作成メンバー

日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究 研究班
および
日本老年医学会・高齢者薬物療法のガイドライン作成のためのワーキンググループ

研究代表者

秋下雅弘　東京大学大学院医学系研究科加齢医学

分担研究者（五十音順）

荒井秀典　国立長寿医療研究センター
荒井啓行　東北大学加齢医学研究所老年医学分野
石井伸弥　東京大学大学院医学系研究科加齢医学
岩﨑　鋼　脳神経疾患研究所附属総合南東北病院
江頭正人　東京大学医学部附属病院教育・研修部
大類　孝　東北大学加齢医学研究所高齢者薬物治療開発寄附研究部門
小島太郎　東京大学大学院医学系研究科加齢医学
鈴木裕介　名古屋大学大学院医学系研究科地域包括ケアシステム学
須藤紀子　杏林大学医学部高齢医学
高山　真　東北大学病院総合地域医療教育支援部・漢方内科
鳥羽研二　国立長寿医療研究センター
古田勝経　国立長寿医療研究センター
堀江重郎　順天堂大学医学部泌尿器科学
松井敏史　杏林大学医学部高齢医学
水上勝義　筑波大学大学院人間総合科学研究科スポーツ健康システム・マネジメント科学専攻
楽木宏実　大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学

研究協力者（五十音順）

青木裕章　順天堂大学医学部泌尿器科学
猪阪善隆　大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
竹屋　泰　大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学
冨田尚希　東北大学加齢医学研究所老年医学分野
溝神文博　国立長寿医療研究センター

査読者（学会・団体名五十音順）

［全国老人保健施設協会］大河内二郎　介護老人保健施設竜間之郷
［日本高血圧学会］小原克彦　愛媛大学
［日本呼吸器学会］金子　猛　横浜市立大学呼吸器内科学
［日本骨粗鬆症学会］宗圓　聰　近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科
［日本在宅医学会］山中　崇　東京大学医学部在宅医療学拠点
［日本消化器病学会］中島　淳　横浜市立大学肝胆膵消化器病学
［日本循環器学会］山下武志　心臓血管研究所
百村伸一　自治医科大学さいたま医療センター
［日本神経学会］浦上克哉　鳥取大学
武田　篤　仙台西多賀病院
中島健二　鳥取大学神経内科（2015年9月13日より）
冨本秀和　三重大学神経内科（2015年9月13日より）
［日本腎臓学会］柏原直樹　川崎医科大学
［日本糖尿病学会］鈴木　亮　東京大学糖尿病代謝内科学
［日本動脈硬化学会］木下　誠　帝京大学内科学
［日本東洋医学会］飯塚徳男　山口大学医学部附属病院漢方診療部
［日本泌尿器科学会］横山　修　福井大学泌尿器科学
［日本リウマチ学会］杉原毅彦　東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科
［日本薬学会］鈴木洋史　東京大学医学部附属病院薬剤部
［日本老年精神医学会］角　徳文　香川大学精神神経医学

作成相談者

吉田雅博　国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科

ガイドライン改訂にあたって

目的と経緯

本ガイドラインは、高齢者で薬物有害事象の頻度が高く、しかも重症例が多いことを背景として、高齢者薬物療法の安全性を高める目的で2005年に初めて作成された。今回はその10年振りの全面改訂で、この間に発表された「高齢者に対する適切な医療提供の指針」[1]の骨子も受けた改訂を目指した。2013年4月に、長寿科学総合研究事業「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究(H25-長寿-一般-001)」研究班(平成27年に日本医療研究開発機構研究費へ移行)が日本老年医学会「高齢者薬物療法のガイドライン作成のためのワーキンググループ」を兼ねる形で作成グループが結成された。CQ(クリニカルクエスチョン)とキーワードの選定、検索式の設定による系統的レビューを行い、Minds2014で推奨されているGRADEシステムに準じた方法(**表1**)でガイドラインを策定することとした。特に推奨度の決定では、常識的なことは研究課題にならないというエビデンスの盲点と高齢者ではエビデンスが乏しい点を考慮して、エビデンスが不十分でも、推奨度を積極的に判定するべく研究グループ内で討議と投票を重ねた結果をコンセンサスとして取り入れた。また、安全性に主眼を置く点で治療ガイドラインとは異なる主旨のガイドラインであるが、有効性のエビデンスや疾患別ガイドラインも参照してリスク・ベネフィットバランスを検討するよう心がけた。

本ガイドラインの特徴として、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮するべき薬物のリスト」の2つの薬物リストの作成が挙げられる。前者は、前回のガイドラインで「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と称したものの改訂版で、米国のBeers基準[2]、欧州のSTOPP(Screening Tool of Older person's Potentially inappropriate Prescriptions)[3, 4]と対比される。欧州のグループはSTOPPと同時にSTART(Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)[3, 4]を発表しており、上記リスク・ベネフィットバランスの観点から今回は「開始を考慮するべき薬物のリスト」の作成を追加した。

領域の設定と系統的レビュー

高齢者の薬物療法で遭遇する頻度の高い疾患・病態に、特別な配慮が必要な医療現場を加えて、1)精神疾患(BPSD、不眠、うつ)、2)神経疾患(認知症、パーキンソン病)、3)呼吸器疾患(肺炎、COPD)、4)循環器疾患(血栓症、不整脈、心不全)、5)高血圧、6)腎疾患、7)消化器疾患(GERD、便秘)、8)糖尿病、9)脂質異常症、10)泌尿器疾患、11)筋・骨格疾患(骨粗鬆症、関節リウマチ)、12)漢方薬、13)在宅医療、14)介護施設の医療、15)薬剤師の役割の15領域を設定し、系統的レビューを行った。前回2005年のガイドラインと比べると、糖尿病、脂質異常症(以上2つは内分泌・代謝疾患から変更・分割)、腎疾患、筋・骨格疾患、在宅医療、介護施設の医療、薬剤師の役割を新設した。

表1　本ガイドラインにおけるエビデンスの質・推奨度の評価方法

●評価手順：総体エビデンスの質

1. サマリー/薬剤リストに対する引用文献・参考文献を挙げる
2. サマリー/薬剤リストごとに、グレードを下げる評価・上げる評価を行う
   ※評価は研究デザインごとに行い、エビデンスの質はRCT「高」、観察研究「低」から開始
   ●グレードを下げる5要因の評価：該当する場合、エビデンスの質を下げる
   ●グレードを上げる3要因の評価：該当する場合、エビデンスの質を上げる
3. グレードの上げ下げの結果から、最終的なエビデンスの質が決定

研究デザイン	エビデンスの質(スタート地点)	グレードを下げる5要因の評価	グレードを上げる3要因の評価	エビデンスの質(Quality of Evidence)
RCT	高からスタート	バイアスのリスク 非一貫性 非直接性 不精確さ 出版バイアス	※RCTでは行わない	高/中/低/不十分
観察研究	低からスタート	バイアスのリスク 非一貫性 非直接性 不精確さ 出版バイアス	効果の程度が大きい 用量・反応勾配 すべての交絡因子	

バイアスのリスク：研究にバイアスのリスクがあるか
非一貫性：研究によって治癒効果の推定値が大きく異なる・ばらつきがあるか
非直接性：CQと評価される研究との間に臨床状況・集団・条件などの相違があるか
不精確さ：その研究が十分なサンプルサイズ/イベント数を含んでいるか
出版バイアス：専門家としての知見に基づいて評価(先行研究があれば、そこでの評価結果を用いる)

●評価手順：推奨度

サマリーの内容、薬物リストについて、強く推すか・弱く推すかを"強"または"弱"で示す(「推奨する」、「推奨しない」の記載は行わない)。
以下の決定要因について「はい」に該当する項目が多いほど、推奨度は「弱」になる。

推奨の強さの決定要因	推奨度
望ましい効果と望ましくない効果のバランスが不確実	強/弱
エビデンスの質が低い	
患者の価値観や好みの不確実さ、あるいは相違	
正味の利益がコストや資源に見合うかどうか不確実	

(参考　相原守夫：GRADEシステム. http://grade-jpn.com/)

文献データベースは、MEDLINE、Cochrane、医中誌(一部領域で不使用)の3つを使用した。既存の章については2005～2013年の論文を対象とし、新設章では1972～2013年(医中誌は収載開始の1983年以降、また薬剤師の役割はヒット件数が多く1989年以降)を対象として検索した。CQは各領域の病態、安全性および安全性と比較した治療効果をアウトカムとし、各領域に関連するキーワードのほか、高齢者を共通キーワードとして検索式を立てた。テストサーチの後、タイトルなどから論文の一次選択を行い、次に一次選択論文の抄録か

ら採択論文を決定した。続いて、採択論文を精読の上、構造化抄録を作成し、それに基づいてCQと回答からなる箇条書きのサマリー、領域別の薬物リストおよび解説文を執筆した。検索対象時期以降に発表された論文など、担当者が執筆に必要と考えたハンドサーチ論文については、作成グループ内の承認を経て採用とした。一次選択論文数は合計7,377件(492件/領域)、採択論文数は合計2,098件(140件/領域)、ハンドサーチ論文は合計187件であった(**表2**)。以上の作業のうち、検索式の作成、文献検索、検索論文の管理等の補助作業は一般財団法人・国際医学情報センターに委託した。

査読から完成まで

以上の過程により作成された原案は、作成グループ内の相互査読、メール審議を含むグループ会議での議論を経て外部査読用原稿として修正された。この過程で、領域別の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮するべき薬物のリスト」を統合し、領域間の整合性を取る形で全体版の「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と「開始を考慮するべき薬物のリスト」を作成した。その後、領域別に各専門学会に査読を依頼し、査読意見を反映した修正と確認を経て、最終原案を作成した。平成27年4月1日から4月24日まで日本老年医学会のホームページでパブリックコメントを募集し、必要に応じて意見への回答と対応したガイドラインの修正を行った。なお、パブリックコメントのまとめと回答は日本老年医学会のホームページに公開した。

表2　章別採択論文数

項目		細目	一次選択論文				採択論文				ハンドサーチ論文
			MEDLINE	Cochrane	医中誌	計	MEDLINE	Cochrane	医中誌	計	
1	精神疾患	BPSD	212	202	251	665	91	38	23	152	31
		不眠	150	65	212	427	45	14	25	84	
		うつ	167	172	160	499	61	50	7	118	
2	神経疾患	抗認知症薬	216	143		359	40	37	46	123	47
		パーキンソン病	147	122		269	45	47	52	144	
3	呼吸器疾患	肺炎、COPD	197	102	120	419	16	9	7	32	14
4	循環器疾患	抗血栓薬、抗不整脈薬	169	136	162	467	51	25	0	76	13
		心不全薬	232	146	336	714	50	29	14	93	
5	高血圧		139	150	44	333	53	38	16	107	2
6	腎疾患	CKD	86	99	116	301	22	36	15	73	4
7	消化器疾患	GERD、便秘など	105	51	63	219	83	36	44	163	27
8	糖尿病		155	136		291	41	42		83	3
9	脂質異常症		177	125		302	139	57		196	3
10	泌尿器疾患		164	144	110	418	164	23	20	207	17
11	筋・骨格疾患	骨粗鬆症、RA	235	168	313	716	71	26	14	111	12
12	漢方薬		241	60	202	503	45	12	0	57	7
13	在宅医療		92	65	57	214	25	22	19	66	1
14	介護施設の医療		77	17	52	146	77	17	37	131	4
15	薬剤師の役割		43	32	40	115	43	31	8	82	2
	総計		3,004	2,135	2,238	7,377	1,162	589	347	2,098	187

採択論文がすべて本文に引用されたわけではない。引用文献数については各章の本文を参照。

利益相反(COI)の確認、公開とエビデンスの質および推奨度の決定への配慮

COIに関しては、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、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。

(1)委員ならびにその配偶者、一親等の親族が個人として定められた基準の報酬を得た企業・団体

役員報酬など(年間100万円以上)、株式(年間100万円以上または当該株式の5%以上保有)、特許使用料(年間100万円以上)、講演料(年間50万円以上)、原稿料(年間50万円以上)、研究費(治験、共同研究、受託研究など、年間200万円以上)、旅費・贈答品など(5万円以上)

(2)委員の所属部門と何らかの産学連携活動を行っている企業・団体

奨学(奨励)寄付金(年間200万円以上)、企業などが提供する寄付講座への所属

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を無記名で抽出した。次いで、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た。

また、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た。

ガイドラインにおけるCOI公開方法としては、他学会のガイドラインを参考に、申告のあった企業名を下記の通り公開する。対象期間は、作成メンバーについては作成作業を開始した2013年の前年、2012年1月1日から2014年12月31日の3年間、査読者については査読を行った2015年の前年、2014年1月1日から2014年12月31日の1年間、作成相談者については相談を始めた2014年の前年、2013年1月1日から2014年12月31日の2年間とした。企業名は2015年4月現在の名称とした(五十音順)。なお、中立の立場にある出版社等の企業・団体は含まない。

記

(1)委員ならびにその配偶者、一親等の親族が個人として定められた基準の報酬を得た企業・団体

旭化成ファーマ(株)、あすか製薬(株)、アステラス製薬(株)、アストラゼネカ(株)、アボットジャパン(株)、(株)イーピーエムズ、エーザイ(株)、MSD(株)、大塚製薬(株)、小野薬品工業(株)、キッセイ薬品工業(株)、杏林製薬(株)、協和発酵キリン(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、興和創薬(株)、小林製薬(株)、塩野義製薬(株)、(株)資生堂、シュプ

リンガー・ジャパン(株)、第一三共(株)、大正製薬(株)、大正富山医薬品(株)、大日本住友製薬(株)、大鵬薬品工業(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、中外製薬(株)、(株)ツムラ、帝人ファーマ(株)、日本イーライリリー(株)、日本新薬(株)、日本光電工業(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、ノバルティスファーマ(株)、バイエル薬品(株)、久光製薬(株)、ファイザー(株)、フェリング・ファーマ(株)、ブリストル・マイヤーズ(株)、持田製薬(株)

(2)委員の所属部門と何らかの産学連携活動を行っている企業・団体

旭化成ファーマ(株)、アステラス製薬(株)、アストラゼネカ(株)、エーザイ(株)、MSD(株)、大塚製薬(株)、小野薬品工業(株)、キッセイ薬品工業(株)、協和発酵キリン(株)、グラクソ・スミスクライン(株)、塩野義製薬(株)、スギホールディングズ(株)、第一三共(株)、大日本住友製薬(株)、大鵬薬品工業(株)、武田薬品工業(株)、田辺三菱製薬(株)、中外製薬(株)、(株)ツムラ、帝人ファーマ(株)、東和薬品(株)、日本セルヴィエ(株)、日本ベーリンガーインゲルハイム(株)、ノバルティスファーマ(株)、ファイザー(株)

文献

[1] 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)「高齢者に対する適切な医療提供に関する研究」研究班. 高齢者に対する適切な医療提供の指針. 日老医誌 2014; 51: 89-96.

[2] 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 2012; 60: 616-31.

[3] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al: 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; 462: 72-83.

[4] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8.

1 薬物有害事象の回避

高齢者における薬物有害事象の頻度と特徴

高齢者では、若年者に比べて薬物有害事象(adverse drug events：広義の副作用。薬物アレルギーなど確率的有害事象のほかに、薬効が強く出すぎることによって起こる有害事象や血中濃度の過上昇によってもたらされる臓器障害なども含む)の発生が多い。急性期病院の入院症例では、高齢者の6～15％に薬物有害事象を認めており[1～3]、60歳未満に比べて70歳以上では1.5～2倍の出現率を示す。また、米国のナーシングホームでは、1年当たり15～20％の薬物有害事象出現率であった[2]。外来症例では、自己申告あるいはカルテ調査といった手法に頼らざるを得ないが、それでも高齢者では、1年当たり10％以上の薬物有害事象が出現するとされる[2]。

高齢者の薬物有害事象は、精神神経系や循環器系、血液系などの多臓器に出現し、重症例の多いことが特徴である[1]。高齢入院患者の3～6％は薬剤起因性であり[4]、長期入院の要因ともなる[5]。

高齢者の疾患・病態上の特徴の多くが薬物有害事象につながるが(**表1**)、特に、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と、服用薬剤数の増加が有害事象増加の二大要因である。

表1　高齢者で薬物有害事象が増加する要因

多くの因子が高齢者における薬物有害作用増加に関連しており、表にまとめた。そのうち最も重要なのは、薬物動態の加齢変化に基づく薬物感受性の増大と、服用薬剤数の増加である。

疾患上の要因	複数の疾患を有する→多剤併用、併科受診 慢性疾患が多い→長期服用 症候が非定型的→誤診に基づく誤投薬、対症療法による多剤併用
機能上の要因	臓器予備能の低下(薬物動態の加齢変化)→過量投与 認知機能、視力・聴力の低下→アドヒアランス低下、誤服用、症状発現の遅れ
社会的要因	過少医療→投薬中断

薬物動態と薬力学の加齢変化

薬物の血液・組織濃度の変化、つまり薬物動態(pharmacokinetics；PK)と組織レベルでの反応性(薬力学、pharmacodynamics；PD)が薬効を左右する。薬物動態は、吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)のADMEと略称されるステップにより規定され、生理機能の加齢変化に伴って以下のように影響を受ける。

● 薬物吸収

消化管機能は加齢により低下するが、鉄やビタミン剤などを除き、加齢による薬物吸収への影響は少ない。

● 薬物分布

細胞内水分が減少するため、水溶性薬物の血中濃度が上昇しやすい。逆に脂肪量は増加するため、脂溶性薬物は脂肪組織に蓄積しやすい。また、血清アルブミンが低下すると、薬物のタンパク結合率が減少し、総血中濃度に比して遊離型の濃度が上昇することに注意が必要である。

● 薬物代謝

代謝は主に肝臓で行われ、肝血流、肝細胞機能の低下により薬物代謝は加齢とともに低下する。特に、肝代謝率の高い薬物では血中濃度が上昇しやすい。

● 薬物排泄

排泄は主に腎臓から尿中へ行われるが、薬物によっては肝臓から胆汁中へ排泄される。腎血流量は加齢により直線的に低下するため、腎排泄型の薬物では血中濃度が増加する。閉塞性黄疸では胆汁排泄型の薬物は禁忌である。

● 薬力学

血中濃度は同じでも加齢に伴い反応性が変化する薬物がある。β遮断薬やβ刺激薬に対する感受性低下、ベンゾジアゼピンなどの中枢神経抑制薬、抗コリン系薬物に対する感受性亢進などが挙げられる。

● 薬物相互作用

特に薬物代謝酵素チトクロームP450(CYP)を介した相互作用が問題となることが多い。CYPには多くのタイプがあるが、CYPにより代謝される薬物と、同一のCYPの活性を阻害あるいは誘導する薬物との併用により代謝が影響を受け、効果増強や効果減弱を引き起こすことがあるため注意が必要である。

投与量の調節

先に述べたような薬物動態の加齢変化の結果、高齢者では代謝低下による最大血中濃度(C_{max})の上昇や排泄低下による半減期($t_{1/2}$)の延長から薬物血中濃度が上昇しやすい。肝代謝能をみる簡便な臨床検査はない。腎排泄能はクレアチニンクリアランス(Ccr)または推算糸球体濾過量(eGFR)がよい指標になるが、多くの薬剤添付文書ではCcrが推奨されている。ただ、Cockcroft & Gault式による推定CcrおよびeGFRは、サルコペニアなど筋肉量の少ない場合には腎機能を過大評価する可能性があるため、シスタチンCを用いた推算式が有用である。なお、eGFR(mL/min/1.73m^2)は平均的な体格として算出されているため、高齢者のように体格が小さい場合は、個々の患者の体表面積(A)に基づいた値(eGFR × A/1.73)に修正する必要がある。

実際の投与に際しては、腎機能や体重などから投与量を設定するとともに、高齢者では少量(一般成人量の1/3～1/2程度)から開始して、効果と有害事象をチェックしながら増量

する心がけが重要である(**表2**)。ただ、肺炎などの急性病態は例外で、最初から十分量を投与しないと治療のタイミングを失うことに留意する。薬物によっては血中濃度をモニターしながら投与量を決定する。長期投与中に腎機能や肝機能の変化から薬物中毒が出現してくる場合もあり、定期観察と投与量の見直しは不可欠である。つまり、高齢者で長年同じ薬剤を使用している場合、その間に代謝・排泄能が低下していることを考慮して、減量や薬物の変更を行うことも有害事象の予防には大切である。また、薬物同士の相互作用により、薬物動態や反応性が変化することがあるので、処方変更の際には効果がこれまでより強く出る、あるいは逆に弱くなることがある。とにかくよく知らない薬物の処方に際しては、必ず添付文書で注意事項や代謝・排泄経路を確認する。

多剤併用(polypharmacy)の問題点

一疾患当たりの処方薬物数は年齢でそれほど変化しないようだが、高齢者は多病ゆえに多剤併用になりやすい。老年科外来の多施設調査[6]では平均4.5種類、レセプト調査[7]では70歳で平均6種類以上服用していた。では、多剤併用にどのような問題があるのだろうか？まず明らかなのは薬剤費の増大であり、自己負担分の薬剤費を支払う患者側にとっても、国民医療費のレベルからも重要である。同時に、服用する(あるいはさせる)手間という意味でのQOLの問題も無視できない。高齢者で、より問題が大きいのは、薬物相互作用および処方・調剤の誤りや飲み忘れ・飲み間違いの発生確率増加に関連した薬物有害事象の増加である。有害事象に直接つながらなくても、多剤処方に起因する処方過誤や服薬過誤は医療管理上問題である。

薬剤数とこれらの問題との関係は本来連続的であり、何剤から多剤と呼ぶかについて厳密な基準はない。また、1種類でも服用回数や1回の服用錠数が多ければ影響は大きくなる。しかし、高齢入院患者で薬剤数と薬物有害事象との関係を解析した報告[8]によると、6種類以上で薬物有害事象のリスクは特に増加するようである(**図1**)。また、外来患者で薬剤数と転倒の発生を解析した研究[9]では、5種類以上で転倒の発生率が高かった。これらの結果と高齢者に対する処方の実態から考えると、5～6種類以上を多剤併用の目安と考えるのが妥当であろう。海外では5種類以上をpolypharmacyと定義する研究が多い。

表2　薬物動態からみた対処法

薬物動態の加齢変化の結果、高齢者では半減期($t_{1/2}$)の延長や最大血中濃度(C_{max})の増大が起こりやすく、総じて薬効が強く出ることが問題となる場合が多い。投薬に際しては、このような高齢者の特性を理解して処方量を調節する必要がある。
最も重要な点は、少量投与、できれば成人常用量の1/2～1/3から開始し、徐々に増量する心がけである。

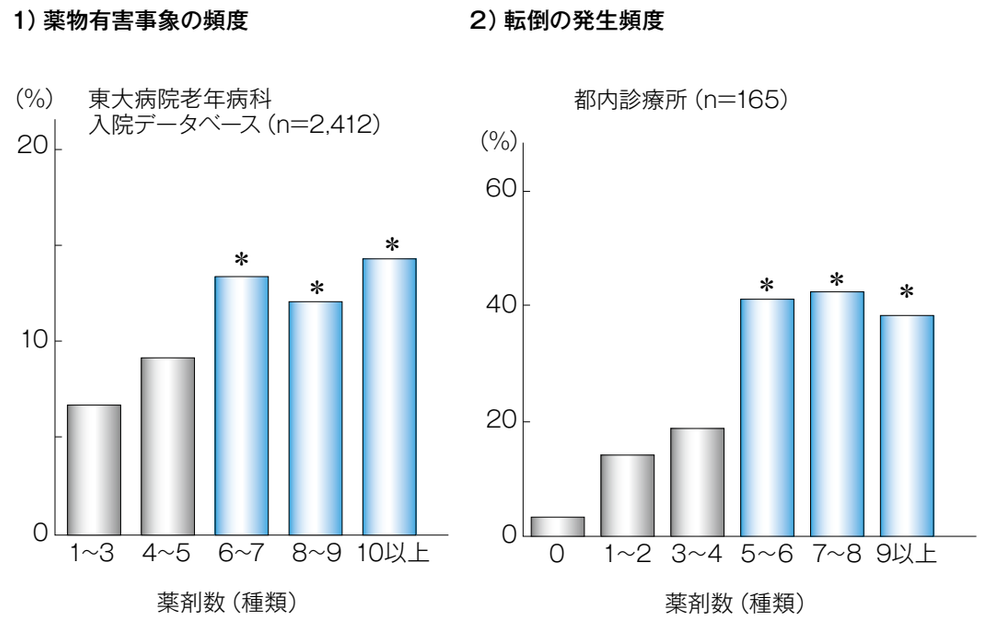
最大血中濃度の増加→投与量を減らす
半減期の延長→投与間隔を延長する
臓器機能(腎、肝)の測定
血中濃度の測定
・少量投与から開始する
・長期的には減量も考慮

多剤併用の対策

まず、多剤併用を回避するような処方態度を心がけることが大切である。**表3**に基本的考え方を示す。若年成人や前期高齢者で示された予防医学的エビデンスを、目の前の後期高齢者や要介護高齢者に当てはめることは妥当か？　ほかに良い薬がないという理由で、症状の改善がみられないのに漫然と継続していないか？　患者の訴えに耳を傾けるのではなく、それほど効くとも思われない薬を処方することで対処していないか？　食事、運動や睡眠などの生活習慣に見直す点はないか？　特に考慮すべき点は、薬剤の優先順位である。

例えば10種類の薬剤を服用している患者がいれば、理論的には1～10番まで優先順位があるはずであり、本来、主治医は優先順位を決定できなければならない。そのためには、日

図1　多剤処方と薬物有害事象および転倒の発生リスク



(Kojima T, et al: Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 761-2. より引用)

(Kojima T, et al: Geritr Gerontol Int 2012; 12: 425-30. より引用)

表3　多剤併用を避けるために

多剤併用はどのようにしたら改善できるであろうか？
ただの数合わせで、処方薬を減らすことは論外である。表に示した点にしたがって、各薬剤の適応を再考してみることを勧める。
特に、処方薬剤に優先順位をつけて、必要性の低いものを中止する努力が最も求められる。

予防薬のエビデンスは妥当か？
対症療法は有効か？
薬物療法以外の手段は？
優先順位は？

頃から患者としっかり向き合い、病態だけでなく生活状況まで把握しておく必要がある。そして優先順位に基づいて、もし処方薬を6種類までに抑えたいと考えたら、7番目以下の薬剤が見直しの対象ということになる。有害事象らしいが原因薬剤の特定が困難な場合や、服薬管理能力が低下している(あるいは低下しそうな)場合など、とにかく薬剤数を減らしたいときには、まず症例に基づき、次に本ガイドラインの特に慎重な投与を要する薬物のリストなどを参考にして、優先順位を判断することが望ましい。

薬剤を中止する場合には、投与する場合と同様、少しずつ慎重に行うことがポイントである。一気に何種類も中止すると、病状が変化した場合にどの薬剤が関係していたのか判断が難しくなるし、有害事象の出現リスクも高くなる[1]。

最後に、薬物有害事象の予防・診断・治療のための注意点を**表4**にまとめた。

表 4　薬物有害事象の予防・診断・治療のための注意点

1. 危険因子	☐ 多剤服用(6種類以上)、他科・他院からの処方 ☐ 認知症、視力低下、難聴などコミュニケーション障害 ☐ 抑うつ、意欲低下、低栄養 ☐ 腎障害、肝障害(慢性肝炎、肝硬変)
2. 定期モニター	☐ 薬剤服用(アドヒアランス)、薬効の確認 ☐ 一般血液検査：肝障害、腎障害、白血球減少など ☐ 薬物血中濃度(必要なもの)
3. 診断	☐ 意識障害、食欲低下、低血圧など、すべての新規症状について、まず薬物有害作用を疑う ☐ 新規薬剤服用に伴う皮疹、呼吸困難では薬物アレルギーを疑う
4. 治療	☐ 原因薬剤の中止・減量；場合によってはすべての薬剤を中止して経過を観察。中止により原病が悪化することがあり注意 ☐ 薬物療法：症候が重篤な場合、対症療法として行う 薬剤性胃炎に対しては、予防的投薬も考慮

引用文献

[1] 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三ほか: 薬剤起因性疾患. 日老医誌 1999; 36: 181-5.
[2] Rothschild JM, Bates DW. Leape LL: Preventable medical injuries in older patients. Arch Intern Med 2000; 160: 2717-28.
[3] 秋下雅弘, 寺本信嗣, 荒井秀典ほか: 高齢者薬物療法の問題点：大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. 日老医誌 2004; 41: 303-6.
[4] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1200-5.
[5] Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al: Factors associated with prolonged hospital stay in a geriatric ward of a university hospital in Japan. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 1190-1.
[6] Suzuki Y, Akishita M, Arai H, et al: Multiple consultations and polypharmacy of patients attending geriatric outpatient units of university hospitals. Geriatr Gerontol Int 2006; 6: 244-7.
[7] 寶滿誠, 松田晋哉: 福岡県の某健康保険組合における老人保健制度医療対象レセプトの解析. 外来診療における個人単位分析, 多科・重複受診に関するレセプト解析. 日本公衆衛生雑誌 2001; 48: 551-9.
[8] Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, et al: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 761-2.
[9] Kojima T, Akishita M, Nakamura T, et al: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. Geriatr Gerontol Int 2012; 12: 425-30.

2 服薬管理・支援と一元管理

服薬管理能力の把握

高齢者では、多剤併用に服薬管理能力の低下が加わって、服薬アドヒアランスが低下しやすい。いくら良い薬を処方しても、きちんと服用しなければ十分な効果が得られないばかりか、中途半端な服薬は薬物有害事象の危険にもつながる。

高齢者では、多剤服用、認知機能障害、うつ状態、自覚的健康感が悪いこと、医療リテラシーの低いこと、独居などが、アドヒアランスの低下と関連することが報告されている[1～3]。ほかにも、難聴は用法や薬効に対する理解不足、視力低下や手指の機能障害はシートからの薬剤の取りこぼし、紛失を招きやすいので、服薬管理能力に直結する老年症候群として主疾患にとらわれず、把握しておく必要がある。さらに、高齢者総合機能評価(comprehensive geriatric assessment；CGA)を用いて、認知機能や日常生活動作(ADL)、生活環境を評価することが服薬管理能力の把握につながる。

服薬管理能力の低下は、認知症で最も早期にみられる症状の1つであるが、外来の会話から、このレベルの認知機能障害に気づくのは難しい。高齢者で飲み残しが多そうな場合には、認知機能のスクリーニング検査だけでも行うとよい。さらに、残薬を全部外来に持参させてカウントし、あるいは家族に生活状況と残薬をチェックしてもらって、服薬状況を把握する必要がある。期待した薬効の得られない場合にも、薬剤を追加する前にきちんと服薬しているかどうかを確認するべきである。

手段的ADLの評価に服薬管理が含まれ、自立/介助を要する/全面的に依存の3段階で評価するが、自己管理していることと本当にできることは異なるので注意を要する。基本的ADLが低下すると、当然、服薬管理にも影響してくるので、基本的ADLの評価も重要である。また、生活環境の評価は、服薬介助を含めた介護力、薬剤費を支払う経済力などを把握するのに必要である。

服薬管理を考えた処方の工夫

服薬管理能力に問題があると考えられる症例では、服用状況を確認しながら薬剤と服用方法を決定していく慎重な態度が望まれる。現在は服薬管理能力が保たれ、一見アドヒアランスに問題がない症例でも、**表1**[4]のような処方の工夫をすることで、服薬を簡便にし、将来的なアドヒアランス低下を防ぐことにつながると考えられる。

各系統の薬剤はなるべく単剤で、しかも1日1回の服用ですむようにすることが望ましい。

まず、第一選択薬を十分量まで、しかし有害作用の発現には注意しつつ使うこと。血圧など各疾患のコントロールが不十分でも、中途半端な用量で、すぐ併用に移行するのは避けるべきである。増量の効果が期待できそうにないなら、むしろ同系統の他剤か他系統の

薬剤に切り替えてみる。それらの試みの後でも、病状管理が不十分であれば併用を考慮するが、合剤を使うことで実質的に1剤にすることも可能である。合剤と各成分を2剤として服用した場合を比べた無作為比較試験のメタアナリシス[5]では、合剤により26%のアドヒアランス改善が認められると報告されているが、その効果は併用薬が多いほど大きいようであり[6]、多剤併用例では特に導入を考慮する。また、病状が安定していれば、2剤を1剤にまとめる、1日2回の服用を1日1回にするなど、服用の簡便化を試す価値は十分ある。その1回も、介護者の都合に合わせて朝や夜、あるいはヘルパーの来る昼にまとめるといった検討をしたい。

一包化調剤は、自己管理でアドヒアランスや服薬管理能力に問題がある場合だけでなく、介護者が服薬管理する場合にも手間を省く意味で有効である。この際も、なるべく服用回数を減らす工夫をする。

服薬管理と服薬支援：医薬協働

外来診察だけで、服薬状況を把握するのは容易でない。アドヒアランスの確認には、患者にすべての残薬を持参していただき、カウントするのが本来の方法である。しかし、現実にはそのような時間的余裕はない。また、誰にでも多少の飲み忘れはあるが、どの薬はいくつ余っているということを自分から申告する患者はほぼ問題ない。アドヒアランスが著しく低下している患者は、認知機能障害のため、飲み忘れが頻繁にあってもその自覚がない、あるいは飲むと体調が悪い、飲む前から副作用が心配といった理由で、自己中断しているような患者である。こういった状況が、患者から医師に直接伝えられることはまれであるが、家族や介護士、看護師、薬剤師には、あるとき発見され、またはふと漏らすことがある。その情報をキャッチできるよう、日頃からメディカルスタッフや家族と良好な関係を築いておくことが重要である。

そのためにも、メディカルスタッフから情報をもらうだけでなく、医師からも積極的に病態や処方理由などの医学的情報を伝える必要がある。処方情報を共有するツールとして「お薬手帳」があるが、処方変更の理由や病名、検査値などをお薬手帳に記入すると、調剤や疑義照会、薬局での指導に随分役に立つ。残薬も、診察室より薬局に持参するほうが患者も気楽なので、そのように指示して残薬カウントを薬剤師に依頼するという方法もある。**図1**に示すような飲み忘れを防ぐための支援ツールも、アドヒアランス低下が心配な症例では積極的に導入するべきだが、医師も薬剤師も他人任せにせず、自ら働きかけてほしい。

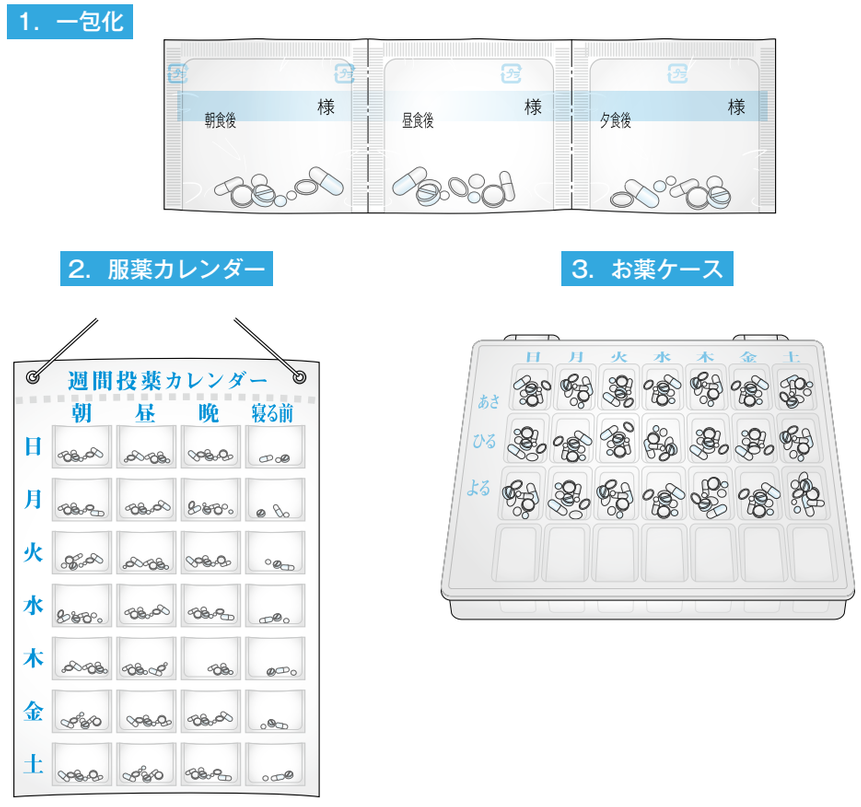
表1　アドヒアランスをよくするための工夫

服薬数を少なく	降圧薬や胃薬など同薬効2～3剤を力価の強い1剤か合剤にまとめる
服用法の簡便化	1日3回服用から2回あるいは1回への切り替え 食前、食直後、食後30分など服薬方法の混在を避ける
介護者が管理しやすい服用法	出勤前、帰宅後などにまとめる
剤形の工夫	口腔内崩壊錠や貼付剤の選択
一包化調剤の指示	長期保存できない、途中で用量調節できない欠点あり 緩下剤や睡眠薬など症状によって飲み分ける薬剤は別にする
服薬カレンダーの利用	

（日本老年医学会：健康長寿診療ハンドブック．2011．より引用）

図1　飲み忘れを防ぐための支援ツール

アドヒアランスに問題がある症例では、処方薬と服用回数をなるべく少なくするとともに、図のように一包化調剤を指示して服薬の簡便化を図る。
また、患者に対しても
①食事と一緒に薬を準備する、
②血圧測定したら降圧薬を服用するなど、健康管理とセットにする、
③ピルケースを用意し、外出に持参する、といった指導を行うほか、日常生活機能障害のある症例では、家族・介護者を含めた指導を行い、
④服薬カレンダーや服薬チェックシートの利用、
⑤家族による服薬確認、を取り入れていくことが必要である。



一元管理に向けて

疾患別専門医療を受けることが、最善の医療のように思われがちであるが、高齢者にとっては必ずしもそうではない。過少でも過剰でもない適切な医療、および残された期間の生活の質(QOL)を大切にする医療が最善の医療であると、日本老年医学会の立場表明[7]でも述べられている。そのような最善の医療を目指した適切な薬剤変更は、多くの診療科に受診していては困難である。要介護あるいはフレイルな高齢者では、かかりつけ医がハンドルを握り、徐行してでも安全運転を目指すことが大切なのは自明である。処方を一元管理し、治療目標や生活状況を考えながら治療薬の取捨選択を行い、必要な場合に疾患別専門医に意見を求めればよいのである。

処方を一元化するのが困難な場合、せめて調剤薬局は一元化したい。かかりつけ薬局で患者の処方情報はすべて把握し、重複処方や併用禁忌、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」該当薬等をチェックし、疑義照会が適切にできるような体制にすべきである。服薬指導や残薬確認、お薬相談もかかりつけ薬局ならではの重要な機能である。薬局の一元化ができない場合の最後の砦が「お薬手帳」であるが、お薬手帳すら何種類も持っている高齢者がいる。一元化と早期の電子化が渇望される。

引用文献

[1] Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA: A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. Am J Geriatr Pharmacother 2011; 9: 11-23.
[2] Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, et al: Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. Am J Geriatr Pharmacother 2012; 10: 165-77.
[3] Kuzuya M, Enoki H, Izawa S, et al: Factors associated with nonadherence to medication in community-dwelling disabled older adults in Japan. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 1007-9.
[4] 日本老年医学会: 健康長寿診療ハンドブック. 2011.
[5] Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al: Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007; 120: 713-9.
[6] Gerbino PP, Shoheiber O: Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. Am J Health Syst Pharm 2007; 64: 1279-83.
[7] 日本老年医学会:「高齢者の終末期の医療およびケア」に関する日本老年医学会の「立場表明」. 日老医誌2012; 49: 381-6.

「特に慎重な投与を要する薬物」のリスト「開始を考慮するべき薬物」のリスト

高齢者の薬物有害事象を防ぐための一般的注意点や領域別指針が本ガイドラインには記載されている。そのなかで、主要な薬物および使用法については、「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」と、「開始を考慮するべき薬物のリスト」に列記した。

リストの意味

「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の目的は、**まず薬物有害事象の回避**であり、次いで服薬数の減少に伴う**アドヒアランスの改善**である。リストの薬物は、系統的レビューの結果に基づいて、高齢者で重篤な有害事象が出やすい、あるいは有害事象の頻度が高いことを主な選定理由とし、高齢者では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である。一部の薬物については、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た。逆に、明らかに問題のある薬物でも、実際にほとんど使われないものはリストから省いた。リスト以外の薬物でも、高齢者では有害事象が出やすいことに注意するべきである。

「開始を考慮するべき薬物のリスト」の目的は、高齢者に対する**過少医療の回避**である。そのため、系統的レビューの結果から高齢者でも有用性が高いと判断されるにもかかわらず、医療現場での使用が少ない傾向にあると判断された薬物を主に選定した。

対象

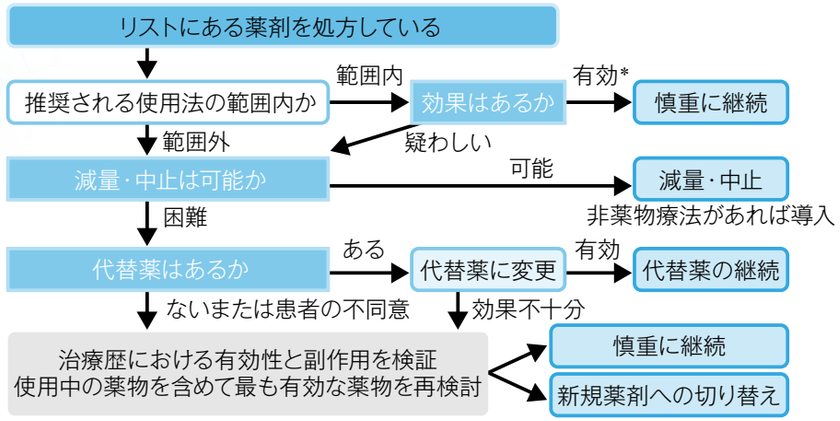
「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」では、高齢者でも特に薬物有害事象のハイリスク群である**75歳以上の高齢者**および**75歳未満でもフレイル**[*1][1]あるいは**要介護状態の高齢者**を主な対象とした。また、急性期～亜急性期は専門治療が必要な場合が多く、薬物療法にも裁量の余地が大きいため、慢性期、特に1カ月以上の長期投与を基本的な適用対象とした。ただし、前期高齢者に対する投与や短期投与であっても、リストの薬物により有害事象の危険が高まることは確かであり、十分に注意する必要がある。

「開始を考慮するべき薬物のリスト」は、高齢者全般を対象とするが、各薬物の推奨される使用法に記載された病態と注意事項を参考に個々に適応を検討する。

リストおよび本ガイドラインは実地医家向けに作成されており、主たる利用対象は実地医家である。特に非専門領域の薬物療法に利用することを対象としている。また、医師とともに薬物療法に携わる薬剤師、服薬管理の点で看護師も利用対象となる。

[*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。

図1　「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の使用フローチャート1



*：予防目的の場合、期待される効果の強さと重要性から判断する

図2　「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」の使用フローチャート2

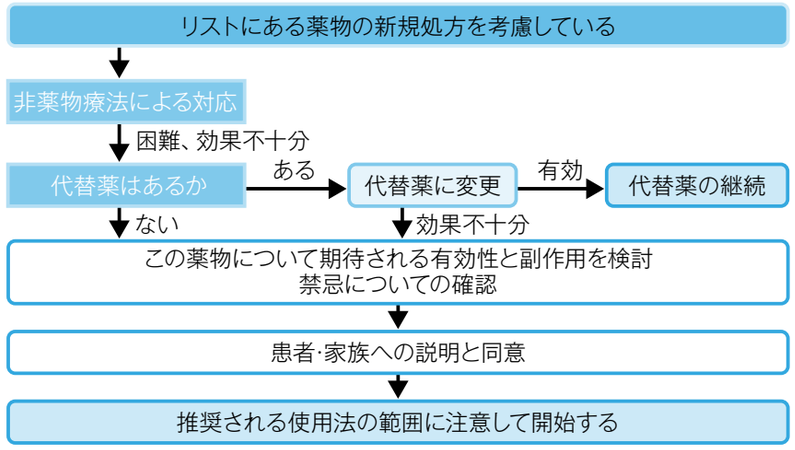
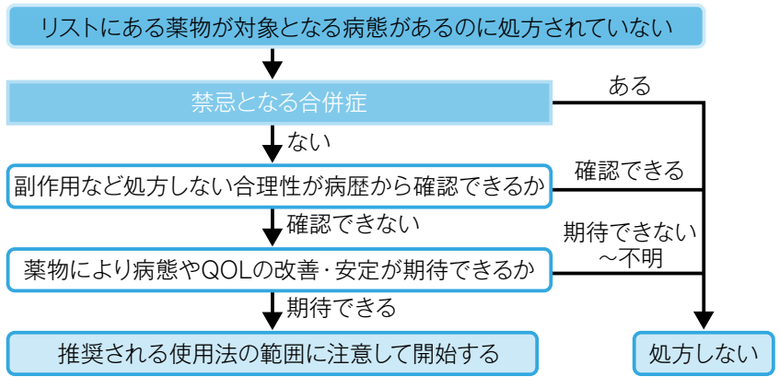


図3　「開始を考慮するべき薬物のリスト」の使用フローチャート



リストの使い方

薬物有害事象の疑いがある場合、薬物有害事象の予防や服薬管理を目的に処方薬を整理したい場合、また新規処方を検討している場合に2つのリストを利用できる。ただし、**リストはあくまでスクリーニングツールであること**に注意する必要がある。実際に処方薬物を変更する場合には、**図1～3**のフローチャートにしたがって慎重に検討を行う。薬物の中止に際しては、**突然中止すると病状の急激な悪化を招く場合があることに留意**し、必要に応じて徐々に減量してから中止する。

以上のように、本リストは基本的に医師が処方とその見直しに利用することを念頭に作成されたが、高齢者医療にかかわる他の職種も使うことが可能である。特に、高齢者の薬物療法における薬剤師の役割は、今後ますます大きくなると考えられ、処方提案を含めた薬学的管理に是非とも活かしていただきたい。看護師についても、服薬管理のチェックに際してリストを参照することは、医師や薬剤師に相談するうえで有用な情報を提供してくれるであろう。

実地診療以外に，リストを医学研究あるいは施設評価に用いることが可能である。米国のBeers基準[2]は、1991年に初版が発表されて以来、介護施設や医療機関、地域在住高齢者を対象とした薬物使用の実態調査や介入研究で広く利用されている。

リストの利用対象としていない方々への注意とお願い

本来の対象ではないが、一般の方も、自分や家族の処方薬について確認したい場合にリストを参照することができる。ただし、処方薬が「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」に該当するのを目にした場合には、自己中断してしまう危険がある。薬を中止すると病状が悪化して危険な場合があるため、**ご自身やご家族が服用中の薬に不安があっても、自己中断はせずに必ず医師や薬剤師に相談していただきたい**。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。リストを仲立ちに担当医と適切なコミュニケーションを取ることが**良好な患者・医師関係の構築に役立つ**と期待する。

ケアマネジャーなどの介護職も介護利用者の服薬内容とリストを照合することは可能だが、気になる点がある場合は必ず医師か薬剤師に相談していただきたい。

課題と展望

リストの導入により、特定の薬物の有害事象リスクを減らすだけでなく、多剤併用の減少を介してアドヒアランスの改善、相互作用とそれに関わる全般的な有害事象の減少といった効果をもたらすことが期待される。

一方、このようなリストの存在は担当医の決定権を弱める可能性を有し、結果的に高齢者の過少医療につながる危険性もはらむ。また，薬物の選定に信頼性の高いエビデンスがない場合があることも問題である。したがって、高齢者の医療事情および薬効と安全性のエビデンスを適正に反映するよう、**リストの適用範囲と薬物の種類は定期的にupdateする必要がある**。参照した多くの文献は海外のものであり、わが国ではリストの薬物による薬物有害事象を示すデータは乏しい。今後、わが国でも高齢者の薬物有害事象を含めた薬物使用のアウトカム評価を研究していく必要がある。

リストの利用にあたっては、個々の患者の病態と生活機能、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、最終的には直接の担当医が判断するべきものであることを申し添える。

文献

[1] フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント．Available at http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
[2] 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 2012; 60: 616-31.

高齢者の処方適正化スクリーニングツール

■特に慎重な投与を要する薬物のリスト

対象：

・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。
・慢性期、特に1カ月以上の長期投与を基本的な適用対象とする。
・利用対象は、実地医家で、特に非専門領域の薬物療法を対象とする。
・薬剤師、服薬管理の点で看護師も利用対象となる。

使い方：

・別添のフローチャートに従って使用する。
・常に用量調整と注意深い経過観察を行い、薬物有害事象が疑われる場合は減量・中止を検討する。
・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。
・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。

分類	薬物（クラスまたは一般名）	代表的な一般名（すべて該当の場合は無記載）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	主な副作用・理由	推奨される使用法	エビデンスの質と推奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
抗精神病薬	抗精神病薬全般	定型抗精神病薬（ハロペリドール、クロルプロマジン、レボメプロマジンなど） 非定型抗精神病薬（リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、クエチアピン、ペロスピロンなど）	認知症患者全般	錐体外路症状、過鎮静、認知機能低下、脳血管障害と死亡率の上昇。非定型抗精神病薬には血糖値上昇のリスク	定型抗精神病薬の使用はできるだけ控える。非定型抗精神病薬は必要最小限の使用にとどめる。ブチロフェノン系（ハロペリドールなど）はパーキンソン病に禁忌。オランザピン、クエチアピンは糖尿病に禁忌	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [2] [3] [4] [5] [6]
睡眠薬	ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬	フルラゼパム、ハロキサゾラム、ジアゼパム、トリアゾラム、エチゾラムなどすべてのベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬		過鎮静、認知機能低下、せん妄、転倒・骨折、運動機能低下	長時間作用型は使用するべきでない。トリアゾラムは健忘のリスクがあり使用するべきでない。ほかのベンゾジアゼピン系も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。	エビデンスの質：高 推奨度：強	[1] [7] [8] [9] [10]
	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	ゾピクロン、ゾルピデム、エスゾピクロン		転倒・骨折。その他ベンゾジアゼピン系と類似の有害作用の可能性あり	漫然と長期投与せず、減量、中止を検討する。少量の使用にとどめる	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [8] [11] [12]
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	アミトリプチリン、クロミプラミン、イミプラミンなど、すべての三環系抗うつ薬		認知機能低下、せん妄、便秘、口腔乾燥、起立性低血圧、排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を控える	エビデンスの質：高 推奨度：強	[1] [8] [13] [14] [15] [16] [17]
	SSRI	パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、エスシタロプラム	消化管出血	消化管出血リスクの悪化	SSRIは慎重投与	エビデンスの質：中 推奨度：強	[18]
スルピリド	スルピリド	スルピリド		錐体外路症状	可能な限り使用を控える。使用する場合には50mg/日以下に。褐色細胞腫にスルピリドは使用禁忌	エビデンスの質：低 推奨度：強	[19]
抗パーキンソン病薬	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、ビペリデン		認知機能低下 せん妄 過鎮静 口腔乾燥 便秘 排尿症状悪化、尿閉	可能な限り使用を控える 代替薬：L-ドパ	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [8] [13] [20] [21] [22]
ステロイド	経口ステロイド薬	プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾンなど	慢性安定期のCOPD患者	呼吸筋の筋力低下および呼吸不全の助長、消化性潰瘍の発生	使用すべきでない 増悪時、Ⅲ期以上の症例や入院管理が必要な患者では、プレドニゾロン40mg/日を5日間投与が勧められる	エビデンスの質：高 推奨度：強	[23] [24] [25]
抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）	抗血小板薬	アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾール	心房細動患者	抗凝固薬のほうが有効性が高い。出血リスクは同等	原則として使用せず、抗凝固薬の投与を考慮するべき	エビデンスの質：高 推奨度：強	[26] [27]
	アスピリン	アスピリン	上部消化管出血の既往のある患者	潰瘍、上部消化管出血の危険性を高める	可能な限り使用を控える。 代替薬として他の抗血小板薬（クロピドグレルなど） 使用する場合は、プロトンポンプ阻害薬やミソプロストールなどの胃保護薬を併用（適応症に注意）	エビデンスの質：高 推奨度：強	[1]

分類	薬物（クラスまたは一般名）	代表的な一般名（すべて該当の場合は無記載）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	主な副作用・理由	推奨される使用法	エビデンスの質と推奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
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			出血リスクが高まる	長期間（12カ月以上）の使用は原則として行わず、単独投与とする	エビデンスの質：中 推奨度：強	[27] [28] [29]
ジギタリス	ジゴキシン	ジゴキシン	＞0.125 mg/日での使用	ジギタリス中毒	0.125mg/日以下に減量する。 高齢者では0.125mg/日以下でもジギタリス中毒のリスクがあるため、血中濃度や心電図によるモニターが難しい場合には中止を考慮する	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [8] [30] [31]
利尿薬	ループ利尿薬	フロセミドなど		腎機能低下、 起立性低血圧、転倒、電解質異常	必要最小限の使用にとどめ、循環血漿量の減少が疑われる場合、中止または減量を考慮する。 適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う	エビデンスの質：中 推奨度：強	[32] [33] [34] [35] [36] [37] [38] [39]
	アルドステロン拮抗薬	スピロノラクトン、エプレレノン		高K血症	適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う。特にK高値、腎機能低下の症例では少量の使用にとどめる	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [33] [38] [39] [40] [41] [42] [43]
β遮断薬	非選択的β遮断薬	プロプラノロール、カルテオロール	気管支喘息、COPD	呼吸器疾患の悪化や喘息発作誘発	気管支喘息やCOPDではβ1選択的β遮断薬に限るが、その場合でも適応自体を慎重に検討する。カルベジロールは、心不全合併COPD例で使用可（COPDの増悪の報告が少なく心不全への有用性が上回る。気管支喘息では禁忌）	エビデンスの質：高 推奨度：強	[23] [44] [45] [46]

分類	薬物（クラスまたは一般名）	代表的な一般名（すべて該当の場合は無記載）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	主な副作用・理由	推奨される使用法	エビデンスの質と推奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
α遮断薬	受容体サブタイプ非選択的α1受容体遮断薬	テラゾシン、プラゾシン、ウラピジル、ドキサゾシンなど		起立性低血圧、転倒	可能な限り使用を控える。 代替薬： （高血圧）その他の降圧薬 （前立腺肥大症）シロドシン、タムスロシン、ナフトピジル、植物製剤など	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [37] [47]
第一世代H1受容体拮抗薬	H1受容体拮抗薬（第一世代）	すべてのH1受容体拮抗薬（第一世代）		認知機能低下、せん妄のリスク、口腔乾燥、便秘	可能な限り使用を控える	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [8] [15] [48] [49]
H2受容体拮抗薬	H2受容体拮抗薬	すべてのH2受容体拮抗薬		認知機能低下、せん妄のリスク	可能な限り使用を控える。特に入院患者や腎機能低下患者では、必要最小限の使用にとどめる	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [50] [51] [52] [53] [54]
制吐薬	制吐薬（メトクロプラミド、プロクロルペラジン、プロメタジン）	メトクロプラミド、プロクロルペラジン、プロメタジン		ドパミン受容体遮断作用により、パーキンソン症状の出現・悪化が起きやすい	可能な限り使用を控える	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [21] [55] [56]
緩下薬	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム	腎機能低下	高Mg血症	高用量の使用は避ける。低用量から開始し、血清Mg値をモニターする。血清Mg値上昇時は使用を中止する。 代替薬：他の作用機序の緩下薬	エビデンスの質：低 推奨度：強	[57] [58]
糖尿病薬	スルホニル尿素（SU）薬	クロルプロパミド、アセトヘキサミド、グリベンクラミド、グリメピリド		低血糖とそれが遷延するリスク	可能であれば使用を控える。代替薬としてDPP-4阻害薬を考慮	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1] [38] [59]
	ビグアナイド薬	ブホルミン、メトホルミン		低血糖、乳酸アシドーシス、下痢	可能であれば使用を控える。高齢者に対して、メトホルミン以外は禁忌	エビデンスの質：低 推奨度：弱	[60] [61] [62] [63]

分類	薬物（クラスまたは一般名）	代表的な一般名（すべて該当の場合は無記載）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	主な副作用・理由	推奨される使用法	エビデンスの質と推奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
糖尿病薬	チアゾリジン薬	ピオグリタゾン		骨粗鬆症・骨折（女性）、心不全	心不全患者、心不全既往者には使用しない。高齢者では、少量から開始し、慎重に投与する	エビデンスの質：高 推奨度：強	[64] [65] [66] [67] [68] [69] [70] [71]
	α-グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース、ボグリボース、ミグリトール		下痢、便秘、放屁、腹満感	腸閉塞などの重篤な副作用に注意する	エビデンスの質：中 推奨度：弱	[72]
	SGLT2阻害薬	すべてのSGLT2阻害薬		重症低血糖、脱水、尿路・性器感染症のリスク	可能な限り使用せず、使用する場合は慎重に投与する	エビデンスの質：低 推奨度：強	[73]
インスリン	スライディングスケールによるインスリン投与	すべてのインスリン製剤		低血糖のリスクが高い	高血糖性昏睡を含む急性病態を除き、可能な限り使用を控える	エビデンスの質：中 推奨度：強	[1]
過活動膀胱治療薬	オキシブチニン（経口）	オキシブチニン		尿閉、認知機能低下、せん妄のリスクあり。口腔乾燥、便秘の頻度高い	可能な限り使用しない。 代替薬として他のムスカリン受容体拮抗薬	エビデンスの質：高 推奨度：強	[1] [74] [75]
	ムスカリン受容体拮抗薬	ソリフェナシン、トルテロジン、フェソテロジン、イミダフェナシン、塩酸プロピベリン、オキシブチニン経皮吸収型		口腔乾燥、便秘、排尿症状の悪化、尿閉	低用量から使用 前立腺肥大症の場合はα_1受容体遮断薬との併用 必要時、緩下剤を併用する	エビデンスの質：高 推奨度：強	[1] [74] [75] [76] [77] [78] [79] [80] [81] [82] [83] [84] [85] [86]

分類	薬物（クラスまたは一般名）	代表的な一般名（すべて該当の場合は無記載）	対象となる患者群（すべて対象となる場合は無記載）	主な副作用・理由	推奨される使用法	エビデンスの質と推奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	NSAIDs	すべてのNSAIDs		腎機能低下、上部消化管出血のリスク	1．使用をなるべく短期間にとどめる 2．中止困難例では消化管の有害事象の予防にプロトンポンプ阻害薬やミソプロストールの併用を考慮 3．中止困難例では、消化管の有害事象の予防に選択的COX-2阻害薬の使用を検討（セレコキシブなど） a．その場合も可能な限り低用量を使用 b．消化管の有害事象の予防にプロトンポンプ阻害薬の併用を考慮	エビデンスの質：高 推奨度：強	[1] [8] [87] [88] [89] [90] [91] [92] [93] [94] [95] [96] [97]

■開始を考慮するべき薬物のリスト

対象：

・高齢者全般の中で、推奨される使用法の対象について注意事項を参考に個々に検討する。

・利用対象は、特に慎重な投与を要する薬物のリストと同様。

リストの使い方：

・別添のフローチャートに従って使用する。

・使用上の注意は、特に慎重な投与を要する薬物のリストと同様。

分類	薬物（クラスまたは一般名）	代表的な一般名（すべて該当の場合は無記載）	推奨される使用法（対象となる病態・疾患名）	注意事項	エビデンスの質と推奨度	参考にしたガイドラインまたは文献
抗パーキンソン病薬	L-ドパ（DCI配合剤）	レボドパ・カルビドパ配合剤、レボドパ・ベンセラジド配合剤	精神症状あるいは認知機能障害を合併するか、症状改善の必要性が高い高齢パーキンソン病患者。1日量150mgから開始し、悪心・嘔吐などを観察しながら増量し至適用量にする	運動合併症（ウェアリングオフ、ジスキネジア、on-off）の発生が用量依存的に誘発されるため注意する。急な中断により、悪性症候群が誘発されることがあり注意する。閉塞隅角緑内障では禁忌	エビデンスの質：高 推奨度：強	[21] [98]
インフルエンザワクチン	インフルエンザワクチン		高齢者での接種が奨められる。特に、呼吸・循環系の基礎疾患を有する者に勧められる	本剤成分によるアナフィラキシー既往歴を有する患者では禁忌	エビデンスの質：高 推奨度：強	[23] [99]
肺炎球菌ワクチン	肺炎球菌ワクチン		高齢者での接種が勧められる。特に、呼吸・循環系の基礎疾患を有する者に勧められる。インフルエンザワクチンとの併用が勧められる	副作用として局所の発赤、腫脹など。再接種時に反応が強く出る可能性があり注意する	エビデンスの質：高 推奨度：強	[23] [100] [101] [102]
ACE阻害薬	ACE阻害薬		心不全 誤嚥性肺炎ハイリスクの高血圧 （脳血管障害と肺炎の既往を有する高血圧）	高K血症（ARBとは併用しない。アリスキレン、アルドステロン拮抗薬との併用に注意） 空咳	エビデンスの質：高 推奨度：強	[45] [103] [104] [105] [106] [107] [108] [109] [110]
アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）	ARB	カンデサルタン	心不全に対してACE阻害薬に忍容性のない場合に使用。低用量より漸増	高K血症（ACE阻害薬とは併用しない。アリスキレン、アルドステロン拮抗薬との併用に注意） 心不全に保険適用のないジェネリックもあるため適応症に注意	エビデンスの質：高 推奨度：強	[111] [112]
スタチン	スタチン	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン	冠動脈疾患の二次予防、および前期高齢者の冠動脈疾患、脳梗塞の一次予防を目的に使用する	筋肉痛、CK上昇 糖尿病の新規発症	エビデンスの質：高 推奨度：強	[113] [114] [115] [116] [117]
前立腺肥大症治療薬	受容体サブタイプ選択的α_1受容体遮断薬	シロドシン、タムスロシン、ナフトピジル	前立腺肥大症による排尿障害 特に尿閉の既往がある場合（尿閉後の使用でカテーテル再留置率が減少）	起立性低血圧、射精障害に留意	エビデンスの質：高 推奨度：強	[118] [119] [120] [121]
関節リウマチ治療薬	DMARDs	メトトレキサート	活動性の関節リウマチの診断がついたとき	薬剤の選択は関節リウマチの活動状態や個々の患者の全身状態による。高齢者では薬物有害事象や易感染性の危険性が高まるため、治療開始前および開始後定期的にモニタリングを行う。ペニシラミンは高齢者に対して、原則禁忌である	エビデンスの質：高 推奨度：強	[8] [122] [123] [124]

引用文献

[1] Campanelli CM: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60(4): 616-31.

[2] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS: Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. Am J Geriatr Psychiatry 2006; 14(3): 191-210.

[3] Carson S, McDonagh MS, Peterson K: A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. J Am Geriatr Soc 2006; 54: 354-61.

[4] Mittal V, Kurup L, Williamson D, et al: Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011; 26(1): 10-28.

[5] Iersel MB, Zuidema SU, Koopmans RT, et al: Antipsychotics for behavioural and psychological problems in elderly people with dementia: a systematic review of adverse events. Drugs Aging 2005; 22(10): 845-58.

[6] Lertxundi U, Ruiz AI, Aspiazu MÁ, et al: Adverse reactions to antipsychotics in Parkinson disease: an analysis of the Spanish pharmacovigilance database. Clin Neuropharmacol 2015; 38: 69-84.

[7] Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, et al: Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. BMJ 2005; 331(7526): 1169.

[8] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2015; 44: 213-8.

[9] Hsiao FY, Peng LN, Lin MH, et al: Dose-responsive effect of psychotropic drug use and

subsequent dementia: a nationwide propensity score matched case-control study in Taiwan. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 509-13.
[10] Zhong G, Wang Y, Zhang Y, et al: Association between Benzodiazepine use and dementia: A meta-analysis. PLoS One 2015; 10: e0127836.
[11] Berry SD, Lee Y, Cai S, et al: Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. JAMA Intern Med 2013; 173: 754-61.
[12] Kang DY, Park S, Rhee CW, et al: Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. J Prev Med Public Health 2012; 45(4): 219-26.
[13] Limosin F, Samuelian JC, Rouillon F: Multicenter double-blind study of the efficacy of paroxetine versus clomipramine in elderly patients with major depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2007; 13: 7-19.
[14] Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2004; 19: 754-62.
[15] Talley NJ, Jones M, Nuyts G, et al: Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample. Am J Gastroenterol 2003; 98(5): 1107-11.
[16] Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ, et al: Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. Can J Psychiatry 2007; 52(4): 248-55.
[17] Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al: Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. Arch Intern Med 2001; 161(13): 1629-34.
[18] Jiang HY, Chen HZ, Hu XJ, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 42-50. e3.
[19] ドグマチール医薬品インタビューフォーム. 2014年4月.
[20] Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA: Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015; 80: 209-20.
[21]「パーキンソン病治療ガイドライン」作成委員会編: パーキンソン病治療ガイドライン2011. 医学書院, 東京, 2011.
[22] Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, et al: Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD003735.
[23] 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会編: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版. メディカルレビュー社, 東京, 2013.
[24] Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. updated 2015.
[25] Horita N, Miyazawa N, Morita S, et al : Evidence suggesting that oral corticosteroids increase mortality in stable chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2014; 15: 37.
[26] 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). Available at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf(参照2014-12-17)2013
[27] 日本脳卒中学会: 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2015. 協和企画, 東京, 2015.
[28] 日本循環器学会: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版). Available at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf(参照2014-12-17)
[29] 日本循環器学会: 安定冠動脈疾患における待機的PCIのガイドライン(2011年改訂版). Available at http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_fujiwara_h.pdf(参照2014-12-17)
[30] Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525-33.
[31] Misiaszek B, Heckman GA, Merali F, et al: Digoxin prescribing for heart failure in elderly residents of long-term care facilities. Can J Cardiol 2005; 21(3): 281-6.
[32] Ahmed A, Young JB, Love TE, et al: 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: 246-53.
[33] Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, et al: Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. Am Heart J 2012; 163(3): 407-14, 414.e1.
[34] Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al: Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure: a report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology(JCARE-CARD). Circ J 2012; 76: 1920-7.
[35] Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al: Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. Arch Intern Med 2008; 168: 735-40.
[36] Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al: Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 855-62.
[37] Sirkin AJ, Rosner NG: Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. J Am Acad Nurse Pract 2009; 21(7): 402-8.
[38] Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. J Am Geriatr Soc 1996; 44(2): 194-7.
[39] Furniss L, Craig SK, Burns A: Medication use in nursing homes for elderly people. Int J Geriatr Psychiatry 1998; 13(7): 433-9.,
[40] Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med 2004; 351(6): 543-51.
[41] Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al: Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study. J Card Fail 2006; 12(3): 205-10.
[42] Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al: Frequency and predictors of hyperkalemia in patients? 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. Am J Cardiol 2012; 109(5): 693-8.
[43] Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al: Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). Circ Heart Fail 2014; 7: 51-8.
[44] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. JAMA 2003; 289: 712-8.
[45] 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編: 高血圧治療ガイドライン2014. ライフ・サイエンス出版, 東京, 2014.
[46] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al: Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. J Am Coll Cardiol 2010; 55(17): 1780-7.
[47] Garwood CL, Corbett TL: Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. Ann Pharmacother 2008; 42(4): 523-32.
[48] Gray SL, Lai KV, Larson EB: Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. Drug Saf 1999; 21: 101-22.
[49] World Gastroenterology Organisation Global Guidline. Constipation-A Global Perspective. J Clin Gastroenterol 2011; 45: 483-7.
[50] Moore AR, O'Keeffe ST: Drug-induced cognitive impairment in the elderly. Drugs Aging 1999; 15: 15-28.
[51] Boustani M, Hall KS, Lane KA, et al: The association between cognition and histamine-2 receptor antagonists in African Americans. J Am Geriatr Soc 2007; 55(8): 1248-53.
[52] Gray SL, Walker R, Dublin S, et al: Histamine-2 receptor antagonist use and incident dementia in an older cohort. J Am Geriatr Soc 2011; 59(2): 251-7.
[53] Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, et al: Histamine2 receptor antagonist use and decline in cognitive function among community dwelling elderly. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13 (11): 781-7.
[54] Fujii S, Tanimukai H, Kashiwagi Y: Comparison and analysis of delirium induced by histamine h2 receptor antagonists and proton pump inhibitors in cancer patients. Case Rep Oncol 2012; 5: 409-12.
[55] Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, et al. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. Mov Disord 2011; 26: 2226-31.
[56] Thanvi B, Treadwell S: Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. Postgrad Med J 2009; 85: 322-6.
[57] 齊藤 昇 : 高齢入院患者の血清マグネシウム値への腎機能障害と酸化マグネシウム投与の影響. 日老医誌 2011; 48(3): 263-70.
[58] Kinnunen O, Salokannel J: Constipation in elderly long-stay patients: its treatment by magnesium hydroxide and bulk-laxative. Ann Clin Res 1987; 19: 321-3.
[59] http://www.jds.or.jp/uploads/photos/797.pdf
[60] ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会. ビグアナイド薬の適正使用に関するRecommendation(2014年3月28日改訂). Available at http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_7265636F6D6D656E646174696F6E5F62696775616E6964

652E706466
[61] Ito H, Ohno Y, Yamauchi T, et al: Efficacy and safety of metformin for treatment of type 2 diabetes in elderly Japanese patients. Geriatr Gerontol Int 2011; 11: 55-62.
[62] Penfornis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, et al: Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. Diabetes Metab 2012; 38: 550-7.
[63] American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of the Older Adult with Diabetes Mellitus: 2013 Update.
[64] Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005; 111(5): 583-90.
[65] Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, et al: Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA 2007; 298(22): 2634-43.
[66] Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al: Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(9): 3349-54.
[67] Solomon DH, Cadarette SM, Choudhry NK, et al: A cohort study of thiazolidinediones and fractures in older adults with diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(8): 2792-8.
[68] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al; ADOPT Study Group: Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43.
[69] Loke YK, Singh S, Furberg CD: Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 32-9.
[70] Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al: Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care. 2007; 30(11): 2773-8.
[71] Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR; PROactive investigators: Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. Drug Saf 2009; 32(3): 187-202.
[72] Josse RG, Chiasson JL, Ryan EA, et al: Acarbose in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2003; 59(1): 37-42.
[73] SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会: SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation (2014年8月29日改訂). Available at http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_7265636F6D6D656E646174696F6E5F53474C54322E706466 (参照2014-12-18).
[74] Paquette A, Gou P, Tannenbaum C: Systematic review and meta-analysis: do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? J Am Geriatr Soc 2011; 59(7): 1332-9.
[75] Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML: Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. Curr Urol Rep 2011; 12(5): 351-7.
[76] Capo JP, Lucente V, Forero-Schwanhaeuser S, et al: Efficacy and tolerability of solifenacin in patients aged? 65 years with overactive bladder: post-hoc analysis of 2 open-label studies. Postgrad Med 2011; 123(1): 94-104.
[77] Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, et al: Solifenacin as add-on therapy for overactive bladder symptoms in men treated for lower urinary tract symptoms-ASSIST, randomized controlled study. Urology 2011; 78(1): 126-33.
[78] Kraus SR, Ruiz-Cerda JL, Martire D, et al: Efficacy and tolerability of fesoterodine in older and younger subjects with overactive bladder. Urology 2010; 76(6): 1350-7.
[79] Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P: Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. Am J Geriatr Pharmacother 2006; 4(1): 14-24.
[80] Kessler TM, Bachmann LM, Minder C, et al: Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: a network meta-analytic approach. PLoS One 2011; 6(2): e16718.
[81] Kaplan SA, He W, Koltun WD, et al: Solifenacin plus tamsulosin combination treatment in men with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction: a randomized controlled trial. Eur Urol 2013; 63(1): 158-65.
[82] Lee KS, Choo MS, Kim DY, et al: Combination treatment with propiverine hydrochloride plus doxazosin controlled release gastrointestinal therapeutic system formulation for overactive bladder and coexisting benign prostatic obstruction: a prospective, randomized, controlled multicenter study. J Urol 2005; 174(4 Pt 1): 1334-8.
[83] 日本排尿機能学会編: 過活動膀胱診療ガイドライン(第2版). リッチヒルメディカル, 東京, 2015.
[84] Wagg A, Khullar V, Marschall-Kehrel D, et al: Flexible-dose fesoterodine in elderly adults with overactive bladder: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled study of fesoterodine in an aging population trial. J Am Geriatr Soc 2013; 61(2): 185-93.
[85] Dubeau CE, Kraus SR, Griebling TL, et al: Effect of fesoterodine in vulnerable elderly subjects with urgency incontinence: a double-blind, placebo controlled trial. J Urol 2014; 191(2): 395-404.
[86] Wagg A, Dale M, Tretter R, et al: Randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. Eur Urol 2013; 64(1): 74-81.
[87] Cooper JW: Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. South Med J 1999; 92(5): 485-90.
[88] Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al: Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci 1995; 310(5): 188-97.
[89] Henry D, Page J, Whyte I, et al: Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. Br J Clin Pharmacol 1997; 44(1): 85-90.
[90] Simon LS, Basch CM, Young DY, et al: Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. Br J Rheumatol 1992; 31(3): 163-8.
[91] Griffin MR, Yared A, Ray WA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol 2000; 151(5): 488-96.
[92] Juhlin T, Björkman S, Höglund P: Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors. Eur J Heart Fail 2005; 7(6): 1049-56.
[93] Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, et al: Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J R Soc Med 2001; 94(10): 512-4.
[94] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. JAMA 2000; 284(10): 1247-55.
[95] Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123(4): 241-9.
[96] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al: Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet 2007; 369(9573): 1621-6.
[97] Koch M, Dezi A, Tarquini M, et al: Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. Dig Liver Dis 2000; 32(2): 138-51.
[98] Stowe RL, Ives NJ, Clarke C, et al: Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD006564.
[99] Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, et al: Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. N Engl J Med 2007; 357(14): 1373-81.
[100] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al: Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015; 372(12): 1114-25.
[101] Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al: Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006; 61: 189-95.
[102] Kawakami K, Ohkusa Y, Kuroki R, et al: Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan. Vaccine 2010; 28: 7063-9.
[103] 嚥下性肺疾患研究会: 嚥下性肺疾患の診断と治療(改訂版). ファイザー, 東京, 2013.
[104] Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al: Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. Eur Heart J 2007; 28(11): 1382-8.
[105] Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, et al: A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications. Am Heart J 2005; 149(4): 737-43.
[106] Ferrari R: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. Arch Intern Med 2006; 166(6): 659-

66.
[107] Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al: Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. Am J Cardiol 2010; 105(8): 1140-6.
[108] Solh AA, Saliba R: Pharmacologic prevention of aspiration pneumonia: a systematic review. Am J Geriatr Pharmacother 2007; 5(4): 352-62.
[109] Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, et al: Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 345: e4260.
[110] Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, et al: A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. Circ Heart Fail 2010; 3(4): 477-85.
[111] Cohen-Solal A, McMurray JJ, Swedberg K, et al: Benefits and safety of candesartan treatment in heart failure are independent of age: insights from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme. Eur Heart J 2008; 29(24): 3022-8.
[112] White HD, Aylward PE, Huang Z, et al: Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). Circulation 2005; 112(22): 3391-9.
[113] 日本動脈硬化学会編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版. 杏林舎, 東京, 2012.
[114] Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A: Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62(8): 879-87.
[115] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366(9493): 1267-78.
[116] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670-81.
[117] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER study group: PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360: 1623-30.
[118] Marks LS, Gittelman MC, Hill LA, et al: Rapid efficacy of the highly selective alpha1A-adrenoceptor antagonist silodosin in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: pooled results of 2 phase 3 studies. J Urol 2009; 181: 2634-40.
[119] Lucas MG, Stephenson TP, Nargund V: Tamsulosin in the management of patients in acute urinary retention from benign prostatic hyperplasia. BJU Int 2005; 95(3): 354-7.
[120] Miyakita H, Yokoyama E, Onodera Y, et al: Short-term effects of crossover treatment with silodosin and tamsulosin hydrochloride for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2010; 17(10): 869-75.
[121] Yokoyama T, Hara R, Fukumoto K, et al: Effects of three types of alpha-1 adrenoceptor blocker on lower urinary tract symptoms and sexual function in males with benign prostatic hyperplasia. Int J Urol 2011; 18(3): 225-30.
[122] Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73(3): 492-509.
[123] Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al: 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64(5): 625-39.
[124] Diaz-Borjon A: Guidelines for the use of conventional and newer disease-modifying antirheumatic drugs in elderly patients with rheumatoid arthritis. Drugs Aging 2009; 26(4): 273-93.