

【全般的事項および総論に関して】

1. 薬物リストの名称変更と説明追加：今回募集したパブコメにおいて、多くの方から、（パブコメ段階の名称である）ストップのリストに挙げられた薬剤は禁止薬であるとの誤解に基づく「使えなくなると困る」といった意見が、特に抗精神病薬の使用に関して数多く寄せられました。禁止薬と誤解して医師が必要な患者に処方しなくなったり、患者・家族が自己判断で薬剤を中止したりすることによる患者様の不利益を避けるため、作成グループおよび日本老年医学会理事会で検討した結果、本ガイドラインにおける薬物リストの名称は下記のように変更することとしました。

リストの総称：「高齢者の処方適正化スクリーニングツール」（英語名：Screening Tool of Older Person's appropriate Prescriptions for Japanese (STOPP-J)；本ガイドライン中では使用しません）

本リストは、（１）特に慎重な投与を要する薬物のリスト、および（２）開始を考慮すべき薬物のリストの２部に分けております。以上のように名称に変更を加えた上で、

- ・「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の対象が75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル*1～要介護状態の高齢者であること
- ・適用対象としては慢性期、特に1か月以上の長期投与であること
- ・利用対象は主に実地医家で、特に非専門領域の薬物療法であること（ただし、薬剤師、服薬管理の点で看護師も利用対象であること）

をリスト上部に明記いたしました。

さらに、フローチャートを含めたリストの使用方法を追記しました。その中においても一般の方が目にしても自己中断をしないように十分な指導を行うこと、薬剤の評価、変更の各ステップにおいて個々の病態と生活機能、生活環境、意思、嗜好などを考慮して、患者・家族への十分な説明と同意のもと、最終的に直接の担当医が判断することを強調しました。

また、患者本人や家族がリストを見て自己中断することのないように、前文の章に「リストを用いる対象としていない方々への注意とお願い」という説明の項目を設けました。その中で、「特に専門的治療を受けている場合、リストに載っている薬剤の使用も専門的見地に基づくことが多いことに留意いただきたい。」という記載をすることで、専門診療科での治療は本ガイドラインに縛られるものではないことの理解を図るようにしました。最終版リストの公開時には、学会ホームページでも一般の方向けの注意を喚起するようにいたします。

まだわが国では薬物の長期使用と薬物有害事象発生のデータは乏しく、今後わが国における薬物使用とそのアウトカムとの関連については調査する必要があります。こちらは本ガイドライン作成にあたる課題と展望として、「高齢者の処方適正化スクリーニングツール」の章に追記いたしました。

*1 フレイル (frailty)：加齢に伴い、ストレスに対する脆弱性が亢進した状態で、筋力低下、動

作緩慢、易転倒性、低栄養のような身体的問題、認知機能障害やうつなどの精神・心理的問題、独居や経済的困窮などの社会的問題を抱えた要介護状態の前段階を指す。HP 内、当学会からのステートメント参照。

2. 本ガイドラインで採用した GRADE システムでは、エンドポイントの強さやエビデンスレベルを評価すべきは総死亡である、というご意見をいただきましたが、我が国の大規模調査 (Akishita M, et al. J Am Med Dir Assoc 14:479-484, 2013) および英国の調査によりますと、高齢者医療では、受療側・医療側双方にとって死亡率は必ずしも優先順位の高いエンドポイントではないことが示されております。本ガイドラインに引用した「高齢者に対する適切な医療提供の指針」(当学会 HP 参照) にもその点は記載されており、参照いただければと存じます。

3. 「有害事象」という用語が不適切というご意見をいただきましたが、学術用語の薬物有害事象とは、ただの有害事象とは異なり薬剤に起因する有害事象として広く使われております。副作用とは主に主作用に由来する高齢者の薬物有害事象についての用語ですし、薬物有害反応という一般になじみのない表現を用いることも適切ではないと考え、薬物有害事象を用いています。

4. 前回ガイドラインにあった CYP で代謝される薬物一覧を今回は付記していません。この点については、CYP を介した相互作用が高齢者に特異的なものではなく、薬物の専門書に掲載されている情報であるため、ガイドラインの軽量化を重視して削除いたしました。

5. 利益相反 (COI) の開示法が不適切であるとのご意見がありましたが、COI 開示にあたっては日本内科学会および関連学会の「臨床研究の利益相反 (COI) に関する共通指針」に基づいて作成された日本老年医学会の COI の細則 (平成 24 年 6 月 28 日改正版) に沿って、作成メンバー、査読者、作成相談者全員より高齢者の薬物療法に関与する企業との間の経済的関係につき、利益相反状況の申告を得ました。日本老年医学会 COI 委員会委員長が全員の申告内容を確認し、該当がある申告内容が無記名で抽出した上で、該当がある申告内容のリストを COI 委員会 (申告者を除く) で審査し、ガイドライン作成の上で申告内容に問題がないことを確認しております。さらに、薬物リストおよび各領域のサマリーにおけるエビデンスの質と推奨度の決定に際しては、各項目に関連する COI の該当がある作成メンバーはその議決に加わらないこととし、議決に参加したメンバーの 8 割以上の承認をもって決定としました。このように COI が薬物リストおよび各領域のサマリーにおけるエビデンスの質と推奨度の決定に影響を与えないよう細心の注意を払っております。また、この COI に関する手続きは本ガイドライン冒頭部分に詳述しました。

これらの COI の開示方法は、最近の各学会からの診療ガイドラインと比べて決して劣るものではなく、むしろ最新の考え方に基づいて行われていると考えます。万が一問題が発生した場合に

は、日本老年医学会 COI 委員会で各 COI 開示の内容を再検討していただく体制となっております。

6. 「全般的指針」の「薬物有害事象の回避」の中で、薬物投与量を調節するにあたっては推定糸球体濾過量（eGFR）がよい指標となる、と記載しておりましたが、Drug information の多くにはクレアチニンクリアランス（Ccr）を指標とするように記載されておりましたので、Ccr の推奨と推定 Ccr および eGFR の限界について言及することといたしました。

さらに「全般的指針」の「服薬管理・支援と一元管理」の中で、要介護高齢者のアドヒアランス低下と関連するとして紹介した因子は letters to editor の論文を基にしており、根拠が不十分とのご指摘を受け、海外の系統的レビュー²編を引用文献に追加し、記載も修正しました。

【領域別指針】

I. 精神疾患

<BPSD>

1. 重度の BPSD が見られている場合の対処が、本ガイドラインでは困難であるとのご意見がありました。重度の BPSD が見られている場合の対処の方法や指針についての検討が必要であり、「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」においては、社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会から、クエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンに関しては、「原則として、器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。」という検討結果が出されていることにも留意した記載が必要であるとのご意見です。これに関しては、ご指摘の通りであり、本文中に「緊急度の高い BPSD に対しては抗精神病薬の使用が慎重に検討される。」以下、抗精神病薬の効果について、日本神経学会の「認知症治療ガイドライン」、厚生労働省の「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン」、社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会の「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」平成 23 年 9 月第 9 次提供事例を引用して加筆いたしました。

2. 日本神経学会が監修している「認知症疾患治療ガイドライン 2010（コンパクト版 2012）」や厚生労働省が出されている「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン」との整合性についての検討が不足しているとのご指摘を受けました。このため、日本神経学会の「認知症疾患治療ガイドライン」、厚生労働省の「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン」、社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会の「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」平成 23 年 9 月第 9 次提供事例を引用し加筆いたしました。また、既存ガイドラインとの齟齬を避けるため CQ（クリニカルクエスション）

が既存のガイドラインと重ならないように修正・変更いたしました。現在改訂作業中の認知症関連6学会合同による「認知症疾患治療ガイドライン」との整合性を図るため、作成委員会からも意見をいただきました。

3. 領域別に章が分かれていながら対象となる患者群がその領域名の疾患となっていないことについてわかりにくいのご指摘がありました。これについてはリストの問題点につき再検討を行い、修正を加えたものとしています。

4. 漢方薬である抑肝散のBPSDに対する有効性については、エビデンスの質が低いと考えるにも関わらず推奨度が高すぎるというご指摘をいただきました。抑肝散については4つの無作為比較試験のメタ解析の結果が報告されていますが、個々の試験内容の再検討およびCOIなども考慮した厳密な投票によりエビデンスレベルと推奨度について再判定を行いました（総論に記載しましたが8割以上の賛成を承認といたしました）。その結果、8割以上の合意には至らず、開始を考慮すべき薬物のリストから除きました。特に慎重な投与を要する薬物のリストおよび開始を考慮すべき薬物のリストに当初含まれていた漢方薬に分類される全ての薬物において同様の結論に達しており、リストから漢方薬は全て外しております。しかしながら漢方薬には長い歴史があり、高齢者にも日常的に使われているという実態があるため、漢方薬の使用について何らかの方針を示すことは必要であると判断いたしました。そのため、特に慎重な投与を要する薬物のリストおよび開始を考慮すべき薬物のリストに準じたリストを作成し、エビデンスレベルおよび推奨度を附記しない形式で漢方薬の章に記載することとしました。抑肝散はこちらの漢方薬の章のリストに含まれる形としました。

また、先のガイドライン案では、抑肝散が抗精神病薬の代替治療薬と記述していましたが、抑肝散の投与は一般的に抗精神病薬の投与より前であり、代替薬という記述はふさわしくないと判断し、抑肝散使用上の注意も含めて表記を改めました。

5. 高齢化した精神疾患患者の治療に対して配慮がないのご意見をいただきました。今回本ガイドラインで取り上げました抗精神病薬は、あくまでBPSDに対する使用法の記載ですので、高齢化した統合失調症の薬物療法は対象にしておりません。ご了承いただけましたら幸いです。また若くして発症し、高齢化したうつ病患者に対しては、うつ病の本文中に、「なお本稿は高齢で初発したうつ病を想定している。すでにそれ以前から継続的に治療されているうつ病患者にとっては、治療経過上もっとも適した治療薬が継続されるべきことはいうまでもない。」と加筆いたしました。

6. 糖尿病患者に対して禁忌なオランザピンが糖尿病患者で中止を検討すべき、など高齢者に限らない一般的な記載が混在しており、誤解を招きかねないとのこと指摘がありました。本リストは抗精神病薬の使用経験が少ないかかりつけ医を含めてBPSDに対して抗精神病薬を用いることを想定しているため、高齢者でしばしばみられる身体疾患に対して注意を喚起する意味であえて記載させていただきました。ご了承ください。

なお、オランザピンの代替薬として推奨したリスペリドンやアリピプラゾールが、同時に前案の「ストップ」のリストに挙げられているという齟齬がありましたので、修正いたしました。

7. チアプリドも決して安全性が高い薬剤とはいえないため記載をしたほうが良いとのこと意見をいただきました。BPSDの本文中に、「チアプリドがBPSDに使用される場合がある。しかし1980年代の報告が主で、かつ実臨床より高用量の試験が多くエビデンスに乏しい。また錐体外路系の副作用のリスクもあり、注意が必要である。」と加筆いたしました。

8. BPSDに対して抗不安薬の使用についても十分な注意が喚起されるべきとのこと意見をいただきました。これを受け、BPSDの項では、「高齢者に対するベンゾジアゼピン系抗不安薬の使用により、過鎮静、認知機能低下、せん妄、転倒・骨折、運動機能低下などの有害事象がみられることがある。日本神経学会の「認知症治療ガイドライン」では、中等度以降の認知症患者の不安症状に対する使用は推奨されないとされ、認知症の不安症状にリスペリドン、オランザピン、クエチアピンが選択肢として挙げられている」と加筆しました。さらに不眠症の項にも、「なおベンゾジアゼピン系薬剤は日中の不安、焦燥に用いられる場合があるが、高齢者では上述した副作用のリスクがあり、可能な限り使用を控える。使用する場合最低必要量をできるだけ短期間使用に限る。」と加筆しました。

9. BPSDに対するメマンチンのエビデンスレベル、推奨度が引用論文の質から考えて高すぎるとのご指摘をいただきました。これを受けて再検討を行い、メマンチンの記述をCQから削除しました。また、本文中のメマンチンに対する記述を、「メマンチンがBPSDに効果を認めたとする報告もあり」と修正し、Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. J Clin Psychiatry. 2008;69:341-348.を引用しました。

<不眠症>

1. 不眠症に関しては、日本睡眠学会が不眠症のガイドラインを出されていますが、本ガイドライン案ではGRADEシステムで作成された睡眠学会ガイドラインの推奨内容と異なる結論に至った根拠について説明が必要とのこと指摘を受けました。ご指摘のようにガイドライン同士の整合性

を取ることで、そして相違点の説明は現場の混乱を避けるために重要な点です。その点を考慮して睡眠学会ガイドラインを引用しつつ、本文の記載を修正させていただきました。

この中で、日本睡眠学会のガイドラインで推奨された非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（Z-drugs）が本ガイドライン案では「中止を検討すべき薬物」にリストされる一方、エビデンス不足から日本睡眠学会ガイドラインでは推奨に至らなかったラメルテオンが唯一の推奨薬剤とされているとのこと指摘を受けました。本案ではラメルテオンは推奨薬ではなく、ベンゾジアゼピン系や非ベンゾジアゼピン系薬剤が使用できない場合の代替薬という位置づけで記載していましたが、ご指摘のように高齢者でのエビデンスは十分でないため、代替薬の記載は削除し、本文にもこれらの点を追記いたしました。非ベンゾジアゼピン系睡眠薬（Z-drugs）に関して日本睡眠学会のガイドラインと本ガイドラインの扱いが違う理由は、以下の通りとなります。

本ガイドラインでは、前述しましたように、75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者を主な対象としておりますが、1）第3相試験段階でこれらの高齢者は被験者としてほとんど組み入れられていない現状があること、2）既存薬が高齢者に対してどれだけ安全かというCQに答えるような治験は行われ難いことなどから、より安全性に配慮したガイドラインになっていることをご了承いただきたいと思います。

非ベンゾジアゼピン系薬剤を高齢者に対して特に慎重に使用すべき薬剤として挙げているのですが、その点は日本睡眠学会のガイドラインでも、「高齢者では睡眠薬による不眠症の改善効果のエフェクトサイズに比較して、相対的に副作用のリスクが高い」と記述されており、今回「特に慎重に使用すべき薬剤」とリストの名称を変更したことで、対象とする患者層の違いも考慮すれば、大きく矛盾しないと解釈できます。

今回のガイドラインで特に慎重に投与するべき薬剤に挙げることは、漫然と長期間使用しないことに注意を喚起する意味で重要なことであり、その点をご理解いただけると存じます。本ガイドラインでは、非ベンゾジアゼピンの転倒、骨折リスクについて、50歳以上のナースিংホームの住人15528名を対象としたケースクロスオーバーデザインによる検討(Sarah DB et al. Non-benzodiazepine sleep medications and hip fractures in nursing home residents. JAMA Intern Med 2013; 173: 754–761.)と、65歳以上の1508名を対象としたケースクロスオーバーデザインの検討結果(Kang DY et al. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. J Prev Med Public Health. 2012;45:219-26.)から示されています。RCTではないのでエビデンス「低」から始め、研究報告の質を吟味し「中」としました。世界的に受け入れられているBeers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adultsの「American Geriatrics Society 2012 Updated」(J Am Geriatr Soc. 2012 Apr;60(4):616-31)において、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、「Benzodiazepine receptor agonists that have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); minimal improvement in sleep latency and duration」の記述のもと、Avoid chronic use (>90 days)エビデンス「中」、推奨の強さ「強」となっています。また「American Geriatrics

Society 2015 Updated」においては、「The non-benzodiazepine receptor agonists are to be avoided without consideration of duration of use because of their association with harms balanced with minimal efficacy in treating insomnia」と投与期間に関係なく避けるべき薬剤と説明され、高齢者に対する Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults のリストの中で、エビデンス「中」、推奨の強さ「強」、で「avoid」と示されております。また、同様にヨーロッパで広く用いられている「STOPP/START criteria」（2015年に改訂されて version 2 となっています。Age Ageing, 2015 Mar;44(2):213-8.）においても Hypnotic Z-drugs e.g. zopiclone, zolpidem, zaleplon (may cause protracted daytime sedation, ataxia).として「Drugs that predictably increase the risk of falls in older people」のカテゴリーにおいて STOPP に分類されています。（なお、STOPP については STOPP criteria medications are significantly associated with adverse drug events という説明がされています。）この Beers 基準と STOPP/START criteria はいずれも本ガイドラインと同様、高齢者に対する薬物療法の安全性を高める目的で作成されたものです。

このように、対象の乖離とそれによるリスク・ベネフィットバランスの相違が根本にあるため、特に高齢者に限定しない日本睡眠学会のガイドラインと高齢者対象の本ガイドラインとの間で推奨度に相違があっても不思議はなく、矛盾するものではないと考えます。

そのうえで、本ガイドラインと日本睡眠学会のガイドラインとの間に推奨内容に齟齬があることは患者や医療者に不安や誤解を与える懸念があることのご指摘をいただきました。上述のとおり、対象とする患者層の相違とそれによるリスク・ベネフィットバランスの相違、つまり、明らかに本ガイドラインは薬物有害事象のハイリスク群を対象としていることが根本にあります。この点は各章に共通するものであり、上記のようにガイドラインの対象と使い方などを総論部分で詳しく述べるように修正したことで誤解を避けられると考えます。

非ベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果については決して否定するわけではないため、本文中に、「非ベンゾジアゼピン系薬剤には、ゾルピデム、ゾピクロン、エスゾピクロンがあるが、いずれも $\omega 1$ 受容体に選択性が高いことから筋弛緩作用が弱い。短時間作用型のゾルピデムやゾピクロンは高齢者に対する効果が示されている。エスゾピクロンはゾピクロンの光学活性体である。エスゾピクロンについても高齢者の不眠症に対する効果や忍容性が報告されている。このため日本睡眠学会のガイドラインでは、非ベンゾジアゼピン系薬剤の使用が推奨されている。」と記載しました。

ただし 75 歳以上の高齢者に対して慎重な投与を促すことは重要と考えます。以上より、本ガイドラインの内容が日本睡眠学会のガイドラインの内容と齟齬があるとは考えておりません。

ラメルテオンに限らず、スボレキサントについても副作用が生じにくい可能性がある、と記載したことに対する妥当性と実効性について再検討が必要ことのご指摘を受けました。ラメルテオンおよびスボレキサントについてのご指摘については、ごもっともと考えます。新規薬剤について

のCQは削除し、本文を以下のように修正いたしました。

「メラトニン受容体作動剤ラメルテオンは、これまでの睡眠薬とは全く作用機序が異なり、ベンゾジアゼピン受容体作動薬でみられた副作用が生じにくい可能性がある。また高齢者に対する効果もRCTで示されているが、プラセボと比較して睡眠潜時の短縮に有意差を認めないとするメタ解析の報告もある。また本剤は主にCyp450の(CYP)1A2で代謝される。このため(CYP)1A2を強く阻害するSSRIのフルボキサミンとの併用は禁忌である。さらに最近オレキシン受容体阻害作用を有するスボレキサントが上市された。海外データでは高齢者の入眠や睡眠持続効果がみられている。ただしラメルテオンやスボレキサントの高齢者に対するデータは乏しく、安全性や有効性についての評価には今後のエビデンスの蓄積が必要である。」ご確認いただければ幸いです。

2. 今回のガイドラインではエビデンスの質と推奨度には言及していますが、「上昇する」「副作用が生じにくい」などの定性的な表現が多く、どの程度リスクが上昇するか(相対リスクと絶対リスク)という定量的表現をしていないまま結論しており、記載者のバイアスに対する懸念があるとのことご指摘を受けました。確かにその点はあると感じます。ただ先にも述べさせていただきましたが、本ガイドラインの性質上、定量的表現が可能ではない場合があります。日本睡眠学会のガイドラインにもありますように、「高齢者では若年者に比較して睡眠薬の副作用のリスクが相対的に高く、リスク・ベネフィット比が低下することを考慮した薬剤選択、用量設定をすべきである。【推奨グレードA】」に同意いたします。この見解を本文にも引用いたしました。

3. 本ガイドラインの適用に伴い、不眠症のように十分な代替薬のない疾患に対する実地臨床における実効性の視点も適切に取り入れる必要があるのではないかとのご指摘を受けました。すなわち本ガイドラインにより薬物の中止を考慮することとなれば、患者および治療医に不安や混乱が引き起こされるのではないかと懸念です。これについては前述の通り、本ガイドラインに示しているものは中止すべき薬剤ではなく特に慎重な投与を要する薬物であり、またそれを明記する形で改訂を行っております。特に慎重に使用すべき薬剤としてあげることで、医師の注意も喚起され、より安全性に配慮した使用につながると考えられ、その結果患者のベネフィットにも通じると考えております。これらの注意点についてはリストの使用法の部分に強調する形で追記しました。

4. さらに本ガイドライン案では、薬剤に代わって睡眠衛生指導や認知行動療法を推奨しておりました。これに対して、(1)睡眠衛生指導の効果は認知行動療法と比較して限定的であり、特に慢性不眠症に対する効果は認知行動療法に劣ること、(2)しかしながら、認知行動療法には相応の知識と技術を要し、実施可能な医療機関はごく限られている、(3)さらに認知行動療法

は健康保健の適用外である、などの理由により、睡眠衛生指導や認知行動療法を推奨するのは非薬物療法の現状を十分に把握しておらず、実効性に乏しいのではないかとのご指摘を受けました。本ガイドライン案では、「薬物療法の前に、定時の離床及び就寝、朝方の日光浴、散歩などの適度な運動、午睡時間の制限、就寝前の過剰な水分摂取を控える、アルコール、ニコチンなどの制限、静穏な寝室環境などの睡眠衛生指導を行う。」と記載しております。この点については睡眠学会のガイドラインと矛盾しないと考えております。また、不眠症に対して効果が認められている認知行動療法について紹介することは、安全性の観点から大切なことと考えております。ご指摘の通り、認知行動療法を忠実に実施するには相応の研修が必要ではあることに異存はありませんが、日本睡眠学会のガイドラインにおいても、認知行動療法について「薬物療法と同時に、状況が許す限り、できるだけ早期から心理的・行動的介入も活用することが推奨されている。代表的な介入方法が不眠症に対する認知行動療法である。本ガイドラインでは薬物療法が十分に奏功しない場合のセカンドラインに位置づけたが、第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが示されている」と記載されておられます。そこで、貴学会のガイドラインを引用し、「また睡眠時間制限法、刺激制御法、不眠に対する認知の仕方を修正する認知の再構成法などの睡眠に対する認知行動療法が睡眠の持続に有効なことが示されている。認知行動療法の実施には相応の知識と技術を要するとの配慮から、日本睡眠学会の「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」では、常用量で治らない不眠症患者に対して適応を考慮するとしているが、同時に第一選択療法として、もしくは薬物療法との併用療法としても有効であることが記載されている。」と加筆いたしました。

5. 本ガイドライン案では前述のように非薬物療法を推奨していながら、具体的な方法論とそのエビデンスや推奨度が記載されていないことにつきご指摘がありました。ご指摘はごもっともですが、本ガイドラインにおいて非薬物療法の重要性の評価に関しては主旨から外れると考え、非薬物療法に関する CQ とサマリーは削除いたしました。本ガイドラインにおいて多数の薬剤を慎重に投与すべき薬剤として中止も検討することを推奨していますが、その中止方法についての記載が不十分ではないかとご指摘を受けました。薬物の中には突然中断することによって病状の悪化や反跳作用、離脱症候群などを起こす危険性が高い薬物があることが知られており、それらの薬物を中断するにあたっては病状を観察しつつ徐々に減量することが必要です。そうした薬剤に対する注意を喚起するために本ガイドラインの総論部分にあたるリストの使い方を詳述した章に、中止にあたって徐々に減量が必要な代表的薬物の一覧を表として追記しました。特に不眠症の章では「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」を引用しました。

<うつ病>

1. 日本うつ病学会ガイドラインとの整合性の検討がされていないのでは、とのご指摘を受け、同ガイドラインをうつ病の章で引用いたしました。同じく BPSD では、「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン」や日本神経学会の認知症治療ガイドラインを、不眠症については日本睡眠学会ガイドラインを引用いたしました。

また、うつ病については、日本うつ病学会が作成された治療ガイドライン「大うつ病性障害の治療ガイドライン: 2013」(日本うつ病学会ホームページ)を参照すべきとのご指摘を受け、文末に「なお日本うつ病学会が「大うつ病性障害」の治療ガイドラインを公表しているのでそちらも参照していただきたい (http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/)」と加筆いたしました。

2. 高齢者の中にも年代に考慮した治療法や病状の個人差についてふれておらず、多様性が十分に配慮されておらず CQ が単純化・一般化されて記載されている、とのご指摘を受けました。本ガイドラインにおいてはうつ病治療を専門としないかかりつけ医が 75 歳以上の高齢で発症したうつ病を治療する、という限られた場面を想定しております。また、高齢者における薬物療法という本ガイドラインの性格も考慮して過度に複雑な記載は避け、薬物療法の忍容性や安全性を特に重視した記載とさせて頂きました。しかし、ご指摘の通り多彩な病像、また年代も含めた個人の多様性に対する配慮もうつ病における治療において極めて重要ですので、複雑な症例や重症度の高い症例においてはすでに述べたように専門医への紹介が必要である、と明記させて頂きました。また若くして発症し、高齢化したうつ病患者に対しては、うつ病の本文中に、「なお本稿は高齢で初発したうつ病を想定している。すでにそれ以前から継続的に治療されているうつ病患者にとっては、治療経過上もっとも適した治療薬が継続されるべきことはいうまでもない。」と加筆いたしました。

CQ についても、本ガイドラインの本旨である点に絞り、「高齢者のうつ病に対する抗うつ薬使用上の注意点は？」だけに変更しました。さらに本文中に、「したがって高齢者のうつ病の治療には、心理社会的要因への対応や臨床症状の個人差に応じたきめ細かな対応が重要である。」と加筆いたしました。

3. 本ガイドラインのようなエビデンスの評価方法ですと、Randomized Controlled Trial (RCT) を偏重する傾向になり、RCT の少ない古い薬剤のメリットが過小評価され、新規薬剤のメリットが過大評価されるのではないかと、とのご指摘を受けました。最初に記載いたしましたが、本ガイドラインの対象は 75 歳以上の高齢者および 75 歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者であり、利用対象は主に実地医家で、特に非専門領域の薬物療法としております。従って、本ガイドラインでは、うつ病治療を専門としないかかりつけ医が、75 歳以上の高齢で発症したうつ病を治療する場面を念頭においておりますので、忍容性や安全性をとくに重視した内容になっております。とはいえ、ご指摘のとおり三環系抗うつ薬などが治療上必要な患者や主治医に対する配慮も必要

もありますので、文末に「なお本稿は高齢で初発したうつ病を想定している。すでにそれ以前から継続的に治療されているうつ病患者にとっては、治療経過上もっとも適した治療薬が継続されるべきことはいうまでもない。また自殺念慮や精神病症状を認めるなど重症のうつ病では三環系抗うつ薬がより有効な場合や抗精神病薬の併用が必要な場合がある（日本うつ病学会が「大うつ病性障害」の治療ガイドライン http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/）。このような重症例は専門医に紹介するべきである。」と加筆いたしました。さらに、新規抗うつ薬登場以前に発症し、長い経過の末によく寛解にいたったうつ病症例に関してその維持投薬の現状にドラスティックな変更を要求するようなガイドラインではないかというご指摘を受けましたが、この点につきましても、上記の加筆修正内容をご参照いただけましたら幸いです。

そのため、「可能な限り三環系抗うつ薬の使用を控える」ことは、少々強すぎる推奨なのではないか、とのご指摘に関しても、本稿は非専門医を対象にできる限り安全に抗うつ治療を実施できることを念頭に、Beers 基準など海外のガイドラインも参考に作成されております。三環系抗うつ薬の使い分けは大変有用な手段であることは疑いのないところではありますが、非専門医が高齢者に対して安易に使用するべき薬剤でないことはご理解いただけるのではないかと考えております。本ガイドラインと薬物リストは、リストの名称変更と非専門医を対象とすることを明記させていただきましたこと、などで、現場での大きな混乱は回避可能と考えます。

4. ガイドライン案では、ストップのリストにおいて、「三環系抗うつ薬」のみを QT 延長症候群に禁忌としていました。しかしながら、実際には SSRI であっても三環系抗うつ薬で起こるような重篤な有害作用の報告は国内臨床試験をみてもゼロではなく、2011 年 8 月米国 FDA は高用量の citalopram 服用時に QT 延長が生じる危険性に関する警告を出し、2012 年 3 月には QT が継続して 500msec を超えている患者には中止すべき、などの改訂を行っていました（医薬品安全性情報 Vol.10 No.09 参照）。これらを受け、心毒性についての注意喚起は、三環系抗うつ薬だけではなく新規抗うつ薬でも行われるべきではないかとのご指摘を受けました。これを受け、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」から「心血管疾患」の記述を削除しました。また、高齢者に限らない問題である三環系抗うつ薬とエスシタロプラムの QT 延長症候群に対する禁忌は本文中の記載といたしました。

5. また、新規抗うつ薬である SSRI については転倒の危険性のみならず、骨折・出血に関しても同様に注意が必要であることのご指摘を受けました。これを受け、サマリーに、「SSRI も高齢者に対して転倒や消化管出血などのリスクがあり、これらのハイリスク群に対する使用には特に注意が必要である（エビデンスレベル中、推奨レベル強）。また SSRI 使用時は併用薬にも注意が必要である（エビデンスレベル該当せず：推奨レベル強）」と加筆しました。また本文中にも、「低用量の三環系抗うつ薬を処方された場合に比べて、SSRI やそのほかの抗うつ薬（ミルタザピン、

トラゾドンなど)を処方された高齢者の方が死亡、脳卒中、転倒、骨折などのリスクが高かったという報告がある。また SSRI は上部消化管出血や脳出血のリスクを高めることが報告されている。特に非ステロイド性抗炎症薬や抗血小板薬との併用は注意が必要である。したがって比較的安全と考えられている SSRI だが高齢者に用いる際には副作用に十分な注意が必要である。また SSRI は薬剤代謝酵素チトクローム P450 を強く阻害する場合があります、併用禁忌の薬剤も挙げられている。高齢者は多剤が併用されていることが多いため、SSRI の使用に当たっては併用薬にも注意が必要である。」と引用文献を加え加筆しました。

6. ガイドライン案では CQ1 において、抗うつ薬がプラセボと比較して「65 歳以上あるいは 75 歳以上の解析で有効性を否定した報告もあり」と記載しています。これに対して、精神科領域では一般に高いプラセボ効果があること、一方でインフォームドコンセントを前提とする現代医療ではプラセボによる治療ができないこと、の 2 つをあわせて考えれば、プラセボと有意差がないことは临床上無効であることとは同義ではないため、効果・安全性が理解されている薬物を、有害作用に注意しながら使用することは、不適切とは言えないのでは、とのご意見をいただきました。ご指摘のような問題を避ける目的で本ガイドラインの本旨である点に CQ を絞り、「高齢者のうつ病に対する抗うつ薬使用上の注意点は？」だけに変更しました。本文中にも、「高齢者のうつ病に対しても抗うつ薬は有効である。」と明記いたしました。

7. 本リストにおいて「抗うつ薬全般」に対して、「緑内障」を有する患者では緑内障の悪化を理由に、ルジオミールを禁忌薬剤、それ以外の抗うつ薬についても慎重投与としていましたが、エビデンスレベルが低でありましたので、このたびの「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」から緑内障の記述を削除し、本文中のみの記載としました。

さらにリスト中の「前立腺肥大症」を対象として、「症状悪化、尿閉のリスク」を理由に、SNRI であるミルナシプランが挙げられているにも関わらず、SNRI のデュロキセチンは挙げられていないとのご指摘を受けましたが、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」から前立腺肥大症を削除し、多くの抗うつ薬が対象となる前立腺肥大に対する注意は本文中の記載といたしました。

8. SSRI に関係する薬物相互作用について、記載されたほうがよいのでは、とご意見をいただきました。ご指摘のとおり、カナダの CANMAT ガイドラインではセルトラリン、パロキセチンは P 糖タンパクの阻害作用もあり、このことによってジギタリス製剤や抗がん剤の血中濃度を上昇させるため、注意が必要であると記載がありました。これに対し、サマリーに、「SSRI も高齢者に対して転倒や消化管出血などのリスクがあり、これらのハイリスク群に対する使用には特に注意が必要である (エビデンスレベル中、推奨レベル強)。本文に、「また SSRI は、薬剤を消化管腔側に排出し薬剤の吸収を制限している P 糖蛋白を阻害することが知られている。その結果

SSRI は P 糖蛋白を基質とする薬剤の血中濃度を上昇させ副作用が出現する可能性がある。」と記載して、日本うつ病学会「SSRI 等薬物相互作用を有する薬剤との薬剤併用に関する注意喚起」平成 24 年 12 月 17 日. (<http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/toppdf/SSRIchuuikanki.pdf>) を引用文献リストに加えました。

II. 神経疾患

<パーキンソン病>

1. 開始を考慮すべき薬物のリストの抗パーキンソン病薬の対象疾患名を具体的にすべきというご意見をいただきました。こちらについては L-ドパが対象となる疾患・患者群を、パーキンソン病治療ガイドライン 2011 の 77 ページを参考に「精神症状あるいは認知機能障害を合併する高齢パーキンソン病患者」としてリストに記載を追加いたしました。

<認知症>

1. 認知症関連 6 学会合同の改訂ガイドラインとの整合性についての配慮に関してご意見をいただきました。まず、すでに発表されている「認知症疾患治療ガイドライン 2010」および同コンパクト版、「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン」、平成 23 年の「医薬品の適応外使用に係わる保健診療上の取り扱い」を引用し、これらのガイドラインの内容と齟齬が生じないように配慮しながら CQ や本文の内容について加筆修正いたしました。現在改訂作業中の認知症関連 6 学会合同による「認知症疾患治療ガイドライン」との整合性を図るため、作成委員会からも意見をいただきました。

2. コリンエステラーゼ阻害薬の記載について、ドネペジル、ガランタミンおよびリバスチグミンの 3 剤が使用可能となっていますが、ドネペジルのみが薬品名として挙げられているとのご指摘があり、ジェネリックの普及してきた現状を考慮して、本ガイドラインリストおよび本文からすべての商品名を削除し、一般名による記載としました。

3. スタチンによる認知症の危険性についてふれるべきとのご意見をいただきましたが、2012 年に米国 FDA が pharmacovigilance data や当時の報告をもとにスタチンの認知機能への影響について勧告を出していますが、その後の RCT を元にしたメタアナリシスにおいてスタチンと認知機能低下について有意な関連をみとめませんでした。スタチンによる認知機能低下についての報告はありますが、一律に注意喚起をするほどのエビデンスには達していないと判断し、リスト・本文には記載はしませんでした。

4. 心不全や慢性閉塞性肺疾患、過活動性膀胱を有する患者にコリンエステラーゼ阻害薬は控えるべきではないかとのご意見をいただきました。コリンエステラーゼ阻害薬の作用機序を考えると、末梢での副交感神経過剰刺激により、①気管支平滑筋の収縮・airflowの悪化、②心拍数・心拍出量低下、③膀胱収縮による頻尿傾向の増悪、が見込まれます。これが臨床的にどの程度問題となるかは、市販後調査での報告頻度やコホート調査などの観察研究により推測されるところと考えています。心不全・過活動膀胱の増悪についての報告頻度は少なく、一律に注意喚起する程度のものではないと考え、本文中に記載に留めています。慢性閉塞性肺疾患の増悪は、前二者よりも発生頻度は高いと思われそうですが、一律に注意喚起するほどのものではないと考えました。また認知症とCOPDが併発している高齢者のコホート研究において、呼吸器症状の増悪の発生リスクは、コリンエステラーゼ阻害薬を新たに使用し始めた患者と未使用の患者の間で差がなかった、との報告がなされています。この報告からも呼吸器症状の記載は本文中に留めることとしました。

5. 脳血管性認知症患者の認知機能、日常生活動作に対して釣藤散がリストに含まれておりましたが、個々の試験内容の再検討を行った結果、十分なエビデンスレベルがないと判断し、開始を考慮すべき薬物のリストから外し、また本文からも記載を削除しました。

Ⅲ. 呼吸器疾患

<COPD>

COPDのストップ薬剤について、テオフィリンや抗コリン系吸入薬が適切でないとするご意見をいただきました。COPD患者では吸入抗コリン薬は第一選択薬であり、本来なら開始を検討すべき薬剤に含めるべきですが、今回のガイドライン作成におきましては、既にコンセンサスが得られている薬剤はリストアップしないという事で、開始すべき薬剤のリストには載せませんでした。別の方からのご指摘で、実臨床の場では吸入抗コリン薬によって排尿困難もしくは尿閉をきたす方は稀にしか遭遇しないにも関わらず、吸入抗コリン薬の中止を検討すべきか、とありました。今後、前立腺肥大合併COPD患者様は益々増加すると予想されます。今回、本ガイドライン作成の基本骨格の一つである「一部の薬剤については、十分なエビデンスがなくても、各種ガイドラインを参照しつつリスク・ベネフィットバランスを検討し、作成グループのコンセンサスによってリストに含める」という理念のもとに、一般医家への注意喚起のために前立腺肥大合併COPD患者では吸入抗コリン薬は当初中止を検討すべき薬剤としてリストアップさせて頂きました(このような事から日本呼吸器学会のCOPD診断と治療のガイドライン第4版p68-69にも記載があるものと思われます)。しかし、御指摘のとおりきちんとしたエビデンスに基づくものではありませんので、検討の結果、吸入抗コリン薬をリストから削除させて頂きました。同様の理由で高齢COPD患者におけるテオフィリンもリストから削除させて頂きました。

<肺炎>

肺炎球菌ワクチンの引用論文に関して、RCTの引用が適切であるとのこと指摘を受け、引用文献を修正いたしました。内容として、肺炎球菌ワクチン接種にあたってはインフルエンザワクチンとの併用が奨められるとの内容になっており、本文中にその内容につき解説することといたしました。

IV. 循環器疾患

<抗不整脈薬、抗血栓薬>

1. わが国ではアスピリンの否定的な面ばかりが強調されがちですが、少量のアスピリンは脳梗塞の二次予防に勧められると挙げてもいいのではないかとのご指摘を受けました。これに関しては、脳梗塞の2次予防には十分つかわれており、アンダーユースではなく、開始を考慮すべき薬物のリストにあげる必要はないと考えます。

2. 2014年に発表されたJPPPの結果から、アスピリンをアテローム血栓症の一次予防目的で使用することは差し控えるべき、とのご意見がありましたが、そもそもアスピリンの一次予防としての投与に保険適用はなく、(心房細動患者への投与をのぞいて)一次予防目的の使用の現状はオーバーユースの状況ではないと考えております。したがって、今回あえて追記しませんでした。

3. 近年NOACが発売され、本ガイドラインにおいては、日本人高齢者で十分に安全性が評価されていないため、すべてのNOACの大出血リスクがワルファリンと比べて少なくとも同等以下、と変更したほうがよい、とのご意見をいただきましたが、大規模臨床試験の高齢者のサブスタディとして反映させており、(エビデンスの質: 中, 推奨度: 弱)という評価をしています。

4. 日本循環器学会などが中心として作成した「心房細動治療(薬物)ガイドライン2013」では、抗凝固薬投与が禁忌となる患者に対する抗血小板薬の使用はレベルCでやめるべきとは決して記載されていないが、本ガイドラインでは原則として投与しないとしています。これにつきましても日本循環器学会のガイドラインではアスピリンをすすめるものではなく、齟齬といえるものではないと考えています。そのため内容の変更は行いませんでした。

<心不全>

回答する内容はありません。

V. 高血圧

1. 140~160mmHg ではエビデンスがないが、140/90mmHg 以上の場合に非薬物療法が良いとする根拠があるのか、とご質問をいただきました。「非薬物療法を積極的に行う」という文章につきましては、実際には十分な非薬物療法が行われていない症例が少なからず存在するという現状を鑑みて、注意を促す目的で記載いたしました。多剤併用による有害事象は中年者以上に高齢者で大きく、積極的に非薬物療法を行った結果として減薬可能であれば、そのメリットは中年者以上に高齢者で大きい可能性がある、という判断で記載いたしました。しかしながら、ご指摘のとおり、文章を連結していることで色々な受け取り方ができてしまう印象がありました。誤解を与えないように文章を分割し、I 度高血圧についての生活習慣修正と薬物療法の対象についてのコメントについては、該当箇所を修正いたしました。

2. 誤嚥性肺炎既往患者での ACE 阻害薬の推奨について、一部の薬剤のみが推奨であってクラスエフェクトは証明されておらず、さらに、肺炎の発症予防と咳反射の亢進は直接的には証明されていないのでは、とのご指摘がありました。ご指摘のとおりで、これまで比較的質の高い研究で ACE 阻害薬の肺炎予防効果が確認されているのは、perindopril と imidapril です。過去に 1,190 名の高血圧合併脳血管障害患者を対象として降圧薬として種々の ACE 阻害薬、種々のカルシウム拮抗薬および種々の利尿薬の肺炎発症に対する効果について高血圧非合併脳血管障害患者（降圧薬非投与）をコントロールとして比較した論文があり、結果は ACE 阻害薬使用群で肺炎の発症が有意に少なかったというものでした（Arai T, et al. Neurology 2005 ; 64 : 573-574）。RCT ではありませんでしたが、肺炎の項目ではこのデータから ACE 阻害薬という表記にさせていただきました。さらに、肺炎を減少させるメカニズムの一つと考えられているサブスタンス P の分解抑制作用は、ACE 阻害薬に共通したクラスエフェクトと考えられます。例えば、エビデンスのない用量に対して、エビデンスのある用量と同様の使用法が認められるのは、メカニズムを考慮した結果であると考えられ、全ての薬剤に高いエビデンスを求めることは、かえってバイアスが生じるとの懸念がありました。こちらは、日本呼吸器学会の NHCAP のガイドラインや脳卒中治療ガイドライン 2009、JSH2014 などにおいても、誤嚥性肺炎に対しては「ACE 阻害薬」とのみ記載しており、特定の薬剤には言及しておらず、整合性にも問題はないと判断いたしました。

3. 咳反射につきましては JSH2014 との整合性を考慮して記載いたしましたが、ご指摘のとおり機序に関しては直接には証明されているとは言えず、「咳反射を亢進し」の部分を削除いたしました。

VI. 腎疾患

1. 本ガイドライン案のストップのリストにおいて、NSAIDsの代替薬としてCOX-2阻害薬を考慮するとしていましたが、あたかもCOX-2阻害薬が腎障害のある患者におけるNSAIDsの代替薬というような誤解を招く記載となっていました。これはあくまで消化性潰瘍を有する患者における代替薬となるように記載されるべきであって、腎障害に関してCOX-2選択性は関係ありません。こちらに関してご指摘があり、推奨薬としてのCOX-2阻害薬等の記載はなくしました。

2. 上記に関連して、代替薬としてアセトアミノフェンの提案もありましたが、アセトアミノフェンはNSAIDsには含まれておりませんが、腎障害に対するアセトアミノフェンの安全性については、一定の見解が得られておりません。アセトアミノフェンもNSAIDsと同様に腎障害のリスクが高いという報告もあり、「COX-2選択性NSAIDsやアセトアミノフェンについても使用量は最小限にとどめるべきである。」との記載といたしました。

3. ストップのリストにスピロラクトンが挙げられていますが、他の抗アルドステロン薬についてもあげるべきでは、とのご指摘を受け、リストに記載いたしました。

VII. 消化器疾患

<便秘>

1. 本ガイドライン案の便秘のサマリー中に「代替薬（リスト参照）に変更する」との記載がありましたが、リスト中に代替薬がありませんでしたので、サマリー、リストともに「他の作用機序の緩下剤の使用を検討する。」に変更いたしました。

2. 他の領域で処方される薬剤で便秘と関係のあるものに対する記載の扱いはガイドラインで統一することとして薬剤を整理いたしました。

3. リスト中でオピオイドの使用法「2週間以上使用するときは下剤を併用する」の2週間以上の根拠が明確でない、がん疼痛ガイドライン（2014）の記載に沿って、「オピオイドを開始するときは、患者の排便状態について十分な観察を行い、水分摂取・食事指導や下剤の投与など便秘を生じないような対応を行う」としたほうがよいのではないか、というご指摘がありました。オピオイドに関しては2008年のSTOPP/STARTの中で「慢性便秘患者に下剤を併用せずに2週間以上の定期的なオピオイド処方潜在的に不適切である」との表記がなされています。これに従い2週間以上としましたが、癌性疼痛患者へのオピオイドの使用についてはご指摘のとおりです。本薬剤へのリスト掲載に関しては、他領域の薬剤リストとの整合性、ガイドラインを適用すべき

対象などにつき再検討した結果、オピオイドを本リストからはずすことといたしました。ご理解をいただきたいと思います。

<GERD>

1. NSAIDs 使用時以外で PPI をスタートに入れるべきものなのかというご意見がありました。観察研究を対象とメタアナリシスなどで、PPI 長期投与による大腿骨頸部骨折やクロストリジウム・ディフィシル腸炎のリスクが高まるという報告がなされています。多くのエビデンスから PPI が GERD 初期治療の第一選択薬であることは確かですが、長期使用についてのリスクがこのように報告されてきていることから、今回 PPI を開始を考慮すべき薬物のリストから外しました。

2. 長期維持療法にあっても、難治性逆流性食道炎患者、バレット食道癌のリスクの高い患者、NSAIDs 使用により出血のリスクが高い症例など、本当に PPI が必要な患者を限定する形の表記とし、安易な長期投与は控えるような文章に変更させて頂きました。

3. PPI に関して、「1 年以上」にわたる投与を避ける、の期間の根拠につきご意見をいただきました。低用量アスピリンとの併用においても長期使用した RCT が乏しく、安全性の証明は存在しないのでは、というご意見です。こちらに関しては、JAMA 2006; 27:2947-2953, Curr Gastroenterol Rep 2008;10: 208-214 などの PPI 長期投与に関する報告を見ますと、1 年以上の投与で大腿骨頸部骨折やクロストリジウム・ディフィシル腸炎のリスクが有意に増加しております。これにより 1 年以上の投与は避けるとしておりましたが、本来日本の保険診療では初期治療が 8 週間までであること、長期維持療法が保険診療で認められていますが、やはり上記などの有害事象発生のリスクはあるため、前述の通り、症例を限定する形での表記に改めさせて頂きました。

VIII. 糖尿病

1. メトホルミンに関して、腎障害でなければ高齢者で乳酸アシドーシスが多いとするエビデンスはないため、有用性を考えればストップではないのではないかとご意見をいただきました。ご指摘のように、メトホルミンの主な副作用である乳酸アシドーシスに関して、高齢者でその発症が多いとする研究とそうでないという研究があり、メタ解析でも明らかな増加は認めないという報告もあります。しかしながら、75 歳以上の糖尿病患者においては腎機能が筋肉量減少の影響などにより、予想以上に低下している場合があり、より慎重な投与開始が求められると考えられます。ご意見を検討し、再度文献も追加した結果、推奨レベルは低とし、推奨も弱とさせて頂きました。

2. 現状ではまだ高齢者に十分なエビデンスがないにもかかわらず DPP-4 阻害薬が推奨されているような印象があるとのことご指摘を受けました。この点についてはシステマティックレビューの一つの問題点かと思われますが、現在 SU 薬やメトホルミンがすでに使用されている状況であるならば慎重に投与を継続していただいてもよいかと思っておりますので、そのように本文を修正しました。

3. 現時点で SGLT2 阻害薬の有用性・安全性はまだ不明であり、来年夏完成予定の本学会と日本糖尿病学会の合同ガイドラインまで使用法に関して待つべきではないかとのことご指摘を受け、検討いたしました。ご指摘のように SGLT2 阻害薬についてのエビデンスは十分とはいえませんが、「SGLT2 阻害薬の適正使用に関する委員会」から高齢者への投与は慎重に適応を考えた上で開始すること、脱水防止について十分に対策を講じること、利尿薬との併用は推奨されないことなど、注意喚起がなされており、日本糖尿病学会からの承認も得て、記載させていただきました。

IX. 脂質異常症

回答する内容はありません。

X. 排尿障害

1. パブリックコメントをいただいた上で改訂するにあたり、改めて本年出版されました過活動膀胱ガイドライン第2版や下部尿路症状診療ガイドライン、前立腺肥大症ガイドラインなどの泌尿器科関連のガイドラインを参考に作成させていただきました。名称などのご指摘についてこれらガイドラインに沿って修正いたしました。

2. 薬剤のリストに排尿障害治療薬以外の薬剤を掲載していることにつき、不要ではないかのご指摘いただきましたが、本ガイドラインに採用された薬剤のうち、排尿障害に関する有害事象を持つものも一覧に記載しております。これは他領域でも同様に対応しておりますのでご理解をお願い申し上げます。

3. 今回のガイドラインの対象が75歳以上および75歳未満でもフレイル～要介護の高齢者で、かかりつけ医が処方することを前提としており、ムスカリン受容体拮抗薬については有害事象への注意が必要な薬剤と考えております。ストップという名前は中止と誤って判断される可能性が高いご指摘がありましたので、上記のように「特に慎重な投与を要する薬物」と名称を変更いたしました。また、ムスカリン受容体拮抗薬の代替薬については削除いたしました。

4. 他の薬剤についてもコメントをいただきましたが、まずβ3アドレナリン作動薬については、禁忌は重篤な心疾患を有する患者ですが、副作用はQT延長の可能性など確かにそれほど多いとは言えません。第Ⅲ相試験の結果などを考慮すると投与できない症例は非常に限定的であり、リストからは削除してサマリーおよび本文のみの記載といたしました。表現もご指摘に従い修正しています。タダラフィルについてもストップすべき対象者が亜硝酸剤を服用中の者のみと投与できない症例は限定的であり、一方で高齢者の前立腺肥大症に対しても一定の効果は期待できるため、リストからは削除の上、サマリーおよび本文にその旨の記載をいたしました。

XI. 筋・骨格疾患

<骨粗鬆症>

骨粗鬆症に対する中止を検討すべき薬剤のリストがないとのご指摘がありました。リストに掲載すべき薬物は今回のレビューでは見出されませんでしたことをご報告申し上げます。

<関節リウマチ>

1. 特に慎重な投与を要する薬物のリストにおいて、中止困難例ではCox-2阻害薬を代替薬としてあげました。しかしながらCox-2阻害薬も腎障害と関連しているため、リストの記載を「3. 中止困難例では消化管の有害事象の予防に選択的Cox2阻害薬の使用を検討（セレコキシブなど）」（下線部を追加）と変更しました。同じく代替薬としてNSAIDs外用薬を挙げましたが、エビデンスが限定的であり、推奨される使用法から削除しました。

2. 反対にアセトアミノフェンを代替薬としてあげるべきではないか、とのご意見がありました。炎症性関節障害に対するエビデンスは限られていること¹⁾⁻³⁾、アセトアミノフェンの安全性に対して疑問を呈する研究結果が近年報告されていること⁴⁾から今回は推奨される使用法にアセトアミノフェンは含めませんでした。クリニカルクエスチョンおよび本文にアセトアミノフェンに関する記載を追記しました。

3. 高齢者ではペニシラミンは原則禁忌となっている点について記載したほうがよい、とのご意見を受け、開始を考慮すべき薬物のリストの注意事項に追記いたしました。

(引用文献)

1) Wienecke T, Gøtzsche PC. Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD003789.

- 2) Hazlewood G, van der Heijde DM, Bombardier C. Paracetamol for the management of pain in inflammatory arthritis: a systematic literature review. J Rheumatol Suppl. 2012 Sep;90:11-6
- 3) Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev. 2011 Nov 9;(11):CD008872.
- 4) Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, Doherty M, Zhang W, Birrell F, Porcheret M, Dziedzic K, Bernstein I, Wise E, Conaghan PG. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic review of observational studies. Ann Rheum Dis 2015 Mar 2; [e-pub].

XII. 漢方薬・東アジア伝統医薬品

1. 漢方薬のエビデンスレベルの評価が通常の評価基準より高いとのご意見をいただきました。そこで、すべての薬物とCQについて、個々の試験内容の再検討およびCOIなども考慮した厳密な投票によるエビデンスレベルと推奨度について研究班において再判定を行いました（総論の冒頭に記載しましたが8割以上の賛成を承認といたしました）。その結果、薬物のリストに当初含まれていた全ての漢方薬について8割以上の合意には至らずいずれもリストから削除することといたしました。しかしながら、エビデンス創出に関して、古くから認知されている薬効に対しての検証は行われにくく、症状改善を目指した処方为主であるために他の領域と同様の大規模試験が実施されにくいという状況があります。また、漢方薬には長い歴史があり、高齢者にも日常的に使われているという実態があります。このような背景を鑑み、漢方薬の使用について何らかの方針を示すことは必要であると判断いたしました。そのため、特に慎重な投与を要する薬物のリストおよび開始を考慮すべき薬物のリストに準じたリストを作成し、エビデンスレベルおよび推奨度を附記しない形式で漢方薬の章に記載することとしました。

2. 上記に関連し、特にBPSDの領域において抑肝散について推奨度が高すぎるというご指摘をいただきました。前述した通りの理由により、抑肝散は開始を考慮すべき薬物のリストからは外しました。さらに、精神疾患の章の前稿では、抑肝散が抗精神病薬の代替治療薬と記述していましたが、抑肝散の投与は一般的に抗精神病薬の投与より前であり、代替薬という記述はふさわしくないと判断し、抑肝散使用上の注意も含めて表記を改めました。

XIII. 在宅医療

回答する内容はありません。

XIV. 介護施設の医療

介護施設入所者に関し、転院直後の薬剤変更は行わない、と記載しておりました（CQ4）。これに関し、介護施設においても入所直後から薬剤変更を必要とする入所者が少なからずいる実態を考慮すべきとのご意見をいただきました。サマリー内での「転院」とは病院から介護施設への転院を指したつもりでしたが、説明が不足していました。医療施設間の正確な患者薬剤情報伝達を徹底することが真意なので、以下の「また患者にとって転院は環境の変化を伴うため、転院直後の薬剤変更は行わない」との文言をサマリーから削除しました。

XV. 薬剤師の役割

回答する内容はありません。

おわりに

その他にも具体的な症例提示や薬物関係の資料の要望、今後のガイドラインへ盛り込むべき課題、字句・用語の修正や体裁などの編集に関する指摘をいただきました。これらについてはコメントとその回答としては記載していませんが、すべて貴重なコメントであったことに感謝いたします。