準である 65–74 years に比べ 75–84 years は有意に暴露されにくかった (OR 0.71 [95% CI, 0.55 to 0.91]). 調整後は 65–74 years を基準とした 75–84 years に対するオッズ比は, 0.52 (95% CI, 0.40 to 0.67), ≥85 years に対するオッズ比は 0.50

(95% CI, 0.37 to 0.69) で，65–74 years と比較し高齢なグループは暴露されにくかった（表 8，表 9，表 10）.

スルホニル尿素薬（SU 薬）

SU 薬の高齢者への暴露は，Joinpoint 回帰分析の結果，2010 年から 2012 年にかけて APC -3.0% (95% CI, -5.2 to -0.7) の有意な減少を示した後，2012 年から 2017 年にかけては APC が -5.4% (95% CI, -5.9 to -4.9) で，さらに大きな減少を示した．この結果，2010 年から 2017 年かけて，4.62%から 3.29%に減少した (AAPC -4.7% [95% CI, -5.1 to -4.2])．SU 薬は，女性が暴露されにくく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 0.58 (95% CI, 0.53 to 0.63) であった．また，年齢が高いグループほど有意に暴露されにくく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 0.73 (95% CI, 0.67 to 0.80)， ≥85 years が 0.48 (95% CI, 0.42 to 0.54) であった（表 8，表 9，表 10）.

ビグアナイド薬

ビグアナイド薬に暴露される高齢者は，2010 年から 2017 年にかけて，2.07%から 3.64%に増加した (AAPC 8.0% [95% CI, 6.9 to 9.0])．また，女性は暴露されにくく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 0.71 (95% CI, 0.65 to 0.76) であった.

年齢が高いグループほど暴露されにくく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 0.41 (95% CI, 0.38 to 0.45), ≥85 years が 0.15 (95% CI, 0.13 to 0.18) であった.

ビグアナイド薬は，観察開始以降，どの年齢グループでも徐々に増加し，2017 年では 65–74 years のグループにおいては，3 番目に暴露されやすい PIMs であった（表 8，表 9，表 10）.

チアゾリジン薬

チアゾリジン薬に暴露される高齢者は，Joinpoint 回帰分析では，2010 年から 2012 年にかけて APC -24.5% (95% CI, -31.4 to -17.0) の有意な減少を示した後，2012 年から 2017 年にかけては APC -8.4% (95% CI, -10.9 to -5.7) の有意な減少を示した. この結果，2010 年から 2017 年にかけて，2.46%から 0.91%に減少した (AAPC -13.3% [95% CI, -15.1 to -11.5]). チアゾリジン薬は，男性に比べ女性は暴露されにくく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 0.62 (95% CI, 0.53 to 0.71) であった. また，年齢が高いグループほど暴露されにくく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 0.67 (95% CI, 0.58 to 0.78)， ≥85 years が 0.29 (95% CI, 0.22 to 0.37) であった（表 8，表 9，表 10）.

α–グルコシダーゼ阻害薬

α–グルコシダーゼ阻害薬の高齢者への暴露は，Joinpoint 回帰分析の結果，2010 年から 2012 年にかけて APC -8.2% (95% CI, -15.0 to -0.9) の有意な減少を示した後，2012 年から 2017 年にかけては APC -2.7% (95% CI, -4.3 to -1.0) の有意な減少を示した．この結果，2010 年から 2017 年にかけて，2.99%から 2.18%に減少した (AAPC -4.3% [95% CI, -5.8 to -2.8])．α–グルコシダーゼ阻害薬は女性が暴露されにくく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 0.61 (95% CI, 0.55 to 0.67) であった．また，年齢が高いグループほど有意に暴露されにくく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 0.73 (95% CI, 0.64 to 0.79)，≥85 years が 0.36 (95% CI, 0.31 to 0.42) であった（表 8，表 9，表 10）．

SGLT2 阻害薬

SGLT2 阻害薬については，上市された 2014 年から 2017 年にかけて，暴露される高齢者が 0.04%から 0.94%に増加した (AAPC 111.4% [95% CI, 5.2 to 324.7])．性別との関連については，男性を基準とした女性のポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比が 0.72 (95% CI, 0.62 to 0.84) で，女性は有意に暴露されにくかった．また，年齢が高いグループほど有意に暴露されにくく，ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は，75–84 years が 0.33 (95% CI, 0.28 to 0.38)， ≥85 years が 0.08 (95%

CI, 0.05 to 0.11) であった（表 8, 表 9, 表 10）.

オキシブチニン

オキシブチニンに暴露される高齢者は 2010 年 0.11%で 2017 年は 0.04%に減少した (AAPC-11.5% [95% CI, -14.8 to -8.1]). 性別との有意な関連は認めなかった. また, 最も高齢なグループである ≥85 years は基準である 65–74 years と比較し有意に暴露されやすかった. ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は, 2.94 (95% CI, 1.31 to 6.59) であった（表 8, 表 9, 表 10）.

ムスカリン受容体拮抗薬

ムスカリン受容体拮抗薬に暴露される高齢者は, 2010 年から 2017 年にかけて, 2.99%から 2.11%に減少した (AAPC -5.8% [95% CI, -7.3 to -4.4]). 性別との有意な関連は認めなかった. また, 年齢が高いグループほど有意に暴露されやすく, ポリファーマシーレベルによる調整後のオッズ比は, 75–84 years が 1.78 (95% CI, 1.58 to 2.00), ≥85 years が 2.20 (95% CI, 1.93 to 2.51) であった（表 8, 表 9, 表 10）.

非ステロイド性抗炎症薬 **(NSAIDs)**

NSAIDs に暴露される高齢者については, 観察期間中の AAPC が-2.5% (95% CI,

-3.5 to -1.6) で，有意な減少を示した．2010 年が 8.09%，2017 年が 7.05%であった．NSAIDs は，女性が有意に暴露されやすく，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は 1.55 (95% CI, 1.47 to 1.64) であった．年齢との関連については，ポリファーマシーレベルでの調整前については，65–74 years を基準とした 75–84 years に対するオッズ比が 1.40 (95% CI, 1.32 to 1.49), ≥85 years に対するオッズ比が 1.44 (95% CI, 1.34 to 1.55) で，年齢が高いグループほど有意に暴露されやすかった．ポリファーマシーレベルでの調整後は，65–74 years を基準とした 75–84 years に対するオッズ比は，1.19 (95% CI, 1.12 to 1.27) で，65–74 years に比べ有意に暴露されやすかった．≥85 years については，65–74 years に比べ有意な差は無かった（表 8，表 9，表 10）．

表 8 2010–2017 年における潜在的に不適切な処方の分類（クラスまたは一般名）ごとの暴露者数および割合

(A) 全体

	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	n=66,278	%	n=68,524	%	n=72,063	%	n=75,885	%	n=78,715	%	n=80,600	%	n=80,968	%	n=83,039	%
抗精神病薬	234	0.35	273	0.40	286	0.40	311	0.41	350	0.44	358	0.44	337	0.42	361	0.43
定型抗精神病薬	135	0.20	126	0.18	130	0.18	143	0.19	151	0.19	144	0.18	117	0.14	134	0.16
非定型抗精神病薬	134	0.20	173	0.25	181	0.25	192	0.25	237	0.30	248	0.31	248	0.31	257	0.31
睡眠薬	9,181	13.85	9,695	14.15	10,061	13.96	10,393	13.70	10,495	13.33	10,384	12.88	10,411	12.86	10,373	12.49
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	7,778	11.74	8,200	11.97	8,473	11.76	8,675	11.43	8,639	10.98	8,420	10.45	8,349	10.31	8,213	9.89
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	2,162	3.26	2,329	3.40	2,462	3.42	2,648	3.49	2,875	3.65	2,967	3.68	3,104	3.83	3,177	3.83
三環系抗うつ薬	477	0.72	448	0.65	401	0.56	404	0.53	372	0.47	352	0.44	361	0.45	335	0.40
スルピリド	827	1.25	782	1.14	832	1.15	839	1.11	840	1.07	827	1.03	755	0.93	732	0.88
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）	279	0.42	274	0.40	302	0.42	293	0.39	283	0.36	293	0.36	310	0.38	320	0.39
複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法	1,031	1.56	1,121	1.64	1,190	1.65	1,229	1.62	1,258	1.60	1,239	1.54	1,098	1.36	1,073	1.29
ジゴキシン（＞0.125mg／day）	412	0.62	382	0.56	357	0.50	304	0.40	286	0.36	220	0.27	187	0.23	159	0.19
ループ利尿薬	3,178	4.79	3,467	5.06	3,589	4.98	3,743	4.93	3,878	4.93	3,956	4.91	3,982	4.92	4,019	4.84
アルドステロン拮抗薬	1,317	1.99	1,491	2.18	1,609	2.23	1,625	2.14	1,680	2.13	1,708	2.12	1,792	2.21	1,836	2.21
非選択的β遮断薬	7	0.01	6	0.01	2	0.00	10	0.01	14	0.01	11	0.01	8	0.01	8	0.01
非選択的α_1受容体遮断薬	1,318	1.99	1,336	1.95	1,368	1.90	1,454	1.92	1,442	1.83	1,442	1.79	1,395	1.72	1,368	1.65
H_1受容体拮抗薬（第一世代）	623	0.94	605	0.88	642	0.89	668	0.88	670	0.85	592	0.73	555	0.69	589	0.71
H_2受容体拮抗薬	6,142	9.27	5,876	8.58	5,748	7.98	5,693	7.50	5,296	6.73	4,913	6.10	4,555	5.63	4,276	5.15
制吐薬	221	0.33	199	0.29	229	0.32	269	0.35	245	0.31	222	0.28	261	0.32	320	0.39
スルホニル尿素薬（SU薬）	3,063	4.62	3,070	4.48	3,123	4.33	3,140	4.14	3,072	3.90	2,954	3.67	2,840	3.51	2,736	3.29
ビグアナイド薬	1,370	2.07	1,560	2.28	1,749	2.43	2,036	2.68	2,155	2.74	2,373	2.94	2,643	3.26	3,022	3.64
チアゾリジン薬	1,630	2.46	1,382	2.02	995	1.38	997	1.31	924	1.17	922	1.14	826	1.02	757	0.91
α-グルコシダーゼ阻害薬	1,984	2.99	1,792	2.62	1,793	2.49	1,845	2.43	1,879	2.39	1,877	2.33	1,760	2.17	1,807	2.18
SGLT2阻害薬†	–	–	–	–	–	–	–	–	33	0.04	186	0.23	461	0.57	777	0.94
オキシブチニン	73	0.11	63	0.09	64	0.09	68	0.09	59	0.07	47	0.06	46	0.06	34	0.04
ムスカリン受容体拮抗薬	1,979	2.99	2,146	3.13	2,079	2.88	2,049	2.70	2,010	2.55	1,831	2.27	1,757	2.17	1,749	2.11
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	5,362	8.09	5,597	8.17	5,830	8.09	6,026	7.94	6,031	7.66	5,811	7.21	5,629	6.95	5,858	7.05

表 8 Continued

(B) 65–74 years	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	n=31,364	%	n=31,986	%	n=33,623	%	n=35,916	%	n=37,776	%	n=38,451	%	n=37,980	%	n=38,223	%
抗精神病薬	40	0.13	43	0.13	46	0.14	50	0.14	44	0.12	48	0.12	36	0.09	45	0.12
定型抗精神病薬	24	0.08	20	0.06	20	0.06	22	0.06	20	0.05	18	0.05	10	0.03	13	0.03
非定型抗精神病薬	28	0.09	34	0.11	31	0.09	31	0.09	31	0.08	33	0.09	27	0.07	39	0.10
睡眠薬	3,684	11.75	3,799	11.88	3,850	11.45	4,008	11.16	4,074	10.78	3,981	10.35	3,868	10.18	3,871	10.13
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	3,116	9.93	3,221	10.07	3,256	9.68	3,379	9.41	3,381	8.95	3,257	8.47	3,148	8.29	3,123	8.17
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	898	2.86	929	2.90	944	2.81	1,011	2.81	1,100	2.91	1,128	2.93	1,150	3.03	1,177	3.08
三環系抗うつ薬	191	0.61	179	0.56	149	0.44	155	0.43	152	0.40	160	0.42	170	0.45	146	0.38
スルピリド	359	1.14	335	1.05	358	1.06	361	1.01	355	0.94	365	0.95	323	0.85	330	0.86
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）	165	0.53	161	0.50	183	0.54	184	0.51	181	0.48	185	0.48	194	0.51	199	0.52
複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法	400	1.28	413	1.29	427	1.27	425	1.18	432	1.14	419	1.09	366	0.96	352	0.92
ジゴキシン(> 0.125mg / day)	142	0.45	132	0.41	116	0.35	97	0.27	91	0.24	76	0.20	56	0.15	45	0.12
ループ利尿薬	752	2.40	754	2.36	768	2.28	788	2.19	834	2.21	814	2.12	783	2.06	806	2.11
アルドステロン拮抗薬	380	1.21	423	1.32	435	1.29	424	1.18	447	1.18	455	1.18	459	1.21	479	1.25
非選択的β遮断薬	2	0.01	3	0.01	1	0.00	5	0.01	5	0.01	2	0.01	2	0.01	3	0.01
非選択的α_1受容体遮断薬	490	1.56	486	1.52	510	1.52	516	1.44	497	1.32	503	1.31	504	1.33	478	1.25
H_1受容体拮抗薬（第一世代）	307	0.98	290	0.91	309	0.92	314	0.87	336	0.89	275	0.72	253	0.67	259	0.68
H_2受容体拮抗薬	2,470	7.88	2,322	7.26	2,248	6.69	2,163	6.02	2,055	5.44	1,939	5.04	1,735	4.57	1,620	4.24
制吐薬	97	0.31	78	0.24	101	0.30	132	0.37	113	0.30	92	0.24	109	0.29	169	0.44
スルホニル尿素薬（SU薬）	1,529	4.88	1,496	4.68	1,511	4.49	1,557	4.34	1,542	4.08	1,484	3.86	1,384	3.64	1,293	3.38
ビグアナイド薬	816	2.60	945	2.95	1,075	3.20	1,282	3.57	1,389	3.68	1,575	4.10	1,704	4.49	1,919	5.02
チアゾリジン薬	945	3.01	777	2.43	520	1.55	531	1.48	499	1.32	507	1.32	430	1.13	393	1.03
α-グルコシダーゼ阻害薬	1,031	3.29	912	2.85	912	2.71	934	2.60	969	2.57	989	2.57	914	2.41	895	2.34
SGLT2阻害薬†	–	–	–	–	–	–	–	–	27	0.07	152	0.40	335	0.88	545	1.43
オキシブチニン	13	0.04	9	0.03	9	0.03	10	0.03	8	0.02	6	0.02	12	0.03	10	0.03
ムスカリン受容体拮抗薬	514	1.64	557	1.74	532	1.58	558	1.55	554	1.47	507	1.32	470	1.24	454	1.19
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	2,075	6.62	2,090	6.53	2,181	6.49	2,274	6.33	2,244	5.94	2,167	5.64	2,050	5.40	2,209	5.78

表 8 Continued

(C) 75–84 years	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	n=26,280	%	n=27,056	%	n=28,046	%	n=28,727	%	n=28,935	%	n=29,476	%	n=29,909	%	n=30,970	%
抗精神病薬	107	0.41	137	0.51	122	0.43	138	0.48	161	0.56	167	0.57	148	0.49	143	0.46
定型抗精神病薬	63	0.24	59	0.22	54	0.19	60	0.21	63	0.22	66	0.22	51	0.17	51	0.16
非定型抗精神病薬	58	0.22	88	0.33	80	0.29	88	0.31	112	0.39	118	0.40	110	0.37	99	0.32
睡眠薬	4,038	15.37	4,236	15.66	4,363	15.56	4,358	15.17	4,256	14.71	4,179	14.18	4,259	14.24	4,191	13.53
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	3,426	13.04	3,571	13.20	3,671	13.09	3,623	12.61	3,498	12.09	3,399	11.53	3,404	11.38	3,290	10.62
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	926	3.52	1,011	3.74	1,060	3.78	1,114	3.88	1,169	4.04	1,193	4.05	1,274	4.26	1,312	4.24
三環系抗うつ薬	236	0.90	209	0.77	187	0.67	175	0.61	151	0.52	131	0.44	127	0.42	134	0.43
スルピリド	370	1.41	329	1.22	344	1.23	329	1.15	343	1.19	328	1.11	302	1.01	273	0.88
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）	92	0.35	82	0.30	87	0.31	86	0.30	81	0.28	85	0.29	89	0.30	94	0.30
複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法	480	1.83	512	1.89	539	1.92	567	1.97	580	2.00	565	1.92	497	1.66	480	1.55
ジゴキシン（＞0.125mg／day）	192	0.73	167	0.62	157	0.56	135	0.47	119	0.41	94	0.32	83	0.28	76	0.25
ループ利尿薬	1,372	5.22	1,469	5.43	1,464	5.22	1,498	5.21	1,490	5.15	1,515	5.14	1,539	5.15	1,553	5.01
アルドステロン拮抗薬	557	2.12	630	2.33	657	2.34	657	2.29	662	2.29	656	2.23	683	2.28	713	2.30
非選択的β遮断薬	5	0.02	3	0.01	1	0.00	5	0.02	7	0.02	8	0.03	5	0.02	4	0.01
非選択的α_1受容体遮断薬	585	2.23	594	2.20	590	2.10	614	2.14	587	2.03	585	1.98	554	1.85	553	1.79
H_1受容体拮抗薬（第一世代）	246	0.94	236	0.87	246	0.88	254	0.88	230	0.79	223	0.76	206	0.69	218	0.70
H_2受容体拮抗薬	2,614	9.95	2,489	9.20	2,422	8.64	2,374	8.26	2,151	7.43	1,946	6.60	1,826	6.11	1,685	5.44
制吐薬	93	0.35	76	0.28	88	0.31	95	0.33	90	0.31	92	0.31	99	0.33	97	0.31
スルホニル尿素薬（SU薬）	1,229	4.68	1,234	4.56	1,253	4.47	1,199	4.17	1,132	3.91	1,087	3.69	1,078	3.60	1,059	3.42
ビグアナイド薬	480	1.83	523	1.93	568	2.03	642	2.23	641	2.22	663	2.25	784	2.62	913	2.95
チアゾリジン薬	588	2.24	516	1.91	407	1.45	404	1.41	362	1.25	342	1.16	314	1.05	295	0.95
α-グルコシダーゼ阻害薬	785	2.99	728	2.69	714	2.55	717	2.50	708	2.45	695	2.36	672	2.25	712	2.30
SGLT2阻害薬†	–	–	–	–	–	–	–	–	6	0.02	30	0.10	111	0.37	205	0.66
オキシブチニン	38	0.14	32	0.12	31	0.11	24	0.08	19	0.07	13	0.04	12	0.04	6	0.02
ムスカリン受容体拮抗薬	1,038	3.95	1,088	4.02	1,022	3.64	969	3.37	948	3.28	816	2.77	791	2.64	785	2.53
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	2,396	9.12	2,535	9.37	2,598	9.26	2,621	9.12	2,602	8.99	2,438	8.27	2,461	8.23	2,474	7.99

表 8 Continued

	(D) ≥85 years															
	2010		2011		2012		2013		2014		2015		2016		2017	
	n=8,634	%	n=9,482	%	n=10,394	%	n=11,242	%	n=12,004	%	n=12,673	%	n=13,079	%	n=13,846	%
抗精神病薬	87	1.01	93	0.98	118	1.14	123	1.09	145	1.21	143	1.13	153	1.17	173	1.25
定型抗精神病薬	48	0.56	47	0.50	56	0.54	61	0.54	68	0.57	60	0.47	56	0.43	70	0.51
非定型抗精神病薬	48	0.56	51	0.54	70	0.67	73	0.65	94	0.78	97	0.77	111	0.85	119	0.86
睡眠薬	1,459	16.90	1,660	17.51	1,848	17.78	2,027	18.03	2,165	18.04	2,224	17.55	2,284	17.46	2,311	16.69
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	1,236	14.32	1,408	14.85	1,546	14.87	1,673	14.88	1,760	14.66	1,764	13.92	1,797	13.74	1,800	13.00
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	338	3.91	389	4.10	458	4.41	523	4.65	606	5.05	646	5.10	680	5.20	688	4.97
三環系抗うつ薬	50	0.58	60	0.63	65	0.63	74	0.66	69	0.57	61	0.48	64	0.49	55	0.40
スルピリド	98	1.14	118	1.24	130	1.25	149	1.33	142	1.18	134	1.06	130	0.99	129	0.93
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）	22	0.25	31	0.33	32	0.31	23	0.20	21	0.17	23	0.18	27	0.21	27	0.20
複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法	151	1.75	196	2.07	224	2.16	237	2.11	246	2.05	255	2.01	235	1.80	241	1.74
ジゴキシン（＞0.125mg／day）	78	0.90	83	0.88	84	0.81	72	0.64	76	0.63	50	0.39	48	0.37	38	0.27
ループ利尿薬	1,054	12.21	1,244	13.12	1,357	13.06	1,457	12.96	1,554	12.95	1,627	12.84	1,660	12.69	1,660	11.99
アルドステロン拮抗薬	380	4.40	438	4.62	517	4.97	544	4.84	571	4.76	597	4.71	650	4.97	644	4.65
非選択的β遮断薬	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	0.02	1	0.01	1	0.01	1	0.01
非選択的α_1受容体遮断薬	243	2.81	256	2.70	268	2.58	324	2.88	358	2.98	354	2.79	337	2.58	337	2.43
H_1受容体拮抗薬（第一世代）	70	0.81	79	0.83	87	0.84	100	0.89	104	0.87	94	0.74	96	0.73	112	0.81
H_2受容体拮抗薬	1,058	12.25	1,065	11.23	1,078	10.37	1,156	10.28	1,090	9.08	1,028	8.11	994	7.60	971	7.01
制吐薬	31	0.36	45	0.47	40	0.38	42	0.37	42	0.35	38	0.30	53	0.41	54	0.39
スルホニル尿素薬（SU薬）	305	3.53	340	3.59	359	3.45	384	3.42	398	3.32	383	3.02	378	2.89	384	2.77
ビグアナイド薬	74	0.86	92	0.97	106	1.02	112	1.00	125	1.04	135	1.07	155	1.19	190	1.37
チアゾリジン薬	97	1.12	89	0.94	68	0.65	62	0.55	63	0.52	73	0.58	82	0.63	69	0.50
α-グルコシダーゼ阻害薬	168	1.95	152	1.60	167	1.61	194	1.73	202	1.68	193	1.52	174	1.33	200	1.44
SGLT2阻害薬†	–	–	–	–	–	–	–	–	0	0.00	4	0.03	15	0.11	27	0.20
オキシブチニン	22	0.25	22	0.23	24	0.23	34	0.30	32	0.27	28	0.22	22	0.17	18	0.13
ムスカリン受容体拮抗薬	427	4.95	501	5.28	525	5.05	522	4.64	508	4.23	508	4.01	496	3.79	510	3.68
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	891	10.32	972	10.25	1,051	10.11	1,131	10.06	1,185	9.87	1,206	9.52	1,118	8.55	1,175	8.49

†：2014年薬価収載

表 9 潜在的に不適切な処方の分類（クラスまたは一般名）ごとの Joinpoint 回帰分析結果

	Trend 1		Trend 2		Average APC [95% CI]
	Years	APC [95% CI]	Years	APC [95% CI]	
抗精神病薬	2010–2017	2.4 [a] [0.4 – 4.3]			2.4 [a] [0.4 – 4.3]
定型抗精神病薬	2010–2017	-3.2 [a] [-5.9 – -0.5]			-3.2 [a] [-5.9 – -0.5]
非定型抗精神病薬	2010–2017	5.4 [a] [2.8 – 8.2]			5.4 [a] [2.8 – 8.2]
睡眠薬	2010–2017	-1.8 [a] [-2.3 – -1.2]			-1.8 [a] [-2.3 – -1.2]
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	2010–2012	-0.04 [-4.5 – 4.6]	2012–2017	-3.5 [a] [-4.5 – -2.6]	-2.5 [a] [-3.4 – -1.6]
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	2010–2017	2.4 [a] [1.9 – 2.9]			2.4 [a] [1.9 – 2.9]
三環系抗うつ薬	2010–2017	-7.9 [a] [-9.6 – -6.2]			-7.9 [a] [-9.6 – -6.2]
スルピリド	2010–2017	-4.4 [a] [-5.5 – -3.4]			-4.4 [a] [-5.5 – -3.4]
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）	2010–2017	-1.5 [-3.3 – 0.2]			-1.5 [-3.3 – 0.2]
複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法	2010–2014	0.5 [-3.3 – 4.5]	2014–2017	-7.7 [a] [-13.1 – -2.0]	-3.1 [a] [-5.1 – -1.1]
ジゴキシン（＞0.125mg / day）	2010–2017	-15.5 [a] [-17.3 – -13.6]			-15.5 [a] [-17.3 – -13.6]
ループ利尿薬	2010–2017	-0.2 [-0.8 – 0.5]			-0.2 [-0.8 – 0.5]
アルドステロン拮抗薬	2010–2017	0.7 [-0.5 – 2.0]			0.7 [-0.5 – 2.0]
非選択的β遮断薬	2010–2017	2.4 [-13.0 – 20.5]			2.4 [-13.0 – 20.5]
非選択的α_1受容体遮断薬	2010–2013	-1.3 [-2.7 – 0.2]	2013–2017	-3.4 [a] [-4.3 – -2.5]	-2.5 [a] [-3.0 – -2.0]
H_1受容体拮抗薬（第一世代）	2010–2017	-4.5 [a] [-6.2 – -2.6]			-4.5 [a] [-6.2 – -2.6]
H_2受容体拮抗薬	2010–2013	-7.1 [a] [-8.0 – -6.2]	2013–2017	-8.9 [a] [-9.5 – -8.3]	-8.1 [a] [-8.4 – -7.8]
制吐薬	2010–2017	1.5 [-2.7 – 5.8]			1.5 [-2.7 – 5.8]
スルホニル尿素薬（SU薬）	2010–2012	-3.0 [a] [-5.2 – -0.7]	2012–2017	-5.4 [a] [-5.9 – -4.9]	-4.7 [a] [-5.1 – -4.2]
ビグアナイド薬	2010–2017	8.0 [a] [6.9 – 9.0]			8.0 [a] [6.9 – 9.0]
チアゾリジン薬	2010–2012	-24.5 [a] [-31.4 – -17.0]	2012–2017	-8.4 [a] [-10.9 – -5.7]	-13.3 a[-15.1 – -11.5]
α-グルコシダーゼ阻害薬	2010–2012	-8.2 [a] [-15.0 – -0.9]	2012–2017	-2.7 [a] [-4.3 – -1.0]	-4.3 [a] [-5.8 – -2.8]
SGLT2阻害薬 †	2014–2017	111.4 [a] [5.2 – 324.7]			111.4 [a] [5.2 – 324.7]
オキシブチニン	2010–2017	-11.5 [a] [-14.8 – -8.1]			-11.5 [a] [-14.8 – -8.1]
ムスカリン受容体拮抗薬	2010–2017	-5.8 [a] [-7.3 – -4.4]			-5.8 [a] [-7.3 – -4.4]
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	2010–2017	-2.5 [a] [-3.5 – -1.6]			-2.5 [a] [-3.5 – -1.6]

a Significantly different from zero ($p < 0.05$)

Abbreviations: APC, annual percentage change; CI, confidence interval

† 2014年薬価収載

表 10 分類（クラスまたは一般名）ごとの潜在的に不適切な処方と性別，年齢グループとの関連

Variable	OR*	95% CI	*p* -value	OR**	95% CI	*p* -value
抗精神病薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.23	0.99 – 1.53	0.064	1.25	1.00 – 1.55	0.047
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	3.91	2.80 – 5.47	<0.01	3.03	2.16 – 4.25	<0.01
≥ 85 years	10.47	7.53 – 14.55	<0.01	6.62	4.73 – 9.27	<0.01
定型抗精神病薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.12	0.79 – 1.59	0.525	1.13	0.80 – 1.62	0.487
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	4.83	2.63 – 8.88	<0.01	3.68	1.99 – 6.79	<0.01
≥ 85 years	14.72	8.13 – 26.66	<0.01	9.05	4.95 – 16.55	<0.01
非定型抗精神病薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.28	0.99 – 1.66	0.062	1.30	1.01 – 1.69	0.045
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	3.12	2.15 – 4.52	<0.01	2.41	1.66 – 3.51	<0.01
≥ 85 years	8.24	5.73 – 11.80	<0.01	5.20	3.59 – 7.54	<0.01
睡眠薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.42	1.36 – 1.49	<0.01	1.60	1.53 – 1.68	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.38	1.31 – 1.44	<0.01	1.05	0.995 – 1.10	0.075
≥ 85 years	1.71	1.61 – 1.80	<0.01	1.02	0.96 – 1.09	0.498
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.48	1.41 – 1.55	<0.01	1.65	1.57 – 1.73	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.32	1.26 – 1.39	<0.01	1.00	0.95 – 1.06	0.926
≥ 85 years	1.60	1.51 – 1.71	<0.01	0.96	0.90 – 1.03	0.233

表 10 Continued

Variable	OR*	95% CI	*p* -value	OR**	95% CI	*p* -value
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.20	1.11 – 1.29	<0.01	1.29	1.19 – 1.39	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.38	1.28 – 1.50	<0.01	1.05	0.97 – 1.14	0.245
≥ 85 years	1.61	1.46 – 1.77	<0.01	0.97	0.88 – 1.07	0.542
三環系抗うつ薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.10	0.89 – 1.37	0.387	1.16	0.94 – 1.45	0.175
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.13	0.89 – 1.43	0.308	0.91	0.72 – 1.16	0.444
≥ 85 years	1.03	0.75 – 1.40	0.864	0.69	0.50 – 0.95	0.023
スルピリド						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.95	1.66 – 2.29	<0.01	2.08	1.77 – 2.44	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.00	0.85 – 1.18	0.983	0.79	0.67 – 0.93	<0.01
≥ 85 years	1.00	0.82 – 1.23	0.999	0.65	0.53 – 0.80	<0.01
パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.34	1.07 – 1.68	0.012	1.49	1.18 – 1.87	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	0.58	0.45 – 0.74	<0.01	0.43	0.33 – 0.55	<0.01
≥ 85 years	0.36	0.24 – 0.54	<0.01	0.21	0.14 – 0.32	<0.01
複数の抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）の併用療法						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	0.33	0.29 – 0.37	<0.01	0.34	0.30 – 0.39	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.75	1.53 – 2.01	<0.01	1.14	0.99 – 1.32	0.066
≥ 85 years	2.20	1.86 – 2.60	<0.01	1.05	0.89 – 1.25	0.548

表 10 Continued

Variable	OR*	95% CI			*p* -value	OR**	95% CI			*p* -value
ジゴキシン（＞0.125mg/day）										
Gender										
Male	Reference					Reference				
Female	0.35	0.25	–	0.48	<0.01	0.36	0.26	–	0.51	<0.01
Age group										
65–74 years	Reference					Reference				
75–84 years	2.15	1.49	–	3.11	<0.01	1.62	1.12	–	2.35	0.011
≥ 85 years	2.67	1.73	–	4.12	<0.01	1.62	1.04	–	2.52	0.032
ループ利尿薬										
Gender										
Male	Reference					Reference				
Female	0.86	0.81	–	0.92	<0.01	0.89	0.83	–	0.95	<0.01
Age group										
65–74 years	Reference					Reference				
75–84 years	2.46	2.26	–	2.68	<0.01	1.74	1.59	–	1.90	<0.01
≥ 85 years	6.45	5.91	–	7.04	<0.01	3.80	3.46	–	4.17	<0.01
アルドステロン拮抗薬										
Gender										
Male	Reference					Reference				
Female	0.93	0.85	–	1.02	0.126	0.98	0.89	–	1.08	0.748
Age group										
65–74 years	Reference					Reference				
75–84 years	1.86	1.66	–	2.09	<0.01	1.29	1.14	–	1.45	<0.01
≥ 85 years	3.88	3.44	–	4.38	<0.01	2.08	1.83	–	2.36	<0.01
非選択的β遮断薬										
Gender										
Male	Reference					Reference				
Female	0.48	0.11	–	2.02	0.318	0.52	0.12	–	2.18	0.367
Age group										
65–74 years	Reference		–			Reference		–		
75–84 years	1.68	0.38	–	7.52	0.496	1.28	0.28	–	5.86	0.748
≥ 85 years	1.01	0.10	–	9.79	0.993	0.62	0.06	–	6.25	0.864
受容体サブタイプ非選択的α_1受容体遮断薬										
Gender										
Male	Reference					Reference				
Female	1.04	0.94	–	1.16	0.458	1.12	1.00	–	1.25	0.048
Age group										
65–74 years	Reference					Reference				
75–84 years	1.43	1.27	–	1.62	<0.01	1.04	0.92	–	1.18	0.506
≥ 85 years	1.96	1.70	–	2.26	<0.01	1.11	0.96	–	1.29	0.152

表 10 Continued

Variable	OR*	95% CI	*p* -value	OR**	95% CI	*p* -value
H_1受容体拮抗薬（第1世代）						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	0.80	0.68 – 0.94	<0.01	0.83	0.71 – 0.98	0.028
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.05	0.87 – 1.25	0.625	0.90	0.75 – 1.08	0.247
≥ 85 years	1.23	0.98 – 1.54	0.070	0.92	0.73 – 1.16	0.478
H_2受容体拮抗薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	0.90	0.84 – 0.96	<0.01	0.94	0.89 – 1.00	0.070
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.30	1.22 – 1.40	<0.01	1.03	0.95 – 1.10	0.489
≥ 85 years	1.73	1.59 – 1.88	<0.01	1.12	1.02 – 1.22	0.013
制吐薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.00	0.80 – 1.25	0.993	1.10	0.88 – 1.37	0.415
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	0.71	0.55 – 0.91	<0.01	0.52	0.40 – 0.67	<0.01
≥ 85 years	0.88	0.65 – 1.20	0.424	0.50	0.37 – 0.69	<0.01
スルホニル尿素薬(SU薬)						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	0.54	0.50 – 0.59	<0.01	0.58	0.53 – 0.63	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.03	0.95 – 1.12	0.480	0.73	0.67 – 0.80	<0.01
≥ 85 years	0.88	0.78 – 0.99	0.033	0.48	0.42 – 0.54	<0.01
ビグアナイド薬						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	0.64	0.60 – 0.69	<0.01	0.71	0.65 – 0.76	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	0.58	0.54 – 0.63	<0.01	0.41	0.38 – 0.45	<0.01
≥ 85 years	0.28	0.24 – 0.32	<0.01	0.15	0.13 – 0.18	<0.01

表 10 Continued

Variable	OR*	95% CI		*p* -value	OR**	95% CI		*p* -value
チアゾリジン薬								
Gender								
Male	Reference				Reference			
Female	0.56	0.48	– 0.64	<0.01	0.62	0.53	– 0.71	<0.01
Age group								
65–74 years	Reference				Reference			
75–84 years	0.94	0.81	– 1.10	0.443	0.67	0.58	– 0.78	<0.01
≥ 85 years	0.52	0.40	– 0.67	<0.01	0.29	0.22	– 0.37	<0.01
α-グルコシダーゼ阻害薬								
Gender								
Male	Reference				Reference			
Female	0.56	0.51	– 0.61	<0.01	0.61	0.55	– 0.67	<0.01
Age group								
65–74 years	Reference				Reference			
75–84 years	1.00	0.90	– 1.10	0.984	0.73	0.64	– 0.79	<0.01
≥ 85 years	0.66	0.56	– 0.77	<0.01	0.36	0.31	– 0.42	<0.01
SGLT2阻害薬								
Gender								
Male	Reference				Reference			
Female	0.63	0.55	– 0.73	<0.01	0.72	0.62	– 0.84	<0.01
Age group								
65–74 years	Reference				Reference			
75–84 years	0.47	0.40	– 0.55	<0.01	0.33	0.28	– 0.38	<0.01
≥ 85 years	0.14	0.10	– 0.21	<0.01	0.08	0.05	– 0.11	<0.01
オキシブチニン								
Gender								
Male	Reference				Reference			
Female	1.91	0.89	– 4.11	0.098	1.96	0.91	– 4.23	0.087
Age group								
65–74 years	Reference				Reference			
75–84 years	0.73	0.26	– 2.00	0.537	0.60	0.20	– 1.57	0.275
≥ 85 years	4.62	2.12	– 10.00	<0.01	2.94	1.31	– 6.59	<0.01
ムスカリン受容体拮抗薬								
Gender								
Male	Reference				Reference			
Female	1.03	0.93	– 1.13	0.575	1.06	0.96	– 1.17	0.229
Age group								
65–74 years	Reference				Reference			
75–84 years	2.16	1.92	– 2.43	<0.01	1.78	1.58	– 2.00	<0.01
≥ 85 years	3.17	2.79	– 3.61	<0.01	2.20	1.93	– 2.51	<0.01

表 10 Continued

Variable	OR*	95% CI	*p* -value	OR**	95% CI	*p* -value
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)						
Gender						
Male	Reference			Reference		
Female	1.48	1.40 – 1.56	<0.01	1.55	1.47 – 1.64	<0.01
Age group						
65–74 years	Reference			Reference		
75–84 years	1.40	1.32 – 1.49	<0.01	1.19	1.12 – 1.27	<0.01
≥ 85 years	1.44	1.34 – 1.55	<0.01	1.06	0.98 – 1.14	0.164

* adjusted for age, gender

** adjusted for age, gender and level of polypharmacy (1–4 medicines (reference), 5–9 medicines, ≥10 medicine

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio

3. 高齢者における PIMs と性別，年齢およびポリファーマシーとの関連

表 11 は PIMs と，性別，年齢グループ，ポリファーマシーとの関連を示したものである．性別，年齢，ポリファーマシーレベルで調整前のそれぞれのオッズ比は，性別（男性を基準）は 1.05 (95% CI, 1.02 to 1.08)，年齢（65–74 years を基準）は，75–84 years が 1.37 (95% CI, 1.33 to 1.42)，≥85 years が 1.81 (95% CI, 1.74 to 1.89) であった．ポリファーマシーレベル（ポリファーマシーなし（1–4 剤）を基準）は，polypharmacy（5–9 剤）が 10.62 (95% CI, 10.22 to 11.04)，excessive polypharmacy (≥10) が 45.56 (95% CI, 40.77 to 50.90) であった．性別，年齢，ポリファーマシーレベルで調整後のオッズ比は，性別（男性を基準）は 1.11 (95% CI, 1.07 to 1.15)，年齢（65–74 years を基準）は，75–84 years が 1.05 (95% CI, 1.01 to 1.09)，≥85 years が 1.07 (95% CI, 1.02 to 1.13) であった．ポリファーマシーレベル（ポリファーマシーなし（1–4 剤）を基準）は，polypharmacy（5–9 剤）が 10.55 (95% CI, 10.15 to 10.97)，excessive polypharmacy (≥10) が 45.11 (95% CI, 40.35 to 50.42) であった．調整後，PIMs と性別の関連の強さは増強した．年齢については，関連の低下が確認されたが，統計的に有意なままであった．ポリファーマシーレベルに関しては，調整による大きな変化は確認されなかった．

表 12 に，ポリファーマシーを PIMs 暴露の有無についてのスクリーニング検査とみなした場合の感度，特異度，陽性的中率，陽性尤度比を示す．感度とは，PIMs に暴

露された患者のうちポリファーマシーである患者の割合，特異度とは，PIMs への暴露が無い患者のうちポリファーマシーでない患者の割合，陽性的中率とは，ポリファーマシーである患者のうち PIMs が処方されている患者の割合，陽性尤度比とは，ポリファーマシーである患者がそうでない患者に対し何倍 PIMs 陽性となりやすいかを示した値である．まず，polypharmacy (≥5) については，感度が 0.58 (95% CI, 0.58 to 0.59)，特異度は 0.90 (95% CI, 0.90 to 0.91)，陽性的中率は 0.75 (95% CI, 0.74 to 0.76)，陽性尤度比は 5.98 (95% CI, 5.82 to 6.15) であった．Excessive polypharmacy (≥10) については，感度は 0.13 (95% CI, 0.13 to 0.14)，特異度は 0.99 (95% CI, 0.99 to 0.99)，陽性的中率は 0.91 (95% CI, 0.90 to 0.92)，陽性尤度比は 21.11 (95% CI, 18.95 to 23.52) であった．

表 11 2017 年の処方データによる PIMs と性別，年齢，ポリファーマシーとの関連

	Any PIMs (unadjusted)				Any PIMs (adjusted)			
Variable	OR	95% CI		*p*-value	OR*	95% CI		*p*-value
Gender								
Male	Reference				Reference			
Female	1.05	1.02 –	1.08	<0.01	1.11	1.07 –	1.15	<0.01
Age group								
65–74 years	Reference				Reference			
75–84 years	1.37	1.33 –	1.42	<0.01	1.05	1.01 –	1.09	0.020
≥85 years	1.81	1.74 –	1.89	<0.01	1.07	1.02 –	1.13	<0.01
Level of polypharmacy								
1–4 medicines	Reference				Reference			
5–9 medicines	10.62	10.22 –	11.04	<0.01	10.55	10.15 –	10.97	<0.01
≥10 medicines	45.56	40.77 –	50.90	<0.01	45.11	40.35 –	50.42	<0.01

*adjusted for age, gender and level of polypharmacy (1–4 medicines (reference), 5–9 medicines, ≥10 medicines)

Abbreviations: PIMs, potentially inappropriate medications; OR, odds ratio; CI, confidence interval

表 12 Polypharmacy, excessive polypharmacy の PIMs 判定精度

	Polypharmacy (≥5)		Excessive polypharmacy (≥10)	
	推定値	**95% CI**	**推定値**	**95% CI**
感度	0.58	0.58 – 0.59	0.13	0.13 – 0.14
特異度	0.90	0.90 – 0.91	0.99	0.99 – 0.99
陽性的中率	0.75	0.74 – 0.76	0.91	0.90 – 0.92
陽性尤度比	5.98	5.82 – 6.15	21.11	18.95 – 23.52

Abbreviations: CI, confidence interval

考察

2010 年から 2017 年の観察期間中， PIMs に暴露された高齢者の割合は一貫して減少し続けていることが明らかとなった．しかし，2017 年に PIMs に暴露された高齢者は 33.3%で，未だ約 3 人に 1 人の高齢者が PIMs に暴露されている事も同時に明らかとなった．高齢者に対し，最も一般的に処方された PIMs はベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬であった． また，Beers criteria，STOPP/START criteria に基づき PIMs を同定した先行研究と同様に，「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に基づき同定された PIMs についても，ポリファーマシーが関連因子である事を本研究は明らかにした．同時に，本研究は PIMs が性別および年齢と有意に関連していることも明らかにした．

諸外国で実施された先行研究において，PIMs に暴露される患者が経時的に減少していることが報告されている [36,106]．減少の要因を科学的に立証した研究は無いが，医療従事者の PIMs に対する意識の高まりを一因として推察している [94]．日本においては PIMs の動向はこれまで明らかではなかったが，本研究は，PIMs に暴露される患者の割合が経時的に減少し続けていることを明らかにした．PIMs が処方される患者の割合が経時的に減少しているという事実は，PIMs を含む処方が潜在的に不適切である可能性があるという認識が高まっていることや，ポリファーマシーを減少させるための

政策等が影響した可能性がある．しかし，減少の傾向が観察されたとはいえ，PIMs に暴露される患者の割合は，観察期間中一貫して3人に1人と高い水準にあった．PIMs は，高齢者に投与された際に ADE のリスクが予想される臨床上の利益を上回り，より安全な代替薬に置き換えられる可能性がある薬物である．一般的にそのような薬剤は高齢者に処方されるべきでない．生じた ADE 対する新たな処方の追加，すなわち処方カスケードや入院など，高齢者に深刻な医学的結果をもたらす可能性があり，医療資源の適正配分という観点においても大きな問題であると考えられる．

PIMs の分類（クラスまたは一般名）ごとの検討では，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，H_2 受容体拮抗薬，NSAIDs が，一般的に処方されやすい PIMs であった．

まず，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の高齢者への暴露は，観察期間中有意に減少する傾向を示したが，それでもなお暴露される高齢者の割合は，観察期間中ひときわ高い数値を示した．減少の傾向にあるベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬とは対照的に，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の高齢者への暴露は増加した．「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005」では，長時間作用性ベンゾジアゼピン系睡眠薬の代替薬として，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬が記載された．また，2013 年に日本睡眠学会が発行した「睡眠薬の適正な使用と休薬のためのガイドライン」[112] では，ベンゾジアゼピン系薬剤はエビデンスの検証から ADE のリスクが高く，高齢者では使用しないことが推奨された一方，同ガイドラインでは，非ベンゾジアゼピン系薬剤について

は弱い推奨とされた．本研究において観察された非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の処方患者の割合の増加は，これらのガイドラインによる扱いが影響した可能性が考えられる．しかしながら，筋弛緩作用などが軽減されている非ベンゾジアゼピン系薬剤でもベンゾジアゼピン受容体に作用し，中枢性のふらつきを生じるため転倒・転落等のADE は懸念される[113]．実際，これらの薬剤は，せん妄，転倒といったADE との関連が指摘されており，在宅療養中の患者を対象とした調査では，ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系薬剤など催眠鎮静薬・抗不安薬を被疑薬とする ADE が最も高頻度であったと報告している [114]．「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」では，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬，非ベンゾジアゼピン系睡眠薬共に PIMs に指定されており，高齢者に対する安易な処方，長期漫然投与は控えるべきであろう．諸外国では，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の処方を抑制する施策が導入されている．オランダでは，ベンゾジアゼピン系薬剤と非ベンゾジアゼピン系薬剤は保険給付の対象外とされた [115]．また，フランスではベンゾジアゼピン系薬剤と非ベンゾジアゼピン系薬剤の医療保険による償還率を 65% から 15% に大幅削減する施策を導入した [116]．日本においては，抗不安薬，抗うつ薬，抗精神病薬の多剤併用に対する診療報酬の減算や，不安や不眠の症状に対する 12 か月以上ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の長期処方に対して，報酬を減算する措置がとられている [117]．これらの措置により処方の適正化が進むことが期待されるが，欧米で実施されたベンゾジアゼピン

系薬剤・非ベンゾジアゼピン系薬剤の処方に対する保険給付を制限するといった措置は成果をあげたものばかりではない[118]. 一方, カナダで実施された地域の薬局を利用する患者を対象としたクラスター無作為化比較試験では, 冊子を用いたベンゾジアゼピン系薬剤の有害作用や相互作用, 代替治療の提案に関する患者教育が実施されたグループは通常治療が行われたグループと比較し, ベンゾジアゼピン系薬剤の休薬成功の可能性が 8 倍高かった[119]. ベンゾジアゼピン系薬剤の処方抑制には, 処方に対する減算措置だけでなく, 積極的な患者教育の推奨が有用である可能性がある.

H_2 受容体拮抗薬の高齢者への暴露は観察期間中大きく減少したが, 暴露される高齢者の割合は他の PIMs に比べ高い薬剤であった. H_2 受容体拮抗薬の高齢者への暴露は, 認知機能低下, せん妄のリスクとなることから, 可能な限り処方を控えることが望ましい. H_2 受容体拮抗薬の代替としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の使用が考えられる. しかし, 米国の Beers criteria や欧州の STOPP/START criteria では, PPI がクロストリジウム・ディフィシル感染症や骨折のリスクを高めるとして PIMs に指定されている[120,121]. 従って, 安易な PPI の新規処方は控え, 処方する場合でも NSAIDs の内服により出血リスクの高い症例などを除き, 8 週を超える投与は慎重であるべきであろう.

また, NSAIDs も暴露される高齢者の多い PIMs であった. NSAIDs は特に高齢者において上部消化管出血を高める. PPI の併用により消化管障害の危険性を低下させることは可能であるが[122], PPI にも上述のリスクが存在する. 従って, 消化管障害の

リスク低下を目的に PPI を併用する場合でも，無用な長期処方は極力控える必要があるであろう．

ループ利尿薬は，最も高齢である ≥85 years では暴露されやすい PIMs であり，2017 年の ≥85 years におけるループ利尿薬は，ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬に次いで 2 番目に多かった．ループ利尿薬は骨量の減少が報告されているほか[123]，慢性心不全患者に対する慢性使用は予後が悪化することが示されている．症状の改善を認めた場合，処方の減量や中止を試みる必要があると考えられる[124]．

糖尿病関連の PIMs への暴露が減少する中，ビグアナイド薬は大きく増加した．ビグアナイド薬は観察期間途中に上市された SGLT2 阻害薬を除けば，最も大きい増加傾向を示した PIMs である．特に 65–74 years では，暴露される高齢者の割合は高く，2017 年では，3 番目に暴露される患者の多い PIMs であった．すべての年齢グループでビグアナイド薬への暴露は増加しており，ビグアナイド薬が大血管症抑制のエビデンスを有する事や，薬価が低く経済性に優れ，欧米で第一選択薬として推奨されていることなどが影響していると考えられる[125,126]．高齢者では腎機能，肝機能の予備能が低下していることが多く，乳酸アシドーシスのリスクが高いと考えられるが，コクランレビューのメタ解析ではメトホルミンによる乳酸アシドーシスの増加は認められなかった[127]．従って，今後日本における乳酸アシドーシスの発生状況を明らかにしたうえで，PIMs 基準を再考する必要があるかもしれない．

本研究では，加齢や女性であることは PIMs への暴露と有意に関連していた．この結果は日本で実施された先行研究とは一部異なるものであり [107]，医療政策や治療方針に関する時代背景，クライテリアの内容が異なることに起因すると思われる．

本研究において，加齢は PIMs と有意に関連していた．これはポリファーマシーレベルで調整した後も有意なままであった．特に抗精神病薬，利尿薬，H_2 受容体拮抗薬，ムスカリン受容体拮抗薬はより高齢な患者に対し処方されやすい傾向が認められたことは一因と考えられるが，高齢な患者は虚弱である可能性が高く，PIMs による悪影響を受けやすい状態である可能性が高いため，服薬によるメリットと ADE 発生の可能性とのトレードオフを考慮した慎重な対応が求められる．

本研究で行った分類（クラスまたは一般名）ごとの解析では，特に高齢者が暴露されやすい PIMs であるベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬や NSAIDs は，男性より女性が暴露されやすいという結果であった．不眠，疼痛といった健康問題と性別との関係は十分には明らかにされていないが，女性は睡眠障害の有病率が高く [128]，心理的問題に対する助けを医療に求める可能性が男性に比べ高いとされている [129]．このことは女性がベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の暴露を受けやすいことの一因と推察された．また，痛みに関して，女性は男性に比べその閾値が低いとされ [130]，女性が NSAIDs に暴露されやすいことの一因と考えられた． 一方では，男性が有意に暴露されやすい PIMs も確認された．特に，複数の抗血栓薬，ジゴキシンは男性への暴露が

顕著であった．非心原性脳梗塞や冠動脈疾患に，心房細動を合併した患者には，抗血小板薬と抗凝固薬の併用が [131–133]，冠動脈ステント留置後の血栓症予防には抗血小板薬の 2 剤併用療法が実施される可能性がある [133]．また，ジギタリスは，強心薬として心不全患者に [134]，あるいは心房細動に対するレートコントロールを目的に処方される [132]．非心原性脳梗塞，心房細動，虚血性心疾患，心不全と言った疾患には性差があり，いずれも男性の有病率が高い [135]．このことが，複数の抗血栓薬，ジゴキシンといった PIMs は男性が暴露されやすいことの原因である可能性があると考えられた．また，糖尿病薬はすべての分類の PIMs において，男性が有意に暴露されやすいという結果であったが，これも糖尿病の有病率が女性に比べ男性の方が高い事に起因すると考えられた [136]．

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬や NSAIDs，あるいは複数の抗血栓薬で観察されたように，PIMs は分類（クラスまたは一般名）により，どの年齢層，性別に処方されやすいかが異なる．この結果は PIMs について全体の傾向だけでなく，薬剤ごとに傾向を詳細に分析することの重要性を示すものである．

Beers criteria，STOPP/START criteria に基づく PIMs がポリファーマシーの予測因子であったことと同様に，「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に基づく PIMs についても，ポリファーマシーは PIMs の予測因子であり，処方薬剤数の増加が PIMs 暴露

の素因になる事を本研究は示した．さらに PIMs のスクリーニングとしてポリファーマシーを指標として用いることの妥当性の検討では，カットオフを polypharmacy (≥5) とした際の感度，すなわち PIMs が処方された患者のうち，polypharmacy である患者の割合は 0.58 であり，polypharmacy であることをカットオフとした場合，PIMs を見逃すことが少なくないという事を意味する．一方，特異度は 0.90 と高い値を示しており，偽陽性が少ない，すなわち陰性のものを正しく陰性と判定する可能性が高いことを意味する．さらに，polypharmacy である場合，PIMs を含む患者であるという可能性はどのくらいかを示す陽性的中率は 0.75 と比較的高い数値を示した．同様に excessive polypharmacy (≥10) では，感度は 0.13 と低いが，特異度 0.99，陽性的中率は 0.91 と高かった．つまり，polypharmacy, excessive polypharmacy 共に感度が低く，これらを指標として用いた場合，PIMs を有しても見逃される事例が増える可能性がある．しかし，polypharmacy, excessive polypharmacy 共に高い陽性的中率を示していることから，少なくとも excessive polypharmacy はもとより，polypharmacy を認めた場合は，PIMs を含む可能性を考えるべきであろう．Polypharmacy, excessive polypharmacy である患者を特定し，「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」を参照のうえ，PIMs の他の薬剤へ代替，あるいは中止を検討することは，特にハイリスクな状態にあるポリファーマシーのリスク低下にもつながる可能性があり ADE を回避する上でも有用であろう．

PIMs は減少の傾向にある．しかし，高齢者の 3 分の 1 が暴露されている状態にあ

る. 医療従事者は, ポリファーマシーが PIMs 暴露の素因となることを強く認識したうえで対応することが必要である. また, ベンゾジアゼピンなどの頻度の高い PIMs について, 処方の適切性をさらに改善するために, 医療従事者による, さらに効果的な患者教育の実施や, その対応に対する診療・調剤報酬による誘導が検討される必要があると思われる.

本研究の限界

第 1 に, 本研究では, 消化管出血のリスクを有する患者への SSRI 投与, 慢性安定期の COPD 患者への経口ステロイド薬, スライディングスケールによるインスリン投与など, 一部の PIMs が解析の対象から除外されていることから, PIMs への暴露を過少に見積もった可能性がある. 第 2 に,「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」には, 推奨される使用法が記載されている. その使用が推奨の範囲内であり, かつ効果が認められる場合には慎重な継続を求めるものであり, 不適切とは判断されない. しかし, 本研究では一部を除き, リストに記載された薬物を一様に PIMs として扱ったため PIMs への暴露を過大に見積もった可能性がある. 第 3 に, 一部の薬剤は, 2015 年に高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 が公表される前の段階においては不適切であると考えられていなかった可能性がある. 第 4 に, 分析に使用された処方データは東京, 大阪, 京都, 広島など一部地域の薬局のものに限られており, 本研究の結果を日本全

体に一般化するには限界がある可能性がある.

終章（総合考察）

本研究は，日本におけるポリファーマシーの AAR が減少の傾向にある事を明らかにした．さらに PIMs に暴露される高齢者の割合が減少傾向にある事を明らかにした．加えて，ポリファーマシーと PIMs が関連していることを明らかにした．従って，ポリファーマシーの AAR 減少は，PIMs 減少が一因である可能性がある．この結果は，近年の医療政策，治療方針が，ポリファーマシーや PIMs の減少，すなわち処方の質の改善に有効であったことを示唆するものと考える．

第 1 章で得られた結果に基づき将来を見通すならば，医療政策や治療介入における傾向が変わらず，かつ潜在的な因子が顕在化し，AAR に影響を与えるといった変化がなければ，今後も AAR は減少の傾向を維持するかもしれない．しかし，わが国における人口の高齢化は著しく，現状維持ではポリファーマシーの発生件数はますます増加する可能性がある．ポリファーマシーが少なからず存在する一因として，現状が維持できていれば処方を減らす必要は無いと医師・患者双方が考えていることが指摘されている[137]．ポリファーマシーに対する医療従事者や患者の意識を高めるための更なる施策が必要であろう．漫然投与を回避し，ポリファーマシーを解消する手段として，Scott らが提唱している，deprescribing strategy[138] の理解が有用である可能性があ

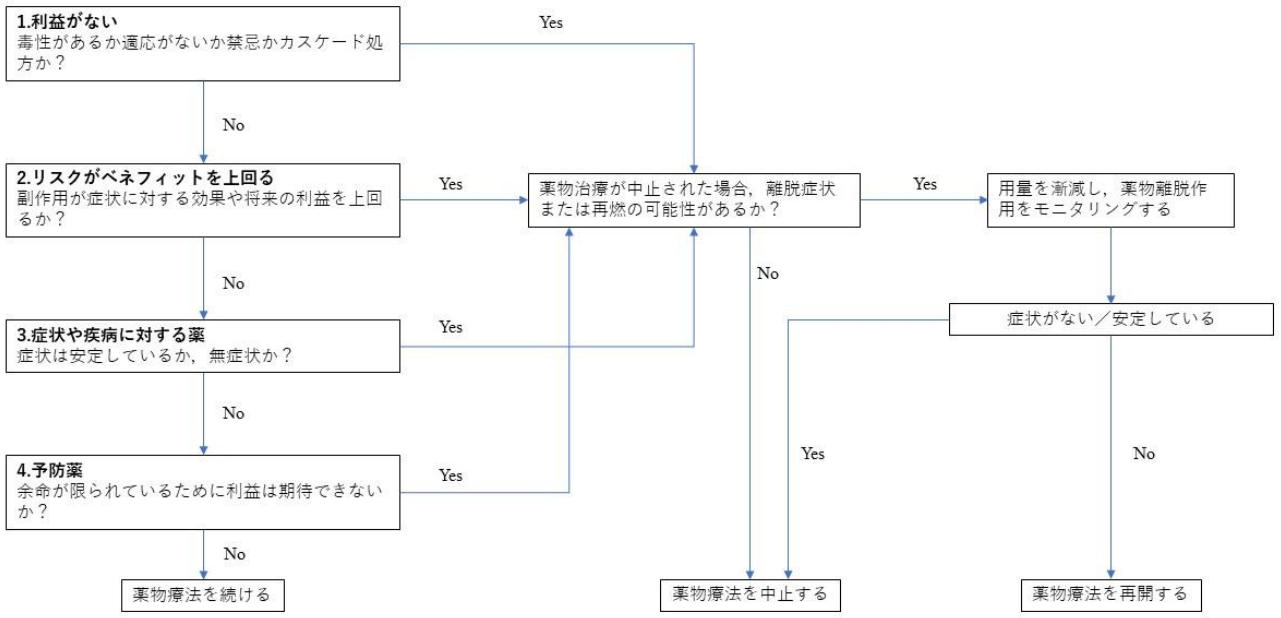
る．例えば，deprescribing strategy を適用し（図 3），余命から逆算して患者に利益を与えない予防薬を中止するなどの対応が考えられる．余命数か月の患者に対し，実際に deprescribing strategy を適用した研究では，スタチンなど 1・2 次予防薬を投与することで得られる恩恵は乏しく，1・2 次予防目的のスタチンを中止することで，臨床アウトカムを変えずに QOL 改善・医療費削減ができたと報告している[139]．医療上の問題に対処する手段として，診療報酬による誘導がしばしば行われる．例としては，精神神経領域の多剤併用を抑制するための誘導や，在院日数短縮を目的とした誘導，小児科不足を解消する目的での，小児科の診療報酬を引き上げる措置等である[140]．前で述べたように，厚生労働省は，ポリファーマシーに対する医療従事者の具体的な取り組みを加速させることを目的に，2016 年の診療報酬改定において，6 種類以上の内服薬を服用している患者の処方を見直し，2 種類以上減薬した場合に算定できる「薬剤総合評価調整管理料」を新設した．しかし，2017 年 6 月審査分の診療報酬明細書の集計では，薬剤総合評価調整管理料の算定は全国で 4,902 件にとどまっており[56]，積極的に算定が実施されているとは言い難い状況にある．減薬を行うためには，患者の生活状況，服薬状況，薬物有害事象が疑われる症状の有無，非薬物療法による介入の可能性や本人・家族の考え方などを把握する必要があると考えられる．しかし，厚生労働省が行った受療行動調査によると，診察時間は約 7 割が 10 分以内であり[141]，多忙な医師が単独ですべてに対応することは難しいと考えられ，多職種の連携，とり

わけ医師・薬剤師の連携は不可欠であろう． 2018 年 5 月に厚生労働省は，「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）」を発出した．この中で，ポリファーマシー患者に対する対応例として，本研究において PIMs の同定に用いた，日本老年医学会の「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」を用いた処方見直しのプロセスを例示している[142]．本研究においても，ポリファーマシーと PIMs が関連していることが明らかになっており，この様な対応は合理的であると思われる．多職種の連携による deprescribing strategy や PIMs への対応に対し，診療報酬によるインセンティブを強化し，これらの適用を促すことは，患者，医療経済双方に有用である可能性がある．

今後の課題

本研究は，ポリファーマシーおよび PIMs の動向を明らかにしたが，これらの動向と高齢者の転帰との関連は検証していない．ポリファーマシーや PIMs に対応することの意義を，より明確にするためには，これらの関連を明らかにする必要がある．しかしながら，地域薬局においては，臨床検査値等の客観的な情報を十分に入手出来ない場合があり，ADE 発生等に関する情報は，患者からの訴えに依存する状況が存在する．このため，ADE 等の検出が不十分な場合もあり得るとの判断から，今後検討，実施すべき課題とした．また，第 2 章では，観察期間中の PIMs の割合，オッズ比が一貫して

減少していることを示した．一方，第1章では高齢者におけるpolypharmacy，excessive polypharmacy は観察期間後半では減少の傾向を示したが，観察期間前半は増加の傾向を示しており PIMs と polypharmacy の動向は一致していない．各章における polypharmacy，excessive polypharmacy の定義が異なることを考慮する必要はあるが，PIMs の処方に影響を与える未知の予測因子が存在する可能性がある．さらに詳細な人口統計学的特性，疾患，生活環境などとの関連を明らかにすることが今後の課題である．加えて，PIMs について，さらに一般化可能性を高い結果を得るために，全国レベルのデータを用いた研究が今後実施されるべきであると考える．



Scott IA., et al. *JAMA internal medicine*, 2015, 175.5: 827-834.

図 5 Deprescribing のながれ

謝辞

本研究の遂行にあたり，終始御懇篤なる御指導及び御鞭撻を賜りました岡山大学大学院ヘルスシステム統合科学研究科　狩野光伸教授に深甚なる謝意を表します．また，多くの御助言及び御指導を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　小山敏広助教に謹んで深く感謝の意を表します．

本論文の作成に際して，有益なる御助言と御校閲を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　有吉範高教授　合葉哲也准教授　須野学准教授に謹んで深く感謝の意を表します．

また，研究のきっかけを与えてくださった，岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　名倉弘哲教授に衷心より感謝いたします．

本研究を進めるにあたり，有益なる御助言及び御指導を賜りました国立公務員共済組合連合会虎の門病院 院長　大内尉義先生　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科　萩谷英大准教授に深く感謝致します．

本研究を遂行するにあたり，格別なる御配慮を賜りました株式会社ファーマシィ　武田宏会長　山中修社長　藤岡茂本部長に深く感謝いたします．

また，研究を進めるにあたり，温かい励ましや支援をくださった株式会社ファーマシィ　学術支援部　杉井美穂主任　ファーマシィ薬局やかげの皆様に感謝の意を表します．

最後に，研究生活を根気強く支えてくれた家族に感謝致します．

引用文献

1. Duerden M, Avery T, Payne R. Polypharmacy and medicines optimisation: Making it safe and sound. The King's Fund. https://www.researchgate.net/profile/Martin_Duerden/publication/275828926_Polypharmacy_and_Medicines_Optimisation_King%27s_Fund_Report_November_2013/links/554775bd0cf26a7bf4d9083f/Polypharmacy-and-Medicines-Optimisation-Kings-Fund-Report-November-2013.pdf. Accessed October 23, 2018.
2. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: Misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-389.
3. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-995.
4. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, et al. Risk Factors for Adverse Drug Events Among Older Adults in the Ambulatory Setting. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(8):1349-1354.
5. Gray SL, Mahoney JE, Blough DK. Adverse Drug Events in Elderly Patients Receiving Home Health Services following Hospital Discharge. *Ann Pharmacother*. 1999;33(11):1147-1153.
6. Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-Associated Hospital Admissions in Older Medical Patients. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(12):1092-1098.
7. Hanlon JT, Pieper CF, Hajjar ER, et al. Incidence and Predictors of All and

Preventable Adverse Drug Reactions in Frail Elderly Persons After Hospital Stay. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(5):511-515.

8. Nguyen JK, Fouts MM, Kotabe SE, Lo E. Polypharmacy as a risk factor for adverse drug reactions in geriatric nursing home residents. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(1):36-41.

9. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(9):901-910.

10. Fushiki Y, Kinoshita K, Tokuda Y. Polypharmacy and Adverse Drug Events Leading to Acute Care Hospitalization in Japanese Elderly; Polypharmacy and Adverse Drug Events Leading to Acute Care Hospitalization in Japanese Elderly. *Gen Med*. 2014;15(2):110-116.

11. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, Correlates, and Health Outcomes of Medication Adherence Among Seniors. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):303-312.

12. Lee VW, Pang KK, Hui KC, et al. Medication adherence: Is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):978-985.

13. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy. *J Gen Intern Med*. 1993;8(5):278-283.

14. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(6):695-704.

15. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497.

16. 日本薬剤師会. 後期高齢者の服薬における問題と薬剤師の在宅患者訪問薬

剤管理指導ならびに居宅療養管理指導の効果に関する調査研究報告書. https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000127vk-att/2r9852000001283s.pdf. Accessed January 23, 2018.

17. Rosso AL, Eaton CB, Wallace R, et al. Geriatric Syndromes and Incident Disability in Older Women: Results from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(3):371-379.

18. Hubbard RE, Peel NM, Scott IA, et al. Polypharmacy among inpatients aged 70 years or older in Australia. *Med J Aust*. 2015;202(7):373-377.

19. Crentsil V, Ricks MO, Xue Q-L, Fried LP. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(3):215-224.

20. Martin NJ, Stones MJ, Young JE, Bédard M. Development of Delirium: A Prospective Cohort Study in a Community Hospital. *Int Psychogeriatrics*. 2000;12(1):117-127.

21. Jyrkkä J, Enlund H, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S. Association of polypharmacy with nutritional status, functional ability and cognitive capacity over a three-year period in an elderly population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(5):514-522.

22. 厚生労働省:平成21年度「不慮の事故死亡統計」の概況：不慮の事故による死亡の年次推移. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/furyo10/01.html. Accessed July 20, 2019.

23. Fletcher PC, Berg K, Dalby DM, Hirdes JP. Risk Factors for Falling Among Community-Based Seniors. *J Patient Saf*. 2009;5(2):61-66.

24. Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al. Association of polypharmacy with fall risk among geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int*. 2011;11(4):438-444.

25. Tromp A., Pluijm SM., Smit J., Deeg DJ., Bouter L., Lips P. Fall-risk screening test: A prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):837-844.

26. Boparai MK, Korc-Grodzicki B. Prescribing for Older Adults. *Mt Sinai J Med A J Transl Pers Med*. 2011;78(4):613-626.

27. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2716-2724.

28. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2014;44(2):213-218.

29. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(12):1525-1533.

30. Passarelli MCG, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767-777.

31. Lau DT, Kasper JD, Potter DEB, Lyles A, Bennett RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2005;165(1):68-74.

32. Albert SM, Colombi A, Hanlon J. Potentially inappropriate medications and risk

of hospitalization in retirees: Analysis of a US retiree health claims database. *Drugs and Aging*. 2010;27(5):407-415.

33. do Nascimento MMG, Mambrini JV de M, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SWV, de Loyola Filho AI. Potentially inappropriate medications: predictor for mortality in a cohort of community-dwelling older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(5):615-621.

34. Cahir C, Moriarty F, Teljeur C, Fahey T, Bennett K. Potentially Inappropriate Prescribing and Vulnerability and Hospitalization in Older Community-Dwelling Patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48(12):1546-1554.

35. Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: A retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4(2):134-143.

36. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008656.

37. Goulding MR. Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients. *Arch Intern Med*. 2004;164(3):305.

38. 内閣府. 高齢化の現状と将来像｜平成30年版高齢社会白書（全体版）. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/html/zenbun/s1_1_1.html. Accessed May 3, 2019.

39. Murai A, Matsumoto M. [Present status of elderly patients at geriatric outpatient clinics in terms of number of clinics consulted and number of drugs taken]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1993;30(3):208-211.

40. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy

among adults aged 65 years and older in the United States: 1988–2010. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(8):989-995.

41. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;314(17):1818-1831.

42. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal trends in polypharmacy and hyperpolypharmacy in older New Zealanders over a 9-year period: 2005–2013. *Gerontology*. 2015;61(3):195-202.

43. Hovstadius B, Hovstadius K, Åstrand B, Petersson G. Increasing polypharmacy - an individual-based study of the Swedish population 2005-2008. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10(1):16.

44. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM -d. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000;17(3):261-267.

45. Liamputtong P. 現代の医学的研究方法. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2012.

46. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol*. 2016;27(5):926-933.

47. Pinner RW. Trends in Infectious Diseases Mortality in the United States. *JAMA J Am Med Assoc*. 1996;275(3):189.

48. 福原俊一. 臨床研究の道標. 健康医療評価研究機構; 2013.

49. Hoshino E, Iiyama T. Basic Concepts and Practices of a Statistical Approach to Medical Research. *Nihon Kikan Shokudoka Gakkai Kaiho*. 2015;66(2):160-165.

50. Ministry of Health L and W. Life expectancies at specified ages. http://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/lifetb16/dl/lifetb16-01.pdf.

Published 2016. Accessed June 6, 2018.

51. 高齢社会白書 - 内閣府. http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/index-w.html. Accessed August 18, 2018.

52. 日本製薬工業協会. 国民医療費に占める薬剤費の推計. http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/newsletter/archive_until2014/pdf/2012_152_11.pdf. Accessed May 2, 2015.

53. Lee VW, Pang KK, Hui KC, et al. Medication adherence: Is it a hidden drug-related problem in hidden elderly? *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):978-985.

54. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use Among Adults in the United States From 1999-2012. *JAMA*. 2015;314(17):1818.

55. Wettermark B, Hammar N, MichaelFored C, et al. The new Swedish Prescribed Drug Register—Opportunities for pharmacoepidemiological research and experience from the first six months. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007;16(7):726-735.

56. Ministry of Health L and W. Survey of Medical Care Activities in Public Health Insurance. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450048&kikan=00450&result_page=1. Accessed March 3, 2019.

57. 厚生労働省. 社会医療診療行為別統計:統計の概要. https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/26-19a.html#link02. Accessed November 4, 2019.

58. Moßhammer D, Haumann H, Mörike K, Joos S. Polypharmacy-an upward trend with unpredictable effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(38):627-633.

59. Díez-Manglano J, Giménez-López M, Garcés-Horna V, et al. Excessive polypharmacy and survival in polypathological patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(6):733-739.

60. Haider SI, Johnell K, Weitoft GR, Thorslund M, Fastbom J. The Influence of Educational Level on Polypharmacy and Inappropriate Drug Use: A Register-Based Study of More Than 600,000 Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):62-69.

61. Ahmad OB, Boschi-pinto C, Lopez AD. Age standardization of rates: a new WHO standard. *GPE Discuss Pap Ser*. 2001;(31):1-14.

62. 和田島博，穂上田隆，清水聡. Box & Jenkins流時系列分析のマーケティングデータへの適用：その有効性と問題点．學習院大學經濟論集. 1993;30(2):231-237.

63. 馬場真哉．時系列分析と状態空間モデルの基礎 RとStanで学ぶ理論と実装. Pleiades publishing; 2018.

64. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-351.

65. Katanoda K. Overview of the mathematical models used for cancer statistics in the United States of America. *Proc Inst Stat Math*. 2011;59(2):173-180.

66. Qiu D, Katanoda K, Marugame T, Sobue T. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958-2004). *Int J Cancer*. 2009;124(2):443-448.

67. Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I. Mortality trends among Japanese dialysis patients, 1988–2013: a joinpoint regression analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(9):1501-1507.

68. Vujcic IS, Sipetic SB, Dubljanin ES, Vlajinac HD. Trends in mortality rates from coronary heart disease in Belgrade (Serbia) during the period 1990–2010: a joinpoint regression analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13(1):112.

69. Sullivan EM, Annest JL, Simon TR, Luo F, Dahlberg LL. Suicide trends among persons aged 10-24 years — United States, 1994-2012. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(8):201-205.

70. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program. *June*. 2015. https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/. Accessed April 1, 2018.

71. ガイドラインとは:[国立がん研究センター がん情報サービス 医療関係者の方へ]. https://ganjoho.jp/med_pro/med_info/guideline/guideline.html. Accessed January 31, 2019.

72. 大原悟務. 日本における薬社会化の文脈. 社会科学. 2017;46(4):101-113.

73. Ministry of Health L and W. Approach to overdose. http://www.mhlw.go.jp/stf2/shingi2/2r9852000000sh9m-att/2r9852000000shog.pdf. Published 2010. Accessed December 31, 2017.

74. Ministry of Health L and W. Medical fee revision 2012. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/iryouhoken/iryouhoken15/. Accessed September 19, 2018.

75. Ministry of Health L and W. Medical fee revision 2014. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000032996.html. Accessed September 19, 2018.

76. Ministry of Health L and W.Medical fee revision 2016. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000106421.html. Accessed

September 19, 2018.

77. By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American geriatrics society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246.

78. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18218287. Accessed September 17, 2017.

79. Frankenthal D, Lerman Y, Kalendaryev E, Lerman Y. Intervention with the screening tool of older persons potentially inappropriate prescriptions/screening tool to alert doctors to right treatment criteria in elderly residents of a chronic geriatric facility: a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1658-1665.

80. Ogura F, Kimura T, Uda A, et al. Pharmaceutical Intervention to Manage Polypharmacy in Elderly Patients based on STOPP Criteria. *Iryo Yakugaku (Japanese J Pharm Heal Care Sci*. 2016;42(2):78-86.

81. The Japan Geriatrics Sosiety. *Guidelines for Medical Treatment and Its Safety in the Elderly 2015.* Tokyo: Medical View Co., Ltd.; 2015.

82. 厚生労働省. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000162475.pdf. Accessed April 27, 2018.

83. Pickle LW, Hao Y, Jemal A, et al. A New Method of Estimating United States

and State-level Cancer Incidence Counts for the Current Calendar Year. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):30-42.

84. National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program - Surveillance Research Program. June. https://surveillance.cancer.gov/help/joinpoint/tech-help/frequently-asked-questions/project-or-extrapolate-into-the-future. Published 2015. Accessed April 1, 2018.

85. 厚生労働省. 今後の年齢階級別人口の推計. https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000155222.pdf. Accessed October 23, 2019.

86. 総務省統計局. 年齢5歳階級別人口の推移と将来推計人口. https://www.stat.go.jp/naruhodo/c1data/02_13_stt.html. Accessed May 24, 2019.

87. Akishita M, Teramoto S, Arai H, et al. Incidence of adverse drug reactions in geriatric wards of university hospitals. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi Japanese J Geriatr*. 2004;41(3):303-306.

88. Toba K, Akishita M, Mizuno Y, et al. Pharmacotherapy in the Elderly. Adverse Drug Reaction in the Elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi Japanese J Geriatr*. 1999;36(3):181-185.

89. Rothschild JM, Bates DW, Leape LL. Preventable medical injuries in older patients. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2717-2728.

90. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156(3).

91. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(8):725-

731.

92. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. The Norwegian General Practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27(3):153-159.

93. Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med*. 1991;151(9):1825.

94. Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly. *Arch Intern Med*. 1997;157(14):1531.

95. 日本老年医学会. *高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2005*. Medical View Co., Ltd.; 2005.

96. 今井博久. 高齢患者に不適切な薬剤処方の基準（ビアーズ基準日本版）の開発と意義（1）. 日本医事新報. 2008;(4395):57-63.

97. Akishita M. Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi Japanese J Geriatr*. 2007;44(1):31-34.

98. 秋下雅弘. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. 日本内科学会雑誌. 2016;105(12):2398-2402.

99. Lai H-Y, Hwang S-J, Chen Y-C, Chen T-J, Lin M-H, Chen L-K. Prevalence of the prescribing of potentially inappropriate medications at ambulatory care visits by elderly patients covered by the Taiwanese National Health Insurance program. *Clin Ther*. 2009;31(8):1859-1870.

100. Fick DM, Mion LC, Beers MH, L. Waller J. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health*.

2008;31(1):42-51.

101. Pugh MJ V., Rosen AK, Montez-Rath M, et al. Potentially Inappropriate Prescribing for the Elderly. *Med Care*. 2008;46(2):167-173.

102. Maio V, Yuen EJ, Novielli K, Smith KD, Louis DZ. Potentially Inappropriate Medication Prescribing for Elderly Outpatients in Emilia Romagna, Italy. *Drugs Aging*. 2006;23(11):915-924.

103. Fadare JO, Agboola SM, Opeke OA, Alabi RA. Prescription pattern and prevalence of potentially inappropriate medications among elderly patients in a Nigerian rural tertiary hospital. *Ther Clin Risk Manag*. 2013;9:115-120.

104. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Patients in Swiss Managed Care Plans: Prevalence, Determinants and Association with Hospitalization. Quinn TJ, ed. *PLoS One*. 2014;9(8):e105425.

105. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults Using the 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(3):486-500.

106. Price SD, Holman CDJ, Sanfilippo FM, Emery JD. Are older Western Australians exposed to potentially inappropriate medications according to the Beers Criteria? A 13-year prevalence study. *Australas J Ageing*. 2014;33(3):E39-E48.

107. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly japanese patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8(2):146-160.

108. Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraishi N, Hirose T, Akishita M, Kuzuya M. Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A

nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018;77:8-12.

109. Ito Y, Seki K, Kimura E. Multiclinical open studies on the effect of beta-methyldigoxin on congestive heart failure with atrial fibrillation. *Jpn Heart J*. 1975;16(5):538-547.

110. Hayward R, Greenwood H, Hamer J. Comparison of digoxin and medigoxin in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6(1):81-86.

111. Kusumoto M, Ueda M. Heart Diseases in the Elderly：Pharmacological Management. 東女医大誌. 1991;61(9):869-876.

112. 日本睡眠学会 - The Japanese Society of Sleep Research. http://jssr.jp/data/guideline.html. Accessed June 29, 2019.

113. Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med*. 2013;173(9):754-761.

114. Onda M, Imai H, Shono T, et al. Adverse Drug Reactions Associated to Medications for Homebound Patients: Observations Based on a Nationwide Survey in Japan. *Japanese J Pharmacoepidemiol ekigaku*. 2016;21(1):1-11.

115. Hoebert JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Reimbursement restriction and moderate decrease in benzodiazepine use in general practice. *Ann Fam Med*. 2012;10(1):42-49.

116. Caisse nationale d'Assurance maladie. LA REMUNERATIONSUR OBJECTIFSDE SANTE PUBLIQUEUNE; AMELIORATION CONTINUE EN FAVEURDE LA QUALITE ET DE LA PERTINENCE DES SOINS. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Bilan_ROSP_2014-150427.pdf. Published 2015. Accessed November 24, 2019.

117. 厚生労働省. 平成30年度診療報酬改定について. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411.html. Accessed June 29, 2019.

118. 奥村泰之. ベンゾジアゼピン受容体作動薬に対する処方抑制施策の国際動向. *Pharm Mon*. 2016;58(8):1895-1901.

119. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):890-898.

120. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc*. 2006.

121. Coté GA, Howden CW. Potential adverse effects of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008.

122. Hooper L, Brown TJ, Elliott RA, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review. *Br Med J*. 2004.

123. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: The osteoporotic fractures in men study. *Arch Intern Med*. 2008;168(7):735-740.

124. Ahmed A, Young JB, Love TE, Levesque R, Pitt B. A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol*. 2008;125(2):246-253.

125. Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on

complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352(9131):854-865.

126. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: A systematic review. *Arch Intern Med*. 2008;168(19):2070-2080.

127. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2017(12).

128. FURIHATA R, KONNO C, SUZUKI M, et al. Gender difference in insomnia : A Japanese nationwide general population survey. *J Japanese Soc Psychosom Obstet Gynecol*. 2014;19(1):103-109.

129. Jorm AF, Grayson D, Creasey H, Waite L, Broe GA. Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community. *Aust N Z J Public Health*. 2000;24(1):7-10.

130. Vallerand AH, Polomano RC. The relationship of gender to pain. *Pain Manag Nurs*. 2000;1(3):8-15.

131. 日本脳卒中学会. 脳卒中治療ガイドライン 2015.

132. 日本循環器学会. 心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版）.

133. 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）.

134. 日本循環器学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）.

135. 日本循環器学会. 循環器領域における性差医療に関するガイドライン.

136. 厚生労働省. 平成29年 国民健康・栄養調査結果の概要. https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Fcontent%2F10904750%2F000351576.pdf&embedded=true&chrome=false&dov=1.

Accessed November 13, 2019.

137. 橋元誠. 多剤投与に関する調査 医師, 患者の意識と薬剤費の面から. 三菱京都病院医学総合雑誌. 1997;4:37-40.

138. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827.

139. Qi K, Reeve E, Hilmer SN, Pearson SA, Matthews S, Gnjidic D. Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(5):949-957.

140. 遠藤久夫. 医師や看護師の人手不足が発生していること. 日本労働研究雑誌. 2007;561:28-32.

141. 平成29年受療行動調査（概数）の概況 ｜厚生労働省. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jyuryo/17/index.html. Accessed September 15, 2018.

142. 厚生労働省.「高齢者の医薬品適正使用の指針（総論編）について」の通知発出について. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000208852.html. Accessed August 2, 2019.

付表 1 統計表一覧

Ⅰ 診療行為・調剤行為の状況

〔医科診療・歯科診療・薬局調剤〕

統計表番号	集計項目						分類項目																							
	件数	診療実日数	回数	点数	実施件数	処方せん受付回数	入院－入院外			一般医療－後期医療	病院－診療所								診療科目	保険種別	診療行為		傷病		年齢階級	病床規模	調剤行為	処方せん受付回数階級	処方せん発行医療機関（病院－診療所－歯科別）	調剤基本料区分
											病院				診療所															
							総数	入院	入院外		総数	病院の種類	一般病院（再掲）	歯科病院	総数	有床診療所	無床診療所	歯科診療所			大分類	細分類	分類	中分類						
医科診療																														
1	○	○	○	○			○			○											○		○		○					
2	○	○	○	○				○		○											○		○		○					
3	○	○	○	○					○	○											○		○		○					
4	○	○	○	○			○	○	○		○	○			○	○	○				○									
5	○	○	○	○			○	○	○		○		○								○					○				
6	○	○	○	○			○	○	○						○	○	○		○		○									
7	○	○	○	○	○		○	○	○												○			○						
8	○	○	○	○			○	○	○													○								
歯科診療																														
1	○	○	○	○						○				○				○			○									
2	○	○	○	○						○											○		○		○					
3	○	○	○	○						○												○								
薬局調剤																														
1	○		○	○		○				○															○		○			
2	○		○	○		○				○																	○		○	○
3	○		○	○		○														○							○			
4	○									○															○			○		
5	○									○																		○	○	
6	○									○																		○		○

Ⅱ　薬剤の使用状況

〔医科診療・薬局調剤〕

統計表番号	集計項目											分類項目																				
	件数	診療実日数	点数						処方回数	処方せん受付回数	1件当たり薬剤種類数	処方の種類	薬剤点数階級	薬価階級	薬剤種類数階級	薬効中分類	入院			診療行為区分				調剤行為区分	調剤基本料区分	一般医療―後期医療	年齢階級	傷病中分類	施設種類	診療所診療科	剤型	処方せん発行医療機関（病院―診療所―歯科別）
			総点数	薬剤点数				その他行為									総数	院外	入院	総数	投薬	注射	その他									
				総数	投薬	注射薬	その他																									
医科診療																																
1	○	○	○	○	○	○	○	○									○	○	○	○	○	○	○			○	○					
2	○	○	○	○	○	○	○	○									○	○	○	○	○	○	○					○				
3	○	○	○	○	○	○	○	○									○	○	○	○	○	○	○						○			
4	○	○	○	○	○	○	○	○									○	○	○	○	○	○	○							○		
5	○											○							○							○	○					
6					○							○							○		○					○	○					
7									○			○							○							○	○					
8	○											○							○									○				
9					○							○							○		○							○				
10									○			○							○									○				
11	○											○							○										○			
12					○							○							○		○								○			
13									○			○							○										○			
14	○											○							○											○		
15					○							○							○		○									○		
16									○			○							○											○		
17	○												○				○	○	○	○						○	○					
18	○												○				○	○	○	○								○				
19	○												○				○	○	○	○									○			
20	○												○				○	○	○	○										○		
21				○										○			○	○	○	○						○	○					
22				○										○			○	○	○	○								○				
23				○										○			○	○	○	○									○			
24				○										○			○	○	○	○										○		
25	○										○				○		○	○	○	○						○	○					
26				○												○	○	○	○	○						○	○					
薬局調剤																																
1	○		○	○				○		○														○	○	○	○					
2	○												○													○	○				○	
3	○												○													○	○					○
4				○										○												○	○				○	
5				○										○												○	○					○
6	○										○				○											○	○				○	
7	○										○				○											○	○					○
8				○												○										○	○					

〔薬剤料の比率〕

統計表番号	集計項目		分類項目					
	薬剤料の比率	点数	診療行為区分	入院－入院外	一般医療－後期医療	病院－診療所	医科－歯科－薬局調剤	医科・薬局調剤－歯科・薬局調剤
薬剤料の比率								
1	○		○	○	○	○		○
2		○	○	○	○	○		○
3	○		○	○	○	○	○	
4		○	○	○	○	○	○	

閲覧可能な統計表

Ⅰ　診療行為の状況〔医科診療・歯科診療〕

統計表番号	集計項目					分類項目																									
	件数	診療実日数	回数	点数	実施件数	入院入院		一外入院	一般医療―後期医療	病院一診療所								保険種別					診療科目	診療行為		傷病			年齢階級	病床規模	1日当たり点数階級	1件当たり点数階級
										病院					診療所																	
						総数	院入	院外		総数	病院の種類	一般病院（再掲）	病院併設歯科	歯科単科病院	総数	有床診療所	無床診療所	歯科診療所	協会けんぽ	組合健保	共済等	国保	後期高齢者医療		大分類	細分類	分類	中分類	特定傷病				
医科診療																																
1	○	○	○	○	○	○			○																○				○			
2	○	○	○	○	○		○		○																○				○			
3	○	○	○	○	○			○	○																○				○			
4	○	○	○	○		○			○	○	○				○	○	○							○								
5	○	○	○	○			○		○	○	○				○	○	○							○								
6	○	○	○	○				○	○	○	○				○	○	○							○								
7	○	○	○	○	○	○			○	○	○				○	○	○								○							
8	○	○	○	○	○		○		○	○	○				○	○	○								○							
9	○	○	○	○	○			○	○	○	○				○	○	○								○							
10	○	○	○	○		○			○	○		○												○						○		
11	○	○	○	○			○		○	○		○												○						○		
12	○	○	○	○				○	○	○		○												○						○		
13	○	○	○	○	○	○			○	○															○					○		
14	○	○	○	○	○		○		○	○															○					○		
15	○	○	○	○	○			○	○	○															○					○		
16	○	○	○	○		○			○						○	○	○							○	○							
17	○	○	○	○			○		○						○	○	○							○	○							
18	○	○	○	○				○	○						○	○	○							○	○							
19	○	○	○	○	○	○			○						○									○		○						
20	○	○	○	○	○		○		○						○									○		○						
21	○	○	○	○	○			○	○						○									○		○						
22	○	○	○	○	○	○			○							○								○		○						
23	○	○	○	○	○	○			○								○							○		○						
24	○	○	○	○	○	○			○																○			○				
25	○	○	○	○	○		○		○																○			○				
26	○	○	○	○	○			○	○																○			○				
27	○	○		○			○		○	○					○										○						○	
28	○	○		○				○	○	○					○										○						○	
29	○						○		○																		○		○		○	
30	○							○	○																		○		○		○	
31	○						○		○																		○		○			○
32	○							○	○																		○		○			○
33	○	○	○	○	○		○	○		○					○				○							○						
34	○	○	○	○	○		○	○		○					○					○						○						
35	○	○	○	○	○		○	○		○					○						○					○						
36	○	○	○	○	○		○	○		○					○							○				○						
37	○	○	○	○	○		○	○		○					○								○			○						
歯科診療																																
1	○	○	○	○	○				○																	○				○		
2	○	○	○	○	○				○				○													○				○		
3	○	○	○	○	○				○					○												○				○		
4	○	○	○	○	○				○									○								○				○		

Ⅱ　薬剤の使用状況〔医科診療・薬局調剤〕

統計表番号	集計項目						分類項目																	
	件数	薬剤点数			1件当たり薬剤種類数	薬剤種類数	薬剤点数階級	薬価階級	薬剤種類数階級	薬効中分類	入院院外			診療行為区分				一般医療―後期医療	年齢階級	傷病中分類	施設種類	診療所診療科	処方せん発行医療機関（病院―診療所―歯科別）	薬価基準収載品目
		投薬	注射薬	その他							総数	入院	入院外	総数	投薬	注射	その他							
医科診療																								
1	○						○				○	○	○		○			○	○					
2	○						○				○	○	○			○		○	○					
3	○						○				○	○	○				○	○	○					
4		○						○			○	○	○		○			○	○					
5			○					○			○	○	○			○		○	○					
6				○				○			○	○	○				○	○	○					
7	○				○				○		○	○	○		○			○	○					
8	○				○				○		○	○	○			○		○	○					
9	○				○				○		○	○	○				○	○	○					
10	○						○				○	○	○		○						○			
11	○						○				○	○	○			○					○			
12	○						○				○	○	○				○				○			
13		○						○			○	○	○		○						○			
14			○					○			○	○	○			○					○			
15				○				○			○	○	○				○				○			
16	○				○				○		○	○	○	○							○			
17	○				○				○		○	○	○		○						○			
18	○				○				○		○	○	○			○					○			
19	○				○				○		○	○	○				○				○			
20	○						○				○	○	○		○							○		
21	○						○				○	○	○			○						○		
22	○						○				○	○	○				○					○		
23		○						○			○	○	○		○							○		
24			○					○			○	○	○			○						○		
25				○				○			○	○	○				○					○		
26	○				○				○		○	○	○	○								○		
27	○				○				○		○	○	○		○							○		
28	○				○				○		○	○	○			○						○		
29	○				○				○		○	○	○				○					○		
30	○						○				○	○	○		○					○				
31	○						○				○	○	○			○				○				
32	○						○				○	○	○				○			○				
33		○						○			○	○	○		○					○				
34			○					○			○	○	○			○				○				
35				○				○			○	○	○				○			○				

統計表番号	集計項目						分類項目																	
	件数	薬剤点数			1件当たり薬剤種類数	薬剤種類数	薬剤点数階級	薬価階級	薬剤種類数階級	薬効中分類	入院入院外			診療行為区分				一般医療―後期医療	年齢階級	傷病中分類	施設種類	診療所診療科	処方せん発行医療機関（病院―診療所―歯科別）	薬価基準収載品目
		投薬	注射薬	その他							総数	入院	入院外	総数	投薬	注射	その他							
36	○				○				○		○	○	○	○						○				
37	○				○				○		○	○	○		○					○				
38	○				○				○		○	○	○			○				○				
39	○				○				○		○	○	○				○			○				
40		○								○	○	○	○		○			○	○					
41			○							○	○	○	○			○		○	○					
42				○						○	○	○	○				○	○	○					
43						○					○	○	○	○	○	○	○	○			○			○
薬局調剤																								
1						○												○					○	○

付表 2 本研究の処方データに適用された「特に慎重な投与を要する薬物」に該当する薬剤の成分名と個別医薬品コード

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
定型抗精神病薬	認知症患者全般	オキシペルチン	1179011
		カルピプラミン	1179029
		クロカプラミン塩酸塩	1179030
		クロルプロマジン・プロメタジン	1179100 1179101
		クロルプロマジン塩酸塩	1171001
		クロルプロマジンフェノールフタリン酸塩	1171005
		スピペロン	1179015
		スルトプリド塩酸塩	1179032
		ゾテピン	1179024
		チアプリド塩酸塩	1190004
		チミペロン	1179026
		トリフロペラジンマレイン酸塩	1172008
		ネモナプリド	1179036
		ハロペリドール	1179020
		ピパンペロン塩酸塩	1179006
		ピモジド	1179022
		フルフェナジンマレイン酸塩	1172009
		プロクロルペラジンマレイン酸塩	1172010
		プロペリシアジン	1172005
		ブロムペリドール	1179028
		ペルフェナジン	1172006 1172007
		ペルフェナジンフェンジゾ酸塩	1172004
		ペルフェナジンマレイン酸塩	1172013
		モサプラミン塩酸塩	1179035
		レボメプロマジンマレイン酸塩	1172014
非定型抗精神病薬	認知症患者全般	アセナピンマレイン酸塩	1179056
		アリピプラゾール	1179045
		オランザピン	1179044
		クエチアピンフマル酸塩	1179042
		クロザピン	1179049

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
		パリペリドン	1179053
		ブレクスピプラゾール	1179058
		ブロナンセリン	1179048
		ペロスピロン塩酸塩水和物	1179043
		リスペリドン	1179038
ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬		アルプラゾラム	1124023
		エスタゾラム	1124001
		エチゾラム	1179025
		オキサゾラム	1124013
		クアゼパム	1124030
		クロキサゾラム	1124014
		クロチアゼパム	1179012
		クロラゼプ酸二カリウム	1124015
		クロルジアゼポキシド	1124028
		ジアゼパム	1124017
		トフィソパム	1124026
		トリアゾラム	1124007
		ニトラゼパム	1124003
		ニメタゼパム	1124004
		ハロキサゾラム	1124005
		プラゼパム	1124018
		フルジアゼパム	1124019
		フルタゾラム	1124024
		フルトプラゼパム	1124027
		フルニトラゼパム	1124008
		フルラゼパム塩酸塩	1124002
		ブロマゼパム	1124020
		ブロチゾラム	1124009
		メキサゾラム	1124025
		メダゼパム	1124021
		リルマザホン塩酸塩水和物	1129006
		ロフラゼプ酸エチル	1124029
		ロラゼパム	1124022
		ロルメタゼパム	1124010
非ベンゾジアゼピン系睡眠薬		エスゾピクロン	1129010
		ゾピクロン	1129007
		ゾルピデム酒石酸塩	1129009

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
三環系抗うつ薬		アミトリプチリン塩酸塩	1179002
		アモキサピン	1179001
		イミプラミン塩酸塩	1174006
		クロミプラミン塩酸塩	1174002
		ドスレピン塩酸塩	1179027
		トリミプラミンマレイン酸塩	1174005
		ノルトリプチリン塩酸塩	1179004
		ロフェプラミン塩酸塩	1174004
スルピリド		スルピリド	1179016 2329009
抗パーキンソン病治療薬（抗コリン薬）		トリヘキシフェニジル塩酸塩	1169001 1169002
		ビペリデン塩酸塩	1162001
		ピロヘプチン塩酸塩	1169003
		プロフェナミンヒベンズ酸塩	1163002
		プロフェナミン塩酸塩	1163001
		プロメタジン塩酸塩	4413002
		プロメタジンヒベンズ酸	4413002
		プロメタジンメチレンジサリチル酸塩	4413002
		マザチコール塩酸塩水和物	1169004
複数の抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）の併用療法		アスピリン	1143001 3399007
		アスピリン，ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート，炭酸マグネシウム	1143010 3399100
		アスピリン・ランソプラゾール	3399102
		クロピドグレル硫酸塩	3399008
		クロピドグレル硫酸塩・アスピリン	3399101
		シロスタゾール	3399002
		チカグレロル	3399011
		チクロピジン塩酸塩	3399001
		プラスグレル塩酸塩	3399009
		アピキサバン	3339004
		エドキサバントシル酸塩水和物	3339002
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	3339001
		リバーロキサバン	3339003
		ワルファリンカリウム	3332001
ジゴキシン		ジギトキシン	2113001

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
		ジゴキシン	2113003 2113004
		メチルジゴキシン	2113005
ループ利尿薬		アゾセミド	2139008
		トラセミド	2139009
		ピレタニド	2139007
		ブメタニド	2139004
		フロセミド	2139005
アルドステロン拮抗薬		エプレレノン	2149045
		スピロノラクトン	2133001
非選択的 β 遮断薬	**気管支喘息，COPD**	アロチノロール塩酸塩	2123014
		オクスプレノロール	2123004
		カルテオロール塩酸塩	2123005 2149025
		ナドロール	2123015
		ニプラジロール	2149021
		ピンドロール	2123009 2149011
		ブフェトロール塩酸塩	2123006
		プロプラノロール塩酸塩	2123008 2149014
		ペンブトロール	2149016
		ボピンドロール	2149033
受容体サブタイプ非選択的 α_1 受容体遮断薬		ウラピジル	2149020
		テラゾシン塩酸塩水和物	2149023
		ドキサゾシンメシル酸塩	2149026
		ブナゾシン塩酸塩	2149015
		プラゾシン塩酸塩	2149002
H_1 受容体拮抗薬（第 1 世代）		クロルフェニラミンマレイン酸塩	4419001 4419003
		ｄ－クロルフェニラミンマレイン酸塩	4419002
		アリメマジン酒石酸塩	4413003
		クレマスチンフマル酸塩	4419008
		ジフェンヒドラミン塩酸塩	4411001
		シプロヘプタジン塩酸塩水和物	4419005
		タンニン酸ジフェンヒドラミン	4411002
		トリプロリジン塩酸塩	4412002

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
		ヒドロキシジンパモ酸塩	1179019
		ヒドロキシジン塩酸塩	1179005
		プロメタジンヒベンズ酸	4413002
		プロメタジン メチレンジサリチル酸塩	4413002
		プロメタジン塩酸塩	4413002
		ベタメタゾン・ｄ－クロルフェニラミンマレイン酸塩	2459100
		ホモクロルシクリジン塩酸塩	4419006
H_2受容体拮抗薬		シメチジン	2325001
		ニザチジン	2325005
		ファモチジン	2325003
		ラニチジン塩酸塩	2325002
		ラフチジン	2325006
		ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩	2325004
制吐薬		プロクロルペラジンマレイン酸塩	1172010
		プロメタジン塩酸塩	4413002
		ヒベンズ酸プロメタジン	4413002
		プロメタジン メチレンジサリチル酸塩	4413002
		メトクロプラミド	2399004
スルホニル尿素（SU）薬		アセトヘキサミド	3961001
		グリクラジド	3961007
		グリクロピラミド	3961002
		グリベンクラミド	3961003
		グリメピリド	3961008
		クロルプロパミド	3961004
		トルブタミド	3961006
		グリメピリド ピオグリタゾン塩酸塩	3969101
ビグアナイド薬		アログリプチン安息香酸塩・メトホルミン塩酸塩	3969105
		ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩	3969100
		ビルダグリプチン・メトホルミン塩酸塩	3969104
		ブホルミン塩酸塩	3962001
		メトホルミン塩酸塩	3962002
チアゾリジン薬		アログリプチン安息香酸塩・ピオグリタゾン塩酸塩	3969103
		ピオグリタゾン塩酸塩	3969007
		ピオグリタゾン塩酸塩・グリメピリド	3969101
		ピオグリタゾン塩酸塩・メトホルミン塩酸塩	3969100
α-グルコシダーゼ阻害薬		アカルボース	3969003
		ボグリボース	3969004

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
		ミグリトール	3969009
		ミチグリニドカルシウム水和物・ボグリボース	3969102
SGLT2 阻害薬		イプラグリフロジン　Ｌ－プロリン	3969018
		エンパグリフロジン	3969023
		カナグリフロジン水和物	3969022
		ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物	3969019
		テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物・カナグリフロジン水和物	3969106
		トホグリフロジン水和物	3969021
		ルセオグリフロジン水和物	3969020
オキシブチニン（経口）		オキシブチニン塩酸塩	2590005
ムスカリン受容体拮抗薬		イミダフェナシン	2590013
		ソリフェナシンコハク酸塩	2590011
		フェソテロジンフマル酸塩	2590015
		プロピベリン塩酸塩	2590007
		トルテロジン酒石酸塩	2590012
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)		アセメタシン	1145003
		アンピロキシカム	1149030
		アンフェナクナトリウム水和物	1147006
		イブプロフェン	1149001
		インドメタシン	1145001 1145002
		インドメタシンファルネシル	1145005
		エトドラク	1149032
		エモルファゾン	1148004
		オキサプロジン	1149026
		ザルトプロフェン	1149029
		ジクロフェナクナトリウム	1147002
		スリンダク	1149015
		チアプロフェン酸	1149025
		チアラミド塩酸塩	1148001
		ナブメトン	1149027
		ナプロキセン	1149007
		ピロキシカム	1149017
		ブコローム	1149009
		プラノプロフェン	1149010

分類（クラスまたは一般名）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	成分名	個別医薬品コード
		フルフェナム酸アルミニウム	1141004
		フルルビプロフェン	1149011
		プログルメタシンマレイン酸塩	1145004
		メピリゾール	1148003
		メフェナム酸	1141005
		メロキシカム	1149035
		モフェゾラク	1149033
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	1149019
		ロルノキシカム	1149036