

201417008A

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

高齢者の薬物治療の安全性に関する研究  
(H25-長寿-一般-001)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 秋下 雅弘

平成 27 (2015) 年 3 月

## 目 次

I.	総括研究報告書	
	高齢者の薬物治療の安全性に関する研究-----	1
	秋下雅弘	
II.	分担研究報告書	
1.	高齢入院患者の薬物有害事象とその危険因子に関する研究-----	36
	秋下雅弘	
2.	高齢者の抗血栓薬ならびに抗不整脈薬の安全性に関する研究-----	42
	江頭正人	
3.	高齢者における心不全の薬物療法に関する研究-----	46
	小島太郎	
4.	高齢者における筋・骨格疾患の薬物療法に関する研究-----	52
	石井伸弥	
5.	プロブレムリストを通じた情報共有の問題点に関する研究-----	54
	荒井啓行	
6.	高齢者における肺炎、COPD の薬物療法に関する研究-----	56
	大類 孝	
7.	高齢者における漢方薬治療に関する研究-----	59
	岩崎 鋼	
8.	高齢者のうつ、不眠、認知症の薬物療法に関する研究-----	79
	水上勝義	
9.	高齢者における排尿障害の薬物療法に関する研究-----	84
	堀江重郎	
10.	介護施設の医療に関する研究-----	97
	松井敏史	
11.	高齢者における GERD および便秘の薬物療法に関する研究-----	108
	須藤紀子	
12.	高齢者の薬物療法での薬局（薬剤師）の役割に関する研究-----	113
	古田勝経	
13.	処方せん調剤薬局のデータベース検索による高齢者薬物療法の現状分析-----	119
	鈴木裕介	
14.	高齢者における脂質異常症、糖尿病の薬物療法に関する研究-----	121
	荒井秀典	
15.	高齢者における高血圧および慢性腎臓病の薬物療法に関する研究-----	134
	楽木宏実	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表-----	137
IV.	研究成果刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

「高齢者の薬物治療の安全性に関する研究」

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 教授

**研究要旨：** 1) ガイドライン作成のための系統的レビュー：疾患・療養環境で 15 領域に分け、各々検索式を作成して Medline、Cochrane、医中誌の 3 つのデータベースから文献抽出の後、領域毎に抽出文献の精査と構造化抄録を作成、続いてエビデンスレベルと推奨度の決定を行い、サマリー（リサーチクエスションと推奨文）、慎重投与薬と推奨薬のリスト、解説文からなるガイドライン原案の作成と研究班内部の討議を行った。次に、領域毎の関連専門学会に査読を依頼し、コメントに基づいたパブコメ前の最終原稿を作成した。2) 薬物有害事象調査（5 大学老年病科病棟）：761 症例（平均 82 歳）が解析可能で、うち 15.6% に薬物有害事象を認めた。3) 薬局の研究：病院薬局の研究では、処方薬（薬効分類番号）を患者病名（JAPIC 標準病名）と符合したところ、処方箋当たり 2 剤減薬できる可能性があることがわかった。また、調剤薬局 585 箇所処方調査を進めており、現在までに、高齢者に使用を控えるべき医薬品の処方率、特にベンゾジアゼピンの処方率は高齢になるほど高いことがわかった。

**分担研究者：**

江頭正人・東京大学医学部附属病院 医療評価・安全・研修部 特任准教授  
小島太郎・東京大学医学部附属病院 老年病科 助教  
石井伸弥・東京大学医学部附属病院 老年病科 助教  
荒井啓行・東北大学加齢医学研究所 脳科学研究部門・加齢老年医学研究分野 教授  
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 教授  
岩崎 鋼・総合南東北病院 在宅医療センター長兼漢方医学センター長  
水上勝義・筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授  
堀江重郎・順天堂大学医学部 泌尿器科学 教授  
松井敏史・杏林大学医学部 高齢医学 准教授  
須藤紀子・杏林大学医学部 高齢医学 非常勤講師  
鳥羽研二・国立長寿医療研究センター 総長  
古田勝経・国立長寿医療研究センター 高齢者薬物治療研究室 室長  
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 准教授  
荒井秀典・京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 教授  
楽木 宏実・大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 教授

## A. 研究目的

高齢者で薬物有害作用（ADR）の頻度が高く、しかも重症であることは、国内外の報告から明らかである。その要因として、「薬物動態の加齢変化」と「多剤併用」が重要だが、有害作用が出やすいなどの理由で高齢者に適切でない薬剤も多く存在し、米国のBeers、欧州のSTOPP、そして我が国の「高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト」（日本老年医学会）といった薬剤および使用法のリストが作成されている。

薬物動態の加齢変化に配慮した用量調節への意識はかなり高くなったが、多剤併用と慎重投与薬については、依然として医療関係者の問題意識が低い。その理由の一つは、用量調節の重要性が疾患毎のガイドラインにも記載されているのに対して、後二者の問題が疾患の枠を越えて多領域にまたがるためだと思われる。もう一つの理由として、複数科受診も絡む多剤併用と慎重投与薬処方への対応に必要な「疾患単位ではない患者中心の処方」という意識が処方側に足りないことが考えられる。このように、高齢者のADRを減らすには、量・数・種類の3点でさじ加減が必要であるが、量（薬物動態の加齢変化に基づく用量調節）に関する医療関係者の意識はかなり高くなったものの、数（多剤併用）と種類（慎重投与を要する薬剤）についてはまだ問題意識が低く、実践的なガイドラインの作成、その根拠の集積、さらには多職種協働による実施体制を確立することが喫緊の課題と考えられる。

これらの問題に対処するには、高齢者に頻用される薬剤を対象とした包括的なガイドラインが必要である。その点では、慎重投与薬のリストとともに作成された「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2005」（日本老年医学会編）が存在するが、最近の知見と市場薬剤の変化に対応した改訂が必要になっている。改訂に際しては、多病で多様な高齢者医療を念頭に置き、リスク評価スコアといった使いやすく平易なツールや高齢者でも推奨される薬剤のリストの提供を通して介護現場を含めて様々な医療現場で利用可能なものにすることが求められる。同時に、それらのツールを作成する根拠となるデータの集積、さらには多職種協働による実施体制のモデルを確立することが必須である。

以上の課題に応えるため、1) 安全性を主眼とした唯一の高齢者薬物療法ガイドラインである「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を全面改訂すること、それに際して、2) 系統的レビューでエビデンスレベルを評価し、慎重投与薬のリストを改訂すること、3) 多施設共同調査によりADRの危険因子とその重みを抽出して、スクリーニングに有用なリスク評価スコアを作成すること、4) 薬局、薬剤師を核とした処方・服薬状況のチェック及び情報連携モデルを構築すること、以上の4点を本研究の目的とした。

平成25年度に続いて平成26年度も、高齢者薬物療法の安全性に関する系統的レビュー、5施設共同薬物有害作用調査、薬局（病院、院外薬局チェーン）による連携モデルの構築を行った。

## B. 研究方法

### <研究1: 高齢者薬物療法に関する系統的レビュー>

**領域の設定：**1) 精神疾患 (BPSD、不眠、うつ)、2) 神経疾患 (抗認知症薬、パーキンソン病)、3) 呼吸器疾患 (肺炎、COPD)、4) 循環器疾患 (抗不整脈薬、抗血栓薬、心不全薬)、5) 高血圧、6) 慢性腎臓病、7) 消化器疾患 (GERD、便秘)、8) 糖尿病、9) 脂質異常症、10) 排尿障害、11) 筋・骨格疾患 (骨粗鬆症、関節リウマチなど)、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16領域を設定し、それぞれ担当者を決め、以下の作業を行った。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。尚、一連の系統的レビューの作業、特に検索式の策定、文献検索、データベース管理については、一般財団法人・国際医学情報センター (東京都) に業務委託をして各担当者の補助作業を行ってもらった。

#### 1. 対象文献

検索文献として、英文の医学データベースである Cochrane と MEDLINE を、日本語の医学データベースである医学中央雑誌を対象とした。

#### 2. 文献検索

##### ①Research Question の設定

各領域の疾患や病態、安全性および安全性と比較した治療効果を“outcome”とした Research Question (RQ) を設定した。

##### ②Key words の選択

各領域に関連するキーワードのほか、高齢者を必須キーワードとした。

##### ③検索

Key words に基づいて検索式を作成し、文献検索を行った。

#### 3. 文献の二次選択

上記で検索された文献のサマリー等を参考に、構造化抄録の作成に値する文献を選択した。

#### 4. 構造化抄録の作成

二次選択された文献を詳読し、構造化抄録を作成した。

#### 5. エビデンスレベルと推奨度の決定

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。

#### 6. 薬物リストの作成

中止を考慮すべき薬物もしくは使用法のリストである「ストップ」と、推奨される薬物

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 全ての交絡因子	

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：研究によって治療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、薬剤リスト（ストップ・スタート）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之不確実さ、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://www.grade-jpn.com/>

もしくは使用法のリストである「スタート」の2つの薬物リストを作成した。ストップは、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

の改訂版で、米国のBeersリスト、欧州のSTOPP (Screening Tool of Older person's Potentially inappropriate Prescriptions)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)を公表しており、上記リスク・ベネフィットバランスの観点から今回はスタートの作成を追加した。

#### 7. サマリーおよび本文の執筆

構造化抄録に基づいてRQと回答からなる箇条書きのサマリー、領域別のストップとスター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。

#### 8. 審議と外部査読

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、領域別のストップとスタートを統合し、領域間の整合性を取る形で全体版のストップとスタートを作成した。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、パブリックコメント前の最終原案を作成した。平成27年4月に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、必要に応じて質問への回答、ガイドラインの修正を行う予定としている。

(倫理面への配慮) 文献に基づく系統的レビューであり、倫理的な問題は発生しない。

### <研究2: 大学病院老年科5施設の薬物有害事象実態調査>

対象: 2013年4月~2015年2月に大学病院老年科5施設(杏林大学 高齢医学科、名古屋大学 老年内科、東北大学 老年科、大阪大学 老年・高血圧内科、東京大学 老年病科)に入院した65歳以上の連続症例。クリニカルパスなど予定された短期入退院症例は原則的に除外した。

調査項目: 各患者の年齢、性別、薬剤数、ADR(入院時あるいは入院中に認められたもの)の有無とその内容を調査した。ADRが認められた場合には被疑薬も調査した。本研究では高齢者総合機能評価や老年症候群の有無についても各患者において調査を行っているが、現在データの収集を遂行している段階であるため今回の報告には含めていない。

(倫理面への配慮) 中央施設として東京大学および実施施設の各大学の倫理委員会あるいは治験審査委員会による承認の上、必要に応じて本人または介護者による書面での同意を得て行った。

### <研究3: 薬局を対象とした減薬ツールの開発と調査>

#### 1. 病院薬局の取り組み(古田):

##### 1) 研究デザイン

電子カルテデータを用いた後ろ向き調査研究

##### 2) 調査手順

2013年10月1日～2013年12月31日までの期間に入院した65歳以上の入院患者のうち、入院時持参薬を5剤以上持参した患者を調査対象とした。対象患者に対して多剤投与削減 Mapping approach と Beers criteria2012 の2つを使い削減可能薬剤を抽出し比較した。除外基準は服用薬剤数4剤以下の患者および現病歴、既往歴等の病名が確認できない患者とした。

### 3) 調査対象施設

独立行政法人 国立長寿医療研究センター (402床)

国立病院機構 三重中央医療センター (500床)

岐阜県総合医療センター (590床)

総数 5668例

### 調査項目

年齢、性別、罹患病名、投与薬剤数、投与薬剤名、投与量等

### 4) データの解析

削減可能薬剤を両群で調査しその違いをまとめた。またリストの感度については、服用薬剤数から削減可能薬剤数を差し引いたうえで、多剤投与群、非多剤投与群に分けた。

## 2. 院外薬局の取り組み(鈴木):

平成 26年 10 月1日～31日の連続した31日間に、585店舗の処方箋調剤薬局で調剤を行った全ての65歳以上の患者180,673名(男性 79,318名、女性 101,373名、年齢 76.1 ± 7.7歳)を対象とした。

(倫理面への配慮)

処方データは匿名化されており、個人情報の秘匿義務に十分な配慮がされている。本研究のプロトコルは名古屋大学医学部生命倫理審査委員会による審査、承認を得ている。

## C. 研究結果

### <研究1:高齢者薬物療法に関する系統的レビュー>

各領域の採択論文数を表2に示すが、一次選択論文数は合計7,408件(494件/領域)、採択論文数は合計2,107件(140件/領域)、ハンドサーチ論文は合計178件であった。

以下に、まだ原案ではあるが、領域別のサマリーを示す。

#### 1) 精神疾患(BPSD、不眠、うつ)

[BPSD]

##### 1. RQ:BPSDに対して薬物療法は有効か?

薬物療法を実施する前に、まず非薬物療法を実施すべきである。(エビデンスレベル低、推奨度強)。とくにレビー小体型認知症が疑われる場合、安易に抗精神病薬を使用しな

表2. 領域別採択論文数

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	13
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	排尿障害		164	144	110	418	164	23	20	207	6
11	筋・骨格疾患	骨粗鬆症、RA	235	168	313	716	71	26	14	111	12
12	漢方薬		207	96	231	534	50	8	8	66	12
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	0
総計			2,970	2,171	2,267	7,408	1,167	585	355	2,107	178

い。(エビデンスレベル中、推奨度強)

2. RQ:BPSDに対して抑肝散は有効か？

薬物療法においては、錐体外路症状や抗コリン症状がみられない抑肝散が有用である。

(エビデンスレベル中、推奨度強)

3. RQ:BPSDに対して非定型抗精神病薬は有効か？

非定型抗精神病薬は、BPSDのうち、幻覚・妄想などの精神病症状や興奮、攻撃性などに効果が期待できる。ただしプラセボと比較して差がなかったとする報告もあり、効果は大きいとはいえない。(エビデンスレベル中、推奨レベル弱)

4. RQ:BPSDに対して定型抗精神病薬は有効か？

ハロペリドールなどの定型抗精神病薬は、非定型抗精神病薬と比べて、効果は同等か弱く、また錐体外路症状、傾眠などの副作用が多くみられるので、BPSDに対する使用は控えるべきである。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

5. RQ:認知症患者に抗精神病薬を使用すると死亡率や脳血管障害のリスクが高まるか？

非定型抗精神病薬および定型抗精神病薬の使用により死亡率や脳血管障害のリスクは同等に高まるため、慎重に使用する必要がある（エビデンスレベル高、推奨レベル強）。

6. RQ;使用期間や使用量は、抗精神病薬の副作用のリスクを高めるか。また中止によりBPSDは悪化するか？

抗精神病薬の使用量が多く、使用期間が長いほど副作用が出現しやすい。また中止による悪化が報告される一方で、中止してもBPSDが悪化しないという報告があることから、使用は必要最低限の量と期間に留める。（エビデンスレベル低、推奨レベル強）

7. RQ; アルツハイマー病のBPSDに対してメマンチンは有効か？

中等症以降のアルツハイマー病のBPSDに対しては、メマンチンの効果が報告されている。（エビデンスレベル高、推奨レベル強）

8. RQ;アルツハイマー病のうつ状態に対して抗うつ薬は有効か？アルツハイマー病のうつ状態に対して有効な治療薬はあるか？

アルツハイマー病のうつ状態に対して三環系抗うつ薬は認知機能低下のリスクがあり、使用するべきではない（エビデンスレベル中、推奨レベル強）。またSSRIの効果について肯定する報告と否定する報告があり、大きな効果は期待できない。ドネペジルはアルツハイマー病のうつ状態に対する効果が報告されている。

（エビデンスレベル高、推奨レベル強）

#### [不眠症]

1. RQ;高齢者の不眠症に対して非薬物療法は有効か？

高齢者の不眠症に対しては、まず非薬物療法を実施すべきである

（エビデンスレベル中、推奨レベル強）

2. RQ;非薬物療法と薬物療法の併用は有効か？

非薬物療法が無効の場合、薬物療法を検討するが、その場合も非薬物療法と薬物療法を併用することが、それぞれを単独で実施するよりも有効である。

（エビデンスレベル高、推奨レベル強）

3. RQ;高齢者の不眠症に対して睡眠薬は有効か？

高齢者の不眠症に対して睡眠薬は、睡眠潜時や総睡眠時間などに効果が認められる。（エビデンスレベル高、推奨レベル低）

4. RQ;ベンゾジアゼピン系薬剤は高齢者に安全か？

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、認知機能低下、転倒・骨折、日中の倦怠感などのリスクがあるので使用はできる限り控える。（エビデンスレベル高、推奨レベル高）

5. RQ;非ベンゾジアゼピン系薬剤は高齢者に安全か？

ゾルピデムなど非ベンゾジアゼピン系薬剤にも転倒・骨折のリスクがあるため使用には慎重さが求められる。（エビデンスレベル高、推奨レベル低）

6. RQ; 新規睡眠薬のラメルテオンは、高齢者に安全か？

ラメルテオンはベンゾジアゼピン系睡眠薬比較して安全である可能性がある。(エビデンスレベル中、推奨レベル低)

#### [うつ病]

##### 1. RQ;高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効か?

高齢者のうつ病に抗うつ薬は有効である。ただし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、後期高齢者に対しては非薬物療法も重要である。(エビデンスレベル中、推奨レベル低)

##### 2. RQ;高齢者のうつ病に対して、三環系抗うつ薬、セロトニン選択的再取り込み阻害剤セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、あるいはそのほかの抗うつ薬に効果の違いはあるか?

三環系抗うつ薬と、セロトニン選択的再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、あるいはそのほかの抗うつ薬の効果に違いはない。(エビデンスレベル高、推奨レベル該当しない)

##### 3. RQ;高齢者のうつ病に対して三環系抗うつ薬は安全か?

三環系抗うつ薬は、他の薬剤に比べて抗コリン作用が強く、使用は控えるべきである。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

##### 4. RQ;高齢者のうつ病に対してSSRIは安全か?

SSRIも三環系抗うつ薬と同等の転倒のリスクがあるため、使用の際には注意が必要である。(エビデンスレベル高、推奨レベル強)

## 2) 神経疾患(抗認知症薬、パーキンソン病)

#### [抗認知症薬]

##### 1. RQ: 認知機能低下につながる可能性のある薬剤には何がありますか。

多岐にわたる薬剤が認知機能低下につながる可能性があるが、特に抗コリン作用を有する薬剤は認知機能に影響する可能性が高く、減量または中止を検討する。(QoE: 高・RS: 強)

##### 2. RQ: コリンエステラーゼ阻害薬使用との関連が認められている副作用にはどのようなものがありますか。

コリンエステラーゼ阻害薬は、末梢性作用として副交感神経過剰刺激に伴う副作用(胃酸分泌亢進・蠕動亢進による消化管症状、心伝導障害による心拍数低下、気管支粘液分泌亢進・気管支平滑筋収縮による呼吸器症状)と脳内アセチルコリン増加に伴う中枢性作用(錐体外路症状、痙攣)に注意が必要である。(QoE:高・RS:強)

##### 3. RQ: メマンチン塩酸塩塩酸塩に高頻度に見られる有害事象にはどのようなものがありますか。

NMDA受容体拮抗薬(メマンチン塩酸塩塩酸塩)の副作用としては、めまい、ふらつき、

便秘、傾眠の頻度が多いが、特に腎機能障害を有する患者において生じやすいため注意が必要である。(QoE:高・RS:強)

4. RQ: アルツハイマー型認知症の認知機能障害に対し、ドネペジル塩酸塩とメマンチン塩酸塩塩酸塩はどのように組み合わせるのが有効でしょうか。

ドネペジル塩酸塩とメマンチン塩酸塩塩酸塩の併用は、中等度以上のアルツハイマー型認知症患者において単剤投与よりも高い認知機能低下緩和作用が認められている(QoE:高・RS:強)。

5. RQ: コリンエステラーゼ阻害薬やメマンチン塩酸塩塩酸塩は、いつまで継続投与すればいいですか。中止とする基準は何ですか。

継続使用しているコリンエステラーゼ阻害薬・メマンチン塩酸塩塩酸塩について、以下の場合には漫然と投与せずに終了を考慮する。(1) 進行したアルツハイマー型認知症の患者のうち、意志疎通がはかれない、寝たきりの状態又は身体症状が悪化した患者、(2) 明らかに薬剤の効果が認められなくなった場合、(3) 何らかの有害事象を発生した場合(ただしコリンエステラーゼ阻害薬を中止した際に腸閉塞を発症したとの報告があり、注意を要する)。(QoE:不十分・RS:弱)

#### [パーキンソン病]

1. RQ: 薬剤性パーキンソニズムを生じる薬剤にはどのようなものがありますか。

向精神薬の中にはパーキンソニズムを出現・悪化させる薬剤がある。胃腸薬や降圧薬もパーキンソニズムを出現・悪化させることがある。急激に進行したパーキンソニズムを見た場合には、薬剤性パーキンソニズムの出現、合併の可能性を考慮すべきである。(QoE:高・RS:強)

2. RQ: 高齢のパーキンソン病患者の運動症状に対する薬物療法の原則はなんですか。

パーキンソン病(PD)治療薬の中心はL-ドパとドパミン受容体刺激薬であるが、パーキンソン症状に対する効果が高いことと高齢者で精神症状の頻度が高いことから、高齢者PD患者の治療はL-ドパを中心に行うのが原則である。(QoE:高・RS:強)

3. RQ: 高齢のパーキンソン病患者で使用を避けるべきパーキンソン病治療薬はありますか。

抗コリン薬はPD治療薬の中で最も古典的な薬剤であるが、高齢者ではイレウス・尿閉・記憶力障害・幻覚を生じやすいため、使用を避けるべきである。(QoE:高・RS:強)

4. RQ: 高齢のパーキンソン病患者で抗精神病薬を使う場合の注意点はなんですか。

PDに伴う精神症状に対して、フェノチアジン系やブチロフェノン系等の定型抗精神病薬は運動症状を悪化するので使用を避ける。(QoE:高・RS:強)

5. RQ: 高齢のパーキンソン病患者でコリンエステラーゼ阻害薬を使用してもいいですか。

コリンエステラーゼ阻害薬は、錐体外路障害のある患者では潜在的にパーキンソン症状を

悪化させる可能性が否定できないので注意を要する。しかしこれまでのパーキンソン病認知症に対する臨床試験では、振戦の増悪が報告されているものの、総合的な運動障害スコアの増悪は確認されていない。またレビー小体型認知症を対象とした塩酸ドネペジルの国内臨床試験では錐体外路症状の発現率はプラセボ群、5mg群、10mg群の投与群間で大きな違いは認められていない。ただし、ベースラインでパーキンソン症状が比較的強いと考えられる集団において、パーキンソン症状の発現率が高まる傾向が見られている (QoE:高・RS:弱)

### 3)呼吸器疾患(肺炎、COPD)

#### [肺炎]

1. RQ: 認知症患者における定型抗精神病薬の投与は肺炎の発症に関与するか?

認知症患者のBPSDには、抗精神病薬が使用される事も多い。認知症高齢者の肺炎は誤嚥性が圧倒的に多く、肺炎のリスクのある認知症患者では嚥下機能を低下させる定型抗精神病薬の投与は可能な限り控える (QoE:不十分,RS:強)。さらに、定型抗精神病薬にはその他の有害事象も多くみられるため、すべての認知症患者で可能な限り使用を控える (QoE 高:RS強)。

2. RQ: 高齢者において抗コリン作用を有する薬剤は安全か?

パーキンソン病治療薬のトリヘキシフェニジルやピペリデンおよび鎮痙剤のブスコパンやコリオパンは抗コリン作用を有している。これら抗コリン作用を有する薬物は、口渇、便秘、過鎮静から誤嚥性肺炎の頻度を高めるため可能な限り使用を控える (QoE:低,RS:弱)。さらにこれらには、認知機能低下、せん妄の誘発もあり、すべての高齢者で可能な限り使用を控える (QoE 中、RS 強)。

#### [COPD]

1. RQ: 高齢 COPD 患者における吸入抗コリン薬使用時の注意点は?

COPD 治療において、吸入長時間作用性抗コリン薬は長時間作用性β 2 刺激薬とともに第一選択薬として推奨されている。しかし、吸入長時間作用性抗コリン薬の使用は閉塞隅角緑内障の患者では禁忌である。一方、開放隅角緑内障の患者では投与可能なので使用前に眼科受診が奨められる。また、吸入長時間作用性抗コリン薬は前立腺肥大症患者では排尿困難を助長する可能性があり注意して使用する (QoE:高,RS:強)。

2. RQ: COPD 患者における吸入ステロイド/長時間作用性β 2 刺激薬配合薬の使用は安全か?

吸入ステロイド/長時間作用性β 2 刺激薬配合薬は、吸入ステロイド薬が含まれているため肺炎のリスク上昇に注意する (QoE:不十分,RS:弱)。

3. RQ: 慢性安定期のCOPD患者における全身性ステロイド剤の投与は推奨されるか?

慢性安定期の COPD 患者における全身性ステロイド剤の投与は呼吸筋の筋力や機能を低下

させ呼吸不全を助長したり消化性潰瘍の発生を高めるため使用すべきでない。(QoE:高,RS:強)

#### 4)循環器疾患(抗不整脈薬、抗血栓薬、心不全薬)

##### [抗不整脈薬]

1. RQ: 抗不整脈薬をつづけるべきかどうかは、どのように決定すればよいか?

効果(症状の改善、再発予防など)の明らかでない抗不整脈薬は、継続が必要かどうか見直しすべきである。(Quality of Evidence: 低, Strength of Recommendation: 弱)

2. RQ: ジギタリスは、少量であればジギタリス中毒はおこさないか?

ジギタリスでは、少量の投与においても血中濃度の増大を来す危険性がある。(Quality of Evidence: 低, Strength of Recommendation: 弱)

3. RQ: COPD患者に $\beta$ 遮断薬は使用可能か?

COPD患者に対しては非選択的 $\beta$ 遮断薬の使用は控える。(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強)

##### [抗血栓薬(抗血小板薬、抗凝固薬)]

1. RQ: 加齢は、抗血栓薬服用者において大出血の危険因子か?

抗血栓薬服用患者において、年齢が高いことは大出血の危険因子である。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 強)

2. RQ: 複数の抗血栓薬の併用療法は、大出血の危険因子か?

複数の抗血栓薬の併用療法は、単独療法と比較して大出血リスクを上昇させる。(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強)

3. RQ: 抗凝固薬服用患者における大出血の危険因子は何か?

抗凝固薬服用患者において高血圧、腎障害、肝障害、脳卒中の既往、出血の既往または出血性疾患、不安定なPT-INR(ワルファリン)、高齢(75歳以上)、抗血小板薬(またはNSAIDs)の併用、が大出血リスクと関連する。(Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強) 高齢の抗凝固薬服用患者では、加えて、がん、転倒の既往、薬剤数が多いこと、が大出血リスクと関連する。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 弱)

4. RQ: 抗凝固薬間で、大出血リスクに違いはあるか?

高齢の心房細動患者において、ダビガトラン(220mg/日)とワルファリンは、大出血リスクは同等である。リバーロキサバンもワルファリンと大出血リスクは同等である。アピキサバンは、ワルファリンよりも大出血リスクが低い。(Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 弱)

##### [心不全薬]

1. RQ：少量のジギタリスの処方が高齢者でも安全か？

ジギタリスは、少量の投与においても血中濃度の増大を来す危険性があり、0.125mg/日以下で使用する。（エビデンスレベル：中、推奨度：強）

2. RQ：高齢心不全患者に対するループ利尿薬処方の注意点は何か？

心不全患者に対するループ利尿薬の長期投与では、予後の悪化や骨量減少が報告されており、低用量にとどめる必要がある（Quality of Evidence: 低, Strength of Recommendation: 弱）。しかし、ループ利尿薬には腎機能悪化や起立性低血圧、電解質異常などの有害事象も多くみられるため、すべての高齢者で低用量にとどめる必要がある（Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 強）。

3. RQ：高齢心不全患者に対してもβ遮断薬は有効かつ安全か？

β遮断薬（保険適応はビソプロロールとカルベジロール）は高齢者心不全に対しても予後の改善効果があり、一般には安全である。非選択的β遮断薬（カルベジロールを除く）は保険適応もなく、気管支喘息、COPD患者では、呼吸器疾患の悪化を認める恐れがあり中止すべきである。それ以外の高齢患者においても慎重に使用する。（Quality of Evidence: 高, Strength of Recommendation: 強）

4. RQ：高齢者でもACE阻害薬やARBは若中年者同様に心不全で推奨されるか？

ACE阻害薬は高齢者の心不全治療に有用な薬剤である（エビデンスレベル：高、推奨度：強）。しかしながら、高カリウム血症が起りやすいためすべての高齢者において、ARBを含む他のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の薬剤との併用は避ける。ARBはACE阻害薬が使用できない場合の代替薬として、ACE阻害薬同様に使用する（エビデンスレベル：高、推奨度：強）。

5. RQ：高齢心不全患者に対してスピロノラク톤は安全か？

すべての高齢者に対し25mgより高用量でのスピロノラク톤の使用は高カリウム血症が起りやすく、25mg以下での使用が推奨される。（Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 強）

6. RQ：高齢心不全患者に対して抗うつ薬は処方してよいか？

三環系抗うつ薬やルジオミールは心血管疾患を増大とするため、心血管疾患を有する高齢患者では使用を控える。特に三環系抗うつ薬およびルジオミールは心筋梗塞回復期には禁忌である（エビデンスレベル：中、推奨度：強）。

7. RQ：高齢心不全患者に対してチアゾリジン誘導体は安全か？

心不全患者に対するチアゾリジン誘導体の投与により、心疾患の発症や死亡率の悪化の恐れがあるため可能な限り使用を控える。使用する場合は、少量から開始し慎重に投与する。（Quality of Evidence: 中, Strength of Recommendation: 弱）

## 5) 高血圧

1. RQ：高齢者高血圧に対し、禁忌、および比較的禁忌となる薬剤はあるか？

短時間作用型ニフェジピンは高齢者において慎重な投与が必要であり、原則として使用しない。

(QoE:高 RS:強)

2. RQ：高齢者高血圧に対し、禁忌、および比較的禁忌となる薬剤はあるか？

β遮断薬は、高齢者において禁忌や使用上の注意が必要な場合が多く、慎重に投与する。

(QoE:高 RS:強)

3. RQ：Ca拮抗薬による浮腫の頻度は、高齢者で高いか？Ca拮抗薬の種類により浮腫の頻度は異なるか？

Ca拮抗薬による浮腫の頻度が高齢者で増加することを示す明らかなエビデンスはない。またCa拮抗薬の種類によって浮腫の頻度が異なるかについては、一定の見解が得られていない。

(QoE:不十分 RS:弱)

4. RQ：高齢者の転倒と降圧治療に関連はあるか？転倒を起こしやすい降圧薬はあるか？

高齢者の降圧治療は開始早期に転倒リスクの増加と関連する。転倒リスクの高い高齢者では、α遮断薬は使用を避け、使用する場合は少量より漸増する。起立性低血圧を有する場合は、利尿薬の中止または減量を考慮する。(QoE:中 RS:強)

5. RQ：高齢者高血圧において、合併症のある場合の積極的適応となる薬剤はあるか？

誤嚥性肺炎の既往(不顕性を含む)のある患者では、ACE阻害薬が推奨される。

(QoE:高 RS:強)

6. RQ：高齢者高血圧において、合併症のある場合の積極的適応となる薬剤はあるか？

骨粗鬆症患者では、他に積極的適応となる降圧薬がない場合、サイアザイド系利尿薬が推奨される。(QoE:高 RS:弱)

## 6)慢性腎臓病

1. RQ：NSAIDs投与は腎機能低下のリスクを高めるか？

高齢者では腎機能が低下していることが多く、NSAIDsはさらに腎機能を低下させるリスクが高いため、長期間の使用や常用は避け、使用する場合は低用量とする。(エビデンスの質;高、推奨度;強)

2. RQ：NSAIDsは電解質異常のリスクがあるか？

NSAIDsは腎機能低下以外に、自由水クリアランスの低下をきたすため、低Na血症に注意する。(エビデンスの質;低、推奨度;弱)

3. RQ：降圧薬治療中の高齢者は、NSAIDs投与により腎障害のリスクが高まるか？

NSAIDs、RA系阻害薬、利尿薬を併用した場合は、腎機能低下や低Na血症のリスクが増大する。(エビデンスの質;中、推奨度;弱)

4. RQ：高齢者に対するRA系阻害薬は安全に使用できるか？

高齢者では腎機能が低下していることが多く、RA系阻害薬やアルドステロン拮抗薬服用に

より高K血症や腎機能低下のリスクが上昇する。(エビデンスの質;高、推奨度;強)

5. RQ：高齢心不全患者への利尿薬の投与は腎機能低下のリスクを高めるか？

高齢心不全患者では、高用量のループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬により腎機能低下のリスクが増大する。(エビデンスの質;中、推奨度;強)

6. RQ：高齢心不全患者への利尿薬とRA系阻害薬の併用投与は安全か？

利尿薬を服用している高齢心不全患者では、RA系阻害薬服用により腎機能低下のリスクが高まる。(エビデンスの質;中、推奨度;弱)

## 7) 消化器疾患(GERD、便秘)

### [GERD]

1. RQ：PPIは高齢者のGERDの第一選択薬か？

GERD治療の第一選択薬はプロトンポンプインヒビター(PPI)である。(QoE：高、RS：強)

2. RQ：H2受容体拮抗薬は安全か？

H2受容体拮抗薬はすべての高齢者において認知機能低下、せん妄を引き起こすリスクがあるため、可能な限り使用を控えることが望ましい(QoE 中, RS 強)。

3. RQ：高齢者においてGERDの長期維持療法は安全か？

PPIはGERDの長期維持療法にも有用で、安全性も高い。(QoE:中、RS:弱)

4. RQ：高齢者の併存疾患に対する治療薬と酸分泌抑制薬の併用は安全か？

PPIやH2受容体拮抗薬(H2RA)と他剤を併用するときは、代謝酵素の作用による相互作用に注意する。(QoE: 10、RS: 強)

### [便秘]

1. RQ：便秘の原因となる薬物は中止すべきか？

ムスカリン受容体拮抗薬(QoE 高, RS 弱)、抗パーキンソン病薬(QoE低, RS 弱)、三環系抗うつ薬(QoE 中, RS 弱)、定型抗精神病薬(QoE 中, RS 弱)、H1受容体拮抗薬(第1世代)(QoE 中, RS 弱)、鎮痙剤(QoE 中, RS 弱)は便秘を増悪させるため可能な限り使用を控える。しかしこれらの薬物はその他の有害事象も認められるため、すべての高齢者で可能な限り使用を控える。(ムスカリン受容体拮抗薬・三環系抗うつ薬・定型抗精神病薬：QoE 高, RS 強、抗パーキンソン病薬・H1受容体拮抗薬(第1世代)・鎮痙剤：QoE 中, RS 強)。非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は便秘を増悪させるため可能な限り使用を控える(QoE 低, RS 弱)。

2. RQ：浸透圧下剤は安全か？

酸化マグネシウムは忍容性の高い浸透圧下剤であるが、高齢者では腎機能低下により高マグネシウム血症のリスクが増大する。用法用量を厳守し、かつ低用量から開始する。また血清Mg値のモニターが必要である。血清Mg値上昇時は使用を中止し、代替薬(リスト参照)を使用する。(QoE 低, RS 強)

### 3. RQ：刺激性下剤は安全か？

刺激性下剤も忍容性は高く、数時間で効果が現れるが、腹痛や電解質異常・脱水に注意する。長期連用により耐性や習慣性生じるため、漫然と連用することは厳に慎むべきである。他剤との併用や用量を工夫し、あくまで頓用で使用すべきである。(QoE 低、RS)

## 8)糖尿病

### 1. RQ：SU薬の中で、高齢者でより低血糖のリスクが高い薬剤はあるか？

SU薬の中では、グリベンクラミドによる低血糖が有意に多く、アセトヘキサミド、クロロプロパミドとともに使用を控えるべきである(エビデンス中、推奨強)。

### 2. RQ：高齢者へのメトホルミンの投与は安全か？

メトホルミンは慎重に投与する。特に75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要であり、原則として新規の患者への投与は推奨しない(エビデンス中、推奨強)。

### 3. RQ：チアゾリジン薬は、骨粗鬆症、心不全のリスクを上げるか？

チアゾリジン薬は骨折(女性)、骨粗鬆症、心不全のリスクを上げるため、少量から開始し、慎重に投与すべきである(エビデンス中、推奨弱)。

## 9)脂質異常症

### 1. RQ：スタチンは高齢者における心血管イベント発症リスクを低下させるか？

スタチンは前期・後期高齢者における二次予防、前期高齢者における一次予防において心血管イベント発症リスクを低下させる。(エビデンス高、推奨強)

### 2. RQ：スタチンは高齢者において新規糖尿病発症リスクを増やすか？

スタチンは高齢者において、糖尿病の新規発症を有意に増やすが、心血管イベント抑制効果のベネフィットのほうが大きい。(エビデンス高、推奨強)

## 10) 排尿障害

### [過活動膀胱]

### 1. RQ：高齢者にムスカリン受容体拮抗薬は安全に使用可能か？

高齢者の活動膀胱症状に対してはムスカリン受容体拮抗薬が有効であるが、有害事象の発現に注意が必要である。主な副作用は口渇、便秘、めまい、残尿量の増加等である。(エビデンス：高/推奨度：強)

### 2. RQ：ムスカリン受容体拮抗薬を使用する際の投与量、投与方法は若年者と同様でよいか？

ムスカリン受容体拮抗薬の副作用は用量依存に上昇する。膀胱選択性の高い薬剤や投与経路の変更で副作用の軽減が期待できる。(エビデンス：高/推奨度：強)

### 3. RQ：ムスカリン受容体拮抗薬の投与で認知機能は低下するか？

ムスカリン受容体拮抗薬は中枢神経系の副作用を及ぼす可能性があり、メタ解析が行われ

ている。経口オキシブチニンは認知機能を低下させる可能性があり、高齢者には可能な限り使用を控える。(エビデンス：高／推奨度：強)

4. RQ： $\beta$ 3受容体刺激薬は高齢者に対して安全に使用可能か？また、その有効性はどうか？

$\beta$ 3受容体刺激薬であるミラベグロンはムスカリン受容体拮抗薬と同等の効果が期待でき、高齢者でも副作用は軽微であるとされているが、心血管系の副作用に注意が必要である。(エビデンス：中／推奨度：強)

#### [前立腺肥大症]

1. RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対する薬物治療の第一選択は何か？

前立腺肥大症に対する受容体サブタイプ選択的 $\alpha$ 1アドレナリン受容体遮断薬（以下 $\alpha$ 1遮断薬）は排尿症状と尿流量を改善する。高齢者に対しても有用かつ安全であり、前立腺肥大症を有する男性患者の排尿障害の第一選択薬である。(エビデンス：高／推奨度：強)

2. RQ：前立腺肥大症治療の効果判定はどのように行えばよいか？

前立腺肥大症の重症度および治療効果判定には国際前立腺症状スコア（IPSS）を用いる。前立腺症状スコアが8点以上の場合は治療介入を考慮する。(エビデンス：高／推奨度：強)

3. RQ： $\alpha$ 1遮断薬はどの薬剤を選択すればよいか？

受容体サブタイプ非選択的 $\alpha$ 1遮断薬には血圧低下の副作用があるため、テラゾシン、プラゾシン、ウラピジルは使用をさける。(エビデンス：中／推奨度：強)

4. RQ：尿閉の既往歴のある患者に $\alpha$ 1遮断薬の予防投与は有効か？

尿閉の既往がある前立腺肥大症患者は $\alpha$ 1遮断薬の服用により、尿道カテーテル再留置率を減少できる。(エビデンス：低／推奨度：弱)

5. RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対して $5\alpha$ 還元酵素阻害薬であるデュタステリドはどのように使用すればよいか？ またその際、注意する点は？

$\alpha$ 1遮断薬の効果が不十分な前立腺肥大症で、30ml以上の前立腺肥大が認められる場合はデュタステリドの併用で症状の改善が期待できる。デュタステリドは心血管系についての副作用報告はないが、肝機能障害に注意が必要である。また少数であるが性欲の低下と勃起不全のリスクがある。デュタステリドの服用により血清PSA値は約50%低下する。その後PSA値が再上昇するときは悪性度の高い前立腺癌を伴うことがあり注意を要する。このため定期的なPSA測定が推奨される。(エビデンス：高／推奨度：強)

6. RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対して抗アンドロゲン剤の使用は有効か？

抗アンドロゲン剤は $5\alpha$ 還元酵素阻害薬と同程度の有効性が報告されているが、心不全や血栓症、糖尿病のリスクがある。(エビデンス：低／推奨度：強)

7. RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対してPDE5阻害薬は投与可能か？

$\alpha$ 1遮断薬の効果が不十分な場合はPDE5阻害薬であるタダラフィルの併用で症状の改善が期待できるが併用についてのエビデンスは少ない。タダラフィル単剤でも $\alpha$ 1遮断薬と同程

度の有効性がある。(エビデンス：中／推奨度：強)

8. RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対してムスカリン受容体拮抗薬は投与可能か？  
前立腺肥大症による過活動膀胱症状に対してはムスカリン受容体拮抗薬を $\alpha$ 1遮断薬と併用することで症状の改善が期待できる。ムスカリン受容体拮抗薬は低容量からの開始が推奨され、また膀胱選択性の高い薬剤の使用が望まれる。ムスカリン受容体拮抗薬は尿閉の発現の可能性があるため、残尿の測定が必要であり、また単独での処方控える。(エビデンス：高／推奨度：強)

9. RQ：高齢者前立腺肥大症患者に対して $\alpha$ 1遮断薬の代替薬はあるか？  
植物製剤は安全に使用可能であり、 $\alpha$ 1阻害薬が使用困難な症例や $\alpha$ 1遮断薬との併用が検討される。(エビデンス：不十分／推奨度：弱)

### 11)筋・骨格疾患(骨粗鬆症、関節リウマチ)

#### [骨粗鬆症]

1. RQ：ビスホスホネートはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？

経口ビスホスホネートは上部消化管の粘膜障害を起こす可能性があるため、服用法について十分な指導を行い、上部消化管障害を有する患者には慎重に投与する。(QoE: 不十分 RS: 強)

2. RQ：ビスホスホネートはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？

ビスホスホネートによって稀に顎骨壊死を起こすため、服用時には歯口腔衛生状態を良好に保つ指導を行い、侵襲的歯科治療の際には骨折リスクが高くない場合に休薬を考慮する。(QoE: 不十分 RS: 強)

3. RQ：デノスマブはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？

デノスマブは低カルシウム血症を起こす危険性が高いため、投与前後に血清カルシウム測定を行い、同時にカルシウムおよびビタミンDの補充を行う。(QoE: 中 RS: 強)

4. RQ：SERMはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？

SERM (selective estrogen receptor modulator、選択的エストロゲン受容体モジュレーター)によって深部静脈血栓症の危険性が高まるため、静脈血栓症高リスク患者では使用を避けるべきである。(QoE: 高 RS: 強)

5. RQ：カルシウムはどのような有害事象と関連しているか、またその対策としてはどのようなものがあるか？

カルシウム補充はビタミンDと併用しているか否かに関わらず心血管系のイベント、特に心筋梗塞のリスクを増す危険性があり、動脈硬化性疾患のリスクの高い患者に対する投与