

ネフィットの記載が少なく、リスクが重視されすぎている印象です。本ガイドラインのストップリストは、「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」とありますが、「スタート」については、疾患や病態にかかわらず薬物治療を開始される危険性があり、「ストップ」の表現では、必要があつて投与している薬も不適切な使用とみなされる恐れがあります。

例えば、スタートにレドーパが記載されていますが、当然ながらレドーパにも、幻覚等の重篤な副作用があります。抗コリン薬とレドーパは、副作用の種類、リスクとベネフィットを勘案して選択すべき、というのが妥当な言説であり、レドーパ＝スタート、抗コリン薬＝ストップとの単純化された記載は誤解を招きます。

また、本ガイドラインは、「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」とのことですが、「ストップ」と「スタート」のリストにはこの観点が十分取り入れられているとは言えず、誤解を招く危険があります。

そもそも、この「ストップ」と「スタート」は、米国 Beers リストの「STOPP」と、欧州のグループの「START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment)」に由来していると思われるが、原文の STOPP は、STOP (中止) という単語の意味を連想させるとは言え、「Screening Tool of Older person's Potentially inappropriate Prescriptions (高齢者の潜在的に不適切な処方のスクリーニングツール)」の略語であり、STOP という単語そのものではありません。STOPP が意味する「潜在的に不適切な処方」と、日本語の「ストップ＝中止」では、意味合いが全く異なっており、誤解を招いて当然と言わざるを得ません。

このように、現在のガイドラインは、必要があつて投与している薬まで不適切な使用であるとの誤解を容易に招く点が大きな問題です。作成者らは、当事者が「処方薬がストップ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」(p3)と述べていますが、この危険があることを認識しているのであれば、誤解を招かない記載方法を工夫すべきであると思います。

② ガイドライン作成におけるエビデンスの強さと推奨の強さの不適切さ (③、④と関連)

本ガイドラインでは、エビデンスの強さと推奨の強さが示されていますが、これらの2つが適切でない場合がしばしば見受けられます。例えば、抗精神病薬の代替薬として、もっぱら抑肝散が推奨されていますが、抑肝散のエビデンスは認知症の行動障害に限られ、少数例における試験にとどまっている上、身体疾患を持つ症例に対する安全性データも十分とは言えないにもかかわらず、強く推奨するとする部分が多く存在しています(⑤を参照)。本ガイドラインは、「GRADE システム」そのものではなく、「GRADE システ

ムに準じた方法」で作られたとされています。「推奨度の決定では（中略）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」（p2）とありますが、エビデンスから推奨に至るプロセスにやや不透明な面があります。

このガイドライン案はBPSDについて、「抑肝散を不自然に推奨している」と感じます。BPSDに関する抑肝散の精神症状への効能はガイドライン案にも記載されているように、現時点では日本発のエビデンスのみであり、我が国以外からの実証的データの報告は乏しいのが現状です。BPSDへの対応をしばしば依頼される精神科臨床医の立場からは、BPSDのために既に抑肝散が処方されている状況で、次の一手を求められることが通常であり、その際に「抗精神病薬を避けて、代替薬として抑肝散を」というのでは現場の混乱を招きそうです。BPSDの治療において、抗精神病薬の代替薬として抑肝散を位置づけるエビデンスは乏しいと思われます（⑤を参照）。

アルツハイマー型認知症のBPSDに対するメマンチンの有効性について（P. 19:CQ7）、エビデンス「高」推奨度「強」であり使用を推奨するようにとれる記載があります。しかしながら根拠とする論文では、非常に小さい効果と示されており、他の認知症薬についても、BPSDに対する有効性が報告されていることから、メマンチンのみがBPSDに対して有効性が期待できるという誤解を与えると考えられます。そもそも、認知機能障害に対する有効性が認められる薬剤においては、BPSDと認知機能障害に対する有効性は交絡する可能性があり、結果の解釈には慎重を要します。文献検索の方法やエビデンスや推奨の決め方にバイアスがかかっている可能性があり、CQの設定方法そのものが適切ではないとも考えられますので、CQの変更や削除も含めて、ご検討頂きたいと考えます。

高齢者の不眠症には、ストップリストから、ラメルテオンやスボレキサントが第一に選択できると読めますが、意図されていることでしょうか。まだ使用経験が少なく、予期せぬ副作用を生じうる新規薬剤（ラメルテオン、スボレキサント）よりも、使用経験が蓄積している薬剤（非BZ系薬物）のほうが安全に使用しうると考えることもできます。

うつ病に関して引用されているのは2012年のBeers Criteria、また個々のエビデンスは2010年以前のものであり、これは些か古くないでしょうか。また、三環系抗うつ薬やマプロチリンを批判し、SSRI以降の新規薬を評価しすぎている印象です。ご存知のように、ここ数年大規模データベースをもとに新規薬の問題点を指摘した論文が数多く発表されています。それを落として従来薬はストップ、新規薬がよいという論調には偏りがあるものと思われます。ここ最近、SSRIの危険性が注目されています。出血の問題について例を上げますと、SSRI服用者で上部消化管出血が非服用者に比較して3.6倍認められる、高齢者で服用の多いNSAIDsとの併用で12.2倍、低用量アスピリンとでも5.2倍となることが知られています¹⁾。さらにセロトニントランスポーターに高親和性の薬物（セルトラリン、パロキセチン、さらには従来薬のクロミプラミンまでも）では1.25倍消化管出血が見られ、特に高齢者でより顕著な傾向としています²⁾。さら

に入院中の死亡、出血、輸血の回数が SSRI 服用者で多いことも報告されています³⁾。

三環系抗うつ薬のみが QT 延長症候群において禁忌とストップリストに記載されており、しかし、アミトリプチリンだけでなく、SSRI エスシタロプラムも用量依存性で延長させ⁴⁾、わが国では同様に禁忌となっています。他にも新規薬でセルトラリン、ミルタザピンでは慎重投与となっていますので、これも、三環系抗うつ薬を不当に批判しているか、もしくは、情報の精査が不十分であると思われる。

ストップリスト上の「前立腺肥大症」に対しては、「症状悪化、尿閉のリスク」を理由にミルナシプラムが挙げられていますが、同効薬としてのデュロキセチンは挙げなくてよろしいのでしょうか。代表的な薬物として選ばれた理由、選ばれない理由を明示することが必要ではないでしょうか。エビデンスレベルが低であるのに、強く推奨した根拠を明示する必要があると思います。

③ Minds2014 で推奨された方法でガイドラインを作成しているにもかかわらず、CQ とその答えの形式の不適切であること (②, ④と関連)

CQ に対する答えが一致しておらず、Minds で推奨される方法に準じているとは言えません。「～は安全か？」に対して「～使用は控える」は適切な答えではなく、「～は安全か？」への答えは「～は安全である」または「～は安全ではない」とすべきです。もしくは、Q を「～は使用すべきか？」とすべきです。

例えば、うつ病の CQ 「高齢者のうつ病に対して SSRI は安全か？」の答えは、「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：高、推奨度：強)」となっておりますが、この CQ の答えは、「高齢者のうつ病に対して SSRI は安全である」もしくは「高齢者のうつ病に対して SSRI は安全でない」といった答えとなり、どちらであっても、そのエビデンスと推奨度について述べ、その理由について解説に述べるような形となるはずですが、答えが「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：高、推奨度：強)」となっております、注意して使うことを高いエビデンスで強く推奨すると読めます。しかし、これが「ストップ」に掲載されているため、明らかに矛盾しています。

解説文が、エビデンスの羅列になっており、その結果何を推奨するのかが不明瞭です。「○○は、××のベネフィット (有効性) と、△△とのリスク (副作用) がある。従って、○○を使用する (使用しない、中止する、、、) ことを強く (弱く) 推奨する。」と明示することが Minds で推奨されるガイドライン作成法の原則です。

「使用を控える」と推奨する根拠が、ほとんどすべて、「American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012.」に依拠しているようです。このガイドラインを日

本に導入することが目的なののでしょうか？もし、そうであれば、この文献の翻訳版を作成したとした方が、わかりよいと思います。

④ 本文とリストに齟齬があるなど、記述に一貫性がないこと（②、③と関連）

全体の構成として、サマリーにある CQ とその後の解説としている薬物リストに記載されている内容が一致していない部分が多く存在します。ごく一例として、P18 の精神疾患には、主に BPSD の CQ が並んでいますが、P19-20 の薬物リストのストップの対象となる患者群は、BPSD ではなく、認知症、てんかん発作、失神、パーキンソン病、糖尿病などとなっています。このような齟齬により、リストの意味自体が理解しがたく、ストップリストにある薬は使ってはいけないとの誤った印象のみが残ると懸念されます。そもそも、てんかん発作そのものに対して抗精神病薬を治療として選択するということが、もともとないと思われまます。BPSD でしかもてんかん発作のある場合のことを示しているかもしれませんが、その場合、BPSD はそもそも behavioral and psychological symptoms of dementia であるため、その上に記載されている対象疾患が認知症となっている意味が理解できかねます。他にも糖尿病や、尿閉、パーキンソン病も対象疾患になっていますが、2 章でパーキンソン病、8 章で糖尿病、10 章で排尿障害を扱っており、記載が一致しているものや、異なるもの、そもそも触れられていないものもあり、整合性が取れていません。全体を通して、一つのガイドラインとして作り上げた完成度が不十分なように思います。また、「認知症、糖尿病、パーキンソン病、排尿障害」という症候群や疾患名、状態像を並列に扱っていることも問題と考えます。

具体例の一つとして、BPSD のところで、「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？」という CQ があり、答えは、「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：高、推奨度：強)」になっています。しかし、CQ が「高まるか？」ですから、答えは、「高まる」もしくは「高まらない」となります。本ガイドラインの答えは、「慎重に使用する必要がある。(エビデンス：高、推奨度：強)」ですから、これを読むと慎重に使用するというエビデンスが高く、慎重に使用することを強く推奨していることとなります。しかし、表を見るとストップリストに非定型抗精神病薬も定型抗精神病薬も入っていますから、矛盾しています。しかも、そのエビデンスの質は、中であり、異なっています。次の CQ も同様の問題点がありますように、ガイドラインの作り方自体を十分に理解していないように思われる記述が、他にもたくさんあります。このような場合は、CQ そのものの設定方法に問題がある場合がありますので、PICO を再度見直して、CQ から作り直していただくことも検討していただくとよいかと思います。

さらにこの部分については、ストップリストにて、抑肝散やバルプロ酸を代替薬とし

て記載されています。そして、その横にエビデンスの質：中、推奨度：強となっているため、認知症に関しては抗精神病薬全般を中止し、抑肝散やバルプロ酸を代替薬とすることのエビデンスが中であり、強く推奨されるように読めてしまいます。しかし、抑肝散に関して、そのようなエビデンスが十分に述べられているわけではなく(⑤を参照)、バルプロ酸も死亡リスクは非定型抗精神病薬と変わらないという論文もあるため⁵⁾、問題がある記載と考えます。抑肝散やバルプロ酸と抗精神病薬全般と比較し、抑肝散やバルプロ酸がより推奨されるというエビデンスが十分でないにもかかわらず、このような記載をしていることは、エビデンスの収集から最終的な判断に至った過程そのものの信頼性が問われかねませんので、表現方法も含めて見直し得ていただくとよいかと思えます。

さらに追記すると、漢方薬・東アジア伝統医薬品の中に、甘草含有製剤がストップリストに加えられています。⑤に記載されていますが、抑肝散には甘草が含まれており、矛盾する記載となっています。①において述べたように、「治療はリスクとベネフィットのバランスで判断すべきであるということが十分に示されておらず、「スタート」と「ストップ」という2分法と語法が誤解を招き、不適切であること」ことから、このような矛盾が起こったものと推察します。

⑤ エビデンスが乏しく副作用にも未知な点の多い漢方薬が、常に強く推奨されており、バランスを欠くこと。特に抑肝散については不自然に推奨されている印象があること

本ガイドラインでは、多剤併用に対して警鐘が鳴らされていますが、漢方薬は混合物であり、薬物相互作用などの点では、多剤併用と同じく予測困難であるという問題点が全く考慮されていません。西洋医薬品を多数服用している高齢者に対して漢方製剤を安易に推奨することについては、考慮されるべきと考えます。

漢方製剤の承認審査については、昭和50年に出版された「一般用漢方処方の手引き」⁶⁾の冒頭に、以下の記載があります。

『成書記載の漢方製剤に基づいて製剤化した漢方製剤の承認申請時の添付資料は、規格及び試験方法に関する資料(昭和45年11月5日薬発1010号薬務局長通知)および経時変化に関する資料(昭和46年6月29日薬発第589号薬務局長通知)が必要である。(注：医療用医薬品にあつては原則として必要である吸収・排泄などに関する資料が昭和46年10月18日発第944号薬務局長通知により漢方製剤については除外してある)。』

「一般用漢方処方の手引き」はその後改定されていますが、既に承認された漢方製剤については西洋薬と同等の資料を提出する必要がないことは周知のとおりです。結果として、この時代に承認された漢方製剤は、薬物動態・有効性・安全性について十分に審

議がされていないままに使用されているのが実情です。

以下、抑肝散について詳細にコメントいたします。

<有効性について>

2001年より日本東洋医学会 EBM 委員会が漢方製剤のエビデンスを収集して質の高いとする論文を公開しています。最新版は2013年に改定された「漢方治療エビデンスレポート (EKAT) 2013-402 の RCT-」として公開されており、その中で抑肝散に関する論文 (RCT) は9論文挙げられています。しかしこれらはいずれも二重盲検試験で実施されていないため、プラシーボ効果以上の効果があるのかどうかについては、現在も議論がされている段階だと考えられます。また PUBMED での検索からは、メタ解析1報が報告されていますがその対象解析論文は上記を含む4報であり、その信頼性はまだ低いと言わざるを得ません。

抑肝散の添付文書に記載のある適応症は、「虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症」と明記されています。前述の有効性についてのデータが蓄積されつつあることは評価されるべきですが、ガイドラインに記載された疾患に対して抑肝散の使用が保険適応の範囲であるかどうかの記載もされないままに、安易に推奨する事は、適正使用上の観点からも慎重な検討が必要と考えます。

<副作用について>

抑肝散の副作用発現頻度調査については、3156人のデータが提示⁷⁾されています。副作用報告事例は136例162件、全体で副作用発現頻度は4.3%であり、主な副作用としては低カリウム血症41例(1.3%)、浮腫18例(0.6%)、肝機能障害8例(0.3%)とされています。そして患者背景別の副作用発現頻度では、以下のように、年齢、腎機能、合併症、投与量などで有意な副作用発現頻度の上昇が報告されており、対象患者については注意が必要と考えます。

年齢	65歳未満：2.8%	65歳以上：5.2%	P=0.001
腎機能障害	なし：4.1%	軽度：8.9%、 中等度 6.5%	P=0.04
合併症	なし：2.8%	あり：6.7%	P=0.000
1日平均投与量	5.0-7.5g：4.7%	7.5g<：11.1%	P=0.000

高齢者の薬物治療については、ポリファーマシーによる相互作用が大きな問題になっています。抑肝散の構成生薬の一つである甘草はグリチルリチンを含んでおり、ループ利尿剤を始めとする薬剤と併用する事で低カリウム血症を増強する可能性がある事はよく知られています。加えて甘草が肝代謝酵素 CYP3A や P 糖蛋白を阻害するという報告⁸⁾もあります。

＜薬効薬理について＞

動物を用いた行動実験や細胞レベルでのグルタミン酸神経系やセロトニン神経系に対する効果について種々の研究がされています。PUBMED での検索では非臨床の論文 62 が検出されますが、うち 26 報が 2013 年以降であり、ここ 1, 2 年でデータが集まってきている状況です。抑肝散が前述のように十分な基礎データが無いまま承認された経緯を考慮いたしますと、これらの論文についての評価がされても良いと思われれます。ガイドライン作成時においてこれら非臨床や薬理作用に関する論文の検討がどの程度されたのか不明ですが、結果としてこれらの非臨床に関するデータや記述は見当たりません。抑肝散を強く推奨するのであれば、薬理作用等の観点からの科学的な根拠も併せて提示すべきと考えます。

＜まとめ＞

上記のように、有効性・安全性・薬理作用のいずれの面からも、高齢者における抗精神病薬の使用について抑肝散への代替をガイドラインで積極的に推奨するのはいささか不自然だと判断します。医薬品の選択は患者個々の背景・使用薬剤や症状に応じてそれぞれのリスクとベネフィットを吟味する必要があります。一律に抑肝散へ代替を推奨するかのように受け取れる文言についてはその表現の見直しを再考頂きたいと考えます。

⑥ 強く推奨している非薬物療法についての具体的な方法論と、そのエビデンスや推奨度が記載されていないこと

「BPSD に関して、まずは非薬物療法を実施すること」や「不眠に対して、まず非薬物療法を推奨すること、薬物療法を行うにしても非薬物療法を併用することを推奨すること」を推奨しており、大いに賛同するところですが、その具体的な方法論の記述が乏しいと思われれます。また、具体的な個々の方法論のエビデンスや推奨度についての記載もされていません。本ガイドラインにおいて、まず推奨する治療法についての記載が乏しく、薬剤についての内容に終始していることは、薬物療法に重きを置いているように読者から受け取られると思われれます。また、医師や患者そしてそれを支える家族にとっても、まず行うべき方法論が示されていないと実際的に診療に生かされない恐れもあります。そのような誤解を受けず、このガイドラインが臨床現場にて役立つものとして広く使われるように、具体的に記載いただきたいと思います。

⑦ 既存のガイドラインとの齟齬について何ら説明がなされていないこと

本ガイドラインにおいては、日本神経学会が作成した「認知症疾患治療ガイドライン 2010」⁹⁾、日本睡眠学会が作成された「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」¹⁰⁾、日本うつ病学会が作成した「日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大う

つ病性障害」¹¹⁾、が引用されておらず、これらの既存のガイドラインとの齟齬が多く認められ、既存のガイドラインを精査したのかどうか、疑問であります。例えば、日本睡眠学会では「データが乏しい」としているメラトニン受容体作動薬について、代替薬として強く推奨されているが、この齟齬の根拠が不明です。

⑧ 多数の薬剤を中止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あること

例えば不眠症について中止を検討すべき薬剤リストを挙げておられますが、中止方法について触れていないのは片手落ちであり、かつ危険です。非薬物療法との併用、中止方法、代替薬物療法について網羅した、「日本睡眠学会ワーキンググループ作成「睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン」 2013年10月22日改訂」を参考に引用していただければいかがでしょうか。

⑨ 高齢化した精神疾患患者の治療に対する配慮がないこと

「ストップ」の表では、対象となる疾患群として、治療の適用となる疾患ではなく、慎重投与となる併存症（例えば、抗精神病薬オランザピンの項に狭隅角緑内障など）が書かれているようであり、それに対して推奨薬に抑肝散が書かれています。この記載は、抗精神病薬の治療対象疾患全て（統合失調症など）について、抑肝散に置換すべきであると読めますが、実際には抑肝散が統合失調症に有効であるエビデンスは乏しいのが現状です。この点に見られるように、本ガイドラインでは、高齢者が薬物療法を受ける場合には、認知症など的高齢者特有の疾患以外に、統合失調症などの若年期からの疾患が継続している患者が高齢化した場合もあるとの視点がほとんど感じられませんので、その点についても考慮した上で、作成していただきたいと思います。

⑩ 高齢者に限らない一般的な記載が混在しており、誤解を招くこと

高齢者に限らない問題が記載されていて、誤解を招く面もあります。例えば、非定型抗精神病薬は糖尿病に対して「ストップ」とされていますが、高齢者に限らず糖尿病が禁忌であるオランザピンをここで敢えて高齢者に対してストップとすることは屋上屋を架す記載であります。なお、ここでオランザピンの代替薬として推奨されているリスペリドンやアリピプラゾールが、同時に「ストップ」に挙げられているという齟齬もあります。

⑪ 記載が引用文献の内容を正しく反映していないこと

本ガイドラインでは、引用文献の記載とガイドラインの記載に不一致が見られます。例えば、抗精神病薬の「てんかん発作、失神」の項には、「発作が頻発する例では使用しない 代替薬：抑肝散、抗痙攣薬」と書かれています。しかし、ここで引用されている文献¹では、「may be acceptable in patients with well-controlled seizures in whom alternative agents have not been effective (よくコントロールされたてんかん症例では、他の治療が有効でなかった場合、許容される)」と記載され、抑肝散の記載もなく、全く異なっています。

不眠症においては、Evidence 検索では、84本の採択論文があると記載されているにも関わらず、本文中では16本の引用としているのはどのような根拠でしょうか。「採択論文がすべて本文に引用されたわけではない」とされていますが、どのようにして採択した論文の中から、ガイドラインの内容(本文)に反映させる論文を選んだのかが不透明です。

⑫ COI 開示法が不適切であること

Conflict of Interest (COI)の影響も懸念される場所ですが、本ガイドラインのCOIの記載は、執筆者毎ではなく、全員のCOIが列挙されているのみです。各章の執筆者個人のCOIの記載が示されなければ、潜在的なバイアスが存在するかどうか、読者には判断できないという問題があります。

⑬ 病名や薬剤の表記が誤っていること

抑うつ神経症を軽症のうつ状態と論じていますが、この疾患名は現在ありません。一般名と商品名とが混同して記載されており、例えば、ベルソムラは商品名であるので、スボレキサント(ベルソムラ[®])と表記すべきです。セレギリンがセレギニンとなっています。

結び

本ガイドラインが、本来の目的を十分に果たして日常臨床に役立つものとして、広く使われるよう適切な改訂がなされることを期待して、コメントをさせていただきました。なお、それぞれの項目について、いくつか具体例を上げましたが、すべての内容について当学会において精査したわけではございませんので、ガイドライン全体においてご確認いただいた上で、より適切なガイドラインを作成していただきたいと考えております。

また、「BPSDに関して、まずは非薬物療法を実施すること」や「不眠に対して、まず非薬

物療法を推奨すること、薬物療法を行うにしても非薬物療法を併用することを推奨すること」など多数賛同する点については、紙面の都合上、ここには記載していないことを申し添えます。

参考文献

- 1) Dalton SO1, Johansen C, Mellekjaer L, Nørgård B, Sørensen HT, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal tract bleeding: a population-based cohort study, *Arch Intern Med.* 163(1):59-64, 2003.
- 2) Lee YC, Shau WY, Chang CH, Chen ST, Lin MS, Lai MS. Antidepressant use and the risk of upper gastrointestinal bleeding in psychiatric patients: a nationwide cohort study in Taiwan. *J Clin Psychopharmacol.* 32(4):518-24, 2012.
- 3) Auerbach AD, Vittinghoff E, Maselli J, Pekow PS, Young JQ, Lindenauer PK. Perioperative use of selective serotonin reuptake inhibitors and risks for adverse outcomes of surgery. *JAMA Intern Med.* 173(12):1075-81, 2013.
- 4) Castro VM1, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weilburg JB, Erb JL, Churchill SE, Kohane IS, Iosifescu DV, Smoller JW, Perlis RH. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records, *BMJ.* 346:f288, 2013.
- 5) Kales HC1, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry,* 169(1):71-9, 2012.
- 6) 一般用漢方処方の手引き：厚生省薬務局監修 薬業時報社出版 昭和 50 年
- 7) ツムラ抑肝散インタビューフォーム
- 8) Licorice reduced cyclosporine bioavailability by activating P-glycoprotein and CYP 3A. Hou YC1, Lin SP, Chao PD. *Food Chem.* 2012 Dec 15;135(4):2307-12.
- 9) 認知症疾患治療ガイドライン 2010、日本神経学会
- 10) 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン、2013 日本睡眠学会
- 11) 日本うつ病学会治療ガイドライン II. 大うつ病性障害、2013 日本うつ病学会