

# 報告

## 第3回科学的・合理的に薬物治療を実践するためのワークショップ

### 症例解析&文献評価ワークショップ 2012

#### 課題疾患：「心房細動」

開催日時 平成24年11月3日(土) 9:30~17:30 (受付 9:00)

開催場所 武蔵野大学武蔵野キャンパス 8号館

アドバイザー：志賀 剛 先生 (東京女子医科大学循環器内科)

谷崎剛平 先生 (榊原記念病院循環器内科)

#### 開催趣旨：

医療で行われている薬物治療を科学的、客観的に評価することが我が国の課題となってきています。簡単症例、良くある症例を対象に、選択された医薬品の妥当性の評価、代替医薬品の提案などを行うための取り組み方法を学びます。また、その判断のためには数多く存在する医薬品の臨床研究論文を客観的に的確に評価することが基本的な条件です。文献記載内容の目の付け所や判断の視点などについて、課題論文を対象に取り組む方法を学びます。

#### 当日のスケジュール：

##### 全員対象

9:30-10:00 心房細動SOAPマスターファイルの解説：小川竜一先生 (明治薬科大学薬物治療学)

10:00-10:30 抗凝固療法の解説：志賀 剛先生 (東京女子医科大学循環器内科)

##### Aコース (症例解析コース)：

10:30-11:30 主要な薬物の薬物動態情報の解説：緒方宏泰先生 (明治薬科大学名誉教授)

11:30-12:30 昼食

12:30-16:00 簡単症例の演習、bed-side症例の演習

16:20-17:00 まとめ

##### Bコース (文献評価コース)：

10:30-12:00 チェックリストの講義、課題論文①の演習

12:00-13:00 昼食

13:00-16:20 課題論文①と②の演習

16:20-17:00 まとめ

##### Aコース課題症例

外来心房細動症例

入院心房細動症例

##### Bコース課題論文

AMIODARONE TO PREVENT RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION, *N Engl J Med* 2000;342:913-20.

1群抗不整脈薬治療抵抗性発作性心房細動におけるアミオダロンの長期予防効果, *JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY* Vol. 21 No. 3 2001, 316-323

**Problem list (Day3) (A1グループ)**

#1 心不全 (カルベジロール、フロセミド)、#2 心房細動 (ヘパリン、ベラパミル、カルベジロール、リバーロキサバン)、  
#3 高血圧 (カルベジロール、フロセミド、ベラパミル)、#4 肥満、#5 高尿酸血症 (フロセミド)、#6 病識

自覚症状 (S) / 他覚所見 (O)		薬物治療評価 (A)		薬物治療計画 (P)		
#2 心房細動	処方薬剤	病因/リスク	治療評価	推奨治療計画	モニタリング	患者教育
<b>S)</b> 労作時動悸、呼吸困難 <b>O)</b> P200(Af)→94 心房拡大(+) 心房内血栓(-) 心音: I/II/III/- SCr 0.99 CCr 72 BP 150/110→118/74(降圧薬服用下) 66才男性 Glc 不明 心不全(+) AST/ALT 35/106 Alb 3.7 (day1) 歯科治療中	<b>処方(Day3)</b> ヘパリン Na 400 u/hr ベラパミル 120 mg/3× カルベジロール 2.5 mg/1× (本日より) リバーロキサバン 15 mg/1× (本日より)	<b>Af 発症リスク</b> CHF, HTN, Aged <b>CI 発症リスク</b> CHADS <sub>2</sub> 2点 CI 発症率 4%/yr	<b>心拍数調節</b> ・心拍数はベラパミルにて良好にコントロール中 ・カルベジロール開始により心拍数低下すればベラパミルは減量可能 <b>抗凝固療法</b> ・患者のCCrは比較的良好なため、安価で使用例の多いダビガトランが望ましい ・ダビガトランはベラパミルとの併用により作用が増強するため、低用量からの開始が望ましい ・ヘパリン Na はダビガトランの開始と同時に中止可能	<b>薬物治療</b> 心不全の適正管理 ダビガトラン 220 mg/2× カルベジロール 2.5 mg/1× ベラパミル 120 mg/3× ※ヘパリン Na は中止 ※抜歯時のダビガトラン継続投与の可否は不明だが、CIハイリスクではないので一時中止で対応	<b>ゴール</b> 1. HR <110 の維持 2. 労作時動悸、呼吸困難感の消失 3. CI の回避 <b>効果のモニタリング</b> S) 労作時症状 O) HR、BP <b>副作用のモニタリング</b> S) 出血、めまい O) HR、BP	(討議時間切れにより省略)

## SOAP チャート (A2 グループ)

自覚症状 (S) 他覚症状 (O)		薬物治療評価 (A)		薬物治療計画 (P)		
問題点 (Day 3) #. 心房細動	処方薬剤	病因 リスク F	治療の必要性 治療評価	推奨治療計画 禁忌・必要な検査計画	治療のゴール モニターP	患者教育 服薬指導
<p><b>身体所見</b> 66 歳, 男性 165cm 70→69.5kg BMI 25.5 BP 118/74 HR200→94 SpO<sub>2</sub> 99%</p> <p><b>典型的な症状</b> 労作時の動悸 呼吸困難感 (Day3 では落ち着いている)</p> <p><b>特異的な所見</b> 心電図所見: af P 波消失 R-R 不規則 左房内血栓 (-)</p> <p><b>問題点</b> 抗凝固療法を生涯継続する必要あり af による自覚症状あり 歯科治療中 年金暮らし &lt;食事療法の必要性あり&gt;</p>	<p><b>処方薬剤 (AF)</b> ヘパリン Na 400U/hr</p> <p>リバーロキサバン 15mg 1T 1X</p> <p>ベラパミル 40mg 3T 3X</p> <p>カルベジロール 2.5mg 1T 1X</p> <p><b>臨床検査値</b> AST48→35, ALT 113→106 SCr 1.0 (CCr ≒ 60) BUN 19.6 BNP 710</p> <p><b>経胸壁エコー</b> LVEF 38% 心房内血栓 (-) 弁膜症 (-)</p> <p>6 か月前が初発 シパソリン: 続性</p>	<p><b>病因</b> 高血圧・心不全に起因する AF が推測 感冒による心不全増悪 心不全が心房細動を増悪させている可能性あり</p> <p><b>af 発症 Risk</b> 改善可能 高血圧 肥満 心不全 改善不可能 年齢</p> <p><b>CI 発症 Risk</b> CHADS<sub>2</sub> 2 点 (CHF, HTN)</p> <p><b>CI 発症率</b> 4.0%/年</p>	<p><b>AF の分類と主な薬物治療法</b> 持続性心房細動</p> <p><b>治療の必要性</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心不全を合併しているため、心不全のコントロールが必要。</li> <li>CHADS<sub>2</sub>スコア 2 点にて抗凝固療法が必要</li> <li>心拍数調節を基礎とした薬物治療を推奨</li> <li>カルベジロール導入のため、心拍数確認しながらベラパミルの投与量調整</li> </ul> <p><b>出血リスク</b> HAS-BLED スコア 1 点, (Elderly) 年間出血リスク: 1.02%</p>	<p><b>薬物治療</b> <b>抗凝固療法</b> ヘパリン: INR &gt; 1.6 時点で中止 ワルファリン: 入院中で調整可能 コスト面で優位 INR で効果をモニタリング可能。 中止した場合は 100 人に 1 名脳梗塞。 HAS-BLED score: 1 point</p> <p><b>心拍数調節</b> ベラパミル: 心不全合併例かつ陰性変力作用のため カルベジロール: 心不全兆候消失 (呼吸苦消失, 酸素投与中止) しているため心拍数調節と心不全予後改善目的に導入 但し、用量は 1.25mg x 2/日から開始し、認容性あれば 10mg x 2/日まで増量を推奨</p> <p><b>推奨薬物治療計画</b> ワルファリン 1 mg 2T 1X ベラパミル 40 mg 3T 3X カルベジロール 1.25mg 2T 2X (CLpof = CLintH/Fa) 変動要因への影響なく投与量調節なし</p> <p><b>検査</b> 心電図, Hgb, PT-INR</p>	<p><b>治療のゴール</b> <b>&lt;短期的ゴール&gt;</b> 安静時: HR &lt; 80bpm 体動時: HR 130bpm 症状の安定 <b>&lt;長期的ゴール&gt;</b> 心房細動による脳梗塞発症および心不全増悪予防</p> <p><b>効果判定</b> <b>&lt;自覚症状&gt;</b> 動悸、胸部不快、めまい、労作時易疲労感 <b>&lt;他覚症状&gt;</b> 心電図: HR, 調律</p> <p><b>副作用</b> 出血 -ワルファリン 高度徐脈 -ベラパミル -カルベジロール</p> <p><b>プラン</b> カルベジロール認容性のある限り増量し、ベラパミル漸減</p>	<p><b>患者教育</b> 高血圧・心不全の管理 抗凝固療法 of 必要性 手術前・検査前・他院受診時の対応 食事との相互作用について 薬剤との相互作用について</p>

## 心房細動 SOAP チャート (A3 グループ)

自覚症状(S) 他覚症状(O)		薬物治療評価(A)		薬物治療計画(P)		
問題点	処方薬剤	病因 リスクF	治療の必要性 治療評価	推奨治療計画 禁忌・必要な検査計画	治療のゴール モニターP	患者教育 服薬指導
<b>問題点</b> #1 Af 66歳、男性 <b>身体所見</b> <<Day1>> HR 200 BP 158/110 BW 70kg BMI 25.7 <<Day3>> HR 94 BP 114/74 BW 69.5kg <b>典型的な症状</b> 動悸、呼吸苦 <<Day1>>+ <<Day3>>- <b>特異的な所見</b> 心電図所見： 不規則な R-R 基線 f 波 P 波消失 #2 CHF #3 HTN #4 HL 疑い	<b>処方薬剤 (AF)</b> <<Day3>> ベラパミル 40mg 3T 3X カルベジロール 2.5mg 1T 1X ヘパリン 400u/hr リバーロキサバン 15mg 1T 1X <b>臨床検査値</b> <<Day3>> AST 35 ALT 106 SCr 0.99 (Ccr ≒ 70) APTT 37.6 ↑ 【ヘパリン使用】 <b>経胸壁エコー</b> 心房内血栓(-) 弁膜症(-)	<b>病因</b> 感冒による 心不全悪化 による心房 細動増悪 <b>発症危険因子</b> 改善可能 高血圧 心不全 改善不可能 年齢	<b>脳梗塞発症リスク</b> CHADS <sub>2</sub> スコア 2点(心不全、高血圧) 脳梗塞年間発症率：4.0% <b>AF の分類と主な薬物治療法</b> 発作性もしくは持続性心房細動と推定 薬物療法 ・抗凝固療法 CHADS <sub>2</sub> スコア 2点より必要 ヘパリン⇒リバーロキサバン開始されるため不適切 リバーロキサバン⇒CHADS <sub>2</sub> スコア 2点、ROCKET-AF 試験より適切 出血リスク HAS-BLED スコア 1点(年齢) 年間出血リスク 1.02% ・レートコントロール ベラパミル⇒長期投与により心不全増悪の可能性あるためβ遮断薬への切り替え必要 カルベジロール⇒心拍数調節と心不全のため適切、忍容性あれば増量 ・リズムコントロール シベンゾリン⇒6か月前から内服しているも自覚症状認め、入院時 AF リズムであり不適切 また、Na チャネル遮断薬は、心不全の予後を悪化させる可能性あり <b>非薬物療法</b> 直流電流による除細動 アブレーション	<b>薬物治療計画</b> 抗凝固療法 リバーロキサバン 15mg 1T1X (CLpof = CLintR + CLintH/Fa) 変動要因への影響なく投与量調節必要なし <選択されていない薬剤> ワルファリン⇒除細動する場合や、経済面で負担がある場合に切り替えを検討 ダビガトラン⇒14日毎の通院が困難である場合に検討 レートコントロール ベラパミル 40mg 3T3X (CLpof = CLintH/Fa) カルベジロール 1.25mg 2T2X (CLpof = CLintH/Fa) 両薬剤とも変動要因への影響なく投与量調節必要なし <選択されていない薬剤> シゴキシン⇒カルベジロールにて心拍数調節不良の場合導入 リズムコントロール <選択されていない薬剤> アミオダロン⇒レートコントロールにて効果不十分の場合に必要な性を検討 <b>検査</b> 心電図、ヘモグロビン、腎肝機能	<b>治療のゴール</b> <短期的ゴール> 自覚症状の改善 <長期的ゴール> 血栓症発症予防 <b>効果判定</b> <自覚症状> 動悸、呼吸困難感 <他覚症状> 心電図：HR、調律 <b>副作用</b> 出血傾向 徐脈 <b>ブラン</b> リバーロキサバン 内服と同時に、ヘパリン投与中止 カルベジロール増量し、ベラパミル減量⇒中止	<b>患者教育</b> 抗凝固薬の必要性・継続の必要性 出血傾向 歯科治療時の対応 高血圧・心不全の管理 <b>患者の意向</b> <b>周囲の状況</b> 経済面の状況(年金暮らし) 14日毎の通院継続可能か確認 (H24年11月現在、リバーロキサバン長期投与不可) 食生活

## ①基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NAとなった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

研究目的を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
主要（副次的）評価項目(primary endpoint, secondary endpoints) 及びその測定法について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定している）	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
治療やプロトコールについて十分説明している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）について述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要だと思われる場合）	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA
研究基金と、基金提供者と研究者の関係について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
<b>方法</b>	
データの収集及び測定方法について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
$\alpha$ 値を特定している：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
各比較で用いられる統計を述べている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
統計的検出率（power）について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
<b>結果</b>	
研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
主要評価項目「全て」について、絶対的（望ましいなら相対的）変化や差異などとして結果を報告している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
信頼区間の上限値と下限値を報告している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
解析で得られるP値全てを報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
平均値（中央値）を報告する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も報告している	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）について述べている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
<b>ディスカッション/結論</b>	
臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
結果の一般化についてディスカッションしている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA
研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA

Y:はい, N:いいえ, NA: Not Applicable 該当しない

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料2008年版より)

研究デザイン	方法	結果																																																			
<p><b>目的:</b> I群抗不整脈薬抵抗性又は再発性Pafに対する第三選択薬としてのアミオダロンの長期予防効果の検討</p> <p><b>試験の分類:</b> 前向き比較試験, 非無作為化, 非盲検化</p> <p><b>試験の期間:</b> 38.4±12ヶ月</p> <p><b>試験の規模:</b> N=55</p> <p><b>対象集団:</b> Amiodarone, Control 年齢: 64.9, 65.5 男性: 76%, 76% 基礎疾患: 66.7%, 32.4% * 虚血性心疾患11例、肥大型心筋症5例、拡張型心筋症5例、心弁膜症3例、心筋炎1例 心不全既往: 81.0%, 11.8% 病期期間: 22.0M, 27.6M 薬物的除細動成功: 33.3%, 32.4% 心房細動慢性例: 33.3%, 32.4% 左室拡張末期径: 47.1mm, 45.5mm 左房径: 38.9mm, 33.5mm 左室駆出率: 53.4%, 67.4% 洞調律HANP(pg/ml) 48.6, 57.9 抗不整脈薬数: 4.6, 5.4 発症時間帯: 日中 5%, 12% 夜間 5%, 6% 混合 90%, 82%</p>	<p><b>組み入れ基準:</b> • 多剤I群抗不整脈薬による再発予防治療を要する患者 (I群抗不整脈薬による第一選択, 第二選択においてもPafの再発を認める患者) • Pafによる自覚症状で日常生活に支障をきたす</p> <p><b>除外基準:</b> • 重篤な徐脈性不整脈 • 肝, 腎機能障害 • 甲状腺機能亢進症 • 妊娠疑い • β遮断薬またはジギタリス製剤またはL型Ca拮抗薬併用</p> <p><b>主要エンドポイント:</b> • 第三選択薬における経時的非再発率?? ※抗不整脈薬開始または変更の2~4週間後に12誘導心電図並びにホルター心電図を施行し, 各受診毎に簡易携帯用モニター心電図にて洞調律維持を確認</p> <p><b>副次エンドポイント:</b> • 投与から非再発までの洞調律維持期間 • 心房細動慢性化率 • 慢性化までの洞調律維持期間</p> <p><b>定義:</b> • 心房細動の慢性化: 3ヶ月以上心房細動が持続し, 洞調律維持の確認が一度もなし • 高血圧: SBP&gt;160mmHgまたはDBP&gt;95mmHg • 飲酒歴: 定期的なアルコール摂取者 • 基礎疾患: 運動負荷試験及び心臓超音波検査などの非観血的検査 (前例)、心臓カテーテル検査 (一部) を施行して判断</p> <p><b>治療群:</b> <b>1. アミオダロン群 (n=21):</b> 400mg/day (2週間) → 200mg/day ※心不全の既往または副作用等の説明に了承の得られた患者を割付け <b>2. 他のI群抗不整脈群 (n=34):</b> ※上記以外の患者を割付け ※投与量は不明 ※ジソピラミド4例, アプリンジン3例, シベンゾリン6例, ピルジカイニド6例, フレカイニド5例, ベプリジル6例, プロパフェノン2例, ピルメノール2例 ※患者因子: 平均±標準偏差, 洞調律維持期間: 平均±標準誤差</p>	<p><b>主要エンドポイント:</b></p> <table border="1" data-bbox="1041 231 2011 359"> <thead> <tr> <th colspan="5">主要エンドポイントパラメータ, 12ヶ月治療後</th> </tr> <tr> <th>パラメータ</th> <th>アミオダロン</th> <th>I群抗不整脈薬</th> <th></th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>経時的非再発率(%)</td> <td>42.8</td> <td>17.6</td> <td>RR=0.69[0.44-0.99] NNT=4[2-215]</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>副次エンドポイント:</b></p> <table border="1" data-bbox="1041 438 1899 614"> <thead> <tr> <th colspan="4">副次エンドポイントパラメータ</th> </tr> <tr> <th>パラメータ</th> <th>アミオダロン</th> <th>I群抗不整脈薬</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>洞調律維持期間(ヶ月)</td> <td>9.0±1.7</td> <td>5.6±1.1</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td>心房細動慢性化率(%)</td> <td>33.3</td> <td>32.4</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> <tr> <td>慢性化までの洞調律維持期間(ヶ月)</td> <td>29.9±3.6</td> <td>17.6±2.0</td> <td>&lt;0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>アミオダロン投与前後の心臓超音波検査, 平均観察期間11.4ヶ月</b></p> <table border="1" data-bbox="1041 646 1899 774"> <thead> <tr> <th>パラメータ</th> <th>投与前</th> <th>投与後</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>左室拡張期末径(mm)</td> <td>47.1±6.6</td> <td>46.9±7.0</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> <tr> <td>左房径(mm)</td> <td>38.9±6.2</td> <td>39.2±5.9</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> <tr> <td>左室駆出分画(%)</td> <td>53.4±13.2</td> <td>53.1±11.8</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>有害作用:</b> アミオダロン群: 間質性肺炎1例(アミオダロン), 皮疹1例(アミオダロン), 排尿障害1例(ジソピラミド) I群抗不整脈群: 徐脈性不整脈2例(フレカイニド・ベプリジル), 心不全による胸水貯留1例(ピルジカイニド), 低血糖症状1例(シベンゾリン)</p> <p><b>限界:</b> • 症例数が少なく、検出力が足りていなかった可能性がある • 再発率の定義がないため、結果が曖昧。 • 例数が少ないため、副作用に関しては判断し難い。 • 各群の基礎疾患に有意差がある→Pafに対し影響を及ぼす心疾患の割合が不明瞭。心疾患の検査も一部の症例のみであり全例に検査が施行されていない。 • アミオダロン群は限定された集団であり(無作為割付けでない)、副作用を了承するなど治療に前向きな集団であった可能性あり。 • I群抗不整脈群の使用薬剤の投与量が不明→アミオダロン群と同等の効果を有していなかった可能性あり。 • 心電図にて洞調律確認の際は判断に主観が入りやすいが、盲検化されていない。また、心電図をモニターする間隔も不明瞭。 • そもそも患者背景としてI群抵抗性であったため、Naチャネル遮断薬の効果が低い心房細動症例が対象であり、アミオダロン群に有利な条件であった • 結果において、表と文章で割合等に記載間違いがあるため、信頼性に欠ける。</p> <p><b>結論:</b> • I群抗不整脈薬抵抗性の心房細動に対し、アミオダロンは効果を示す可能性がある。しかし、試験デザインに多くの限界があるため、より厳格なプロトコルの試験結果も考慮する必要がある。</p>	主要エンドポイントパラメータ, 12ヶ月治療後					パラメータ	アミオダロン	I群抗不整脈薬		p value	経時的非再発率(%)	42.8	17.6	RR=0.69[0.44-0.99] NNT=4[2-215]	<0.05	副次エンドポイントパラメータ				パラメータ	アミオダロン	I群抗不整脈薬	p value	洞調律維持期間(ヶ月)	9.0±1.7	5.6±1.1	<0.05	心房細動慢性化率(%)	33.3	32.4	>0.05	慢性化までの洞調律維持期間(ヶ月)	29.9±3.6	17.6±2.0	<0.05	パラメータ	投与前	投与後	p value	左室拡張期末径(mm)	47.1±6.6	46.9±7.0	>0.05	左房径(mm)	38.9±6.2	39.2±5.9	>0.05	左室駆出分画(%)	53.4±13.2	53.1±11.8	>0.05
主要エンドポイントパラメータ, 12ヶ月治療後																																																					
パラメータ	アミオダロン	I群抗不整脈薬		p value																																																	
経時的非再発率(%)	42.8	17.6	RR=0.69[0.44-0.99] NNT=4[2-215]	<0.05																																																	
副次エンドポイントパラメータ																																																					
パラメータ	アミオダロン	I群抗不整脈薬	p value																																																		
洞調律維持期間(ヶ月)	9.0±1.7	5.6±1.1	<0.05																																																		
心房細動慢性化率(%)	33.3	32.4	>0.05																																																		
慢性化までの洞調律維持期間(ヶ月)	29.9±3.6	17.6±2.0	<0.05																																																		
パラメータ	投与前	投与後	p value																																																		
左室拡張期末径(mm)	47.1±6.6	46.9±7.0	>0.05																																																		
左房径(mm)	38.9±6.2	39.2±5.9	>0.05																																																		
左室駆出分画(%)	53.4±13.2	53.1±11.8	>0.05																																																		

### ①基本的な臨床研究評価チェック項目

(N、NAとなった項目が潜在的な研究の限界点である)

研究者（論文著者）は以下のことをしているか：

研究目的を述べている	■Y □N □NA
主要（副次的）評価項目(primary endpoint, secondary endpoints) 及びその測定法について述べている	■Y □N □NA
研究対象集団、及び、その結果がどのような人たちに一般化できるかについて述べている	□Y ■N □NA
臨床的に意味のある（研究結果の）最低限の差異や変化値を具体的に述べている（最低でもどの位の違いや変化が生じる必要があるか特定している）	■Y □N □NA
治療やプロトコールについて十分説明している	□Y ■N □NA
組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）について述べている	■Y □N □NA
プラセボの方法等について述べている（そうした説明が必要だと思われる場合）	■Y □N □NA
研究基金と、基金提供者と研究者の関係について述べている	■Y □N □NA
<b>方法</b>	
データの収集及び測定方法について述べている	■Y □N □NA
比較の指標と、その指標を導くための統計的手段を述べている	■Y □N □NA
α値を特定している：「統計的有意差」の基準となる確率閾値	■Y □N □NA
各比較で用いられる統計を述べている	■Y □N □NA
治療は最後まで終了したがフォローアップされなかった患者について述べている	■Y □N □NA
統計的検出率（power）について述べている	■Y □N □NA
<b>結果</b>	
研究結果を、最初に主要評価項目、次に副次的評価項目のように紹介している	■Y □N □NA
主要評価項目「全て」について、絶対的（望ましいなら相対的）変化や差異などとして結果を報告している	□Y ■N □NA
信頼区間の上限値と下限値を報告している	■Y ■N □NA
解析で得られるP値全てを報告している	□Y ■N □NA
平均値（中央値）を報告する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も報告している	■Y ■N □NA
試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（ドロップアウト、脱落者）について述べている	■Y □N □NA
治療によって発生した可能性のある副作用や有害事象全てを報告している	■Y □N □NA
<b>ディスカッション/結論</b>	
臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別している	■Y □N □NA
結果の一般化についてディスカッションしている	□Y ■N □NA
研究デザインや、データ収集、解析、解釈上の問題点など、研究の弱点についてディスカッションしている	■Y □N □NA
研究結果で得られたこと「のみ」に基づいて、結論を導いている	■Y □N □NA

Y:はい, N:いいえ, NA: Not Applicable 該当しない

(カリフォルニア大学サンフランシスコ校薬学部医薬品評価授業資料2008年版より)

研究デザイン	方法	結果																																																		
<p><b>目的:</b> 再発性心房細動に対する低用量アミオダロン(A)とソタロール(S)・プロパフェノン(P)の再発予防効果の比較検討</p> <p><b>試験の分類:</b> 前向き比較試験, 無作為化, 非盲検, ITT</p> <p><b>試験の期間:</b> 468±150日</p> <p><b>試験の規模:</b> N=403</p> <p><b>対象集団:</b> <b>(A), (S+P)</b> 年齢(歳): 65, 65 男性(%): 55, 56 冠動脈疾患既往: 19%, 18% 弁疾患既往: 14%, 13% 高血圧既往: 44%, 48% 非心血管疾患既往: 36%, 34% 糖尿病既往: 10%, 10% 心房細動の種類: 発作性: 49%, 43% 持続性: 51%, 57% ECG検査: 洞調律: 64%, 61% Af: 35%, 38% HR(回/分): 75, 79 心エコー検査: LAD(mm): 41, 41 LVEF&lt;50%: 12, 12 LVH(%): 13, 21 僧帽弁 or 大動脈弁不全(%): 22, 21 ジゴキシン%: 34, 33 β遮断薬%: 29, 28 CCB%: 9, 12 アスピリン%: 23, 27 抗凝固薬%: 58, 57</p>	<p><b>組み入れ基準:</b> 過去6ヶ月以内に発症した症候性心房細動 ・長期間の抗不整脈薬の治療歴がある ・10分以上持続する症状を少なくとも1回以上経験 ・ECGによる心電図波形の確認</p> <p><b>除外基準:</b> 過去6ヶ月以上連続する心房細動, 過去6ヶ月以内のMI既往, 過去30日以内の心臓手術既往, 中等度・重度心不全 (NYHAⅢ~Ⅳ), 急性に回復可能な心房細動, Scr&gt;2.8 mg/dL, ALT:基準上限値の2.5倍以上, 気管支拡張薬が必要な慢性肺疾患, WPW症候群, 被験薬の過去の長期使用(4週間以上)または耐性, 未治療の甲状腺機能低下症, QTc&gt;480 msecまたはQT&gt;500 msec(脚ブロックなし), 徐脈 (HR&lt;50 beats/min), Ⅱ度またはⅢ度の房室ブロック, 永久ペースメーカーなしで2秒以上の洞停止, 18歳未満, 心房細動以外の理由で抗不整脈薬を必要とする, 余命一年以内, 非卵管結紮または非子宮摘出の閉経前女性</p> <p><b>主要エンドポイント:</b> 心房細動再発までの期間 ※自覚症状を認めた際はPt自身が心電図を送付 ※blindされた第3者が確認</p> <p><b>副次エンドポイント:</b> 副作用, 血栓・塞栓イベント, 死亡 ※blindされた第3者が確認</p> <p><b>定義:</b> ・負荷投与: 無作為化後21日以内であれば必要時施行 ・電氣的除細動: アミオダロン群では負荷投与14日経過, ソタロール・プロパフェノン群では負荷投与4日経過にも関わらず持続する心房細動の際に推奨 ・心房細動再発: ECGにて確認, 又は10分以上持続する症状で再発認定、無作為化後21日以内に洞調律に到達していない場合</p> <p><b>治療群:</b> <b>1.アミオダロン群 (n=201) :</b> 10mg/kg(14日間)→300mg/日(4週間)→200mg/日 <b>2.ソタロール・プロパフェノン群 (n=202)</b> S: 160mg/12hr(M,&lt;70歳, &gt;70kg, Scr&lt;1.5), 80mg/8hr ({M,&gt;70歳 or Scr&gt;1.5 or &lt;70kg} or {F,&lt;70歳, Scr&lt;1.2}), 80mg/12hr(F,&gt;70歳 or Scr&gt;1.2) P: 300mg/12hr or 150mg/6hr(&lt;70歳, &gt;70kg), 150mg/8hr(&gt;70歳 or &lt;70kg) *Scr: mg/dL  ※必要時, 抗凝固療法を施行 ※検出力&gt;80%</p>	<p><b>主要エンドポイント:</b></p> <table border="1" data-bbox="1093 207 2027 375"> <thead> <tr> <th colspan="5">主要エンドポイントパラメータ</th> </tr> <tr> <th>パラメータ</th> <th>アミオダロン</th> <th>S+P</th> <th></th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心房細動再発までの中央期間(day)</td> <td>再発率50%未満で算出不能</td> <td>98</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>心房細動再発率(%)</td> <td>71(35)</td> <td>127(63)</td> <td>HR=0.43[0.32-0.57] NNT=4[3-6]</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>※プロトコール開始前に洞調律が維持できていた人数(%): A群 187(93), S+P群 163(81)</p> <p><b>副次エンドポイント:</b></p> <table border="1" data-bbox="1093 438 2027 646"> <thead> <tr> <th colspan="5">副次エンドポイントパラメータ</th> </tr> <tr> <th>パラメータ</th> <th>アミオダロン</th> <th>S+P</th> <th></th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>開始1年時点の心房細動再発率(%)</td> <td>63(31)</td> <td>124(61)</td> <td>RR=0.51[0.38-0.69] NNT=4[3-5]</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>心房細動再発率(%)<sup>S1</sup></td> <td>-</td> <td>-</td> <td>HR=0.45[0.32-0.63]</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>総死亡率(%)<sup>S2</sup></td> <td>9(4)</td> <td>8(4)</td> <td>-</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> <tr> <td>非致死性イベント</td> <td>36(18)</td> <td>35(17)</td> <td>-</td> <td>&gt;0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p>S1: プロトコール開始前に洞調律が維持できていた患者に対する結果 S2: 死亡原因: A群(不整脈3例, AMI1例, 腸間膜梗塞1例, 非心血管疾患4例), S+P群(不整脈1例, AMI1例, CHF1例, 脳梗塞1例, 非心血管疾患4例)</p> <p><b>有害作用:</b> ・プロトコール脱落率: A群 68(34%), S+P群 93(46%) → <b>p=0.01</b> A群(効果なしと判断17例, ノンコンプライアンス15例, 有害事象36例), S+P群(効果なしと判断56例, ノンコンプライアンス14例, 有害事象23例) ・心疾患有害事象: A群(QT延長1例, HF2例, 徐脈性不整脈6例) S+P群(VT1例, HF3例, 徐脈性不整脈7例) ・その他の有害事象: A群(消化器症状8例, 中枢神経障害2例, 不眠症又は倦怠感6例, 視覚障害又は皮膚障害2例, 肺障害4例(脱落後に+1例), 甲状腺機能低下症2例, 甲状腺機能亢進症1例) S+P群(消化器症状3例, 中枢神経障害1例, 不眠症又は倦怠感4例, 視覚障害又は皮膚障害1例)</p> <p><b>限界:</b> ・データ評価者は盲検化されているものの, 被験薬以外の治療(ACE/ARB等)が結果に影響する可能性があり, 可能なら治験者も盲検化されていた方が良かった。 ・両群とも脱落率が高く, ITT解析とはいえ結果の信頼性に欠ける。実は, S+P群に効果がないという結果だけかもしれない。また, 図にNo. at riskの記載がない。 ・除外基準が多く, 一般外挿性に欠ける。また, あくまで第2選択としての比較結果。 ・過去の抗不整脈薬が不明→被験薬と類似したチャネル遮断薬であった場合, それに耐性の不整脈であった可能性があり, 結果を過大評価する可能性。S+P群に不利な患者群であった可能性 ・主要エンドポイントにおいて, プロトコール開始前に洞調律を維持できていた被験者の割合に差があるため, 結果を過大評価してしまう可能性がある。 ・観察期間が短く, 長期の効果・特に有害事象の詳細は不明である。 ・代謝物などを含めて, TDMを行う必要はなかったのか ・投与初期と終盤のハザード比が異なる可能性もあるため, 低用量アミオダロンについての効果ではなく, 初期の除細動について効果を示していた可能性がある。 ・フォローアップについて定期的な検査など, 詳細な頻度が必要。CXR, 心電図, 肝機能, 甲状腺機能の検査以外ほどのくらの頻度で行ったか。</p> <p><b>結論:</b> 再発性Afに対し, アミオダロンは他の抗不整脈薬と比べ再発抑制効果が高いことが認められた。しかし総死亡率などの長期イベント率には差がなく, 継続困難な有害事象の発現率も高いため, 投与時のモニタリングは必須である。</p>	主要エンドポイントパラメータ					パラメータ	アミオダロン	S+P		p value	心房細動再発までの中央期間(day)	再発率50%未満で算出不能	98	-	-	心房細動再発率(%)	71(35)	127(63)	HR=0.43[0.32-0.57] NNT=4[3-6]	<0.001	副次エンドポイントパラメータ					パラメータ	アミオダロン	S+P		p value	開始1年時点の心房細動再発率(%)	63(31)	124(61)	RR=0.51[0.38-0.69] NNT=4[3-5]	<0.001	心房細動再発率(%) <sup>S1</sup>	-	-	HR=0.45[0.32-0.63]	<0.001	総死亡率(%) <sup>S2</sup>	9(4)	8(4)	-	>0.05	非致死性イベント	36(18)	35(17)	-	>0.05
主要エンドポイントパラメータ																																																				
パラメータ	アミオダロン	S+P		p value																																																
心房細動再発までの中央期間(day)	再発率50%未満で算出不能	98	-	-																																																
心房細動再発率(%)	71(35)	127(63)	HR=0.43[0.32-0.57] NNT=4[3-6]	<0.001																																																
副次エンドポイントパラメータ																																																				
パラメータ	アミオダロン	S+P		p value																																																
開始1年時点の心房細動再発率(%)	63(31)	124(61)	RR=0.51[0.38-0.69] NNT=4[3-5]	<0.001																																																
心房細動再発率(%) <sup>S1</sup>	-	-	HR=0.45[0.32-0.63]	<0.001																																																
総死亡率(%) <sup>S2</sup>	9(4)	8(4)	-	>0.05																																																
非致死性イベント	36(18)	35(17)	-	>0.05																																																