

# 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」<sup>[1]</sup>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<sup>[2]</sup>、欧州のSTOPP(Screening Tool of Older person's Potentially inappropriate Prescriptions)<sup>[3, 4]</sup>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)<sup>[3, 4]</sup>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

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	
		139	150	44	333	53	38	16	107	
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。

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。

## 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書名で抽出した。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)イービーエムズ、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、シュブ

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; 46: 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.