

高齢者への多剤処方および鎮静・抗コリン作用を有する薬剤の使用と 初回要支援・要介護認定の発生リスクの関連

研究協力者 黒田直明 筑波大学ヘルスサービス開発研究センター 客員研究員
研究代表者 田宮菜奈子 筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野 教授
筑波大学ヘルスサービス開発研究センター センター長

研究要旨

【背景と目的】限られた在宅医療の資源を真に必要としている人に配分するためには、高齢者全体の日常生活動作能力の低下を防ぎ、外来通院が困難となる人の増加を抑制することも必要である。予防しうる日常生活動作能力低下のリスク要因として、多剤処方や潜在的不適切処方がある。中でも鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤の服用は、フレイル化や転倒、認知機能低下などのリスクを上昇させることが指摘されている。しかし、これらの薬剤の使用が実際に高齢者の生活自立機能の低下と関連しているのか、リアルワールドデータを用いた検証はされていない。本研究では、ポリファーマシーや鎮静または抗コリン作用のある薬剤の処方と要介護認定の発生リスクの関連を医療レセプトと介護認定調査データを用いて推定した。

【方法】2014年から2019年の茨城県つくば市の医療レセプトと要介護認定調査データの突合データベースを用いて、65歳以上の高齢者のコホート内ケースコントロール研究を実施した。初めて要介護認定を受けた2,123例を特定し、年齢、性別、居住地域、観察期間（ ≥ 36 カ月）を一致させた40,295例のコントロールと処方状況を比較した。ベースラインの傷病と医療サービス利用を調整した条件付きロジスティック回帰分析を用いて、認定前7-30カ月間の薬剤曝露と要介護認定のリスクの関連を推定した。

【結果】多剤処方と鎮静または抗コリン作用のある薬剤の累積処方量は要介護認定リスクと用量反応的な関連を認めた。

【考察】高齢者の多剤処方と鎮静または抗コリン作用のある薬剤の使用は日常生活動作能力低下と関連している。高齢者へのこれらの処方を最小限にすることで、潜在的に回避可能な在宅医療需要の増加を抑制できる可能性がある。高齢者自身に向けた啓発活動、医師・薬剤師・市町村などと連携した薬剤処方の適正化の取り組みが必要である。

A. 研究目的

限られた在宅医療の資源を真に必要としている人に配分するには、高齢者全体の日常生活動作能力の低下を防ぎ、外来通院が困難となる人の増加を抑制することも必要である。

高齢者の日常生活動作能力の低下を防ぐためには生活習慣病の重症化予防や症状の苦痛を緩和する薬物療法は重要である。しかしながら、多くの高齢者は複数の慢性疾患の治療薬を同時に服用しており、薬剤関連の有害事象の危険が期待される効果を上回る可能性にも十分に注

意を払う必要がある。これまでの研究により、5 剤以上の多剤処方や鎮静作用や抗コリン作用を有する薬剤（以下、ハイリスク処方）は、高齢者の身体的フレイル、認知機能、転倒、入院など、日常生活動作能力の低下につながる様々なイベントのリスクを高めることが指摘されてきた。¹⁾²⁾しかしながら、これらの先行研究では、日常生活動作能力の低下の原因となりうる個別のイベントと薬剤処方の関連を横断研究デザインで検討したものが多く、地域の高齢者ポピュレーション全体における日常生活動作能力の低下との関連を縦断的データをもちいて検討した研究は行われていない。高齢者自身の薬剤処方の適正化の意識を高めていくには、より説得力のあるエビデンスを作っていく必要がある。

介護保険制度を有する本邦においては、一定以上の日常生活動作能力の制限を有する高齢者を要介護認定データから地域レベルで把握することができる。そこで、本研究では初回の要介護認定を生活機能障害の発生の代理アウトカムとみなし、65 歳以上の高齢市民におけるハイリスク処方と初回要介護認定の発生の関連を検討した。

B. 研究方法

分析データ

茨城県つくば市から筑波大学に提供された 2014 年 4 月から 2019 年 3 月の国民健康保険および後期高齢者医療制度の医療レセプト、要介護認定調査の匿名化データベースを用いた。期間中に一ヶ月以上

いずれかの医療保険の被保険者であった 65 歳以上の人を研究対象とした（65 歳以上の市民の約 90%に相当）。本研究は、筑波大学医の倫理委員会にて承認を得た（approval number: 1445-6）。

研究デザイン

コホート内ケースコントロール

ケースとコントロールの同定

研究期間中に初回の要支援・要介護認定（以下、要介護認定）を受けた 65 歳以上の人をケースとした。ケースの発生日の時点（指標月）で要介護を受けていない人の中から、年齢、性別、行政圏域、観察月数が一致する人を最大 20 名無作為に抽出し、コントロールとした。観察期間が 36 ヶ月以上のペアを研究対象とした。

薬剤曝露の定義

1) 多剤処方、2) 鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の使用の 2 つを定義し、外来および入院で処方された経口薬を対象として曝露量を算出した。

ポリファーマシーの定義

月ごとの内服薬の薬剤数をカウントし、ポリファーマシー（5 種類以上）群とハイパーポリファーマシー（10 種類以上）群に分類した。³⁾

鎮静または抗コリン作用を有する薬物の定義

日本老年医学会による「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」の「特に注意して処方すべき薬剤リスト（STOPP-

J)」⁴⁾で指定された薬剤の中で、鎮静作用または抗コリン作用を有する 11 クラス、109 種類の薬剤とした (Supplement 1)。11 クラスとは、抗精神病薬、ベンゾジアゼピン系薬剤、非ベンゾジアゼピン系催眠薬 (Z 薬)、三環系抗うつ薬、スルピリド、抗パーキンソン病薬、 $\alpha 1$ 受容体サブタイプ非選択性遮断薬、H1 受容体拮抗薬 (第一世代)、H2 受容体拮抗薬、制吐薬および過活動膀胱治療薬である。

曝露の測定時期

薬剤曝露は指標月の手前の 24 ヶ月間で算出した (図 1)。ただし、逆向きの因果関係のバイアスを少なくするために、指標月を含む最後の 6 ヶ月間 (ラグタイム) は薬剤曝露の測定から除外した。これは要介護認定を受ける直近の期間は身体疾患や認知症等の悪化 (要介護認定の前駆症状) が始まっており、その結果として多剤処方や鎮静や抗コリン作用を有する薬剤の使用が増えている可能性があるためである。

曝露の定量化

24 ヶ月の観察期間中のポリファーマシーを代表させるために、月ごとの薬剤数の中央値を算出した。鎮静または抗コリン作用を有する薬物の曝露状況は以下の複数の観点から指標化した。まず、期間中のそのような処方の有無を同定した。さらに処方時期によって最近の使用 (指標月の 7-18 ヶ月前) と過去のみの使用 (指標月の 19-30 ヶ月前) に分類した。次に、複数薬剤クラスの潜在的な相加効果を評価するために、24 ヶ月の期間中に使用さ

れた薬剤クラス数を算出した (0、1、2、 ≥ 3 に分類)。最後に、鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積投与量を算出した。各薬剤の投与量を WHO による 1 日あたりの維持用量 (Defined Daily Dose; DDD) で割ることで標準化してから合算した (Supplement 1)。なお対象薬剤の多くは鎮静作用と抗コリン作用をともに持っているため、先行研究⁵⁾にならない鎮静作用と抗コリン作用を合算して 1 つの指標とした。DDD の合計値は、0 (使用なし)、0~364、365~729、 ≥ 730 DDD に分類し、用量反応関係を検討した。

共変量

因果関係における中間変数が調整されてしまうことで曝露とアウトカムの関連を正確に推定できなくなるバイアスを防ぐため、共変量は薬剤曝露を測定する期間のさらに手前の 6 ヶ月間 (ベースライン期間) で評価した (図 1)。要介護認定の原因となりうる代表的な傷病の有無 (国民生活基礎調査の調査票で用いられている 22 の傷病名) を医療レセプトから同定した。次に医療サービスの利用が、薬剤曝露と要介護認定の双方と関連する可能性があるため、ベースライン期間における入院回数と一ヶ月あたりの通院医療機関数を算出して共変量として用いた。

統計解析

条件付きロジスティック回帰分析を用いて、潜在的な交絡変数を調整して、薬剤曝露のオッズ比 (OR) および 95%信頼区間 (CI) を推定した。認定時の機能障

害の程度によって薬剤曝露との関連性が異なるかどうかを検討するために、支援レベルと介護レベルにケース・コントロールペアを分けた分析も行った。

感度分析として以下を行った。まず、共変量とするベースライン期間の傷病名を **Charlson Comorbidity Index⁶⁾**の疾患名に変更した。第二に、慢性精神疾患、うつ病、認知症の行動心理的な問題等による適応による交絡に対処するためベースライン期間の精神科専門医の受診と抗うつ剤の使用を共変数に追加した。第三に、鎮静作用や抗コリン作用を持つ薬剤の累積投与量を先行研究で使用されている **Drug Burden Index** の計算式を用いて再定量した。⁵⁾ 第四に、曝露とアウトカムの逆向きの因果関係によるバイアスの可能性をさらに減らすために、指標月以前の 18 ヶ月間（すなわち、指標月以前の 18～29 ヶ月間）を薬剤曝露の測定期間から除外した分析を行った。最後に、医療受診の多寡による日常生活機能障害の誤分類バイアスに対処するため、指標月の前の 12 ヶ月のうち、月に 1 回以上の医療サービス利用歴が 9 ヶ月以上ある人に限定した分析を行った。

統計的有意性は $p < 0.05$ とした。すべての分析に **Stata version 16** を使用した。

C. 研究結果

症例と対照群の特徴

47,661 人がベースコホートに寄与した（2016 年 9 月時点の平均年齢、76.3 歳、標準偏差、7.9、女性、55.7%）。調査期間中、5,628 件の初回の要介護認定ケー

スがあった。このうち、指標月の時点で 36 カ月以上の観察期間を有しているのは 2,148 ケースであった。このうち 2,123 ケースが 40,295 のコントロールとマッチングされ、95.0%の例が 20 のコントロールとマッチされた。

ケースの 60%が要介護レベルの認定を受けていた。ベースラインにおける、ほぼすべての傷病の有病割合、入院回数、外来医療機関数、精神科専門医受診者割合・抗うつ薬処方割合において、ケース群がコントロール群よりも割合が高かった（表 1）。

ハイリスク処方の分布

ポリファーマシーおよびハイパーポリファーマシーは、それぞれケース群の 35.7%、10.8%、コントロール群の 30.0%、5.8%で処方されていた。同様に、鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の使用は、累積量が 0-364DDD、365-729DDD、 ≥ 730 DDD の順に、ケース群では 36.9%、12.7%、6.6%に、コントロールでは 35.3%、9.6%、4.5%に処方されていた（表 2）。ポリファーマシーと鎮静または抗コリン作用を有する薬物の累積用量は中程度の相関があった（スピアマンの順位相関、0.39、 $p < 0.001$ ）。鎮静または抗コリン作用を有する薬物で最もよく使用されていた薬剤クラスはベンゾジアゼピンで、ケース群の 37.6%、コントロール群の 32.6%が少なくとも 1 回の処方を受けていた。

ハイリスク処方と要介護認定リスク

ポリファーマシー（表 3）は、要介護認

定リスクの上昇と関連していた（ポリファーマシー、調整オッズ比 [aOR] : 1.32、ハイパーポリファーマシー : 1.87）。

鎮静または抗コリン作用を有する薬剤を除いた薬剤数でポリファーマシーかどうかを定義し、鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積投与量を共変量として調整した場合もポリファーマシーは要介護認定リスクと同等の関連性を示した。

（5～9 剤、OR : 1.32 ; ≥ 10 剤、1.77）。

鎮静または抗コリン作用を有する薬物も要介護認定のリスク上昇と関連していた。鎮静作用または抗コリン作用を有する薬物の累積量および 24 カ月間に曝露された薬剤クラス数は、要介護認定リスクと用量反応的な関係にあった。

鎮静または抗コリン作用を有する薬物の処方時期の観点でみると、最近の使用（薬剤曝露の測定期間の後半 12 ヶ月に処方があった場合）では要介護認定リスクが上昇していたが、過去の使用（前半 12 ヶ月に処方があったが後半には中止した場合）ではリスク上昇は認めなかった。

サブグループ分析では、要支援と要介護レベルの認定リスクは、鎮静または抗コリン作用を有する薬物の累積量の異なるレベルと関連していた。要支援レベルの認定のリスクは、低（1-364DDD）～中（365-729DDD）程度のカテゴリで上昇していたのに対し、要介護レベルの認定リスクは最も高いカテゴリ（ ≥ 730 DDD）のみで上昇していた。

感度分析では主解析と同様に傾向が示された（Supplement 2-6）。

D. 考察

多剤併用や鎮静または抗コリン作用のある薬剤の処方が高齢者住民全体の要介護認定のリスクの上昇と用量反応的に関連していることが明らかになった。観察研究である本研究のみからは因果関係を判断することはできない。しかしながら、本結果はハイリスク処方がフレイルを生じさせる動物実験の報告⁷⁾（生物学的妥当性）、高齢者のハイリスク処方とフレイル化や認知機能低下などの関連を示唆する海外の先行研究¹⁾²⁾と一致している。ハイリスク処方への曝露と要介護認定の時間的順序関係を確保して薬剤曝露と要介護認定の逆向きの因果関係のバイアスを極力小さくしていることも本研究の強みである。

本研究のもうひとつの特徴は、鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の曝露を要介護認定発生時から後方視的に遡って評価できるケースコントロールデザインを用い、曝露と要介護認定リスクの関連を複数の角度から示すことができたことである。その結果、高用量、多剤併用、継続使用を避けることが、鎮静または抗コリン作用による要介護認定リスクを低減させることにつながる可能性が示唆され、臨床的に有用を提供している。

ハイリスク処方の先行研究においては、薬剤を併用することによる量的なリスク（ポリファーマシーによるリスク）と個別の薬剤の薬効による質的なリスク（鎮静または抗コリン作用を有する薬剤によるリスク）が研究されてきているが、両者のリスクを同時に評価しているものは少ない。⁸⁾⁹⁾

本研究では、ハイリスク処方を量と質

の2側面から評価し、それぞれの独立したリスクの推定を試みた。ポリファーマシーは全ての薬剤で定義しても、鎮静または抗コリン作用を持つ薬剤を除いた薬剤数で定義しても、要介護認定と用量依存的に関連していた。この関連は、薬物-薬物/薬物-疾患の相互作用、服薬アドヒアランスの低下など、多剤併用に一般的に生じる問題が関係していると考えられる。³⁾

他方、鎮静作用や抗コリン作用のある薬剤は、日本老年医学会⁴⁾によって日本における潜在的不適切処方として指定されている薬剤である。本研究結果はこれらの薬剤が要介護認定リスクと独立して関連していることを示唆しており、処方適正化においてはこれらの薬剤に特に着目することが合理的である。

本研究の限界について述べる。まず、レセプトデータを用いた研究の限界として、医療費請求と関連しない疾患の存在や疾患の重症度を把握することができない。ベースラインの併存疾患と医療サービスの利用を調整したが、適応による交絡を除去しきれない可能性がある。多疾患併存による生活上の苦悩は、向精神薬など鎮静作用や抗コリン作用を持つ薬剤の使用ニーズを高めうる。しかし、こういった残渣・未測定交絡は、レセプトデータにおける診断の有無では調整できない。第二に、要介護認定は申請に基づくシステムであるため、日常生活機能障害の代理変数とするとアウトカムの差異的誤分類バイアス (differential misclassification) を生じる可能性がある。例えば、医療サービスを受ける機会の少

ない機能障害のある人は、医療サービスを受ける機会の多い同程度の機能障害を有する人よりも要介護認定を申請しにくく、機能障害がないと誤って分類されるリスクが高い。医療サービスの利用はハイリスク処方への曝露とも関連する。このため、ハイリスク処方と機能障害の発生の関連を過大評価する可能性がある。しかしながら、分析対象を医療サービス利用の多い人に限定する感度分析の結果では、このバイアスの影響は小さいと思われる。最後に、累積曝露量を推定する際に、個々の薬剤の鎮静作用や抗コリン作用の強さを考慮していないことも本研究の限界である。

E. 結論

本研究は、ポリファーマシーおよび鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方が要介護認定の発生リスクと地域住民全体のレベルで用量反動的に関連していることを明らかにした。高齢者へのこれらの処方を最小限にすることで、潜在的に回避可能な在宅医療需要の増加を抑制できる可能性がある。高齢者自身に向けた啓発活動、医師・薬剤師・市町村などと連携した薬剤処方の適正化の取り組みが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kuroda N, Iwagami M, Hamada S, Komiyama J, Mori T, Tamiya N. Associations of polypharmacy and drugs with sedative or anticholinergic

properties with the risk of long-term care needs certification among older adults in Japan: A population-based, nested case-control study. *Geriatrics & Gerontology International*, in press

2. 学会発表

黒田直明、岩上将夫、浜田将太、小宮山潤、森隆浩、田宮菜奈子：高齢者のハイリスク処方と初回要支援・要介護認定の関連、第80回日本公衆衛生学会総会

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

参考文献

- 1 Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: A review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 257–266.
- 2 Palmer K, Villani ER, Vetrano DL, et al. Association of polypharmacy and hyperpolypharmacy with frailty states: A systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med* 2019; 10: 9–36.
- 3 Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf* 2020; 11: 2042098620933741.
- 4 Kojima T, Mizukami K, Tomita N, et al. Screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly". *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 983–1001.
- 5 Kouladjian L, Gnjdjic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: Theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1503–1515.
- 6 Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 676–682.
- 7 Mach J, Gemikonakli G, Logan C, et al. Chronic polypharmacy with increasing drug burden index exacerbates frailty and impairs physical function, with effects attenuated by Deprescribing, in aged mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021; 76: 1010–1018.
- 8 Nishtala PS, Narayan SW, Wang T, Hilmer SN. Associations of drug burden index with falls, general practitioner visits, and mortality in older people. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 753–758.

9 Martinot P, Landré B, Zins M,
Goldberg M, Ankri J, Herr M.
Association between potentially
inappropriate medications and frailty
in the early old age: A longitudinal
study in the GAZEL cohort. *J Am Med
Dir Assoc* 2018; 19: 967–973.e3.

表 1. ケースとコントロールの背景

	ケース (n = 2,123)	コントロール (n = 40,295)
指標月における年齢 平均 ± 標準偏差	82.5 ± 6.8	82.0 ± 6.5
指標月における年齢(歳), n (%)		
65-69	106 (5.0)	1,965 (4.9)
70-74	222 (10.4)	4,330 (10.2)
75-79	371 (17.5)	7,294 (17.3)
80-84	628 (29.6)	12,444 (29.6)
85-89	504 (23.7)	9,943 (24.8)
≥90	292 (13.8)	4,319 (13.4)
女性 (%)	1,245 (58.6)	23,621 (58.6)
観察期間(月), 平均 ± 標準偏差	47.6 ± 6.7	47.6 ± 6.7
介護度レベル		
要支援 1/要支援 2	845 (39.8)	
要介護 1	602 (28.4)	
要介護 2	331 (15.6)	
要介護 3	161 (7.6)	
要介護 4	138 (6.5)	
要介護 5	46 (2.2)	
身体疾患†		
出血性脳卒中	23 (1.1)	315 (0.8)
虚血性脳卒中	344 (16.2)	4,765 (11.8)
他の脳血管障害	298 (14.0)	4,136 (10.3)
虚血性心疾患	525 (24.7)	8,158 (20.3)
不整脈	419 (19.7)	6,707 (16.6)
心不全	290 (13.7)	3,961 (9.8)
他の心疾患	159 (7.5)	2,423 (6.0)
がん	258 (12.2)	4,499 (11.2)
慢性閉塞性肺疾患	395 (18.6)	6,430 (16.0)
肺炎	47 (2.2)	671 (1.7)
他の下部呼吸器疾患	568 (26.8)	10,170 (25.2)
慢性関節リウマチ	58 (2.7)	846 (2.1)
他の関節疾患	695 (32.7)	12,367 (30.7)
脊椎・脊髄の疾患	1,131 (53.3)	19,318 (47.9)
認知症	93 (4.4)	770 (1.9)
パーキンソン病	26 (1.2)	270 (0.7)
1型糖尿病	63 (3.0)	577 (1.4)
2型糖尿病	291 (13.7)	4,424 (11.0)
視覚障害	148 (7.0)	2,682 (6.7)
聴覚障害	75 (3.5)	1,424 (3.5)
大腿骨骨折	8 (0.4)	215 (0.5)
他骨折	149 (7.0)	1,813 (4.5)
入院加療歴	144 (6.8)	2,271 (5.6)
外来医療機関数/月		
0-1	679 (32.0)	14,664 (36.4)
1-2	1,066 (50.2)	19,874 (49.3)
≥2	378 (17.8)	5,757 (14.3)
精神科専門医受診の有無‡	83 (3.9)	673 (1.7)
抗うつ薬の処方歴	64 (3.0)	800 (2.0)

† 6ヶ月のベースライン期間の医療レセプトに算定記録のある傷病名

‡ 6ヶ月のベースライン期間の医療レセプトの精神科専門療法の算定

表 2. ケースとコントロールのハイリスク処方曝露の比較

	ケース群(n = 2,123)		コントロール群 (n = 40,295)	
	n	(%)	n	(%)
月あたり薬剤数の中央値†				
0-4	1,135	(53.5)	25,896	(64.3)
5-9	758	(35.7)	12,080	(30.0)
≥10	230	(10.8)	2,319	(5.8)
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤以外の月あたり薬剤数の中央値†				
0-4	1,243	(58.6)	27,946	(69.4)
5-9	731	(34.4)	10,900	(27.1)
≥10	149	(7.0)	1,449	(3.6)
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方歴†				
あり	1,210	(57.0)	20,546	(51.0)
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス数†				
0	913	(43.0)	19,749	(49.0)
1	718	(33.8)	13,275	(32.9)
2	347	(16.3)	5,434	(13.5)
≥3	145	(6.8)	1,837	(4.6)
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積量 (DDD) †				
0	913	(43.0)	19,749	(49.0)
1-364	797	(37.5)	14,793	(36.7)
365-729	272	(12.8)	3,929	(9.8)
≥730	141	(6.6)	1,824	(4.5)
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の時間依存的な使用				
使用なし	913	(43.0)	19,749	(49.0)
観察期間の前半 12 ヶ月のみ	133	(6.3)	3,017	(7.5)
後半 12 ヶ月に使用あり	1,077	(50.7)	17,529	(43.5)
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス				
抗精神病薬 ‡	104	(4.9)	935	(2.3)
ベンゾジアゼピンおよび非ベンゾジアゼピン系の睡眠薬・抗不安薬	799	(37.6)	13,138	(32.6)
三環系抗うつ薬	26	(1.2)	323	(0.8)
抗パーキンソン薬 §	20	(0.9)	91	(0.2)
α1 ブロッカー	93	(4.4)	1,334	(3.3)
H1 受容体阻害薬 °	146	(6.9)	3,188	(7.9)
H2 受容体阻害薬	403	(19.0)	6,819	(16.9)
制吐薬 †§	135	(6.4)	2,115	(5.3)
過活動性膀胱治療薬	156	(7.4)	2,050	(5.1)

DDD, defined daily dose

† 24 ヶ月間

‡ プロクロロールペラジンとスルピリドは抗精神病薬に分類した

§ Promethazine hydrochloride, promethazine hibenzate, and promethazine methylene disalicylate は抗パーキンソン薬に分類した

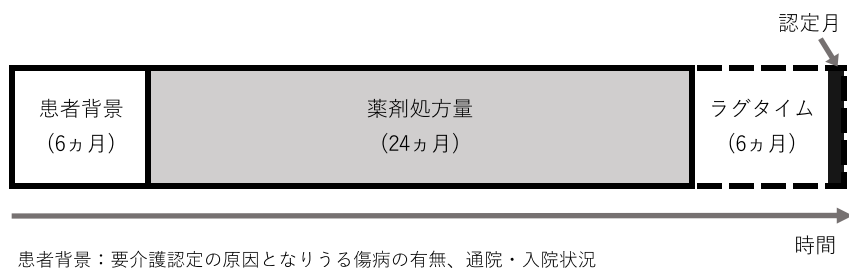
表 3. ハイリスク処方と要介護認定の関連

	全体 (2,123 cases vs. 40,295 controls)				要支援 (845 cases vs. 16,204 controls)				要介護 (1,278 cases vs. 24,091 controls)			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
月あたり薬剤数の中央値 †												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.48 (1.34-1.63)	<0.001	1.32 (1.18-1.47)	<0.001	1.72 (1.48-2.01)	<0.001	1.39 (1.17-1.66)	<0.001	1.33 (1.17-1.51)	<0.001	1.26 (1.09-1.46)	0.002
≥10	2.42 (2.08-2.81)	<0.001	1.87 (1.57-2.23)	<0.001	2.19 (1.70-2.82)	<0.001	1.52 (1.14-2.01)	0.004	2.57 (2.12-3.11)	<0.001	2.13 (1.71-2.67)	<0.001
Linear trend				<0.001				<0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤以外の月あたり薬剤数の中央値 †												
< 5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.55 (1.41-1.71)	<0.001	1.32 (1.18-1.47)	<0.001	1.66 (1.42-1.93)	<0.001	1.29 (1.09-1.53)	0.004	1.48 (1.30-1.68)	<0.001	1.34 (1.16-1.55)	<0.001
≥10	2.45 (2.04-2.94)	<0.001	1.77 (1.44-2.17)	<0.001	2.24 (1.66-3.02)	<0.001	1.45 (1.04-2.01)	0.028	2.59 (2.06-3.25)	<0.001	1.98 (1.52-2.57)	<0.001
Linear trend				<0.001				0.002				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方歴 †												
なし	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
あり	1.29 (1.18-1.41)	<0.001	1.13 (1.02-1.24)	0.014	1.50 (1.30-1.73)	<0.001	1.25 (1.07-1.45)	0.005	1.17 (1.05-1.32)	0.006	1.06 (0.94-1.20)	0.340
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス数												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1	1.18 (1.07-1.31)	0.001	1.07 (0.96-1.19)	0.227	1.37 (1.17-1.61)	<0.001	1.19 (1.00-1.40)	0.045	1.07 (0.94-1.22)	0.296	1.00 (0.87-1.15)	0.996
2	1.41 (1.24-1.61)	<0.001	1.19 (1.04-1.37)	0.010	1.60 (1.31-1.96)	<0.001	1.28 (1.03-1.58)	0.024	1.31 (1.11-1.54)	0.002	1.16 (0.97-1.38)	0.108
≥3	1.76 (1.47-2.12)	<0.001	1.42 (1.17-1.72)	<0.001	2.18 (1.64-2.89)	<0.001	1.64 (1.22-2.21)	0.001	1.53 (1.20-1.95)	0.001	1.30 (1.01-1.67)	0.044
Linear trend				<0.001				<0.001				0.031
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積量 (DDD) †												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1-364	1.18 (1.07-1.31)	0.001	1.07 (0.97-1.19)	0.169	1.38 (1.18-1.62)	<0.001	1.20 (1.02-1.41)	0.029	1.07 (0.94-1.22)	0.287	1.00 (0.88-1.15)	0.945
365-729	1.52 (1.32-1.75)	<0.001	1.25 (1.07-1.45)	0.004	1.89 (1.53-2.35)	<0.001	1.47 (1.17-1.84)	0.001	1.29 (1.07-1.56)	0.008	1.12 (0.91-1.36)	0.281
≥730	1.71 (1.42-2.06)	<0.001	1.33 (1.19-1.62)	0.004	1.57 (1.15-2.15)	0.004	1.14 (0.83-1.58)	0.413	1.80 (1.43-2.37)	<0.001	1.49 (1.16-1.90)	0.002
Linear trend				<0.001				0.009				0.009
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の時間依存的な使用												
Never	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Past ‡	0.97 (0.81-1.17)	0.788	0.92 (0.76-1.11)	0.367	1.01 (0.74-1.37)	0.949	0.93 (0.68-1.26)	0.630	0.96 (0.76-1.21)	0.710	0.91 (0.72-1.16)	0.452
Recent §	1.35 (1.23-1.48)	<0.001	1.17 (1.06-1.29)	0.002	1.58 (1.37-1.83)	<0.001	1.30 (1.11-1.52)	0.001	1.21 (1.08-1.37)	0.001	1.09 (0.96-1.24)	0.182

LTC, long-term care; DDD, defined daily dose; CI, confidence interval; OR, odds ratio

† 24ヶ月間 ‡ 19-30 months before index month § 7-18 months before index month

図1 ベースラインの患者背景と薬剤曝露の測定デザイン



Supplement 1. 鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のリスト

薬剤クラス	STOPP-J ¹ の記載	一般名	ATCコード	DDD [‡]	最小用量 [‡]
Overall antipsychotic drugs	Extrapyramidal symptoms, <u>oversedation</u> , <u>cognitive decline</u> , cerebrovascular disorder, mortality.	Aripiprazole Hydrate	N05AX12	15	3
		Asenapine Maleate	N05AH05	20	10
		Blonanserin	N05AX	12	8
		Bromperidol	N05AD06	10	3
		Chlorpromazine Hydrochloride	N05AA01	300	30
		Chlorpromazine Phenolphthalinate	N05AA01	300	30
		Clozapine	N05AH02	300	200
		Clozapine Hydrochloride Hydrate	N05AX	90	30
		Clozapine	N05AH02	300	200
		Fluphenazine Maleate	N05AB02	10	1
		Haloperidol	N05AD01	8	3
		Levomepromazine Maleate	N05AA02	300	25
		Mosapramine Hydrochloride	N05AX10	90	30
		Nemonapride	N05AL	22.5	9
		Olanzapine	N05AH03	10	5
		Oxyperline	N05AE01	120	80
		Paliperidone	N05AX13	6	6
		Perphenazine/Perphenazine Fendizoate/Perphenazine Maleate	N05AB03	30	6
		Perospirone Hydrochloride Hydrate	N05AX	10	12
		Pimozide	N05AG02	4	4
		Pipamperone Hydrochloride	N05AD05	200	150
		Prochlorperazine Maleate	N05AB04	100	5
		Propicazone (Periciazine)	N05AC01	50	10
		Quetiapine Fumarate	N05AH04	400	150
		Risperidone	N05AX08	5	2
		Spiperone	N05AD	1.5	1.5
		Sulpiride	N05AL01	800	150
		Sultopride Hydrochloride	N05AL02	450	300
		Tiapride Hydrochloride	N05AL03	122.5	75
		Timiperone	N05AD	3	3
Zotepine	N05AX11	200	75		
Benzodiazepines	<u>Oversedation</u> , <u>cognitive decline</u> , <u>delirium</u> , <u>falls</u> and <u>fractures</u> , <u>loss of motor function</u>	Alprazolam	N05BA12	1.6	0.4
		Bromazepam	N05BA08	5	3
		Brotizolam	N05CD09	0.5	0.25
		Chlordiazepoxide	N05BA02	20	20
		Clorazepate Dipotassium	N05BA05	15	20
		Clotiazepam	N05BA21	20	10
		Cloxazolam	N05BA22	3	3
		Diazepam	N05BA01	10	4
		Estazolam	N05CD04	4	1
		Ethyl Loflazepate	N05BA18	3.3	2
		Etizolam	N05BA19	3	1.5
		Fludiazepam	N05BA17	1	0.75
		Flunitrazepam	N05CD03	2	0.5
		Flurazepam Hydrochloride	N05CD01	30	10
		Flutazolam	N05BA	30	3
		Flutoprazepam	N05BA	3.3	2
		Haloxazolam	N05CD	10	5
		Lorazepam	N05BA06	2.4	1
		Lormetazepam	N05CD06	2	1
		Medazepam	N05BA03	20	10
		Mexazolam	N05BA	3.3	1.5
		Nimetazepam	N05BA	10	3
		Nitrazepam	N05CD02	10	5
Oxazolam	N05BA	40	30		
Quazepam	N05CD10	30	15		

		Rilmazafone Hydrochloride Hydrate	N05CD	4	1
		Tofisopam	N05BA23	250	150
		Triazolam	N05CD05	0.5	0.12 5
Non-benzodiazepine hypnotics	<u>Falls and fractures. Might have other adverse effects similar to those of benzodiazepines.</u>	Eszopiclone	N05CF04	5	1
		Zolpidem Tartrate	N05CF02	20	5
		Zopiclone	N05CF01	15	7.5
Tricyclic antidepressants	<u>Cognitive decline. Delirium. Constipation, dry mouth, orthostatic hypotension, exacerbation of urinary symptoms, urinary retention.</u>	Amitriptyline Hydrochloride	N06AA09	75	10
		Amoxapine	N06AA17	150	25
		Clomipramine Hydrochloride	N06AA04	100	10
		Dosulepin Hydrochloride	N06AA16	150	75
		Imipramine Hydrochloride	N06AA02	100	200
		Lofepramine Hydrochloride	N06AA07	105	150
		Nortriptyline Hydrochloride	N06AA10	75	30
		Trimipramine Maleate	N06AA06	75	200
Sulpiride	Extrapyramidal symptoms.	Sulpiride (re-listed)	N05AL01	800	150
Antiparkinsonian drugs (anticholinergic drugs)	<u>Cognitive decline, delirium, oversedation, dry mouth, constipation, exacerbation of urinary symptoms, urinary retention.</u>	Biperiden Hydrochloride	N04AA02	10	3
		Mazaticol Hydrochloride Hydrate	N04AA10	12	12
		Piroheptine Hydrochloride	N04AA	9	6
		Profenamine Hibenazate	N04AA05	120	40
		Profenamine Hydrochloride	N04AA05	120	40
		Promethazine Hydrochloride/Promethazine Hibenazate/Promethazine Methylenedisalicylate	R06AD02/D04 AA10	25	5
		Trihexyphenidyl Hydrochloride	N04AA01	10	2
α1-Receptor blockers nonselective for receptor subtypes	<u>Orthostatic hypotension, falls.</u>	Bunazosin Hydrochloride	C02CA	4.5	3
		Doxazosin Mesilate	C02CA04	4	0.5
		Prazosin Hydrochloride	C02CA01	5	1
		Terazosin Hydrochloride Hydrate	G04CA03	5	0.5
		Urapidil	C02CA06	120	30
H1 receptor antagonists (first generation)	<u>Cognitive decline, risk of delirium, dry mouth, constipation, somnolence.</u>	Alimemazine Tartrate	R06AD01	30	7.5
		Chlorpheniramine Maleate	R06AB04	6	4
		Clemastine Fumarate	R06AA04	2	2
		Cyproheptadine Hydrochloride Hydrate	R06AX02	12	4
		D-chlorpheniramine Maleate	R06AB04	6	2
		Diphenhydramine	R06AA02	40	60
		Homochlorcyclizine Hydrochloride	R06AE	15	30
		Hydroxyzine Hydrochloride	N05BB01	75	60
		Hydroxyzine Pamoate	N05BB01	75	50
		Promethazine Hydrochloride (re-listed)/Promethazine Hibenazate (re-listed)/Promethazine Methylenedisalicylate (re-listed)	R06AD02/D04 AA10	25	5
H2 receptor antagonists	<u>Cognitive decline and risk of delirium.</u>	Cimetidine	A02BA01	800	800
		Famotidine	A02BA03	40	20
		Lafutidine	A02BA08	20	10
		Nizatidine	A02BA04	300	300
		Ranitidine Hydrochloride	A02BA02	300	300
		Roxatidine Acetate Hydrochloride	A02BA06	150	75
Antiemetic drugs	Metoclopramide and prochlorperazine may induce or exacerbate Parkinson-like dystonic symptoms by blocking dopamine receptors. <u>All these drugs cause drowsiness.</u>	Prochlorperazine Maleate	N05AB04	100	5
		Metoclopramide (re-listed)	A03FA01	30	10
		Promethazine Hydrochloride (re-listed)/Promethazine Hibenazate (re-listed)/Promethazine Methylenedisalicylate (re-listed)	R06AD02/D04 AA10	25	5
Overactive bladder medications (Oxybutynin)	Urinary retention, <u>cognitive decline, risk of delirium.</u>	Oxybutynin Hydrochloride	G04BD04	15	2
Overactive bladder medications	Dry mouth, constipation, exacerbation of urinary symptoms, urinary retention.	Fesoterodine Fumarate	G04BD11	4	4
		Imidafenacin	G04BD	0.2	0.2
		Propiverine Hydrochloride	G04BD06	30	20

(Muscarinic receptor antagonists)	Possibility of cognitive decline.	Solifenacin Succinate	G04BD08	5	5
		Tolterodine Tartrate	G04BD07	4	4
Combination product ^c		Chlorpromazine Hydrochloride (re-listed), Promethazine Hydrochloride (re-listed), Phenobarbital	R06AD52 Promethazine combinations or N05AA01 Chlorpromazine and R06AD02 Promethazine	25 (Promethazine) 300 (Chlorpromazine)	5 (Promethazine) 30 (Chlorpromazine)
		Betamethasone, D-Chlorpheniramine Maleate (re-listed)	R06AB04 D-Chlorpheniramine Maleate	6	2

STOPP-J: Screening Tool for Older Person's appropriate Prescriptions for Japanese

[†] World Health Organization defined daily dose (DDD)² where available; otherwise, the average of the maintenance dose range or the equivalent dose of 10mg diazepam (for benzodiazepines and Z-drugs)³ in Japan. [‡] Minimum recommended daily dose approved in Japan.

- 1 Kojima T, Mizukami K, Tomita N, *et al.* Screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese: Report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly". *Geriatr Gerontol Int* 2016; **16**: 983-1001.
- 2 WHO. ATC/DDD Index 2021. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics, 2020.
- 3 Inada T, Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015; **69**: 440-447.

Supplement 2. ハイリスク処方と要介護認定の関連 (ラグタイムを18ヶ月に延長した感度分析)

	全体 (2,123 cases vs 40,295 controls)				要支援 (845 cases vs 16,204 controls)				要介護 (1,278 cases vs 24,091 controls)			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
月あたり薬剤数の中央値 †												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.45 (1.32-1.60)	<0.001	1.28 (1.15-1.43)	<0.001	1.62 (1.39-1.89)	<0.001	1.31 (1.10-1.55)	0.002	1.34 (1.18-1.53)	<0.001	1.26 (1.09-1.46)	0.002
≥10	2.33 (2.00-2.72)	<0.001	1.78 (1.49-2.12)	<0.001	2.27 (1.77-2.90)	<0.001	1.55 (1.17-2.05)	0.002	2.38 (1.96-2.89)	<0.001	1.96 (1.56-2.46)	<0.001
Linear trend				<0.001				<0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤以外の月あたり薬剤数の中央値†												
< 5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.53 (1.38-1.68)	<0.001	1.29 (1.15-1.44)	<0.001	1.64 (1.41-1.91)	<0.001	1.28 (1.07-1.52)	0.006	1.45 (1.28-1.65)	<0.001	1.30 (1.12-1.50)	0.001
≥10	2.33 (1.94-2.81)	<0.001	1.66 (1.35-2.05)	<0.001	2.16 (1.60-2.91)	<0.001	1.38 (0.99-1.92)	0.055	2.46 (1.94-3.11)	<0.001	1.87 (1.43-2.44)	<0.001
Linear trend				<0.001				0.005				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方歴†												
No	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Yes	1.29 (1.18-1.41)	<0.001	1.11 (1.01-1.23)	0.026	1.44 (1.25-1.67)	<0.001	1.18 (1.02-1.37)	0.030	1.20 (1.07-1.34)	0.002	1.08 (0.95-1.22)	0.229
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス数†												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1	1.18 (1.07-1.30)	0.001	1.05 (0.95-1.17)	0.352	1.32 (1.13-1.55)	<0.001	1.12 (0.95-1.32)	0.169	1.10 (0.96-1.25)	0.169	1.01 (0.88-1.16)	0.892
2	1.49 (1.30-1.71)	<0.001	1.24 (1.08-1.44)	0.003	1.58 (1.28-1.97)	<0.001	1.23 (0.98-1.54)	0.077	1.43 (1.20-1.71)	<0.001	1.27 (1.06-1.54)	0.011
≥3	1.84 (1.45-2.33)	<0.001	1.47 (1.16-1.88)	0.002	2.46 (1.73-3.51)	<0.001	1.85 (1.29-2.66)	0.001	1.50 (1.09-2.07)	0.012	1.26 (0.90-1.75)	0.174
Linear trend				<0.001				0.002				0.020
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積量(DDD)†												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1-364	1.10 (0.98-1.23)	0.101	1.01 (0.90-1.13)	0.912	1.24 (1.04-1.48)	0.017	1.08 (0.90-1.30)	0.389	1.02 (0.88-1.18)	0.843	0.96 (0.82-1.12)	0.580
365-729	1.41 (1.26-1.58)	<0.001	1.19 (1.05-1.34)	0.006	1.65 (1.38-1.97)	<0.001	1.31 (1.09-1.58)	0.004	1.26 (1.08-1.47)	0.003	1.12 (0.95-1.32)	0.165
≥730	1.75 (1.47-2.09)	<0.001	1.39 (1.15-1.68)	0.001	1.59 (1.18-2.14)	0.002	1.16 (0.85-1.59)	0.336	1.86 (1.49-2.33)	<0.001	1.57 (1.24-1.99)	<0.001
Linear trend				<0.001				0.014				0.003

LTC, long-term care; DDD, defined daily dose †Duration:12 months

Supplement 3. ハイリスク処方と要介護認定の関連(Charlson Comorbidity Index の傷病を調整した感度分析)

	全体 (2,123 cases vs 40,295 controls)				要支援 (845 cases vs 16,204 controls)				要介護(1,278 cases vs 24,091 controls)			
	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value	Crude OR (95%CI)	P value	Adjusted OR (95%CI)	P value
月あたり薬剤数の中央値†												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.48 (1.34-1.63)	<0.001	1.31 (1.18-1.46)	<0.001	1.726 (1.48-2.01)	<0.001	1.40 (1.19-1.66)	<0.001	1.33 (1.17-1.51)	<0.001	1.25 (1.08-1.44)	0.003
≥10	2.42 (2.08-2.81)	<0.001	1.85 (1.55-2.19)	<0.001	2.19 (1.70-2.82)	<0.001	1.55 (1.17-2.05)	0.002	2.57 (2.12-3.11)	<0.001	2.07 (1.67-2.58)	<0.001
Linear trend				<0.001				<0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤以外の月あたり薬剤数の中央値†												
< 5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.55 (1.41-1.71)	<0.001	1.32 (1.18-1.47)	<0.001	1.66 (1.42-1.93)	<0.001	1.29 (1.09-1.53)	0.003	1.48 (1.30-1.68)	<0.001	1.33 (1.15-1.54)	<0.001
≥10	2.45 (2.04-2.93)	<0.001	1.75 (1.42-2.14)	<0.001	2.24 (1.6-3.02)	<0.001	1.49 (1.07-2.06)	0.018	2.59 (2.06-3.25)	<0.001	1.92 (1.48-2.49)	<0.001
Linear trend				<0.001				0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方歴†												
No	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Yes	1.29 (1.18-1.41)	<0.001	1.11 (1.01-1.22)	0.038	1.50 (1.30-1.73)	<0.001	1.24 (1.06-1.45)	0.006	1.17 (1.05-1.32)	0.006	1.03 (0.91-1.17)	0.639
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス数†												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1	1.18 (1.07-1.31)	0.001	1.05 (0.95-1.17)	0.353	1.37 (1.17-1.61)	<0.001	1.18 (1.00-1.39)	0.052	1.07 (0.94-1.22)	0.296	0.97 (0.85-1.12)	0.712
2	1.41 (1.24-1.61)	<0.001	1.17 (1.02-1.34)	0.022	1.60 (1.31-1.96)	<0.001	1.28 (1.03-1.59)	0.024	1.31 (1.11-1.54)	0.002	1.12 (0.94-1.33)	0.219
≥3	1.76 (1.47-2.12)	<0.001	1.39 (1.14-1.68)	0.001	2.18 (1.64-2.89)	<0.001	1.64 (1.22-2.21)	0.001	1.53 (1.20-1.95)	0.001	1.24 (0.97-1.60)	0.091
Linear trend				<0.001				<0.001				0.090
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積量(DDD) †												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1-364	1.18 (1.07-1.31)	0.001	1.06 (0.69-1.17)	0.279	1.38 (1.18-1.62)	<0.001	1.19 (1.01-1.41)	0.033	1.07 (0.94-1.22)	0.287	0.98 (0.86-1.12)	0.759
365-729	1.52 (1.32-1.75)	<0.001	1.23 (1.06-1.43)	0.007	1.89 (1.53-2.35)	<0.001	1.47 (1.17-1.84)	0.001	1.29 (1.07-1.56)	0.008	1.09 (0.89-1.33)	0.407
≥730	1.71 (1.42-2.06)	<0.001	1.29 (1.06-1.57)	0.011	1.57 (1.15-2.15)	0.004	1.14 (0.83-1.58)	0.413	1.80 (1.43-2.27)	<0.001	1.40 (1.10-1.80)	0.007
Linear trend				<0.001				0.010				0.035
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の時間依存的な使用												
Never	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Past ‡	0.97 (0.81-1.17)	0.788	0.91 (0.75-1.10)	0.317	1.01 (0.74-1.37)	0.949	0.93 (0.69-1.26)	0.647	0.96 (0.76-1.21)	0.710	0.89 (0.70-1.14)	0.358
Recent §	1.35 (1.23-1.48)	<0.001	1.14 (1.04-1.26)	<0.001	1.58 (1.37-1.83)	<0.001	1.30 (1.11-1.52)	0.001	1.21 (1.08-1.37)	0.001	1.06 (0.93-1.20)	0.399

LTC, long-term care, DDD; defined daily dose

† Duration: 24 months ‡ 19-30 months before index month § 7-18 months before index month

Supplement 4. ハイリスク処方と要介護認定の関連(精神科専門療法[†]・抗うつ薬処方を調整した感度分析)

	All (2,123 cases vs 40,295 controls)				Support level (845 cases vs 16,204 controls)				Care level (1,278 cases vs 24,091 controls)			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
月あたり薬剤数の中央値 [‡]												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.48 (1.34-1.63)	<0.001	1.31 (1.17-1.47)	<0.001	1.72 (1.48-2.01)	<0.001	1.40 (1.18-1.66)	0.002	1.33 (1.17-1.51)	<0.001	1.25 (1.08-1.45)	0.003
≥10	2.42 (2.08-2.81)	<0.001	1.83 (1.53-2.19)	<0.001	2.19 (1.70-2.82)	<0.001	1.51 (1.14-2.02)	0.037	2.57 (2.12-3.11)	<0.001	2.06 (1.65-2.59)	<0.001
Linear trend				<0.001				<0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤以外の月あたり薬剤数の中央値 [‡]												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.55 (1.41-1.71)	<0.001	1.33 (1.19-1.49)	<0.001	1.66 (1.42-1.93)	<0.001	1.30 (1.10-1.55)	0.003	1.48 (1.30-1.68)	<0.001	1.35 (1.17-1.56)	<0.001
≥10	2.45 (2.04-2.94)	<0.001	1.79 (1.46-2.19)	<0.001	2.24 (1.66-3.02)	<0.001	1.47 (1.06-2.05)	0.021	2.59 (2.06-3.25)	<0.001	2.00 (1.54-2.59)	<0.001
Linear trend				<0.001				0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方歴 [‡]												
No	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Yes	1.29 (1.28-1.41)	<0.001	1.11 (1.01-1.22)	0.037	1.50 (1.30-1.73)	<0.001	1.23 (1.06-1.44)	0.008	1.17 (1.05-1.32)	0.006	1.04 (0.92-1.17)	0.556
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス数 [‡]												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1	1.18 (1.07-1.31)	0.001	1.06 (0.95-1.18)	0.287	1.37 (1.17-1.61)	<0.001	1.18(1.00-1.55)	0.053	1.07 (0.94-1.22)	0.296	0.99 (0.86-1.13)	0.801
2	1.41 (1.24-1.61)	<0.001	1.17 (1.02-1.34)	0.024	1.60 (1.31-1.96)	<0.001	1.27 (1.02-1.57)	0.031	1.31 (1.11-1.54)	0.002	1.12 (0.94-1.34)	0.207
≥3	1.76 (1.47-2.12)	<0.001	1.34 (1.10-1.63)	0.003	2.18 (1.64-2.89)	<0.001	1.58 (1.17-2.14)	0.003	1.53 (1.20-1.95)	0.001	1.20 (0.93-1.56)	0.161
Linear trend				0.001				0.001				0.213
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積量(DDD) [‡]												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1-364	1.18 (1.08-1.31)	0.001	1.07 (0.96-1.18)	0.213	1.38 (1.18-1.62)	<0.001	1.19 (1.01-1.41)	0.034	1.07 (0.94-1.22)	0.289	1.00 (0.87-1.14)	0.959
365-729	1.52 (1.32-1.75)	<0.001	1.21 (1.04-1.40)	0.013	1.89 (1.53-2.35)	<0.001	1.44 (1.15-1.80)	0.002	1.29 (1.07-1.56)	0.008	1.07 (0.87-1.31)	0.517
≥730	1.71 (1.42-2.06)	<0.001	1.26 (1.03-1.53)	0.023	1.57 (1.15-2.15)	0.004	1.10 (0.79-1.52)	0.570	1.80 (1.43-2.27)	<0.001	1.38 (1.08-1.77)	0.011
Linear trend				0.003				0.020				0.050
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の時間依存的 [‡] 使用												
Never	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Past [§]	0.97 (0.81-1.17)	0.363	0.92 (0.76-1.11)	0.363	1.01 (0.74-1.37)	0.949	0.93 (0.68-1.26)	0.626	0.96 (0.76-1.21)	0.710	0.91 (0.72-1.16)	0.446
Recent [¶]	1.35 (1.23-1.48)	0.008	1.14 (1.04-1.26)	0.008	1.58 (1.37-1.83)	<0.001	1.29 (1.10-1.51)	0.002	1.21 (1.08-1.37)	0.001	1.06 (0.93-1.21)	0.352

LTC, long-term care; DDD, defined daily dose [†] Inpatient or outpatient psychiatric specialty services identified with "Classification I" procedure codes in the medical claims in the 6-month

baseline period [‡] Duration: 24 months [§] 19-30 months before index month [¶] 7-18 months before index month

Supplement 5. ハイリスク処方と要介護認定の関連 (Drug Burden Index¹で処方量を算出する感度分析)

$$DBI = \sum \frac{D_S}{\delta_S + D_S} + \sum \frac{D_{AC}}{\delta_{AC} + D_{AC}}$$

DBI: Drug Burden Index¹

S: Medication with sedative properties

AC: Medications with anticholinergic properties

D: Daily dose

δ : Minimum recommended daily dose approved by the country

	All (2,123 cases vs 40,295 controls)				Support level (845 cases vs 16,204 controls)				Care level (1,278 cases vs 24,091 controls)			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
Average drug Burden Index per day [†]												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
0 <	1.18 (1.06–1.31)	<0.001	1.07 (0.97–1.19)	0.190	1.42 (1.21–1.67)	<0.001	1.24 (1.05–1.46)	0.012	1.04 (0.91–1.19)	0.541	0.98 (0.85–1.12)	0.746
0.5 <	1.38 (1.19–1.60)	<0.001	1.16 (1.00–1.36)	0.052	1.65 (1.31–2.07)	<0.001	1.31 (1.03–1.65)	0.027	1.22 (1.00–1.49)	0.045	1.09 (0.89–1.34)	0.398
1 <	1.61 (1.40–1.86)	<0.001	1.29 (1.11–1.50)	0.001	1.61 (1.28–2.03)	<0.001	1.21 (0.95–1.55)	0.120	1.62 (1.35–1.94)	<0.001	1.37 (1.13–1.66)	0.001
Linear trend				<0.001				0.032				0.004

[†] Duration: 24 months

1 Kouladjian L, Gnjjidic D, Chen TF, Mangoni AA, Hilmer SN. Drug Burden Index in older adults: Theoretical and practical issues. *Clin Interv Aging* 2014; **9**: 1503-1515.

Supplement 6. ハイリスク処方と要介護認定の関連(認定前12ヶ月で9ヶ月間以上、月1回以上の医療受診のあった人に限定する感度分析)

	All (1,495 cases vs 25,684 controls)				Support level (649 cases vs 10,485 controls)				Care level (846 cases vs 15,199 controls)			
	Crude		Adjusted		Crude		Adjusted		Crude		Adjusted	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
月あたり薬剤数の中央値†												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.40 (1.24-1.63)	<0.001	1.30 (1.15-1.48)	<0.001	1.43 (1.20-2.71)	<0.001	1.33 (1.17-1.51)	<0.001	1.37 (1.17-1.61)	<0.001	1.27 (1.07-1.51)	0.005
≥10	2.25 (1.90-2.66)	<0.001	1.86 (1.54-2.26)	<0.001	1.88 (1.44-2.46)	<0.001	1.57 (1.16-2.12)	0.004	2.54 (2.05-3.16)	<0.001	2.07 (1.61-2.67)	<0.001
Linear trend				<0.001				<0.001				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤以外の月あたり薬剤数の中央値†												
<5	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
5-9	1.47 (1.31-1.64)	<0.001	1.32 (1.16-1.49)	<0.001	1.39 (1.17-1.65)	<0.001	1.27 (1.05-1.53)	0.012	1.53 (1.31-1.78)	<0.001	1.36 (1.15-1.61)	<0.001
≥10	2.27 (1.86-2.76)	<0.001	1.77 (1.42-2.21)	<0.001	1.95 (1.42-2.67)	<0.001	1.56 (1.11-2.20)	0.011	2.52 (1.96-3.25)	<0.001	1.90 (1.42-2.54)	<0.001
Linear trend				<0.001				0.002				<0.001
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の処方歴†												
No	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Yes	1.22 (1.09-1.37)	<0.001	1.13 (1.01-1.27)	0.036	1.31 (1.10-1.56)	0.002	1.21 (1.01-1.45)	0.038	1.16 (1.00-1.35)	0.0047	1.08 (0.93-1.26)	0.306
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤のクラス数†												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1	1.10 (0.97-1.25)	0.146	1.05 (0.92-1.19)	0.474	1.20 (0.99-1.45)	0.068	1.14 (0.94-1.39)	0.196	1.03 (0.87-1.22)	0.737	0.99 (0.83-1.17)	0.896
2	1.35 (1.16-1.57)	<0.001	1.22 (1.04-1.42)	0.013	1.37 (1.08-1.72)	0.008	1.23 (0.97-1.55)	0.092	1.34 (1.10-1.63)	0.004	1.22 (0.99-1.49)	0.063
≥3	1.63 (1.33-1.99)	<0.001	1.45 (1.18-1.79)	<0.001	1.93 (1.42-2.62)	<0.001	1.67 (1.22-2.30)	0.001	1.45 (1.11-1.89)	0.006	1.32 (1.00-1.74)	0.050
Linear trend				<0.001				0.002				0.018
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の累積量(DDD) †												
0	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
1-364	1.12 (0.99-1.27)	0.072	1.07 (0.94-1.21)	0.289	1.22 (1.01-1.47)	0.040	1.15 (0.95-1.40)	0.152	1.05 (0.89-1.24)	0.543	1.02 (0.86-1.20)	0.828
365-729	1.41 (1.20-1.66)	<0.001	1.25 (1.06-1.48)	0.008	1.59 (1.25-2.03)	<0.001	1.42 (1.11-1.83)	0.005	1.28 (1.02-1.59)	0.031	1.13 (0.90-1.43)	0.288

≥730	1.57 (1.27–1.93)	<0.001	1.32 (1.07–1.64)	0.011	1.37 (0.98–1.91)	0.064	1.15 (0.82–1.62)	0.426	1.72 (1.32–2.25)	<0.001	1.47 (1.11–1.94)	0.007
Linear trend				<0.001				0.035				0.015
鎮静または抗コリン作用を有する薬剤の時間依存的使用												
Never	Reference		Reference		Reference		Reference		Reference		Reference	
Past †	0.89 (0.71–1.13)	0.348	0.86 (0.68–1.09)	0.212	0.88 (0.62–1.27)	0.502	0.86 (0.60–1.23)	0.407	0.91 (0.67–1.23)	0.525	0.87 (0.64–1.18)	0.373
Recent §	1.27 (1.13–1.43)	<0.001	1.17 (1.04–1.32)	0.008	1.38 (1.15–1.64)	<0.001	1.26 (1.05–1.51)	0.013	1.20 (1.03–1.40)	0.018	1.12 (0.95–1.31)	0.170

LTC, long-term care; DDD, defined daily dose †Duration: 24 months ‡19–30 months before index month §7–18 months before index month