



ポリファーマシーに関連する問題と、STOPP criteriaを活用した高齢者に対する不適切処方のスクリューニング

木村, 丈司
矢野, 育子
平井, みどり

(Citation)

日本病院薬剤師会雑誌, 53(3):273-278

(Issue Date)

2017-03

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(Rights)

利用者は著作権の範囲内に限られる

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006068>



ポリファーマシーに関連する問題と、STOPP criteriaを活用した高齢者に対する不適切処方へのスクリーニング

神戸大学医学部附属病院 薬剤部

木村 丈司 Takeshi KIMURA 矢野 育子 Ikuko YANO 平井みどり Midori HIRAI

はじめに

「ポリファーマシー」に関する話題は、ここ数年で多くの文献や書籍、一般のメディア等でも取り上げられるようになり、その問題点についても広く周知されるようになった。ただしここで言う「ポリファーマシー」とは、単に多剤併用だけを指したものではない。文献的には5～6種類以上の薬剤を服用する患者では、薬物有害事象や転倒の発生頻度が高いとする報告もある^{1,2)}。しかしながら、高齢者は多数の基礎疾患を合併する患者が多く、必然的に多くの薬剤を併用せざるを得ない状況もある。さらには、薬の数が少なければ不適切な薬剤を使用しているても良いという訳では必ずしもないため、薬の数だけに注目してしまうと重要な問題点を見落とすおそれがある。

ポリファーマシーに関しては、多剤併用だけでなく、むしろ「不適切処方」を含むことがより重要な問題として取り上げられるようになってきた。この不適切処方は、文献にもよるが、潜在的に不適切な処方 (potentially inappropriate medications: 以下、PIMs) と、潜在的に必要な処方の欠落 (potential prescribing omissions: 以下、PPOs) に分けられている³⁾。PIMsの定義としては、投与量・用法・投与期間が不適切な処方や、临床上重大な薬物-薬物相互作用や薬物-疾患相互作用の原因となる処方、エビデンスに基づく臨床的な適応が明らかでない処方³⁾が挙げられている。一方PPOsの定義としては、特定の疾患の治療または予防に対して臨床的な適応のある有益な処方の欠落とされている³⁾。

ポリファーマシーが生じる背景には、高齢化が密接に関係しており、高齢化によって複数の疾患を合併し、それに伴って複数の診療科・医療機関を受診することや、多くが慢性疾患で必然的に薬剤の長期服用に繋がりがやすいこと、非定型的な症候が多く対症療法によって不要な薬剤を追加してしまいやすいこと、場合によっては薬剤の副作用に対して新たな薬剤を追加することも、結果的にポリファーマシーに繋がる要因となる⁴⁻⁹⁾。さらに、

高齢者は臓器予備能が低下し、若年者と比べ薬剤の有害事象が生じやすい点にも注意が必要である¹⁰⁾。ポリファーマシーによって生じる問題点として、薬物の有害事象の増大、薬物-薬物間相互作用や薬物-疾患間相互作用の増大、服薬アドヒアランスの低下、残薬の増加、医療費の増大、死亡率の上昇といった点が挙げられており¹¹⁻¹⁶⁾、超高齢化社会を迎えた日本では重要な課題である。

不適切処方を検出するツール

ポリファーマシーへの対策を行うにあたっては、前述の不適切処方に如何に介入するか、または未然に防ぐことが重要な鍵を握っている。不適切処方を防ぐためのツールが国内外で多く開発されており、これらは大きく分けて“explicit criteria”と“implicit criteria”に分けられる³⁾。

Explicit criteriaは直訳すると「明示的なクライテリア」であるが、これらの基準は通常、高齢者に有害な影響を及ぼすことが知られている薬剤や薬剤分類、薬剤の用量がリストとして示されており³⁾、代表的なものとして海外ではBeers criteria (現在は2015年版が最新)¹⁷⁾やSTOPP/START criteria (現在は2014年版のver.2が最新)¹⁸⁾がある。本邦では日本老年医学会により高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015が2015年に改訂・発表されているが⁶⁾、このなかの「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と、「開始を考慮すべき薬物のリスト」も、explicit criteriaに分類される。

Implicit criteriaは直訳すると「暗黙的なクライテリア」であるが、これらは臨床医もしくは薬剤師が、任意の処方に対して臨床的判断を用いて適用するもので、処方の質を評価する指標となるものもある³⁾。Implicit criteriaの代表的なものとしては、medication appropriateness index (MAI)¹⁹⁾や、Scottらにより示されたdeprescribingのプロトコル²⁰⁾がある。

Explicit criteriaを用いるメリットとしては、それぞれの項目が具体的であることから、適用にあたり医療者の

知識に依存する部分が少なく、系統的に不適切処方を検出できる点が挙げられる。デメリットとしては、患者の併存疾患や嗜好、過去の治療歴等は考慮していない点、内容の定期的なupdateが必要な点等が挙げられる³⁾。対してimplicit criteriaは、薬剤または疾患に特異的なものではないため、適用対象を選ばない点や、個々の患者に合わせた対応が可能な点がメリットとして挙げられる。一方デメリットとしては、具体的な基準ではないため適用に時間がかかる点、適用する医療者の医学的知識に依存する部分が大きい点等が挙げられる³⁾。

どのツールを用いて不適切処方に介入することが適切かについては、適用する医療環境（病院、保険薬局、入院、外来、急性期医療施設、慢性期医療施設など）によって条件が異なるものと考えられる。例えば、複数の知識・経験の異なる医療者が介入を行う場合には、explicit criteriaを活用したほうがそれぞれの介入に統一性をもたせやすいものと考えられる。一方で、ある程度知識や経験を備えた医療者が介入を行う場合には、implicit criteriaのほうが介入を行いやすいかもしれない。いずれにしても、誰にとっても、どんな状況でも機能するような完璧なツールは存在しないため、それぞれの内容を確認しながら、各自の状況に最もフィットするものを活用することが重要と考えられる。

STOPP criteriaを活用した不適切処方に 対する介入

前述のように不適切処方を検出するツールは多くあるが、このなかでSTOPP/START criteriaについては、2008年にversion 1 (STOPP/START criteria ver.1) が²¹⁾、2014年には改訂版のversion 2 (STOPP/START criteria ver.2)¹⁸⁾が発表されている。Hill-Taylor Bらによる、STOPP/START criteria ver.1を高齢者に適用した研究を統合したsystematic reviewによると、STOPP criteriaに該当した患者の割合は21% -79%と各研究で差があることが報告されている²²⁾。またBeers criteriaとSTOPP criteriaを比較した研究では、STOPP criteria ver.1のほうがBeers criteria 2012²³⁾よりもPIMsの検出率が高かったとする報告²⁴⁾もあれば、Beers criteria 2012²³⁾のほうがSTOPP criteria ver.1よりもPIMsの検出率が高かったとする報告もある²⁵⁾。PIMsに関連する要因としては、対象患者の服用薬剤数、年齢、性別、医療環境や研究デザインの違いが挙げられており^{16,22,26~28)}、各研究の結果の違いはこれらの要因が関係しているものと考えられる。ただし、

STOPP criteriaはBeers criteria 2012と比較して薬物有害事象との関連が強かったとする報告や²⁹⁾、3~5分でPIMsのスクリーニングが可能という報告もあり^{27,30,31)}、欧米やアジア等世界各地で研究が行われ、その有用性が示唆されている²²⁾。加えて、STOPP criteriaは項目に挙げられている薬剤が日本の市場に多く存在することからも、本邦において活用するメリットは大きいと考えられる。

本邦において、STOPP/START criteriaを高齢者に適用してPIMsの調査・介入を実施した研究は在宅医療を受ける患者を対象としたものがある^{32,33)}。このなかで、Hamanoらの研究は、訪問在宅医療を受ける430人の患者を対象としており、PIMsを有する患者の割合は34.0%で、最も該当の多かったSTOPP criteriaの項目は「慢性的な便秘がある場合にCaチャンネル拮抗薬の使用」であったことが報告されている³³⁾。

神戸大学医学部附属病院における取り組み

前述のように、STOPP criteriaを活用して高齢者の不適切処方に介入した研究は世界的には多くあるが、本邦ではこれまで、急性期病院の入院患者を対象として実施された研究はなく、また不適切処方に薬剤師が介入する方法も確立されていなかった。そこで我々は、神戸大学医学部附属病院（以下、当院）に新規に入院した持参薬を有する65歳以上の高齢者を対象として、STOPP criteria ver.1を適用してPIMsの現状を調査すると共に、薬剤師による評価・介入の有用性を評価する研究を実施した³⁴⁾。方法として、薬剤師は対象患者の入院時にすべての服用薬や、既往歴、検査値について確認し、STOPP criteriaを参照してPIMsのスクリーニングを実施した。STOPP criteriaに該当するPIMsについては、薬剤変更によるベネフィットとリスク、薬剤の変更・中止といった薬剤の調整が入院期間中に可能かどうかを評価し、患者の薬剤変更に対する意思も確認した。また、下記の(1)、(2)、(3)に該当する症例については、薬剤変更によるリスクがベネフィットを上回るものと考え、薬剤師から医師に処方変更を積極的には推奨しなかった。

- (1) 薬剤変更により病態悪化のリスクがあり、かつPIMsの潜在的なリスクが低いと判断した症例
- (2) PIMsの潜在的なリスクは高いが、薬剤変更による病態悪化のリスクも高く、入院期間中の調整が困難と判断した症例
- (3) 患者から処方変更の同意が得られなかった症例
薬剤の減量・中止・代替薬への変更については医師と

表1 患者背景

			STOPP criteria該当患者	STOPP criteria非該当患者	p値
患者数	n (%)	301	81 (26.9%)	220 (73.1%)	
男性	n (%)	173	38 (22.0%)	135 (78.0%)	
女性	n (%)	128	43 (33.6%)	85 (66.4%)	0.025 ^{a)}
平均年齢	mean±SD	74.8±6.2	76.0±6.3	74.4±6.2	0.035 ^{b)}
平均服用薬剤数	mean±SD	7.8±4.4	10.3±4.3	6.9±4.1	<0.01 ^{b)}
年齢別平均服用薬剤数					
69歳未満	mean±SD (n)	7.3±4.3 (75)	9.6±4.3 (17)	6.6±4.0 (58)	
70~74歳	mean±SD (n)	7.8±4.4 (73)	10.2±4.5 (18)	7.1±4.1 (55)	
75~79歳	mean±SD (n)	7.6±5.0 (83)	11.5±4.6 (22)	6.2±4.4 (61)	
80~84歳	mean±SD (n)	8.6±4.2 (53)	9.3±4.4 (18)	8.2±4.1 (35)	
85歳以上	mean±SD (n)	8.6±3.2 (17)	10.5±2.1 (6)	7.6±3.3 (11)	
平均処方元医療機関数	mean±SD	1.5±0.7	1.6±0.8	1.5±0.7	0.12 ^{b)}
診療科別患者数					
心臓血管外科	n (%)	109	30 (27.5%)	79 (72.5%)	
放射線科	n (%)	77	21 (27.3%)	56 (72.7%)	
循環器内科	n (%)	36	12 (33.3%)	24 (66.7%)	
神経内科	n (%)	31	6 (19.4%)	25 (80.6%)	
その他	n (%)	48	12 (25.0%)	36 (75.0%)	

^{a)} : χ^2 検定

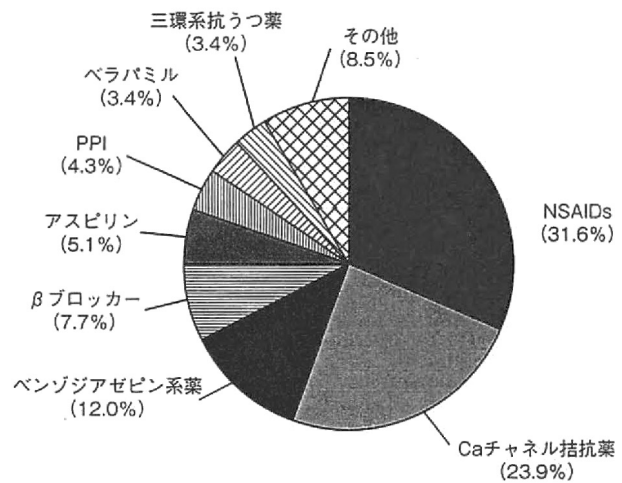
^{b)} : Mann-Whitney's U-test

〈文献34〉より引用

協議のうえ最終的に決定し、処方変更後は病態の悪化がないかどうか入院期間中慎重に経過を確認した。

結果を表1に示す。対象患者は301名(平均年齢±標準偏差(SD):74.8±6.2歳,男性:57.5%)で,STOPP criteria該当患者は81名(26.9%)であった。女性患者で有意にSTOPP criteria該当患者が多く(p=0.025),STOPP criteria該当患者で有意に平均年齢が高く(p=0.035),平均服用薬剤数が多かった(p<0.01)。STOPP criteriaを用いたPIMsのスクリーニングに要した時間は患者1名あたり平均7.8±4.0分であった。STOPP criteria該当項目の薬効分類別の集計結果を図に示す。薬効分類別では,非ステロイド性消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs:以下,NSAIDs)に関連する項目の該当が最も多く,次いでカルシウム(Ca)チャネル拮抗薬,ベンゾジアゼピン系薬,βブロッカー,アスピリン,proton pump inhibitor(以下,PPI),ベラパミル,三環系抗うつ薬に関連する項目の該当が多かった。

STOPP criteriaの項目別・診療科別の該当件数,積極的推奨数および変更件数を表2に示す。STOPP criteriaに該当したPIMsは合計125件で,そのうち変更件数は35件(28.0%)であった。また積極的推奨数は61件で,そのうち変更件数は32件(52.5%)であった。STOPP criteriaの項目別にみると,「中等症~重症の高血圧の患者にNSAIDsを使用」,「心不全の患者にNSAIDsを使用」,「慢性腎不全患者に対するNSAIDsの使用」といったNSAIDsに関連する項目の該当症例については,積極的



各薬剤の該当割合は()内に示す。

STOPP criteriaの内,「同系列の薬剤を併用」の該当症例については対象から除外した。

〈文献34〉より引用

図 STOPP criteriaに該当した薬剤の内訳

推奨件数がほかのcriteriaと比べ高く,処方変更率も高かった。一方で,「慢性的な便秘がある場合にCaチャネル拮抗薬の使用」については,該当件数は最も多かったが,いずれも薬剤師から医師に処方変更を積極的には推奨しない条件に該当したため,積極的推奨件数は0件であった。同様に「転倒しやすい患者(過去3ヵ月以内に1回以上転倒の既往がある患者)へのベンゾジアゼピン系薬剤の使用」,「長期間(すなわち1ヵ月以上)に渡って長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤を使用」,「chronic

表2 STOPP criteriaの項目別・診療科別の該当件数および変更件数

criteria	該当数	積極的推奨件数	診療科				
			心臓血管外科	循環器内科	放射線科	神経内科	その他
慢性的な便秘がある場合にカルシウムチャネル拮抗薬の使用（便秘を悪化させる可能性）	27(2)	0(0)	13(2)	4(0)	5(0)	2(0)	3(0)
同系列の薬剤を併用，例えば2種類のオピオイド，NSAIDs，SSRI，ループ利尿薬，ACE阻害薬（新しい別の系統の薬剤を考慮する前に1つの系統内での単剤治療への最適化を図るべきである）。但し，喘息やCOPDに対する吸入β2刺激薬（長時間作用型と短時間作用型）や，突出痛の管理のためのオピオイドのような，基本薬と頓用の重複を除く	16(4)	9(4)	8(1)	0(0)	5(2)	2(0)	1(1)
中等症（160/100 mmHg-179/109 mmHg）～重症（≥180/100 mmHg）の高血圧の患者にNSAIDsを使用（高血圧を悪化させる可能性）	14(7)	11(7)	9(6)	3(1)	1(0)	0(0)	1(0)
心不全の患者にNSAIDsを使用（心不全を悪化させるリスク）	11(5)	11(5)	9(4)	2(1)	0(0)	0(0)	0(0)
慢性腎不全（eGFR 20-50 ml/min）患者に対するNSAIDsの使用（腎機能の悪化のリスク）	9(7)	9(7)	4(3)	0(0)	2(1)	0(0)	3(3)
転倒しやすい患者（過去3ヶ月以内に1回以上転倒の既往がある患者）に対するベンゾジアゼピン系薬剤の使用（鎮静がかり，感覚やバランスが障害される可能性）	8(1)	1(1)	1(0)	1(0)	5(1)	0(0)	1(0)
長期間（即ち1ヶ月以上）に渡って長時間作用型のベンゾジアゼピン系薬剤を使用（例：クロルジアゼポキシド，フルラゼパム，ニトラゼパム，クロラゼパム酸，ジアゼパムのような長時間作用型の代謝物を伴うベンゾジアゼピン）（持続鎮静，混乱，平衡障害，転倒のリスク）	6(3)	4(3)	0(0)	0(0)	2(1)	2(0)	2(2)
消化性潰瘍に対して最大量のPPIを8週間以上使用（消化性潰瘍や食道炎，胃食道逆流症の維持/予防治療としては早期の中止または減量が推奨されている）	5(0)	5(0)	0(0)	0(0)	5(0)	0(0)	0(0)
COPDがある場合に非心選択性のβブロッカーの使用（気管支痙攣のリスク）	4(0)	0(0)	3(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ベラパミルとβブロッカーの併用（症候性心ブロックのリスク）	4(1)	0(0)	3(1)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)
心血管系，脳血管，末梢血管障害の症状，もしくは動脈閉塞症状がない場合のアスピリンの使用	3(2)	2(2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	2(1)
消化性潰瘍の既往がある場合にヒスタミン2受容体拮抗薬またはPPIを用いずにアスピリンの使用（出血のリスク）	3(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	2(0)
便秘の場合に三環系抗うつ薬の使用（便秘を悪化させる）	3(0)	0(0)	0(0)	3(0)	0(0)	0(0)	0(0)
ワルファリンとNSAIDsの併用（胃腸出血のリスク）	2(1)	2(1)	0(0)	1(1)	1(0)	0(0)	0(0)
長期間（即ち1ヶ月以上）に渡って睡眠薬として抗精神病薬の使用（混乱，低血圧，錐体外路系の副作用，転倒のリスク）	2(0)	0(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)
痛風の既往がある場合にサイアザイド系利尿薬の使用（痛風を悪化させる可能性がある）	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	0(0)
慢性的便秘症がある場合に抗ムスカリン薬の使用（便秘の増悪のリスク）	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)
高血圧の治療の第1選択薬として単剤でのループ利尿薬の使用（より安全で有効な代替薬が入手可能である）	1(0)	1(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)
オピオイド，カルシウムチャネル拮抗薬使用の場合に三環系抗うつ薬の使用（重度の便秘のリスク）	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)
1週間以上の第1世代抗ヒスタミン薬（即ち，ジフェンヒドラミン，クロルフェニラミン，シクリジン，プロメタミン）の使用（鎮静と抗コリン系薬の副作用のリスク）	1(0)	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
慢性的便秘がある場合に抗コリン性鎮痙薬の使用（便秘を悪化させる可能性）	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0)
2型糖尿病に対してグリベンクラミド，クロルプロバミドの使用（低血糖が持続するリスク）	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)	0(0)
糖尿病があつて頻回（即ち1ヶ月あたり1回以上）の低血糖発作を起こしている場合のβブロッカーの使用（低血糖症状をマスクするリスク）	1(0)	1(0)	0(0)	0(0)	1(0)	0(0)	0(0)
総数	125(35)	61(32)	52(17)	18(3)	31(6)	7(1)	17(8)

STOPP criteria 65項目の内該当のあった項目と，各項目の該当数，積極的推奨件数，診療科毎の該当数を示した。また，それぞれの変更件数を（ ）内に示した。

〈文献34〉より引用

SSRI : selective serotonin reuptake inhibitors, ACE : angiotensin converting enzyme, eGFR : estimated glomerular filtration rate

obstructive pulmonary disease (COPD)がある場合に非心選択性のβブロッカーの使用,「ベラパミルとβブロッカーの併用」といった項目についても,薬剤師から医師に処方変更を積極的には推奨しない条件に該当する症例が多く,積極的推奨件数が少なく,処方変更率も低かった。

本研究により,日本の急性期病院の1つである当院の入院患者におけるポリファーマシーの現状の一部が明らかになり,またSTOPP criteriaに該当するPIMsについて,薬剤師が患者背景を踏まえ介入することにより是正できる可能性が示唆された。一方,本研究で用いたSTOPP criteria ver.1は2008年に発表されたものであり,エビデンスの変遷により,一部に処方変更の必要性・妥当性が必ずしも高くないと考えられる項目が存在した。STOPP criteriaは2014年に改訂版であるver.2が発表されており¹⁸⁾,当院ではこのSTOPP criteria ver.2を用いた薬剤師によるPIMsの現状調査・介入に関する研究についても実施した³⁶⁾。内容の詳細については論文を確認していただく必要があるが,概要として,STOPP criteria ver.2を用いて実施した取り組みでは,PIMsを有する患者の割合が全体の42.1%,criteria該当後の処方の変更率が44.9%と,STOPP criteria ver.1を用いて実施した取り組みと比較していずれも上昇が見られた。またPIMsとして検出された薬剤では,ベンゾジアゼピン系薬剤が多であった³⁶⁾。

まとめ

STOPP criteria等のツールを活用したポリファーマシーへの介入の報告は多くあるが,今のところその介入による臨床的なアウトカムの改善については明確でないところが多い。例えば,STOPP/START criteriaを用いて高齢者の不適切処方に対して介入を行った4つのRCTを組み入れたシステマティックレビューでは,介入によって転倒,せん妄のエピソード,入院期間,医療機関への受診,薬剤費の減少を認めたものの,quality of life (QOL)や死亡率の改善はみられなかったことが報告されている³⁵⁾。前述のようにポリファーマシーによって様々な問題がもたらされていることは事実であり,この問題は薬剤師にとって看過できない重要な課題であるが,ポリファーマシーに対する介入により患者の臨床的なアウトカムが悪化することは避けなければならない。介入にあたっては,減薬に主眼を置き過ぎず,その患者の臨床的な問題にフォーカスする姿勢が重要かもしれない。今後本邦でも,ポリファーマシーや不適切処方に対する介入

やその報告が増加すると考えられるが,介入による臨床アウトカムの変化についても,今後は評価していく必要があるものと考えられる。

引用文献

- 1) T Kojima, M Akishita, T Nakamura, K Nomura, S Ogawa, K Iijima, M Eto, Y Ouchi : Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients, *Geriatr Gerontol Int*, 12, 425-430 (2012).
- 2) T Kojima, M Akishita, Y Kameyama, K Yamaguchi, H Yamamoto, M Eto, Y Ouchi : High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, 12, 761-762 (2012).
- 3) MN O'Connor, P Gallagher, D O'Mahony : Inappropriate prescribing : criteria, detection and prevention, *Drugs Aging*, 29, 437-452 (2012).
- 4) JC Milton, I Hill-Smith, SH Jackson : Prescribing for older people, *BMJ*, 336, 606-609 (2008).
- 5) ER Hajjar, AC Cafiero, JT Hanlon : Polypharmacy in elderly patients, *Am J Geriatr Pharmacother*, 5, 345-351 (2007).
- 6) 日本老年医学会 : "高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015", メジカルビュー社, 東京, 2015.
- 7) L Mallet, A Spinewine, A Huang : The challenge of managing drug interactions in elderly people, *Lancet*, 370, 185-191 (2007).
- 8) RW Pretorius, G Gataric, SK Swedlund, JR Miller : Reducing the risk of adverse drug events in older adults, *Am Fam Physician*, 87, 331-336 (2013).
- 9) SK Inouye, S Studenski, ME Tinetti, GA Kuchel : Geriatric syndromes : clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept, *J Am Geriatr Soc*, 55, 780-791 (2007).
- 10) AA Mangoni, SH Jackson : Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics : basic principles and practical applications, *Br J Clin Pharmacol*, 57, 6-14 (2004).
- 11) S Dumbreck, A Flynn, M Nairn, M Wilson, S Treweek, SW Mercer, P Alderson, A Thompson, K Payne, B Guthrie : Drug-disease and drug-drug interactions : systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines, *BMJ*, 350, h949 (2015).
- 12) 小山 光, 草木等之, 稲田節子, 西田克次, 森 敏 : 高齢患者の多剤併用療法における薬物相互作用の危険性, *医療薬学*, 29, 100-106 (2003).
- 13) SE Campbell, DG Seymour, WR Primrose : A systematic literature review of factors affecting outcome in older medical patients admitted to hospital, *Age Ageing*, 33, 110-115 (2004).
- 14) DV Espino, OV Bazaldua, RF Palmer, CP Mouton, ML Parchman, TP Miles, K Markides : Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort : results from the Hispanic EPESE Study, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 61, 170-175 (2006).

- 15) FA Masoudi, CA Baillie, Y Wang, WD Bradford, JF Steiner, EP Havranek, JM Foody, HM Krumholz : The complexity and cost of drug regimens of older patients hospitalized with heart failure in the United States, 1998-2001, *Arch Intern Med*, **165**, 2069-2076 (2005).
- 16) C Cahir, T Fahey, M Teeling, C Teljeur, J Feely, K Bennett : Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: a national population study, *Br J Clin Pharmacol*, **69**, 543-552 (2010).
- 17) 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*, **63**, 2227-2246 (2015).
- 18) D O'Mahony, D O' Sullivan, S Byrne, MN O'Connor, C Ryan, P Gallagher : STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people : version 2, *Age Ageing*, **44**, 213-218 (2015).
- 19) J Hanlon, K Schmader, G Samsa et al : A method for assessing drug therapy appropriateness, *J Clin Epidemiol*, **45**, 1045-1051 (1992).
- 20) IA Scott, SN Hilmer, E Reeve, K Potter, D Le Couteur, D Rigby, D Gnjudic, CB Del Mar, EE Roughead, A Page, J Jansen, JH Martin, Reducing inappropriate polypharmacy : the process of deprescribing, *JAMA Intern Med*, **175**, 827-834 (2015).
- 21) P Gallagher, C Ryan, S Byrne, J Kennedy, D O'Mahony : 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*, **46**, 72-83 (2008).
- 22) B Hill-Taylor, I Sketris, J Hayden, S Byrne, D O'Sullivan, R Christie : Application of the STOPP/START criteria : a systematic review of the prevalence of potentially inappropriate prescribing in older adults, and evidence of clinical, humanistic and economic impact, *J Clin Pharm Ther*, **38**, 360-372 (2013).
- 23) American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel : American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, *J Am Geriatr Soc*, **60**, 616-631 (2012).
- 24) K Hudhra, M García-Caballós, B Jucja, E Casado-Fernández, E Espigares-Rodríguez, A Bueno-Cavanillas : Frequency of potentially inappropriate prescriptions in older people at discharge according to Beers and STOPP criteria, *Int J Clin Pharm*, **36**, 596-603 (2014).
- 25) E Blanco-Reina, G Ariza-Zafra, R Ocana-Riola, M Leon-Ortiz : 2012 American Geriatrics Society Beers criteria : enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults ? A comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions, *J Am Geriatr Soc*, **62**, 1217-1223 (2014).
- 26) P Gallagher, D O'Mahony : STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions) : application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria, *Age Ageing*, **37**, 673-679 (2008).
- 27) C Ryan, D O'Mahony, J Kennedy, P Weedle, S Byrne : Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care, *Br J Clin Pharmacol*, **68**, 936-947 (2009).
- 28) P Gallagher, PO Lang, A Cherubini, E Topinková, A Cruz-Jentoft, Montero B Errasquin, P Mádlová, B Gasperini, H Baeyens, JP Baeyens, JP Michel, D O'Mahony : Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals, *Eur J Clin Pharmacol*, **67**, 1175-1188 (2011).
- 29) M Tosato, F Landi, AM Martone, A Cherubini, A Corsonello, S Volpato, R Bernabei, G Onder : Potentially inappropriate drug use among hospitalised older adults : results from the CRIME study, *Age Ageing*, **43**, 767-773 (2014).
- 30) PF Gallagher, MN O'Connor, D O'Mahony : Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients : a randomized controlled trial using STOPP/START criteria, *Clin Pharmacol Ther*, **89**, 845-854 (2011).
- 31) D Frankenthal, Y Lerman, E Kalendaryev, Y Lerman : 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*, **62**, 1658-1665 (2014).
- 32) J Hamano, Y Tokuda : Inappropriate prescribing among elderly home care patients in Japan : prevalence and risk factors, *J Prim Care Community Health*, **5**, 90-96 (2014).
- 33) J Hamano, S Ozone, Y Tokuda : A comparison of estimated drug costs of potentially inappropriate medications between older patients receiving nurse home visit services and patients receiving pharmacist home visit services : a cross-sectional and propensity score analysis, *BMC Health Serv Res*, **15**, 73 (2015).
- 34) 小倉史愛, 木村丈司, 宇田篤史, 戸田飛鳥, 赤澤由子, 山本和宏, 五百蔵武士, 西岡達也, 久米 学, 槇本博雄, 平井みどり, STOPP Criteriを用いた高齢者のポリファーマシーに対する薬剤師による介入, *医療薬学*, **42**, 78-86 (2016).
- 35) B Hill-Taylor, KA Walsh, S Stewart, J Hayden, S Byrne, IS Sketris : Effectiveness of the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment) criteria : systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies, *J Clin Pharm Ther*, **41**, 158-169 (2016).
- 36) T Kimura, F Ogura, K Yamamoto, A Udo, T Nishioka, M Hume, H Makimoto, I Yano, M Hirai : Potentially inappropriate medications in elderly Japanese patients : effects of pharmacists' assessment and intervention based on Screening Tool of Older Persons' Potentially Inappropriate Prescriptions criteria ver.2, *J Clin Pharm Ther*, 2016 Dec 31. doi: 10.1111/jcpt.12496. [Epub ahead of print] (2016).