第 15 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 2018：心房細動」に関する報告書

－目次－

1. 案内
1）広報内容
2）両コースの紹介

2. WS の成果物
＜症例解析コース＞
1）心房細動に関する課題症例 1：A、B 班の作成 SOAP チャート
2）心房細動に関する課題症例 2：C、D 班の作成 SOAP チャート
＜文献評価コース＞
課題文献：Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.
1）課題文献の文献評価シート（A 班）
2）課題文献の文献ワークシート（A、B 班）

3. 「症例解析＆文献評価ワークショップ 2018 心房細動」に参加して
1） 症例解析コース： 横浜総合病院薬剤科　内田仁樹 先生
2） 症例解析コース：（有）プラス企画 プラス薬局 歌島店　武山 和也　先生
3） 症例解析コース： きく薬局八千代店 佐藤　祥平 先生
4） 症例解析コース： 滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部 福井 里佳　先生
5） 文献評価コース： 東京女子医科大学病院 薬剤部　谷口 雅彦　先生
6） 文献評価コース： 鳥取赤十字病院 薬剤部 廣岡 賢輔　先生

4. 参加者アンケート集計結果

日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会

第 15 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 2018：心房細動』

病棟や在宅で、目の前の患者に対する最適な薬物治療法の評価・提案方法がわからない、診療ガイドラインは一読したが、目の前の患者への活用方法に自信がない。論文を読む機会が少なく読み方・評価方法がわからない、論文の臨床応用に悩んでいる。そのような経験はありませんか？ 本ワークショップではこれらの基礎を学び、グループワークを通じて実際に症例解析もしくは文献評価に取り組むことで「**症例の治療を評価する力**」と「**文献を批判的に吟味する力**」を身につけます。また、プリセプターとして参加する場合には本学会認定ワークショップ認定指導者の指導のもとワークショップの立案から薬物治療の科学的評価の実践について学ぶことができます。今回の対象疾患は「心房細動」です。2011 年以降に 4 剤の DOAC が上市され、様々なエビデンスが蓄積される中で、国内では 2013 年、米国では 2014 年、欧州では 2016 年にガイドラインが改訂され、近年では出血のマネジメント、抗血小板薬との併用療法などに関する見解も報告されています。本ワークショップを通じて、心房細動に対する薬物治療をアップデートしてみませんか？多くの先生方のご参加をお待ちしております。

開催日時：2019 年 1 月 12 日（土）13:00～17:30、13 日（日）9:20～17:00

開催場所： 京都薬科大学

定　　員：症例解析コース※1 30 名、文献評価コース※2 30 名

プリセプター 10 名（症例解析 5 名、文献評価 5 名）

参 加 費：正会員・準会員 7,000 円、非会員 13,000 円、学生 1,000 円（いずれも当日払い）

・参加予定コースについて本ワークショップの第 10 回以降の開催回に一度以上のご参加経験がある方：
正会員・準会員 5,000 円、非会員 7,000 円となります。また、2 日目のみの参加も可能です（ただし、参加費は 2 日間参加される場合と同額となります）。

・当日の欠席や 12 月 31 日以降にキャンセルされた場合には、後ほど参加費全額をお支払いいただきます。

申込方法：メールでお申し込みください。メールの件名を「薬物治療ワークショップ 2018 参加希望」とし、
1）氏名（ふりがな）、2）所属、3）参加希望コース（一般かプリセプターかも含む）、
4）会員種別、5）情報交換会（会費 3,000 円程度）への参加希望の有無を明記してください。

申 込 先：apusera.workshop@gmail.com

申込期限：一般参加 2018 年 12 月 29 日（土）（先着順）　プリセプター 2018 年 11 月 30 日（金）（先着順）

【認定単位】日本医療薬学会薬物療法専門薬剤師講習会の認定に加え、日病薬病院薬学認定薬剤師制度研修単位、日本薬剤師研修センター(G01)研修認定単位、薬局共創未来人財育成機構薬剤師研修センター(G18)研修認定単位のいずれかの取得が可能です。また、本学会のワークショップ認定指導者の認定要件一つとなっています。

※1 症例解析コースは一般社団法人薬局共創未来人財育成機構の「高齢者薬物治療認定薬剤師制度」症例検討 WS-Ⅳ（高齢者薬物治療認定薬剤師制度の認定要件となるワークショップ）も兼ねております。当該機構からのお申込みを希望される方は 1 日目の内容に準じた Mobile Seminar を受講の上、2 日目のワークショップから参加いただきます。Mobile Seminar を受講後でも、会場での 1 日目からの講演、演習にはご参加いただけます。当該機構からの申し込みをご希望の方、当該機構の詳細はホームページをご覧下さい。また、一般社団法人医薬教育倫理協会とも共催となります。

※2 文献評価コースは、東京理科大学研究推進機構総合研究院アカデミック・ディテーリング部門、一般社団法人 医薬教育倫理協会との共催となります。

お問い合わせ先：ワークショップ組織委員会　佐村　優（横浜総合病院）　apusera.workshop@gmail.com

共催：日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会 http://www.applied-therapeutics.org/

一般社団法人薬局共創未来人材育成機構 http://pfpd.or.jp/

東京理科大学研究推進機構総合研究院アカデミック・ディテーリング部門 https://rist.tus.ac.jp/

一般社団法人 医薬教育倫理協会 https://www.amee.or.jp

コースの概要

症例解析：自他覚症状や各種検査データから患者の病態を適切に評価したうえで患者の抱える問題点を把握し、ガイドラインや文献等をもとに根拠に基づいた薬剤選択、PK/PD 理論に基づく用法用量の設計、的確な治療モニタリング計画の立案、望ましい効果が得られない場合の対応など、科学的かつ合理的な薬物治療評価の基本的思考と実践的スキルを学びます。

文献評価：臨床研究論文を読む際に注目すべきポイントを学び、論文データの正しい読み取り方（統計学的視点も含む）や批判的吟味の思考を習得します。英語論文を扱い、英語が苦手な方でも論文を評価できることを目指します。論文で得られた結果を症例コースの症例に当てはめることで、科学的かつ合理的な薬物治療の実践力を高めます。

ワークショップ認定指導者制度の発足に伴い、プリセプターとしての参加者も募集します。プリセプター参加の場合、演習課題の準備や指導方針などの事前打ち合わせ（主にメール）にも加わります。

＜1 月 12 日（土）＞ ※症例解析コース参加で、薬局共創未来人材育成機構からお申し込みの方は希望者のみとなります。

時刻	症例解析コース	文献評価コース
12:30～13:00	参加受付	
13:00～13:10	開催趣旨説明	
13:10～14:10	講義：「心房細動の病態評価と標準薬物治療」 講師：京都社会事業財団 京都桂病院 薬剤科　堀内　望　先生	
14:10～14:20	移動（休憩）	
14:20～17:20 （途中 10 分間の休憩あり）	「心房細動治療薬の薬物動態 講義及び演習」 講師：明治薬科大学　名誉教授 緒方　宏泰 先生	「前向き比較試験論文の批判的吟味と患者への適応 講義及び演習」 講師：昭和大学　薬学部　臨床薬学講座 神山 紀子 先生
17:20～17:30	1 日目のまとめと 2 日目のスケジュール確認	
17:30～	場所移動、情報交換会	

情報交換会：参加者の交流を深めます。（希望者のみ、別途会費を頂戴します）

＜1 月 13 日（日）＞　　SGD：small group discussion

時刻	症例解析コース	文献評価コース
9:00～9:20	受付（薬局共創未来人財育成機構の申込者のみ）	
9:20～9:30	概要説明	
9:30～12:30	SGD：症例 1 の症例解析（基礎編）	SGD：課題文献の批判的吟味
12:30～13:30	昼食	
13:30～15:50	SGD：症例 2 の症例解析（応用編）	SGD：課題文献の批判的吟味
15:50～16:00	休憩	
16:00～16:45	総合討論	
16:45～17:00	修了証発行、閉会式	

プリセプター担当予定者：池見 泰明 先生（京都大学附属病院 薬剤部）、野崎　歩先生、土手 賢史 先生、堀内 望 先生（京都桂病院 薬剤科）、佐古 守人 先生（東住吉森本病院 薬剤科）、加藤 隆寛 先生（愛知医科大学病院 薬剤部）、磯野 哲一郎 先生（滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部）、平井 浩二 先生（東京女子医科大学病院 薬剤部）、神山 紀子 先生（昭和大学 薬学部）

参考資料：月刊薬事 4 月臨時増刊号「病棟に行く前に知っておきたい Common Disease　外さない症例解析で薬物治療に強くなる!」（じほう）https://www.dropbox.com/s/xefbayeexridkhg/

改訂 2 版「2 ページで理解する標準薬物治療ファイル」(南山堂) https://www.dropbox.com/s/66ngiq7z8mvf8sc/

第 3 版 臨床薬物動態学 薬物治療の適正化のために（丸善）http://pub.maruzen.co.jp/shop/9784621089125.html

日本アプライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会　第 15 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 2018：心房細動

～患者に個別化した科学的根拠のある処方提案をするために～

2019 年 1 月 12 日（土）13:00～17:30 、13 日（日）9:20～17:00

開催場所：京都薬科大学

第 15 回の症例解析および文献評価の各コースで目標としている学びを以下にご紹介します。

症例解析コース（東京女子医科大学病院　平井浩二）

心房細動による心原性脳塞栓症の発症は QOL を低下させることから、予防が重要になります。
抗凝固薬の選択肢は長い間ワルファリンだけでしたが、2011 年以降の直接経口抗凝固薬（DOAC）の登場で治療選択肢の幅が拡がりました。その一方で、ダビガトランのブルーレターは私たち医療者に DOAC の患者適応に関する課題を見つめ直す機会となりました。
そこで、本ワークショップの症例解析コースでは

- 56 歳で高血圧を有する発作性心房細動の症例（基本的な症例）
- 74 歳で一過性脳虚血発作、CKD を有し、DOAC 服用下で十二指腸潰瘍出血を発症した症例（応用症例）

を題材にしながら症例検討を行います。

本コースでは、これらの症例を通じて、PK/PD 理論に基づく用法用量の設計、的確な治療モニタリング計画の立案、望ましい効果が得られない場合の対応などを学ぶ良い機会としております。
明日からの臨床に応用出来るように準備しておりますので、皆様と多くの学びが出来ることを楽しみにしています。

文献評価コース（昭和大学　薬学部　臨床薬学講座　神山紀子）

対象論文：ROCKET-AF （ *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.）、ALISTOTLE（*N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.）

本ワークショップのテーマである心房細動の管理目標の 1 つは脳梗塞予防であることから DOAC の有効性について検証した 2 論文（ROCKET-AF と ALISTOTLE）を題材としました。

本コースでは、医薬品の治療効果の評価にはランダム化比較試験が適していることから、ランダム化比較試験の英語論文を読むポイントをつかみ、批判的吟味ができることを目指します。

初めて英語論文を読まれる方も取り組みやすいように、チェックシートを完成させながら、英語論文の読み方のコツ、研究デザインや統計などの基礎を学びます。

さらに、小グループで対象論文について討議によりチェックシートとワークシートを作成し、批判的吟味の視点を学びます。対象患者は臨床をどれくらい反映しているの？得られたデータの信頼性は？どれくらい有効なの？統計的に有意でも臨床的には？などなど、それぞれの論文で限界点を抽出します。

症例1

【患者】 56歳　女性

【主訴】 動悸

【現病歴】

5年前に高血圧を指摘され、近医でアムロジピン5mgを処方されていた。朝起きて食事の支度をしていたところ突然の動悸を自覚、改善しないため救急要請。以前にも同じような症状が2度くらいあったが1-2分休むと症状は消失していた。

【既往歴】 高血圧症（5年前～）

【家族歴】 従妹が心房細動

【社会歴】 会社勤務の夫と息子夫婦（共働き）、2歳の孫と同居し主婦をしている。

【生活習慣】 喫煙歴なし　機会飲酒

【アレルギー・副作用歴】なし

【薬歴】 アムロジピン5mg 1回1錠　1日1回朝食後

【OTC・サプリメント・健康食品】常用なし

【身体所見】 身長：156 cm　体重：62kg　BMI：25.5 kg/m^2

【バイタルサイン】

血圧：141/85 mmHg　脈拍：134 bpm（不整）　体温：36.4℃

SpO2：99%（room air）　意識清明

【検査所見】

血液検査：TP 8.0 g/dL、Alb 4.1 g/dL、T-Bil 0.7 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 26 IU/L, LDH 202 IU/L, γ-GTP 31 IU/L、ALP 214 IU/L、CK 51 IU/L、BUN 12.8 mg/dL、Scr 0.58 mg/dL、eGFR 82.0 mL/min/1.73m2、Na 140 mEq/L、K 4.2 mEq/L、Cl 102 mEq/L、WBC 7500 counts/mm3、RBC 454万 counts/mm3、Hb 13.7 g/dL、Hct 42.5 %、PLT 27.2万/mm3、TSH 0.714μIU/mL、FreeT3 2.38 pg/mL、FreeT4 1.08ng/mL、GLU 110mg/dL、HbA1c 5.4%、T-Cho 182 mg/dL、LDL-C 105mg/dL、HDL-C 55mg/dL、TG 143mg/dL、UA 6.1mg/dL、BNP ＜5.8pg/mL

心電図：心房細動　142 bpm　胸部レントゲン：心拡大なし（心胸郭比42%）　うっ血なし

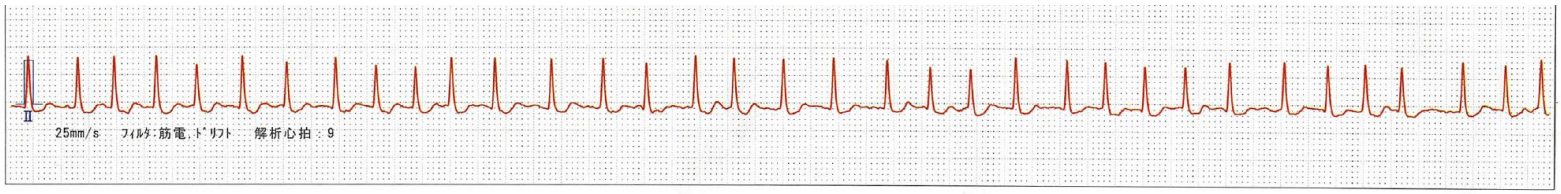
心エコー：壁運動異常なし　弁膜症なし　左室駆出率71%

【臨床診断名】 発作性心房細動

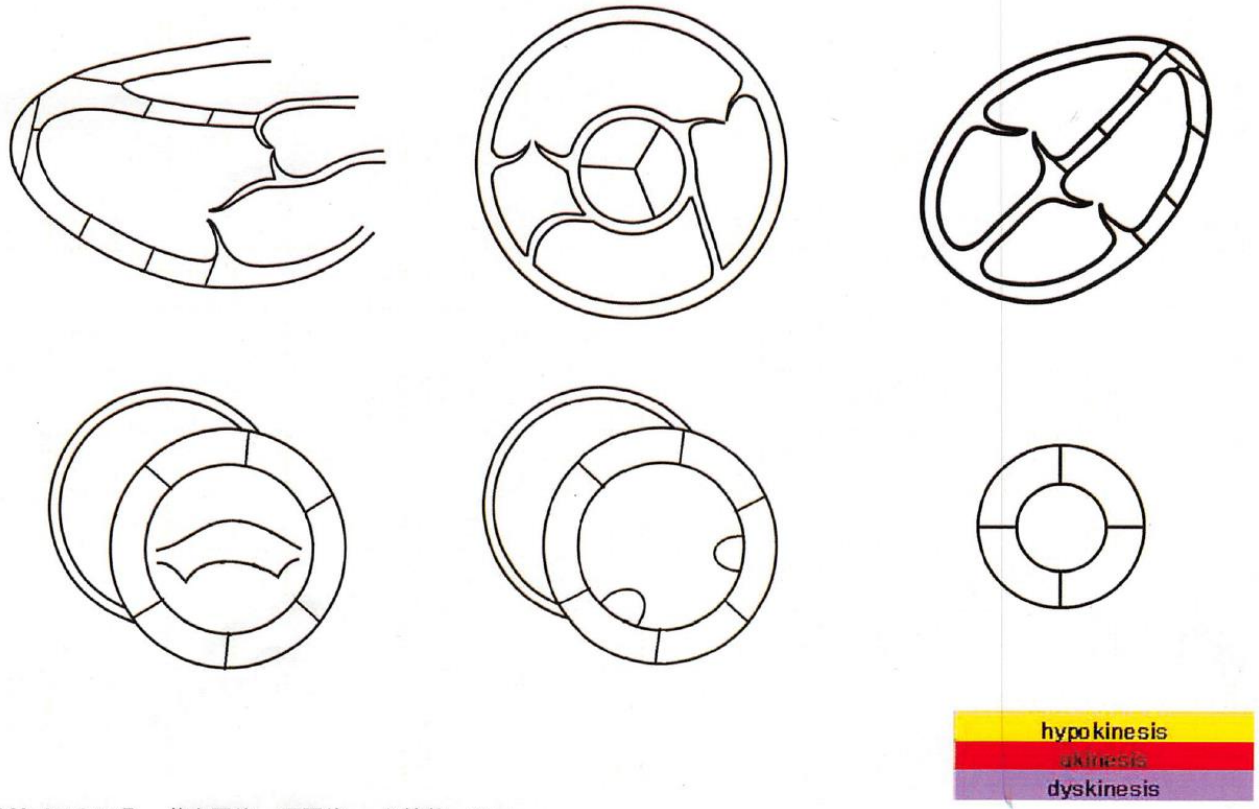
【受診後の経過】

診察中も心房細動が持続。症状発現から40分程度経過しているためピルシカイニド50mg点滴した。その後洞調律に戻り、心拍数は90台に落ち着いた。ピルシカイニド頓用処方で帰宅、発作頻度を外来でフォローしてカテーテルアブレーションを検討する方針となった。

【心電図波形】



【洞調律の時の心エコー所見】



【基本計測】 基本調律：洞調律　心拍数：98 bpm

【基本計測】		**【弁膜症】**		**【左室流入血流】**	
AoD(19～35)	31 mm	**大動脈弁**		E	0.86 m/sec
LAD(19～39)	33 mm	peak PG(LV-Ao)	7.5 mmHg	A	0.81 m/sec
LA径(4ch)		**僧帽弁**		E/A	1.06
短径　×　長径	34×46mm	MR	trivial	E Dct	209 msec
IVSTd(6～12)	8 mm	**三尖弁**		**【組織ドプラ】**	
LVPWd(6～12)	8 mm	TR	trivial	e'(IVS)	17.0 cm/sec
LVDd(38～55)	47 mm			E/e'(IVS)	5.06
LVDs(22～38)	28 mm				
Teichholz					
LVEDV	102 ml				
LVESV	30 ml				
SV	72 ml				
EF	71 %				
IVC	0.30～1.22 cm				
IVC(呼吸性変動)	75 %				

【所見コメント】

左室収縮能：正常
左室壁運動：明らかな異常領域は認めない
左室肥大なし、心腔の拡大なし
有意な弁膜症は認めない
心嚢水なし
下大静脈拡大なし、呼吸性変動良好

事前準備課題：

緊急来院時のプロブレムリストと発作性心房細動に対する抗凝固療法のSOAPを作成してください。

その際、抗凝固薬を使用するべきか、使用するとしたらどの薬剤を選択するかといったことを考えながら進めてみてください。

症例1　#1　心房細動　　SOAPチャート　A班

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
Problem #1： S） 動悸 O） ＃心房細動 家族歴（従妹が心房細動） 既往） ＃高血圧 sBP141 （普段の血圧要確認） 抗凝固薬導入未 ＃軽度肥満 ＃尿酸値軽度高値 薬剤選択および用法用量を考慮する上での排泄能 腎機能：クレアチニンクリアランス（理想体重53.5kg）→91.5mL/min ：正常 肝機能：正常（検査値より） Medications： アムロジピン5mg 1T/1× 救急搬送後） ピルシカイニド50mg点滴	Risk Factors： 高血圧（血圧：141/85） 腎機能障害（－）、弁膜症（－）、甲状腺機能異常（－）、心疾患（－） 肥満（軽度＋/体重62kg、BMI25.5）、飲酒歴（機会飲酒：摂取量は不明） 遺伝的素因（±/従妹・・ただし4等親）、喫煙歴（－） 年齢(56歳女性のためコントロール） Severity / Stage： CHADS2スコア1点：高血圧(＋)、心不全(－）、年齢（－）、糖尿病（－）、Stroke（－） CHADS2-VASCスコア1点：高血圧（＋） 女性だが年齢65yo未満 HAS-BLED 0点：高血圧はsBP141なので該当しない Non-pharmacological Therapy： 危険因子の管理：肥満のコントロール（食事、生活指導） カテーテルアブレーション（外来フォローで発作頻度↑となるのであれば） Pharmacological Therapy： 薬物治療は必要か？→必要 CHADS2スコア1点：ダビガトランor アピキサバン 推奨 ピルシカイニド頓用継続（発作コントロール） ARB導入（降圧療法として） 選択薬剤：ダビガトラン CHADS2スコア1点でガイドライン上推奨になっている。 中和薬がある。臨床試験において、有効性と言う点で有意差が出ている（出血の懸念はあるが）。 治療費はDOAC間であれば大きく変わりない PKパラメータ Ae77%→腎排泄型、fuP：0.65→binding insensitve ER'=(155×0.77)/0.55/1200 =0.18→capacity limited Cltot= CLintR＋CLintH、 Cltotf= CLintR＋CLintH 現在アムロジピンのみ内服であるため分2になるという点が懸念される。 そのためアドヒアランスの確認が必要。 Adverse Drug Reactions： 出血（消化管出血に留意） Drug Interactions： P糖蛋白阻害薬	Goal： 短期： 長期： 発作の再発予防 血栓塞栓症の一次予防、（血圧コントロール） Care Plan： ダビガトラン300mg/2× 導入 Monitoring Plan： 効果:心電図(心房細動の評価として) 副作用: 出血 自覚(覚えのない皮下出血や鼻血、胃のむかつき) 他覚(APTT) 腎機能評価 肝機能(寄与は小さいが) Educational Plan： 出血時の対応（症状のチェック、緊急時の対応） 出血した時に安易に休薬しないよう説明（服用意義）。 相互作用 （薬の名前を覚えてもらい受診時に伝えてもらう） 生活指導 (血圧や肥満コントロールがリスク低下につながる) アドヒアランス確保のための情報提供や来局時の残薬確認 (薬を服用してもらう目的) 費用

症例1 #1 PAF　　SOAPチャート

B班

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
Problem #1：PAF S）動悸 O）HT：156、BW：62kg、 BMI：25.5（IBW：53.5） BSA：1.61 BP：141/85、HR：134（不整） ECG：AF（48時間以内） PH：HT（＋）、DM（－） 胸部XP：心拡大無し UCG；肥大、EF正常 Alb：4.1 、T-bil：0.7 AST/ALT：24/26、TG：141 Γ-GTP：31 BUN/Scr：12./0.58、 eGFR 82mL/min/1.73m2 eGFR：76.3（mL/min）、 CCR：91.5（88.4）mL/min Hb：13.7、HCT:42.5% TSH、T3、T4⇒正常、 PLT：27.2万 過去に発作が二度あり 生活歴：喫煙（－）、 飲酒：機会飲酒 従妹がAF 兼業主婦 アレルギー、副作用歴：なし OTC、サプリメント：なし コンプライアンス良好 LAD33mm、EF 71% PAFはピルジカイニドで停止 <u>Medications：</u> アムロジピン5mg ピルジカイニド50mg	<u>Risk Factors：</u> AFのリスク因子：年齢（－）、喫煙（－）、糖尿病（－）、左室肥大（－）、高血圧（＋） 心筋梗塞（－）、CHF（－）、弁膜症（－）、飲酒（－）、肥満（＋）、SAS（？） CHADS2：心不全（－）、HT（＋）、年齢（－）、DM（－）、TIA（－）⇒1点　2.8%/年 CHAD2S2-VASc：HTのみ⇒1点 1.3%/年 HASBLED：Strokeなし⇒0点　1.13% <u>Severity / Stage：</u> 脳卒中の発症：低リスク 出血のリスク：低リスク 共働きであることからも塞栓症を発症させないようにすることが重症である ⇒薬物治療は必要 <u>Non-pharmacological Therapy：</u> 肥満、BP：禅譲を確認の上で、食生活と運動習慣の改善は必要 <u>Pharmacological Therapy：</u> GLでは、アピキサバンとダビガトランが推奨されている ＜アピキサバンのメリット＞ 出血リスクを考えて、そのリスクの低い 飲みやすい 薬価はダビガトラン300mgよりも安い ＜アピキサバンのでメリット＞ CYP3A4の基質であり、アムロジピンとの相互作用にも注意する必要があるか。 - アムロジピンを他剤に変更するのも一つの選択（相互作用の影響は少ない） ＜ダビガトランのメリット＞ ダビガトランはCYAP3A4に影響しない。腎機能は正常で常用量は可能 高用量で有効性がある アブレーション時のエビデンスがある ＜ダビガトランのデメリット＞ ダビガトランでは消化器症状の副作用率、中止率が高いため、注意も必要 コンプライアンスを考えるとカプセルは飲みづらい 消化管出血のリスクはワルファリンより高い これらのリスクベネフィットの評価からアピキサバンが妥当か <u>Adverse Drug Reactions：</u> アピキサバン：出血、肝障害、間質性肺炎 ダビガトラン：出血、消化器症状 <u>Drug Interactions：</u> アピキサバン：CYPA3A4、P-gp阻害薬 ダビガトラン：P-gp阻害薬	<u>Goal：</u> 短期的：発作の軽減 中長期的：塞栓症の予防 <u>Care Plan：</u> 非薬物治療： ダイエット などによるBWの改善、BPの改善 食生活と運動習慣の改善 薬物治療： ①アピキサバン 5mg 1回1錠、1日2回 ②ダビガトラン 75mg　1回2カプセル 1日2回 <u>Monitoring Plan：</u> 自覚所見 出血所見（皮下出血、タール便、胃部不快感など） 呼吸苦、乾性咳嗽、発熱 （ダビガトラン：消化器症状） 他覚所見 PLT、PT-INR、肝機能、腎機能 BP（毎日測定） <u>Educational Plan：</u> 塞栓症のリスクと予防効果について 飲み忘れの危険性に対する説明 歯科受診、手術時の対応 他科受診、OTC使用時の際の注意点 （NSAIDs使用、アゾール系、マクロライド系薬など） 出血のリスク、モニタリング方法 ビタミンK含有製剤解除の説明

症例 2

【患者】74 才、女性

【主訴】意識障害

【現病歴】5 年ほど前、右手に力が入らない・言葉が出にくいといった症状があり受診したところ、一過性脳虚血発作と診断された。その際、不整脈の出現はなかったものの頸動脈エコーにて軽度の狭窄を指摘され、アスピリンの投与が開始となった。1 年ほど前から不整脈を指摘されていたがすぐに回復するため未治療であった。2 週間ほど前から時折、動悸を自覚することが多くなり、外来受診時に心電図を施行したところ発作性心房細動が確認され、ダビガトランの投与が開始となる。本日、意識障害を伴ったふらつき、タール便あり、救急搬送となる。また、呼吸状態の悪化、収縮期血圧 80mmHg 台と血圧低下を認め、出血性ショックの疑いにて入院となる。

【既往歴】慢性心不全、心房細動、一過性脳虚血発作、高血圧症

【家族歴】心疾患の家族歴なし

【生活歴】喫煙：なし、飲酒：機会飲酒程度

【社会歴】職業：無職、ADL 自立、夫と 2 人暮らし

【アレルギー・副作用歴】なし

【内服薬】ダビガトランエテキシラート 110mg 1 回 1 錠 1 日 2 回朝夕食後

アスピリン腸溶錠 100mg　1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後

ロサルタンカリウム錠 50mg　1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後

アムロジピンベシル酸塩錠 5mg　1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後

フロセミド錠 20mg　1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後

スピロノラクトン錠 25mg　1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後

ジゴキシン錠 0.125mg　1 回 1 錠 1 日 1 回朝食後（隔日投与）

酸化マグネシウム錠 250mg　1 回 1 錠 1 日 2 回朝夕食後

服薬コンプライアンス良好（残薬数も矛盾なし）

【OTC・サプリメント・健康食品】常用なし

【身体所見（来院時）】

身長 154cm、体重 58 kg、体温 36.3℃、血圧 82/46 mmHg、脈拍数 100bpm（不整）、SpO_2 96%（RM10L/min）、顔面蒼白あり、心窩部軽度圧痛あり

【検査所見】

血液検査：TP 4.6 g/dL、Alb 2.8 g/dL、T-Bil 0.9 mg/dL, AST 14 IU/L, ALT 16 IU/L, LDH 253 IU/L, γ-GTP 20 IU/L、CK 38 IU/L、BUN 55.9 mg/dL、Scr 1.2 mg/dL、eGFR 34 mL/min/1.73m2、Na 138 mEq/L、K 5.1 mEq/L、Cl 104 mEq/L、WBC 9500 counts/mm3、RBC 191 万 counts/mm3、Hb 5.4 g/dL、Hct 19.2 %、

PLT 6.7 万/mm3、

12 誘導心電図検査：ST 変化なし、心エコー検査（1 年前）：左室駆出率 40%

【臨床診断名】＃出血性十二指腸潰瘍、＃慢性心不全、＃心房細動、＃腎機能低下、#高血圧症、#TIA

【臨床経過】血液検査にて Hb 5.4g/dL。出血性ショックの疑いにて輸液投与（計 1,000mL）、濃厚赤血球 2 単位を輸血。ダビガトランエテキシラートおよびアスピリン含めて内服はすべて中止となる。翌日もタール便は持続、濃厚赤血球 4 単位を輸血。投与中止 3 日後の Hb 5.8g/dL と再度貧血の進行を認めたため、緊急内視鏡を施行。十二指腸潰瘍部より拍動性の出血を認めたため、クリッピング術にて止血となる。投与中止 14 日後、経過は良好で、食事再開後も問題なく経過しており、持参薬はダビガトランエテキシラートおよびアスピリン以外再開しており、退院時までにこれらの再開を予定している。

【身体所見（投与中止 14 日目）】

身長 154cm、体重 58 kg、体温 36.2℃、血圧 120/70 mmHg、脈拍数 88bpm（不整）、SpO2 98%（room air）

【検査所見（投与中止 14 日目）】

血液検査：TP 4.6 g/dL、Alb 2.9 g/dL、T-Bil 0.8 mg/dL, AST 11 IU/L, ALT 14 IU/L, LDH 246IU/L, γ-GTP 18 IU/L、CK 40 IU/L、BUN 23.9 mg/dL、Scr 1.1 mg/dL、eGFR 38 mL/min/1.73m2、Na 136 mEq/L、K 4.8 mEq/L、Cl 105 mEq/L、WBC 8000 counts/mm3、RBC 272 万 counts/mm3、Hb 8.8 g/dL、Hct 25.5 %、PLT 8.9 万/mm3

事前準備課題：

抗凝固薬投与中止 14 日目のプロブレムリストと心房細動に対する抗凝固療法の SOAP を作成してください。その際、抗凝固薬を再開するべきか、再開するとしたらダビガトランエテキシラートが妥当か、それ以外の場合にはどの薬剤を選択することが望ましいかといったことを考えながら進めてみてください。

#1PAF　症例2　SOAPチャート

C班

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
Problem #1： 出血性十二指腸潰瘍 心房細動 腎機能低下 心不全 TIA　高血圧　貧血 S）なし O） 検査値・バイタル BP：120/70　HR：80（af） Bw：58kg　女性　74歳 Hgb：8.8　Hct：25.5 腎機能低下： Cre1.1　予測CLcr：41.1 肝酵素： AST/ALT：14/16　Tbil：0.9 ALB値：2.9 既往： 心不全　TIA　高血圧 社会歴： ADL自立　夫と二人暮らし **不足データ** 甲状腺機能 耐糖能異常 直近の心エコー 脂質異常 Medications： ダビガトラン再開未 バイアスピリン再開未 ジゴキシン PPIの投与不明	Risk Factors： CHADS2：4点　DM不明 CHADS2-vasc：6点　9.8% HASBLED：4点　9% Severity / Stage： 発作性心房細動 ⇒持続性に移行している可能性はある Non-pharmacological Therapy： 血圧管理　食事・運動療法 出血リスク　やわらかいもの アブレーンションに関して専門医に評価を依頼 Pharmacological Therapy： 抗凝固療法再開　エリキュース2.5mg×2/day　（添付文書では5mg×2） **選択理由** 他の薬剤と比べて腎排泄率が少ないため腎機能低下時の影響も少ない。 消化性潰瘍・腎機能低下がありダビガトランは避けたい **減量理由** 年齢＞75歳　体重＜60kg　消化管出血既往　抗血小板併用　⇒減量推奨 EHRA：2018より 抗血小板薬再開については頸動脈狭窄を再評価してから。 中止できそうであれば中止。再開するのであればクロピドグレル推奨 ワーファリンも選択肢のひとつ。拮抗薬がある。低めのINRでコントロールすれば出血リスクが下げれるのではないか。 Adverse Drug Reactions： 出血イベント 間質性肺炎 Drug Interactions： アスピリン ジゴキシン	Goal： 脳梗塞予防　再出血予防 Care Plan： エリキュース2.5mg×2 PPI併用 頸動脈狭窄の評価 食事運動療法 アブレーションの可否をコンサル ピロリ菌評価 コンプライアンス評価して1包化も検討 Monitoring Plan： 出血症状　間質性肺炎　肝機能異常 TIA症状 肝固有クリアランスを変動させる薬剤の追加など （CYP3A4関連　抗菌薬・抗真菌薬） 腎機能⇒更に低下するようであればワーファリンへ Educational Plan： 出血リスク 間質性肺炎の初期症状 TIA症状 出血リスクが高いため血圧管理が重要 飲酒は出血リスクになることを伝える

#1 心房細動：抗凝固療法　SOAPチャート

D班

Subjective & Objectives	Drug Therapy Assessment (A)	Action / Intervention (P)
S）不明 O） CHADSスコア：4点　8.5%% C1、H1、S2、 CHADS-VAS　7点 C1,H1,SA1,2,V1,S1 HAS-BLED 3点 A,1 S1、E1 (家族歴)（－） 年齢　74歳 ＜身体所見＞ BW 58kg BMI　24.4 脈拍 ＜既往＞ 腎不全（+） 高血圧（+） 甲状腺疾患？COPD（－） CKD（+） EF　40%（1年前） ＜生活習慣＞ 喫煙（－） アルコール（機会飲酒） 運動（？） ＜採血データ＞ TP 4.6g/dL eGFR（補正　34ml/min） Ccr≒41ml/min） Hb 8.8g/dL、Hct 19.2% アルブミン 2.8g/dL(入院時) SCr 1.1mg/dL、 BUN 23.9mg/dL ALT 11IU/L/AST 14IU/L ＜バイタル＞ 血圧 120/70mmHg、 脈拍 88bpm Medications： アムロジピン ジゴキシン	リスクファアクター、重症度： CHADSスコア：4点　8.5% CHADS-VAS　7点 9.6% HAS-BLED 3点　3.74%　4点（アスピリン再開後）8.7% 心房細動リスク因子 改善可能：肥満、アルコール摂取、HT 改善不可能：　加齢、新不全、CKD Non-pharmacological Therapy： 生活習慣の改善：肥満、アルコール摂取量減少、HTの改善 アブレーション：　困難 Pharmacological Therapy： ・抗凝固療法再開の可能性　⇒可能 RBC,　Hct　改善傾向。アスピリンも中止をしている ・薬物療法の必要性⇒　必要 ・薬剤の選択 ワルファリン　or　DOAC　⇒DOACを選択 ワルファリン： ・メリット：INRで効果判定可、用量調整が可能、安価、エビデンスあり、半減期が長くコンプライアンスの影響を受けにくい、拮抗剤がある ・デメリット：食事の影響、相互作用、出血のリスクが高い、INRが上がるまで時間がかかる DOAC： ・メリット：ワルファリンより出血のリスクが低い、効果の発現が早い、モニタリングが不要、 ・デメリット：中和剤がダビガトラン以外ない、腎機能の影響を受けやすい、P糖蛋白の影響を受けやすい DOACで選択する薬剤： エドキサバン、アピキサバンン　⇒大出血がワルファリンより統計的に有意に低下 エドキサバン：　1日1回、相互作用（p糖蛋白）、 アピキサバン：1日2回、相互作用（p糖蛋白、CYP3A4）、 2剤共通点：腎機能による影響を受ける ⇒コンプライアンスを考慮すると1日1回のエドキサバンを選択する Adverse Drug Reactions： 出血（頭蓋内、消化管） 相互作用　：ジゴキシン、アムロジピン	Goal： 短期的：出血イベント 長期的：血栓症イベント Care Plan： 非薬物療法：生活習慣の改善、運動の実施 薬物療法：エドキサバン　30mg　1日1回 Monitoring Plan： ＜効果のモニタリング＞ 講音障害、片麻痺、左房内血栓 ＜副作用モニタリング＞ 出血症状：皮下出血、鼻出血 消化管出血 自覚症状：黒色便、吐血、胃部不快感、脈拍 検査所見：Hb、Hct 頭蓋内出血 自覚症状：頭痛、片麻痺、意識レベル 検査所見：Scr、BUNを測定 Educational Plan： 抗凝固薬の服用目的 副作用出現時の対応方法 相互作用の注意喚起（お薬手帳を見せてもらう） 生活習慣の改善（体重管理、血圧管理が必要） 薬価について説明 薬剤の管理方法について注意 出血のリスクと服用のメリットについて説明をしっかり行い、治療目的を理解してもらう

文献評価シート

A 班

論文名：Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Y：はい、N：いいえ、NA： Not Applicable 該当しない

（臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。）

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

※設問に該当する内容を論文から転記する場合は項目の欄（左側）の設問の下の空白に記載して下さい。

項目	総合評価	記載場所・評価理由・疑義点など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 研究の背景に筆者の先入観が入っていないか。 引用された文献の質や、引用元の論文の主旨と引用内容に整合性はあるかなども確認 In the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial,[7] **we compared apixaban with warfarin for the prevention of stroke or systemic embolism in patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for stroke.**	■Y □N □NA	文献5はApixabanの薬物動態が記載されている。文献 6 はwarfarin(WF)不適合者を aspirin と比較した二重盲検試験(AVERROES 試験)。文献7はARISTOTLE試験(AF患者を対象に有効性を WF と比較したランダム化，二重盲検，ダブルダミー試験)のデザインと根拠についての文献。
Introduction の限界点		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 （例） ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照（active-controlled）、無処置対照、多施設 With the use of a **double-blind**, **double-dummy** design, we **random**ly assigned patients to treatment with apixaban or **dose-adjusted warfarin** **割り付け比　1:1**	■Y □N □NA	P982 TRIAL DESIGN
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。 (組み入れ基準) **Eligible** patients had ・・・ (除外基準) Key **exclusion** criteria were ・・・	■Y □N □NA	P982 STUDY POPULATION 文献 7 PROTOCOL P37-40 Inclusion criteria Exclusion criteria
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか　期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か　データの収集及び測定方法につい	■Y □N □NA	P983 RADOMIZATION AND STUDY DRUDS 文献 8：TTR の算出方法(Rosendaal 法)

て述べているか。 測定法：(例）部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か **Randomization was stratified** according to whether patients had received warfarin previously and according to clinical site. Apixaban or matching placebo was administered twice daily, with apixaban given in **5-mg doses; 2.5-mg doses** were used in a subset of patients with two or more of the following criteria: an age of at least 80 years, a body weight of no more than 60 kg, or a serum creatinine level of 1.5 mg per deciliter (133 μmol per liter) or more. Warfarin (or matching placebo) was provided as 2-mg tablets and was adjusted to achieve a target international normalized ratio **(INR) of 2.0 to 3.0**. Patients who were receiving a vitamin K antagonist before randomization were instructed to discontinue the drug 3 days before randomization, and the study drug was initiated when the INR was less than 2.0. **INRs were monitored** with the use of a blinded, encrypted, point-of-care INR device. An algorithm was provided to guide the adjustment of the warfarin dose. The time that patients' INRs were within the therapeutic range was calculated by the Rosendaal method.[8] A program was implemented to improve the quality of INR control through education and feedback at the site and country levels. In addition to monthly study visits focusing on control of the INR, visits every 3 months included an assessment of clinical outcomes and adverse events.		INR の測定方法は point-of-care INR device 信頼性について要確認 INR の目標値が日本の推奨と異なる ・日本人では 1mg スタートが多いのでは？初回投与が 2mg が妥当か、日本人ではどうかを議論した。 ・ワルファリンを服用したかどうかで層別化している。 ・ランダム化する前にワルファリンを服用したことがある方は、中断し、INR2 にしてから開始している。これは、添付文書の記載と同じであった。 ・併用禁忌薬を確認した。CYP3A4 阻害薬、160mg 以上のアスピリン、他の抗凝固薬、GP IIb/IIIa 阻害薬（急性冠症候群　治療薬で、日本人では抑制せず、出血イベント増加のため市販なしか)、3 か月以上の慢性 NSAIDs であった。
5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか 評価項目は試験目的を達成するために適切と考えられるか。 (主要評価項目) The **primary efficacy outcome** was ・・・ (副次的評価項目) The **key secondary efficacy outcome** was ・・・	■Y □N □NA	P983 STUDY OUTCOMES 文献 9：**大出血イベントの定義：国際血栓止血学会（ISTH）基準** Appendix P15-16
5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	■Y □N □NA	脳卒中危険因子（≧75 歳；脳卒中・一過性脳虚血発作［TIA］・全身性塞栓症既往；3 か月以内の症候性心不全あるいは EF≦40%；糖尿病；薬物治療を要する高血圧)を 1 つ以上保有する.(CHADS1 点以上)。
6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	本文中に記載なし
7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。 The primary noninferiority hypothesis required ・・・	■Y □N □NA	文献 10：AF 患者の新規抗凝固薬を開発する際の条件等が記載されている P983 右下～ STUDY ANALYSIS PROTOCOL P89- Sample Size Determination P983 右下、Protocol P90,

		P94 規制当局によって要求が異なるという理由で相対リスクの非劣性マージン２つ（1.38 と 1.44）それぞれで、違う有意水準を採用している。 両側 95%CI の上限が 1.38 未満（片側検定α＝0.025） 両側 99%CI の上限が 1.44 未満（片側検定α＝0.005）
8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。 統計上判定される有意な差が臨床上の意味のある差と一致するようにプロトコールが組み立てられていることが望ましい。	■Y □N □NA	P983 右下 Protocol P89-90 の Sample Size Determination 文献 10（P836, Figure 3）過去の 6 試験の warfarin vs placebo の RRR(相対リスク減少率）値 0.36（95%CI 0.24-0.53）の上限の逆数 1.88（1/0.53)をとり、その半分を apixaban と warfarin の効果を比較する非劣性マージンとした（線形目盛 1.88－1＝0.88, 1+0.88/2＝1.44；対数目盛では 1.38 が半分)。
9. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。 An independent data and safety monitoring committee reviewed the accumulating trial data, with one prespecified interim analysis for efficacy. protocol(p97) 8.5 Interim Analyses No interim testing for non inferiority will be performed. As outlined in the DMC charter, <u>the DMC could recommend stopping the study if the one-sided p-value associated with the superiority test for the primary efficacy endpoint is < 0.0001.</u> If at the interim analysis the observed RR for the primary efficacy endpoint is below the critical value then the DMC may recommend that the trial be terminated for superior efficacy of apixaban. The DMC may choose a less stringent boundary to terminate the study for harm and may alter the number and timing of interim analysis.	■Y □N □NA	p984 左上 効果に関する中間解析を事前に設定していたことが述べられている。基準は protocol(p97)にしか記載はない。
10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。 With the use of a **double-blind**, **double-dummy design**, we randomly assigned patients to treatment with apixaban or dose-adjusted warfarin. Protocol P45 5.4 Blinding/Unblinding	■Y □N □NA	Protocol P63 「Randomize Subject to Study Medication」 Protocol P45 にブラインドの対象について記載あり ワルファリンの内服経験あるヒトでは、アピキサバンに割り付けられた場合、用量の調整の変更がいつもより少ないなどと、分かる可能性があるかも知れない。
11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載	■Y □N □NA	P984 左上

があるか。適切な方法が選択されているか。 The **primary and key secondary analyses** were ・・・ 解析対象集団について The primary and secondary efficacy randomization (intention-to-treat population) and included all events from the time of randomization until the cutoff date for efficacy outcomes (predefined as January 30, 2011). The analyses of bleeding events included all patients who received at least one dose of a study drug and included all events from the time the first dose of a study drug was received until 2 days after the last dose was received. In a modified intentionto- treat sensitivity analysis, we analyzed bleeding events that occurred in patients who received at least one dose of a study drug and included all events from the time of randomization until January 30, 2011.		Protocol P93-96 Endpoint Definitions から
12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。 資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。 The trial was designed and led by a steering committee that included academic investigators and representatives of the sponsors (**Bristol-Myers Squibb and Pfizer**). Approval by the appropriate ethics committees was ・・・	■Y □N □NA	P982 一次解析にスポンサーである Bristol-Myers Squibb も手掛けているが、その後、全ての著者が改訂に参加している。

Method の限界点

・CHADS2 スコア 1 点以上であるため、apixaban に有利な結果を生み出すことを目的に対象が選ばれているのでは？一方で CHADS2 スコア 0 点の人が含まれていない。

・重篤な腎機能低下の患者は含まれていない（creatinine clearance of <25 ml per minute ）

・warfarin 治療を対照群におく試験で CHADS2 スコア 1 点者を含めたことは適切だったか。

・評価項目の non major は患者の報告に依存するので、過小評価となる可能性がある。

・CHADS2 1 以上であるため、低リスクの方も含まれている。全体だけでなく、リスク毎に有効性アウトカムを評価する必要がある。→結果をみると、Figure 2 1,2,3 以上に分けて評価している。3 以上をまとめていいのか？3 以上の人数割合いが不明。ワルファリン群の方が多い層があった可能性は否定できない。

・アスピリン 165mg 未満（ROCKET-AF では 100mg 未満）は併用可能となっている。3 割の患者が割り付け時点で服用しており、試験中も併用している可能性がある。これらの患者では出血リスクがあがる可能性がある。

・アミオダロン（P-gp 阻害剤,CYP2C9 阻害剤）はアピキサバン、ワルファリンの血中濃度を上げる可能性がある。影響の程度が患者により異なり、結果の解釈に影響するため、除外した方が良かったのではないか？一方、実臨床を考えるとこのような患者もいる。実臨床に即しており、2 群間に偏りがなかったので、いいのではなかとも考えられる。

・除外基準は 25mL/min、日本の添付文書では、禁忌は 15mL/min 以下である。（クレチニン値の測定法が不明であるため、日本の測定方法と同じかわからないため、論文の 25mL/min という基準をそのまま日本にあてはめてよいのか不明）

・減量基準は、日本の添付文書と同じ。

・POCD で測定する INR と日本で測定している INR は異なる。

・日本では高齢者では低 1.6-2.6 を目標とする。本試験では、年齢に関係なく 2-3 である。日本では 2.6 以上では出血リスクがあるので、このような患者ではワルファリンでは出血がおきやすくなる。その国や人種にあわせた基準にしてもよかったのかもしれない。

・2 未満になってから開始とあるが、日本人に対しては高めになっている。投与早期においては、アピキサバンで出血リスクがたかくなる可能性がある。　添付文書でも同様であった。結果からいくと、アピキサバンの方が出血が低いので、影響はなかった。

・ワルファリンの調節はだれがどのようにしているのか、医師がわからないようにしているのか、不明である。

Results		
13. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	P984-985 Table1,2 Figure1

		フローチャート Appendix P14
14. 各群について、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（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。 転居など治療とは無関係のものと、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は 15%未満、短期治療は 10%未満が許容範囲 Data on vital status at the end of the trial were **missing** for 380 patients (2.1%). The absence of data on vital status was due to withdrawal of consent in the case of 92 patients in the apixaban group (1.0%) and 107 patients in the warfarin group (1.2%) and was due to loss to follow-up in the case of 35 patients in the apixaban group (0.4%) and 34 in the warfarin group (0.4%). p986 STUDY DRUGS Fewer patients in the apixaban group than in the warfarin group **discontinued** a study drug before the end of the study: 25.3% of the patients in the apixaban group, with 3.6% of the discontinuations due to death, versus 27.5% of patients in the warfarin group, with 3.8% due to death (P = 0.001).	□Y ■N □NA	P986 脱落、追跡不能理由の記載はない 中止した内訳は p986 右 STUDY DRUGS とフローチャート Appendix P14 に記載あり 中止者の割合は両群とも 25%を越えているので結果に影響を与えるかもしれない。Apixaban で中止割合が低い（apixaban vs warfarin 25.3%＜27.5%）のは結果を反映しているかもしれない。
15. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 募集期間 From December 19, 2006, through April 2, 2010 (P986) 追跡期間 In a modified intentionto-treat sensitivity analysis, we analyzed bleeding events that occurred in patients who received at least one dose of a study drug and included all events from the time of randomization until January 30, 2011. (P984-986)	■Y □N □NA	
16. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。 January 30, 2011. 15.16 から試験期間や follow 期間を推測することが可能か	■Y □N □NA	プロトコルでは、平均 2.1 年の症例数を設定したが、実際の追跡の中央値は 1.8 年
17. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	■Y □N □NA	P984 Table1 $CHADS_2$ スコア 1 以上（平均 2.1）2 群間に有意差なし。両群で約 57%の患者が以前に WF 服用。 ・体重の 4 分位範囲が 70-96 中央値 82kg は、日本人より多い。 ・組み入れ基準は 18 歳以上だが、実際は中央値 70 歳と高齢 63－76 歳。症例の方が若い。 ・地域差や体重の影響がどの程度が注意する。 ・CHADS2 2 以上でのワルファリンを対照とするのはよいが、1 点では、標準とはいえないので、注意を要する。CHADs2 1 点

		のワルファリンの出血率や脳卒中率はどれくらいだったのか、これまでの報告と同じなのか？
18. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。 Randomize ：Apixaban 9120 名、Warfarin 9081 名 ITT：Apixaban 9120 名、Warfarin 9081 名 Table 2、Figure 1A 安全性：Apixxaban 9088 名、Warfarin 9052 名 Figure 1B、Table 3 ITT と安全性の人数の違いは Appendix の 2. ARISTOTLE CONSORT DIAGRAM から、投薬を受けなかった患者 32 名、29 名である。 **P984** **The primary and secondary efficacy analyses included all patients who underwent randomization (intention-to-treat population) and included all events from the time of randomization until the cutoff date for efficacy outcomes (predefined as January 30, 2011). The analyses of bleeding events included all patients who <u>received at least one dose of a study drug</u> and included all events from the time the first dose of a study drug was received until 2 days after the last dose was received.** In a modified intention-to- treat sensitivity analysis, we analyzed bleeding events that occurred in patients who received at least one dose of a study drug and included all events from the time of randomization until January 30, 2011.	□Y■N □NA	ITT 解析されているが、その内訳は不明 効果はランダム割り付けを受けた患者を対象（ITT 解析）。 安全性は少なくとも 1 回は試験薬を受け取った患者を対象とした。すなわと、FAS（基本的には ITT と同じ考え方だが、一度も投薬されずに試験を中止した患者は解析除外）と考えられる。
19. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果−リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	■Y □N □NA	P985 Table2 Table3
20. 解析で得られるＰ値が記載されているか。 有意差あり、有意差なしが判定された P 値がとの程度であるか評価するため重要な情報。	■Y □N □NA	P985 Table2 Table3
21. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	■Y □N □NA	P987 Table3 Appendix P17 Protocol P79- ADVERSE EVENTS に定義が記載

Result の限界点

・WF に影響を及ぼす amiodarone 併用群の出血のリスクはどうだったか？

・Appendix P14：両群において discontinue が 25%以上いる。その理由が不確か（内訳を見ますと、40%強は有害事象あるいは死亡、40%弱が被験者の希望、20%弱が他の理由）。

・MI 抑制効果は apixaban の方が WF より低いとしているが、統計的には有意ではない。

・aspirin 使用目的が冠動脈 or 脳梗塞の記載があっても良い。

・サブ解析に腎機能別のデータもほしい。（ P988,989 の Figure 2 A, B の下、Level of renal impairment、主要出血では腎機能障害が重度～中等度患者で、apixaban が有利）

・治療中断者の割合が、25%強と高いが、本試験の対象者と治療方法が実臨床に即しているのか疑問に思う。

・Figure 2 をみると脳卒中の予防効果に、患者背景の影響はなし（CHADS2 アスピリンの服用）

・糖尿病があると、出血リスクはアピキサバンの方が低い　→考察されているか？

Discussion		
22. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか 統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。得られた差に対する臨床的意義について考察されているか。 In patients with atrial fibrillation and at least one additional risk factor for stroke, the use of apixaban, as compared with warfarin, significantly reduced the risk of stroke or systemic embolism by 21%, major bleeding by 31%, and death by 11%. For every 1000 patients treated ・・・ in the apixaban group than in the warfarin group.	■Y □N □NA	P990 DISCUSSION
23. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。 試験に組み込まれた集団の背景を考慮して、どのような集団に対して治療が適用可能かなど。 Warfarin is highly effective in preventing stroke in patients with atrial fibrillation ・・・and tissue factor VIIa complexes in the brain.15	■Y □N □NA	P990 右上から AVERROES 試験での apixaban のデータ RE-LY 試験での dabigatran のデータ ROCKET AF での rivaroxaban のデータと比較して WF より出血、脳梗塞、全身性塞栓症が有意に低いのは apixaban のみであるとしている
24. 試験の限界について記載があるか。 バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など The differences between our findings and those of other trials comparing novel anticoagulants with warfarin may be related to differences in the doses of drugs, the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drugs,[14] patient populations, or other features of the clinical-trial design.	□Y ■N □NA	P991 左下 文献 14 に ACS に apixaban の有効性を示唆するポスター発表が使われていますが、不確実 Limitation についてはほとんど記載がない
25. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。 今回の研究結果のみに基づいて導かれるべきで、他の試験結果を引用して結論を導くのは不適。 In conclusion, in patients with atrial fibrillation, apixaban was superior to warfarin in preventing stroke or systemic embolism, caused less bleeding, and resulted in lower mortality.	□Y ■N □NA	P991 右上 非劣性の検証のための試験であり、優越性は探索的解析の結果であるため、結論では、非劣性が示されたと述べた方が誤解がない。

Discussion の限界点
・limitation の記載がほとんどない。
・AVERROES 試験、RE-LY 試験、ROCKET AF と比較しているが、患者背景が異なる（CHADS2 スコアなど）
・出血のリスクを踏まえて、高齢、体重、腎機能以外に apixaban5mg×2 で WF よりメリットが得られない症例の考察があってもよい。例えば、サブグループ解析（Figure 2B）から、糖尿病合併者では主要出血については apixaban で有利とはいえないかもしれない。
・対照のワルファリンの結果が過去の報告と同様で有るか言及はある？
・TTR(INR 2-3) はランダム化後最初の 7 日間と試験薬中断中の期間を除いて、中央値 66.0%、平均値 62.2%であった。心房細動ガイドラインでは 60%以上を保つとある（P986）。
・頭蓋内出血（0.33%vs 0.80%）と出血性脳卒中（0.24% vs 0.47%）が Wf の方が多い理由の考察がない。
・P991 左真ん中で、結果で統計学的に有意でないのに、apixaban で warfarin より少ないと述べている。

Y：はい、N：いいえ、NA： Not Applicable 該当しない

＜試験結果＞

Intension-to-treat（ITT 解析）

	outcome(＋)	outcome(－)	
介入群	a 212	b 8908	(a＋ｂ) 9120
対照群	c 265	d 8816	(c＋d) 9081
	(a＋c) 477	(b＋d) 17724	

＜結果の評価＞
Intension-to-treat（ITT 解析）

介入群の発生率：a/(a＋b)＝　2.32　　％＝EER
対照群の発生率：c/(c＋d)＝　2.92　　％＝CER
RR（相対リスク）＝EER/CER＝0.8
RR＜1：介入群の方が効果大　RR＞1：介入群の方が効果が劣る（害がある）
RRR(相対リスク減少率）＝1-RR=0.2
ARR(絶対リスク減少率）＝CER-EER＝0.006
NNT(治療必要数）＝1/ARR＝167（小数点以下を切り上げて整数値で表す）
追跡期間 1.8 年（中央値）
㊟NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）

NNT2 桁で有用性あり　　1 桁でかなり効果期待できる

追跡期間中央値は、Abstract に記載

【課題文献 Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 】N Engl J Med 2011;365:981-92.

A班

研究デザイン

目的：
脳卒中リスクを少なくとも一つ以上有する心房細動患者における脳梗塞および血栓塞栓症の予防効果についてアピキサバンとワルファリンを比較。

試験の分類：
ダブルブラインド
ダブルダミー
ランダム化

試験の期間：
Dec. 19, 2006-Jan. 30, 2011

試験の規模：
アピキサバン：9120例
ワルファリン：9081例

対象集団：Table1.
Apixaban vs warfarin
年齢：70 [63-76], 70 [63-76]
女性：35.5%, 35.0%
収縮期血圧：130 [120-140], 130 [120-140]
体重：82[70-96], 82[70-95]
心筋梗塞既往：1319 (14.5%), 1266 (13.9%)
年齢≧75, 2850 (31.2%), 2828 (31.1%)
脳卒中, TIA, 全身塞栓症既往：1748 (19.2%), 1790 (19.7%)
HFrEF：3235 (35.5%), 3216 (35.4%)
DM：2284 (25.0%), 2263 (24.9%)
治療の必要な高血圧：87.3%, 87.6%
CHADS2 score：2.1±1.1, 2.1±1.1
１点：34.0%, 34.0%
２点：35.8%, 35.8%
３点以上：30.2%, 30.2%

方法

組み入れ基準：
組み入れの時点で、心房細動か心房粗動があったか、心房細動または粗動の2回以上のエピソードが組み入れ前12か月以内に少なくとも2週間間隔で心電図によって記録された患者で下記の脳卒中のリスクファクターを少なくとも一つ有する患者。
75歳以上,脳卒中の既往, TIA, 全身血栓塞栓症, 過去3か月以内の有症状の心不全または左室駆出率40%以下, 糖尿病または薬物治療が必要な高血圧。

除外基準：
治療可能な原因による心房細動, 中等度から重度の僧帽弁狭窄症、抗凝固が必要な心房細動以外の疾患（人工弁など）、7日以内の脳梗塞、165mg/日以上のアスピリンまたはアスピリン+クロピドグレル併用、重度腎障害（血清クレアチニン＞2.5 mg/dLまたはクレアチニンクリアランス＜25ml/min）

主要エンドポイント：
①主要効果アウトカム：脳卒中または全身血栓塞栓症
②主要安全性アウトカム：major bleeding（ISTH基準で規定；ヘモグロビン2g/dLの減少または少なくとも2単位の赤血球輸血を伴う臨床的に明らかな出血

副次エンドポイント：
③副次効果アウトカム：全死亡、心筋梗塞発症率。
④副次安全性アウトカム：Major bleedingとnonmajor bleeding（major bleedingの基準を満たさない臨床的に明らかな、または入院が必要な出血、内科的・外科的処置が必要な出血、抗凝固療法の変更が必要な出血）。
⑤その他の安全性アウトカム：出血またはそれ以外の有害事象および肝機能障害。

定義：Appendix
脳卒中を疑う患者は画像検査が推奨され画像検査に基づいて細かく分類。
脳卒中：非外傷性の24時間以上持続する局所神経障害があり、虚血、出血変を伴う虚血、出血（硬膜下、クモ膜下、実質内出血に亜分類）、あるいは不明（画像検査なし）に分類。網膜虚血（塞栓および血栓）。
TIA：非外傷性の24時間未満で持続する局所神経障害の急性発症。

治療群：
ワルファリンを以前処方されていたかどうか、および登録施設によって層別化された。

アピキサバン群 (N=9120)	ワルファリン群 (N=9081)
アピキサバン5mg＋プラセボ	ワルファリン＋プラセボ

以下の項目を２つ以上満たす患者ではアピキサバン2.5mg×2；年齢80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン1.5mg/dL以上。
ワルファリン群はワルファリン 2mg錠で投与（INR2.0-3.0になるように調節）。ワルファリン量の調節アルゴリズム提供。ランダム化前にビタミンK拮抗薬を飲んでいた患者はランダム化３日前に中止するよう教育を受け、INRが2.0以下になってから試験薬を開始。
INRは盲検化のうえ、point of care INR装置で測定。

結果

主要エンドポイント：Table 2, 3

効果アウトカム(全ランダム割付者:ITT)	アピキサバン群 (%/yr) (N=9120)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9081)	Hazard ratio (95%CI)	P value
①	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66-0.95)	0.01

安全性アウトカム（無投薬者除外:FAS）	アピキサバン群 (%/yr) (N=9088)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9052)	Hazard ratio (95%CI)	P value
②ISTH major bleeding	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60-0.80)	<0.001

副次エンドポイント：Table 2, 3

効果アウトカム	アピキサバン群 (%/yr) (N=9120)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9081)	Hazard ratio (95%CI)	P value
全死亡	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80-0.998)	0.047
脳卒中、全身血栓塞栓症、全死亡	752 (4.49)	837 (5.04)	0.89 (0.81-0.98)	0.02
心筋梗塞	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66-1.17)	0.37
脳卒中、全身血栓塞栓症心筋梗塞、全死亡	810 (4.85)	906 (5.49)	0.88 (0.80-0.97)	0.01

安全性アウトカム	アピキサバン群 (%/yr) (N=9120)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9081)	Hazard ratio (95%CI)	P value
④	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61-0.75)	<0.001

有害作用：Appendix
Apixaban vs warfarin
有害事象発現率：81.5%, 83.1%
重篤な有害事象：35.0%, 36.5%
肝障害および肝臓関連の重篤な有害事象：両群は類似した発症率。

限界：（評価者の意見）
・アジア人の割合い(16%)が少なめ、体重が大きい、高齢者でのINRの規準が異なること、除外基準の腎機能障害と日本での適応基準が異なることは、日本人への適用を考慮する上で限界点
・ワルファリンの有益性が確立されていないが、CHADS2 1の方にワルファリンを使用している。
・糖尿病患者では、アピキサバンの出血リスクが高く、糖尿病患者では使用しずかいかもしれない。今後検証が必要。
・アジア地域では他の地域に比べて、ワルファリン群の出血が2倍程度多く、脳卒中・塞栓症の発生頻度が高い。アピキサバンが良いと言うよりは、ワルファリンが良くなかったのかもしれない。その理由として、INRの基準が影響しているのかも知れない。あるいは、食生活が影響しているのかもしれない。

結論：
非弁膜症性心房細動の患者において、アピキサバンは、ワルファリンに比べて、脳卒中または全身性塞栓症の予防において、非劣性が示された。

【課題文献　Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation 】N Engl J Med 2011;365:981-92.

B班

研究デザイン

目的：
脳卒中リスクを少なくとも一つ以上有する心房細動患者における脳梗塞および血栓塞栓症の予防効果についてアピキサバンとワルファリンを比較。

試験の分類：
ダブルブラインド
ダブルダミー
ランダム化

試験の期間：
Dec. 19, 2006-Jan. 30, 2011

試験の規模：
アピキサバン：9120例
ワルファリン：9081例

対象集団：Table1.
Apixaban vs warfarin
年齢：70 [63-76], 70 [63-76]
女性：35.5%, 35.0%
収縮期血圧：130 [120-140], 130 [120-140]
体重：82[70-96], 82[70-95]
心筋梗塞既往：1319 (14.5%), 1266 (13.9%)
年齢≧75, 2850 (31.2%), 2828 (31.1%)
脳卒中, TIA, 全身塞栓症既往：1748 (19.2%), 1790 (19.7%)
HFrEF：3235 (35.5%), 3216 (35.4%)
DM：2284 (25.0%), 2263 (24.9%)
治療の必要な高血圧：87.3%, 87.6%
CHADS2 score：2.1±1.1, 2.1±1.1
１点：34.0%, 34.0%
２点：35.8%, 35.8%
３点以上：30.2%, 30.2%

方法

組み入れ基準：
組み入れの時点で、心房細動か心房粗動があったか、心房細動または粗動の2回以上のエピソードが組み入れ前12か月以内に少なくとも2週間間隔で心電図によって記録された患者で下記の脳卒中のリスクファクターを少なくとも一つ有する患者。
75歳以上,脳卒中の既往, TIA, 全身血栓塞栓症, 過去3か月以内の有症状の心不全または左室駆出率40%以下, 糖尿病または薬物治療が必要な高血圧。

除外基準：
治療可能な原因による心房細動, 中等度から重度の僧帽弁狭窄症、抗凝固が必要な心房細動以外の疾患（人工弁など）、7日以内の脳梗塞、165mg/日以上のアスピリンまたはアスピリン+クロピドグレル併用、重度腎障害（血清クレアチニン＞2.5 mg/dLまたはクレアチニンクリアランス＜25ml/min）

主要エンドポイント：
①主要効果アウトカム：脳卒中または全身血栓塞栓症
②主要安全性アウトカム：major bleeding（ISTH基準で規定；ヘモグロビン2g/dLの減少または少なくとも2単位の赤血球輸血を伴う臨床的に明らかな出血

副次エンドポイント：
③副次効果アウトカム：全死亡、心筋梗塞発症率。
④副次安全性アウトカム：Major bleedingとnonmajor bleeding（major bleedingの基準を満たさない臨床的に明らかな、または入院が必要な出血、内科的・外科的処置が必要な出血、抗凝固療法の変更が必要な出血）。
⑤その他の安全性アウトカム：出血またはそれ以外の有害事象および肝機能障害。

定義：Appendix
脳卒中を疑う患者は画像検査が推奨され画像検査に基づいて細かく分類。
脳卒中：非外傷性の24時間以上持続する局所神経障害があり、虚血、出血変を伴う虚血、出血（硬膜下、クモ膜下、実質内出血に亜分類）、あるいは不明（画像検査なし）に分類。網膜虚血（塞栓および血栓）。
TIA：非外傷性の24時間未満で持続する局所神経障害の急性発症。

治療群：
ワルファリンを以前処方されていたかどうか、および登録施設によって層別化された。

アピキサバン群 (N=9120)	ワルファリン群 (N=9081)
アピキサバン5mg＋プラセボ	ワルファリン＋プラセボ

以下の項目を２つ以上満たす患者ではアピキサバン2.5mg×2；年齢80歳以上、体重60kg以下、血清クレアチニン1.5mg/dL以上。
ワルファリン群はワルファリン 2mg錠で投与（INR2.0-3.0になるように調節）。ワルファリン量の調節アルゴリズム提供。ランダム化前にビタミンK拮抗薬を飲んでいた患者はランダム化３日前に中止するよう教育を受け、INRが2.0以下になってから試験薬を開始。
INRは盲検化のうえ、point of care INR装置で測定。

結果

主要エンドポイント：Table 2, 3

効果アウトカム(全ランダム割付者:ITT)	アピキサバン群 (%/yr) (N=9120)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9081)	Hazard ratio (95%CI)	P value
①	212 (1.27)	265 (1.60)	0.79 (0.66-0.95)	0.01

安全性アウトカム（無投薬者除外:FAS）	アピキサバン群 (%/yr) (N=9088)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9052)	Hazard ratio (95%CI)	P value
②ISTH major bleeding	327 (2.13)	462 (3.09)	0.69 (0.60-0.80)	<0.001

副次エンドポイント：Table 2, 3

効果アウトカム	アピキサバン群 (%/yr) (N=9120)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9081)	Hazard ratio (95%CI)	P value
全死亡	603 (3.52)	669 (3.94)	0.89 (0.80-0.998)	0.047
脳卒中、全身血栓塞栓症、全死亡	752 (4.49)	837 (5.04)	0.89 (0.81-0.98)	0.02
心筋梗塞	90 (0.53)	102 (0.61)	0.88 (0.66-1.17)	0.37
脳卒中、全身血栓塞栓症心筋梗塞、全死亡	810 (4.85)	906 (5.49)	0.88 (0.80-0.97)	0.01

安全性アウトカム	アピキサバン群 (%/yr) (N=9120)	ワルファリン群 (%/yr) (N=9081)	Hazard ratio (95%CI)	P value
④	613 (4.07)	877 (6.01)	0.68 (0.61-0.75)	<0.001

有害作用：Appendix
Apixaban vs warfarin
有害事象発現率：81.5%, 83.1%
重篤な有害事象：35.0%, 36.5%
肝障害および肝臓関連の重篤な有害事象：両群は類似した発症率。

限界：（評価者の意見）
国際第III相試験であり、体重の重い患者が対象となっているため、日本人に適用できるかという点で曖昧さが残る。（アジア人の割合　apixaban vs warfarin 16%, 16.1%）。
アピキサバンの減量基準にかかった患者はわずか4.5%であり、減量が必要となる患者へ適用するには無理があるかもしれない。
治療中断者の割合が、apixaban vs warfarin 25.3%＜27.5%（うち死亡3.6%＜3.8%, P=0.001）であり、かつ両群とも高い。Warfarin管理は平均的であった（INR治療域内時間は平均62.2%と記載）。
サブグループ解析で主要出血は、糖尿病ありでは差がないので糖尿病を合併する場合は、apixabanで有利とはいえないかもしれない。
65歳未満の患者ではアピキサバンの恩恵はあまり受けられない可能性がある。
体の大きな患者が対象となっているため日本人に適用するのには注意が必要。
腎機能の悪い患者はあまり組み入れられていないため使用には注意が必要と思われる。
CHADS2 1,2点にApixabanを適用するには注意が必要

結論：
心房細動患者において、apixabanの投与はwarfarinに比べて非劣性が証明された。

「症例解析＆文献評価ワークショップ 2018；心房細動」：症例解析コースに参加して

横浜総合病院薬剤科
内田仁樹

2 日間、本ワークショップの症例解析コースに参加させていただきました。自分が循環器病棟に配属されていることもあり、再度知識を深める目的で参加を決定致しました。今回のワークショップでは、事前準備にて配布された資料の数々や、初日から学会の特別講演で聞くような講義、グループディスカッションでご一緒した先生方の知識量に驚かされるばかりでした。

初日の講義(心房細動の病態、薬物動態学)では、基本的な薬物治療に関する情報をもとに、その治療法の全体的な把握と、個々の患者に合わせた薬物治療計画の立案のための基礎となる部分を学ばせていただきました。また、2 日目では、グループディスカッションを通じて、患者治療評価の系統的アプローチについて知識を深めることができた。

普段の私の問題点として、薬物動態学、各種病態生理や薬物治療、ガイドライン記載項目などはある程度勉強したつもりではあったが、それをどう臨床に活かすかといった点が出来ていなかった。また、ガイドラインに書いてあるからと、それを鵜呑みにして薬剤選択をするのではなく、ガイドラインに書かれた背景なども把握し、個々の患者に外挿できるかを考えなくてはならないと言った点については今回のワークショップに参加して非常に勉強になったと感じている。私のグループでは、薬物動態の視点から検討するところまでたどり着けなかったため、その点はやや残念であった。

現在私は、勤務する病院では中堅となり、若手の育成にも尽力しているのだが、やはり皆ガイドラインのみに目が行きがちであり、その根拠の評価や、薬物動態も含め 1 剤の評価というものが疎かになっているように感じる。おそらく、ここまで系統的にアプローチしたこともないし、そもそもどうやって評価したら良いかわからない薬剤師が多いのではないかと思う。そういった方にも、今回学んだ内容を還元していく必要があると感じたし、まずは自分が実践を繰り返すことで、能力として定着させる必要があると大いに感じる 2 日間となった。

最後に、グループディスカッションにてご一緒させていただいた先生方、ワークショップを企画、運営された先生方に、感謝申し上げたいと思います。ありがとうございました。

第 15 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
「心房細動」症例解析コースに参加して

（有）プラス企画　プラス薬局　歌島店
武山　和也

今回ワークショップに参加した事で薬剤師が求められている「あたりまえ」の水準を、どの様に定義し、受け止めるべきかを気づく為の重要な学びを得た。

【1 日目】「心房細動」における塞栓治療のガイドラインから、臨床での患者情報から用いる治療に対してどう判断をすすめていくのか、またどの様に薬物を選択し治療をすすめていくのかを解説頂いた。また薬物動態パラメーターを用いることで、薬物の腎・肝・中間型排泄、AUC、蛋白結合率、代謝酵素等を代謝パラメーターにより得られる算出方法とその考え方を学んだ。この事から薬物の添付文書・インタビューフォーム（IF）等から薬物パタメーターを適切に収集し、使用薬物がどうように理解すべきなのか。その事から治療やそのアドヒアランスに繋がるものと考え、講師の緒方教授の論文・書籍を参考にさらに理解を深めようと考える。ガイドラインの解説から心房細動の病態はどうなのか、どの様なリスクが生じるのか、それらは患者情報の評価により治療をどう判断し考えるのかであった。その疫学・病態・治療においてどのように心房細動の病状を捉えるのか。生じる塞栓に対する抗凝固療法に用いる薬剤をどう選択するのか。多くの情報を丁寧に整理し、選択する治療のリスク評価する事でどのように患者の治療を理解するのか。患者本人にあった薬剤の選択を理解する事で、処方解析やそのケアにつなげていければと考える。

【2 日目】病院・大学病院勤務の薬剤師の方々、プリセプターの先生と共にグループワークを進めることで行った。このワークは 1 日目の講義内容を用い、「初めて心房細動を起こされた例」、「心房細動を起こし、使用薬物による副作用と思われる患者の心房細動の治療の再構築例」の 2 症例を用い、グループワークを行った。症例を通してどの様に治療を選択し、抗凝固薬の個々の薬物動態パラメーターを患者情報に照らし合わせ、評価する事で使用薬物をどう選択するのか、その使用する薬剤に対してどう薬学的ケアをおこなっていくのか、学習を深める事ができた。研修の学びを通してプリセプターの先生方・他の参加の先生方による多くの助言から先生方の薬物療法に対する取り組み方やその姿勢を見ることができた。

実際に脳梗塞後の塞栓における抗凝固療法の薬物治療に関して、医師から「患者は治療を受けながら年を重ねるので、抗凝固薬を定期的に見直しが必要だ。当たり前のことを丁寧に薬剤師さんもチェックしていただきたい」と言われた。我々の仕事は、医師と患者と関わる現実であり、責任の重さ受け止めつつ、「あたりまえ」を担っていく事を再認識した。

今後さらに研修を通して、地域のかかりつけ薬剤師として薬物治療に対して「知識・技術・態度」の責務を担っていきたいと考える。

症例解析＆文献評価ワークショップ 2018：心房細動　症例解析コースに参加して

きく薬局八千代店
佐藤　祥平

今回のワークショップでは、日頃から調剤をする頻度が多い DOAC をテーマにした症例検討でしたので、在宅診療時などの医師への処方提案を具体的なエビデンスをもとに行えるようになりたいと思い、参加させていただきました。

1 日目の薬物動態の講義については、大学卒業以来久しぶりに聞く内容となり、概念的なとらえ方しかできていなかった部分や具体的な計算方法などを再確認することができ、大変勉強になりました。特に、自分自身では臓器クリアランスについて運搬過程律速か消失過程律速かといったことはあまり意識をせずに消失過程のみを意識してみていた節があり、改めて薬剤による特性の違いについて注意が必要であることを理解しました。また、たんぱく結合率が高いことで相互作用によって血中濃度が上がると考えられていた薬剤でも、排泄経路によっては影響が小さくなる場合があるというお話は、大学の講義で学んでいた知識から一新され目から鱗が落ちる思いでした。分野によらず、新しい知識を得ていく重要性を感じました。

今はまだ講義の内容を十分に自分の中に落とし込むことが出来ていないため、実際の業務で触れる薬剤について比較検討をする際にはパラメータを意識しながら薬物の特性を考え、理解を深めていきたいと思います。

2 日目の症例解析では、まず $CHADS_2$ スコアや HAS-BLED スコアなどをもとに薬物治療の必要性を検討しましたが、薬局業務では治療を行うことが決定した状態で対応をすることが多かったため治療の必要性を検討するということ自体が新鮮でした。薬を使うべきかそうでないかは患者ごとの病態・生活背景によっても異なるため、今後の業務の中でも意識をしていきたいと思います。症例検討を行っていく過程でエビデンスが集積されているかどうかを意識して薬剤選択を行っている先生方もおり、データの良し悪しだけではなく、質と量を両方加味しながら検討をしていくことの必要性を感じました。また、病院薬剤師の先生方はエコーや心電図波形など検査の内容や結果に対しても理解が深いことに驚き、得られた情報から病態を詳しく理解することの重要性を感じました。

今回のワークショップで各薬剤のワーファリンとの試験結果を整理することが出来、現場ですぐに使える知識となりました。今後の処方提案の際には相互作用やエビデンスをもとに、より効果的で安全な薬物療法を提案していきたいと思います。

最後になりますが、本ワークショップに携わり、詳細な講義をしていただいた先生方、症例検討の際に都度方向性を示してくださいましたプリセプターの先生方に深く御礼を申し上げます。

『症例解析＆文献評価ワークショップ 2018：心房細動』：症例解析コースに参加して

滋賀医科大学医学部附属病院 薬剤部 福井　里佳

私は今年薬剤師 6 年目となり、日々の服薬指導記録も新人の頃と比べて効率よく書けるようになってきた。しかし、あまり得意でない分野になると、「副作用をモニタリングする」など曖昧な言葉を使って逃げてしまうこともあった。こういったちょっとイケてない記録から一歩踏み出したいという想いから、私は今回のワークショップに参加することを決めた。

参加するにあたり、事前資料と課題の提示があった。講義のスライド、SOAP の書き方、そしてガイドラインが 4 つ。ガイドラインは日本・米国・欧州の全てが添付されており、いつまでも印刷が終わらないプリンターを見ながら、私は「全部読みきれるだろうか。」と不安を覚えた。私は今回、普段は答えを断片的に探す目的にしか利用しないガイドラインを、初めて読み込むということをした。全てのガイドラインを比較することで、重複する点や新しい薬剤の扱いなど、心房細動に関わる薬剤のエビデンスの推移をみることができた。この事前課題があったことで、心房細動のイメージをつかむことができたように思う。そして、ガイドラインにもない答えのない問いに、ただただ悩んだ。

ワークショップでは小グループでのディスカッションが中心となる。初めは皆遠慮がちであったが、プリセプターの先生方のリードもあり徐々に白熱していった。参加メンバーはそれぞれの年齢・経験などの背景が異なり、今回添付されたガイドライン以外の論文などから引用された情報が飛び交うこともあった。意見が食い違うこともあったが、自分の意見が否定されてもそれほどいやな気分にはならなかった。むしろ、自分が悩んだ点について議論を交わすことで、「そんな風に考えたらいいのか」と新しい考えを知れることがとても楽しかった。実際、同じガイドラインを読んでいてもメンバー間で解釈が異なることがあった。その際、プリセプターの先生からガイドラインのもととなった論文の解釈をヒントとして教えていただき、納得することができた。

事前課題で本当に自分の答えはあっているのだろうか、と答えのない問いに悩んだからこそ今回のディスカッションは自分にとって実りのある経験となった。普段の業務では一人で悩むことが多いが、ワークショップではその悩みを共有することができる。このワークショップは、私が薬剤師として一歩踏み出すための大きなステップであったと感じている。

『症例解析＆文献評価ワークショップ 2018：心房細動』：文献評価コースに参加して

所属　東京女子医科大学病院　薬剤部
氏名　谷口　雅彦

私は今回アカデミックディテーラー養成プログラム（公正中立な基礎を臨床につなぐ科学的視点とエビデンスを基に医薬品比較情報を能動的に発信する新たな医薬品情報提供アプローチを行う薬剤師の育成プログラム）の一環として、文献評価コースへ参加しました。

普段は消化器系の診療科を担当しており、循環器関連の文献に久しぶりに触れるため、新鮮な気持ちで応募をしたところ、大量の資料と課題が送られてきて、応募したことに少し後悔したことが第一印象でした。また、どのように課題をまとめれば良いか分からず、とりあえずざっと文献を読んだだけで参加したのが実状でした。

しかし導入の心房細動の講義が終わり、ワークショップを進めて行く中で、徐々にどのように文献をまとめ、どのような点に注目していかなければならないかが分かってくると、ワークショップも面白くなり、議論も活発化してきました。その興味深さは初日のワークショップが終わり、宿泊先に帰った後も継続しており、翌日のワークショップのことを考えながら課題論文を読むことがビールのつまみになっていました。

ワークショップ形式の文献評価は、予習も多く参加することのハードルが大きいことはありますが、1 日かけて一つの論文を批判的吟味することは、人によって気になる点も異なるため、多角的視点で論文を評価でき、結果として自分の視野が広がる印象を受けました。私のチームでは大学院生も参加されていましたが、薬学生（6 年生など）にもっと参加してもらい、薬学生の新鮮な視点とベテラン薬剤師の経験が融和することで、お互いに良い研鑽になるのではないかとも思いました。

最後に、ワークショップ明けで職場に出たところ、新規の抗癌剤の論文を読まなければいけないことになり、pubmed で検索し、論文を印刷したところ、論文が今までと変わって見えてことに、たった二日間の研修が自分の良い経験になったことを実感しました。

症例解析＆文献評価ワークショップ 2018：心房細動（文献評価コース）に参加して

鳥取赤十字病院　薬剤部　廣岡　賢輔

私は 2018 年 12 月のアカデミックディテーラー養成プログラムの研修の中でこの文献評価コースの紹介があり、今回のワークショップに参加した。実際、臨床現場において文献を読むことはあったが、Abstract であったり、参考となる部分のみの読み方しかしていない状態であったため批判的吟味や限界点を考えることをしていなかった。病院では主にがん領域に関わっており、医師からがん化学療法の治療選択の話題を振られることもあったが、この時に臨床試験の結果をそのまま受け止めて会話をしていた。

参加した大きな理由の一つは、安全かつ有効な治療を選択する上で臨床試験の結果や文献を吟味し、医師へ中立的な立場で情報提供することは重要な役目になると思ったからである。

ワークショップでは臨床試験を吟味した上で提示された患者に最適な選択肢はどれかということを目標にスタートした。演習を開始してから正直、「ここまで掘り下げて読むのか」というのが本音であった。（Appendix まで手にとるとは思ってもいなかった。）試験デザインのこと、適格基準のこと、endpoint でも primary と secondary の違い、そもそも endpoint の設定が目的に合っているのか、統計解析手法の基本的なところ（優越性試験と非劣性試験での解析方法）など基礎的なスキルを説明してもらいながらチェックリストを埋めていき進めていった。

そして、ファシリテーターの先生方の丁寧な指導を受けていく中で少しずつ批判的に文献を吟味することで限界点やつっこみ所をつかんで評価していく過程を学ぶことができた。タイトなスケジュールであったが 2 日間を終えて達成感のあるワークショップであったと感じた。

実際に病院に帰って製薬会社の説明会での見方も変わった。よい結果が示されたものは一部分であり、臨床試験の全体を把握して吟味することが今後できるようになればと思う。そして、実際の目の前にいる患者に外挿できるかということを意識し、新薬や新しい治療法の結果を解釈できるよう努力したい。

先日、医師と気になる臨床試験結果の話題となり、文献と Appendix をダウンロードしチェックリストを埋めながら文献評価をしている途中である。当然、すらすらとはいかないが少しずつ慣れて身に着けていこうと思っている。

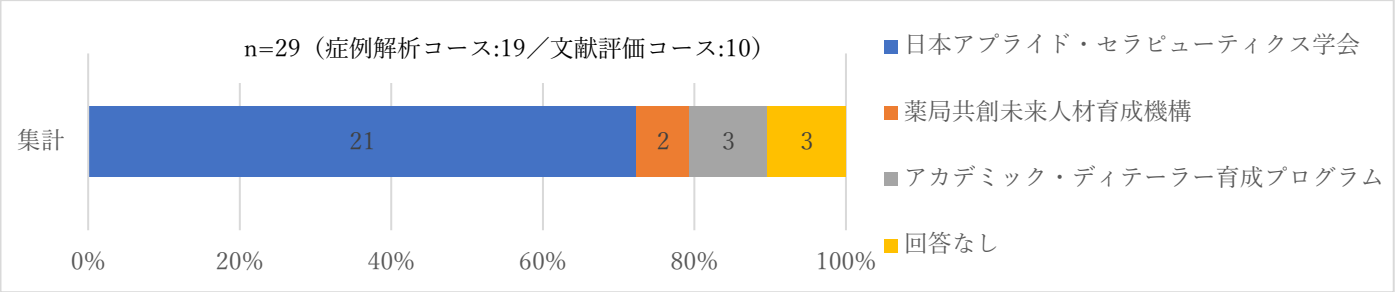
いろいろな治療分野での文献評価が経験できるワークショップになっていくとより興味をもつ薬剤師も多くなると思った。

地元では都会に比べて研修会はさほど多くはなく、このようなワークショップを通じて新しく繋がりを持てた先生方とのご縁も大切にしていきたい。ご指導頂いた先生方ありがとうございました。

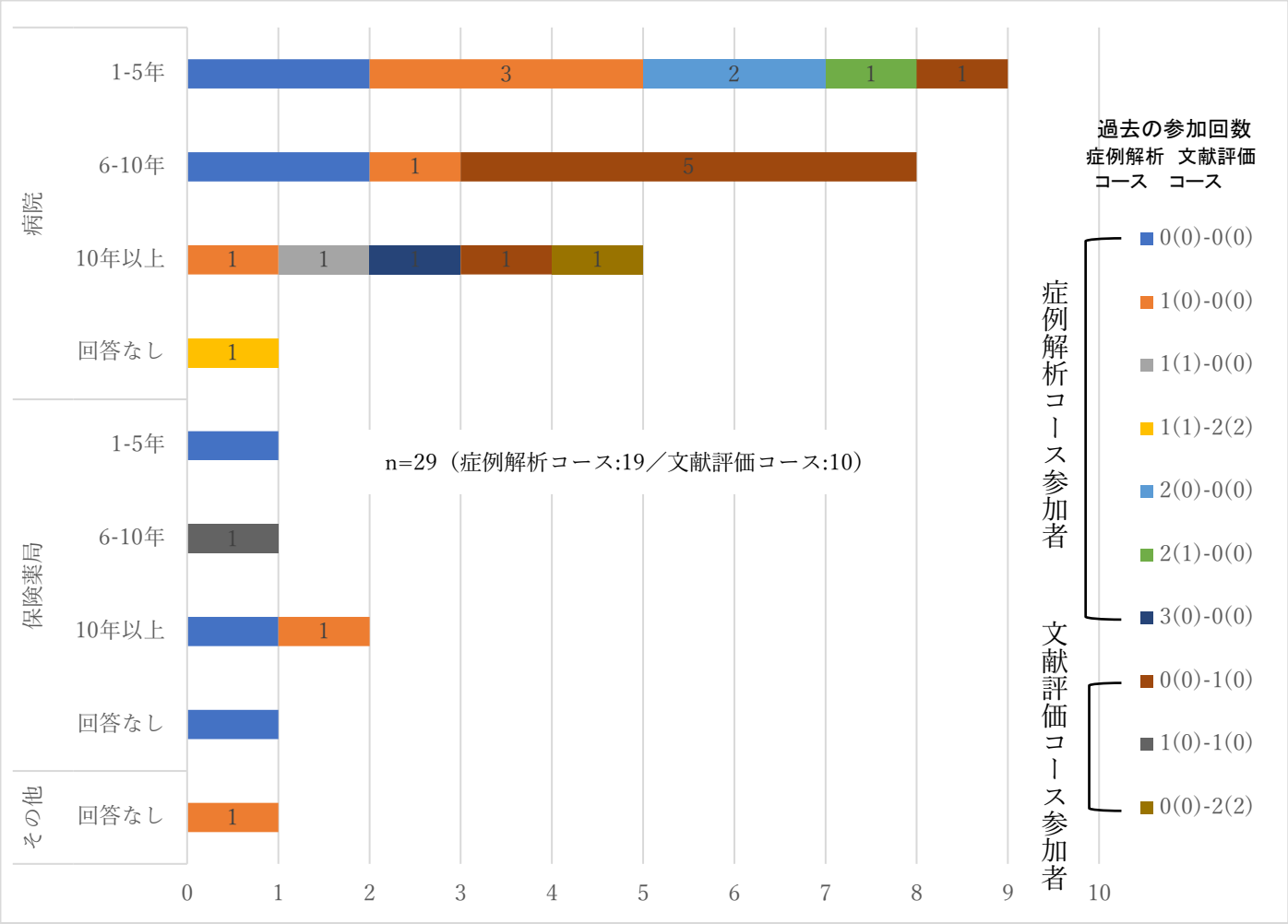
日本アプライド・セラピューティクス学会

「第 15 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」2018 心房細動アンケート結果

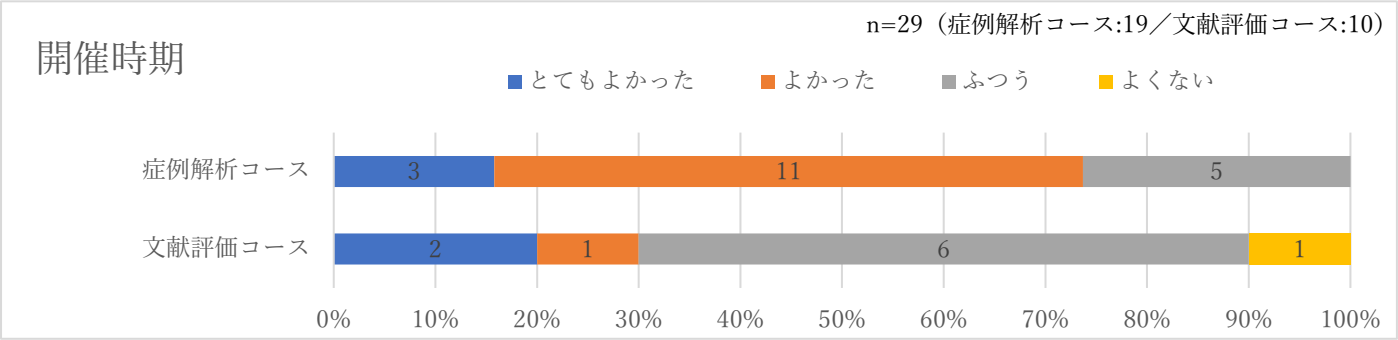
【参加者数】



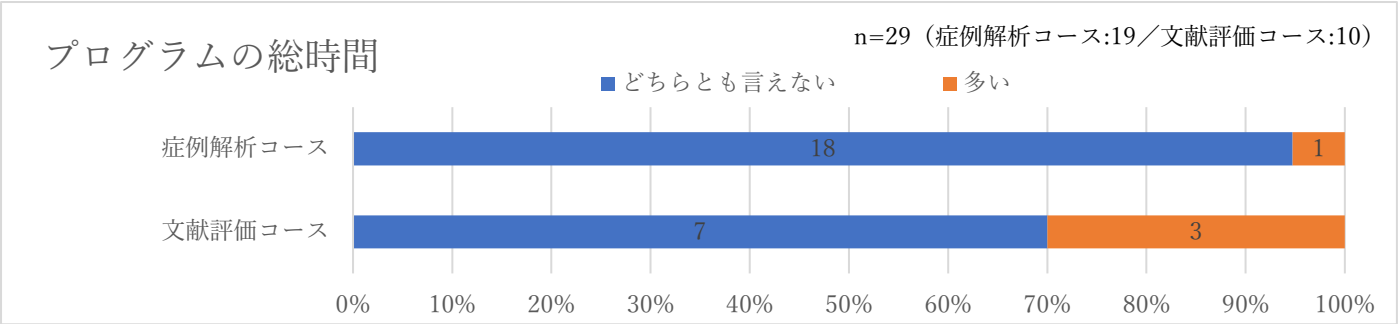
【　現在の職種（勤続年数）と過去のワークショップ参加回数　】



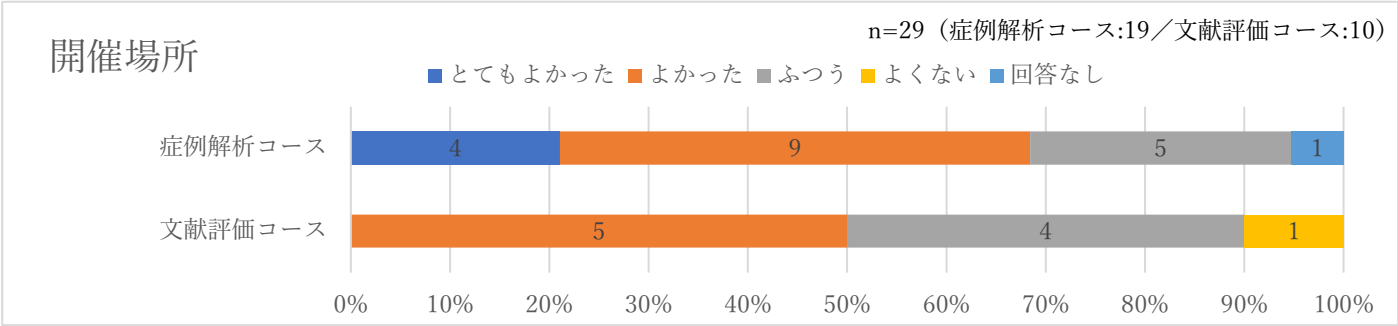
【ワークショップの開催方法について】



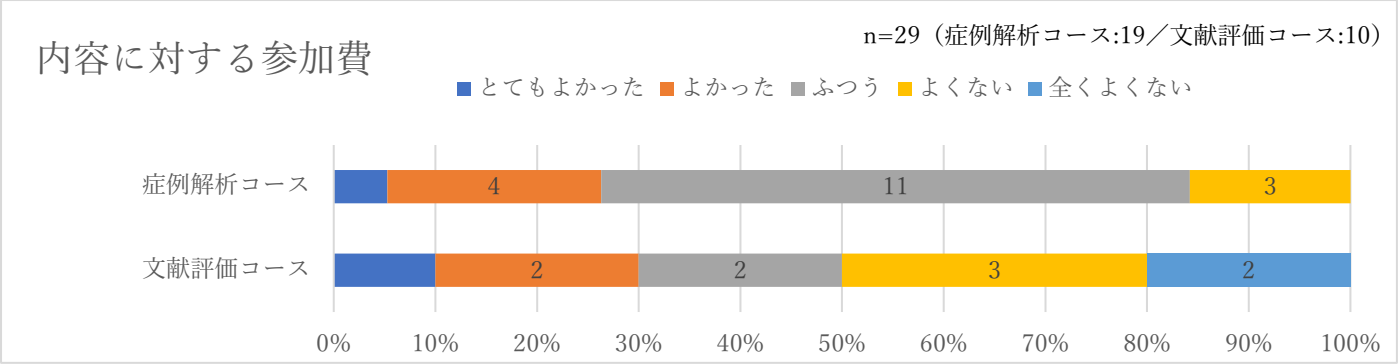
- 2 月
- 道が凍るかもしれない（車）
- 今回の様に連休の前 2 日間でスト翌日休みがとれてうれしいです。
- 連休を避けて頂けると嬉しい。



- 5 時間
- 6 時間
- 7 時間
- 8 時間（2 名）
- 10 時間（2 名）
- 1 日のみ
- 丁度良い
- 今の時間で良いと思います。



- 駅から近いところ
- 首都圏
- 東京、神奈川、大阪、京都
- 大阪
- 関東から来ているので、これは仕方ないと思います。
- 東西バランス良く配置して頂くとよい（現状のように）



- 1000 円
- 3000 円
- 4000-5000 円
- 5000 円（4 名）
- 5000 円まで
- 8000 円
- 10000-20000 円
- 少しお高めに感じました。

【 ワークショップを知ったきっかと参加動機 】

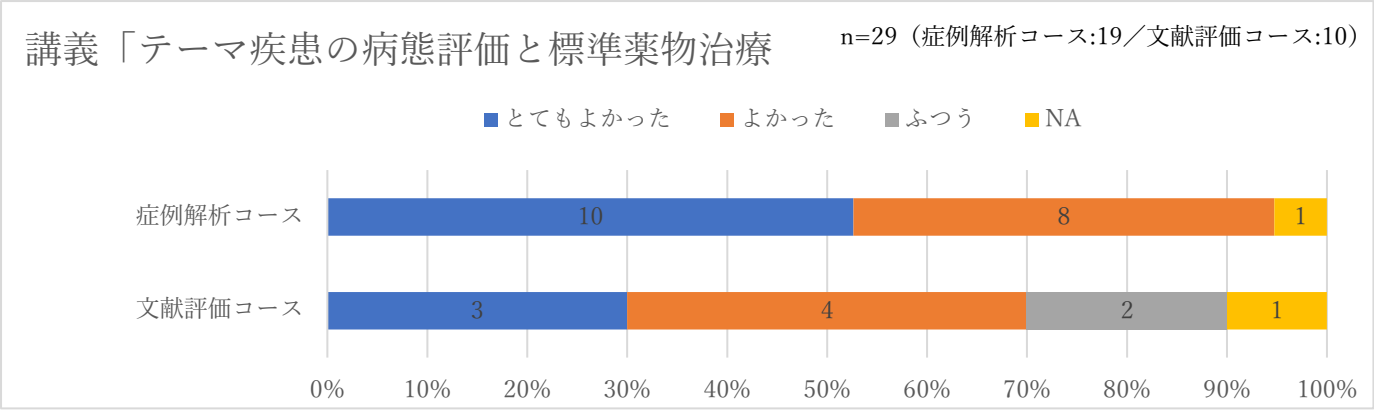
1）ワークショップを知ったきっかけ

ワークショップを知ったきっかけ	人数
アプセラ学会	2
学会 HP	2
学会の案内	1
学会のメール	1
アカデミックディテーラープログラム	3
医療薬学会	2
医療薬学会 HP	1
HP	2
インターネット、研修センター	1
職場の上司	4
職場同期から	1
e-mail	1
SNS	1
直接連絡がきた	1
パンフレット	1
薬剤師会より案内	1
友人からの誘い	1
知り合い	1

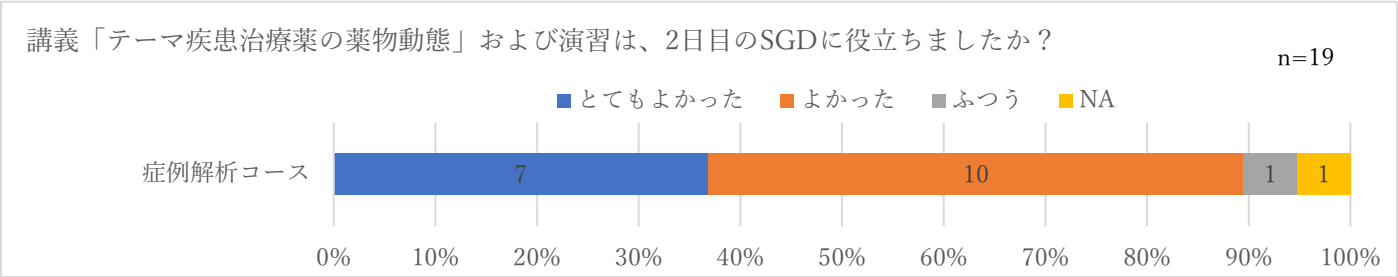
2）参加動機

参加動機	人数
Af の患者をよくみるので	1
心房細動だったから	1
臨床現場で心房細動の患者さんの薬物治療に関わるため	1
テーマに興味あり	1
興味をもったから	1
業務に繋げたい（知識不足）	1
合理的に症例を検討したかったため	1
実務上学びが必要と考えているため	1
自分の担当する領域だから	1
循環器に興味があったので	1
循環器を担当していて知識を深めるため	1
苦手な分野の理解を深める為	1
文献評価の勉強をしたくて。循環器領域に興味があって。	1
文献を読めるようになるため	1
論文を読めるようになりたい	1
自己学習のため	1
勉強になると思ったため	1
勉強のため	2
アカデミックディテーラープログラムのため	1
時間があり、活気が得られると思ったため。	1
上司から	1
職場の上司より紹介があり興味も持ったため。	1
友人からの誘い	1

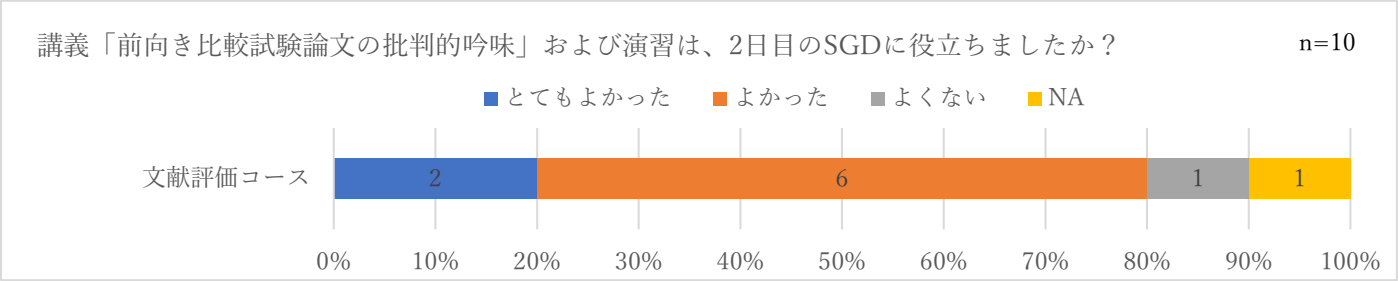
【　ワークショップの講義内容について　】



- 普段、あまり扱わない疾患だったが勉強になった。（文献評価）
- 事前に送って下さった動画のおさらいになっていたのかな…と思います。（文献評価）
- 情報の整理ができた（文献評価）
- ガイドラインだけでなく、薬物動態もふまえて検討出来たことが、とても勉強になった。（症例解析）
- 普段は心房細動の患者さんに関わることはないが大変勉強になった。（症例解析）

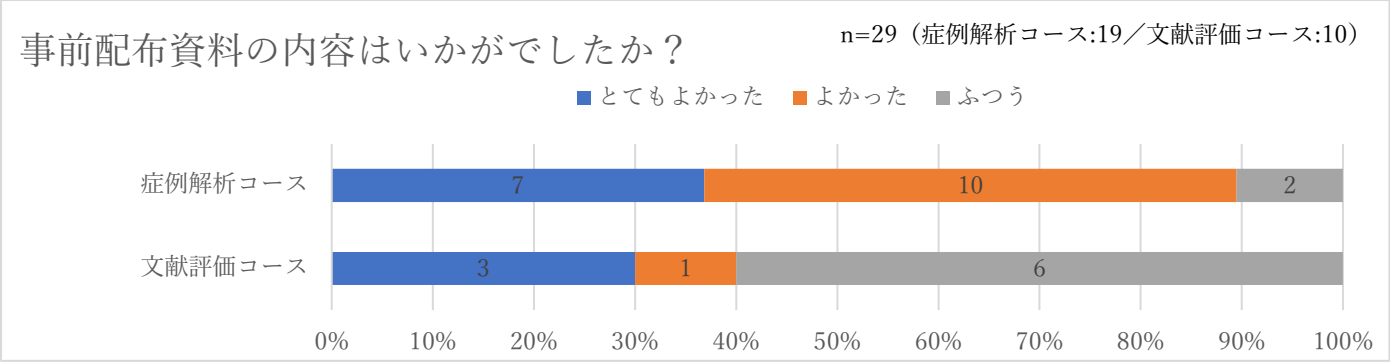


- 他の人の考え方も知ることができて良かった
- 内容に対して時間が少なかったように感じた。
- 最後のところがついていけなかったのですが、もう一度勉強したいです。

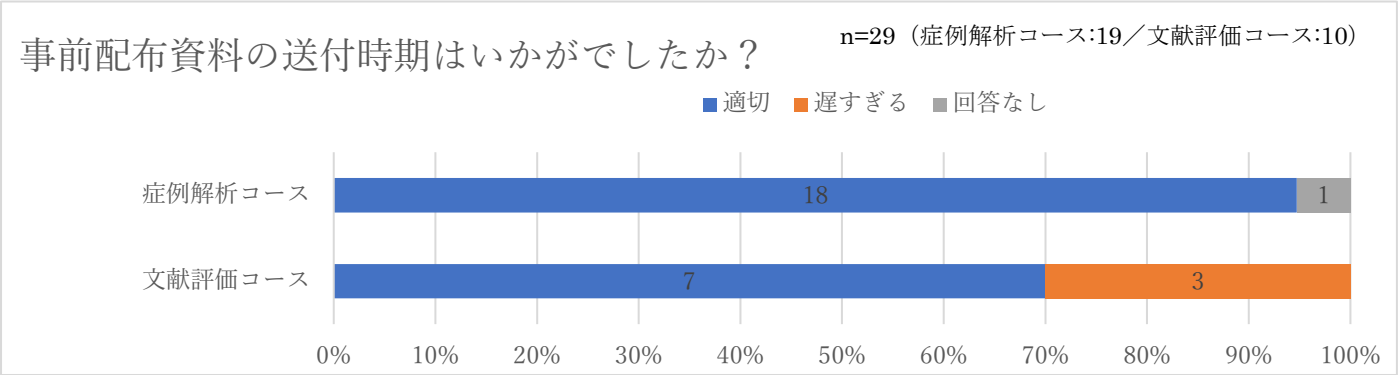


- 論文を読んだことが無い状態に等しかったが、要点を踏まえて内容を確認することができて良かった。
- 統計に関する部分が省略されたため、全く意味が分からない。

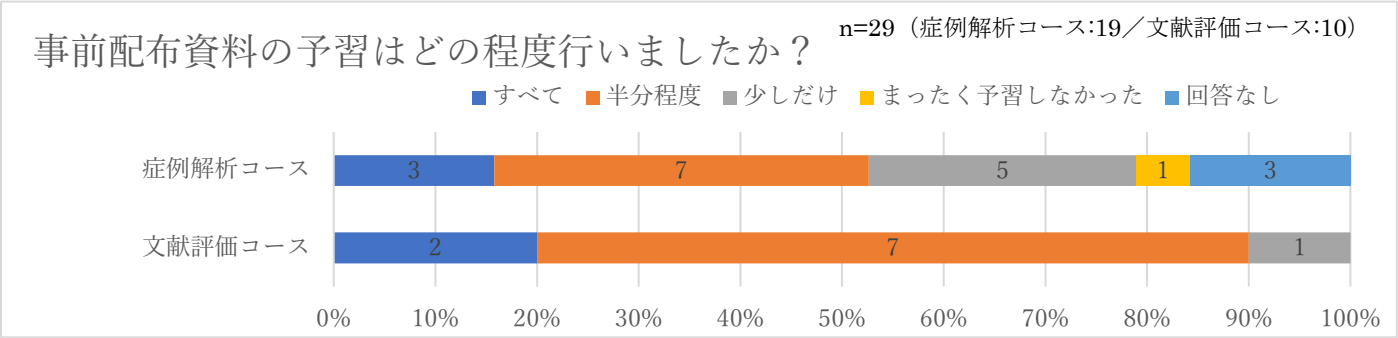
【　事前配布資料について　】



- 内容が多くてびっくりしましたが、事前準備としては妥当だったかなと思います。（文献評価）
- SOAP チャートシートの記入方法に時間を要した。（症例解析）
- 早めの時期に頂けて良かったです。（症例解析）



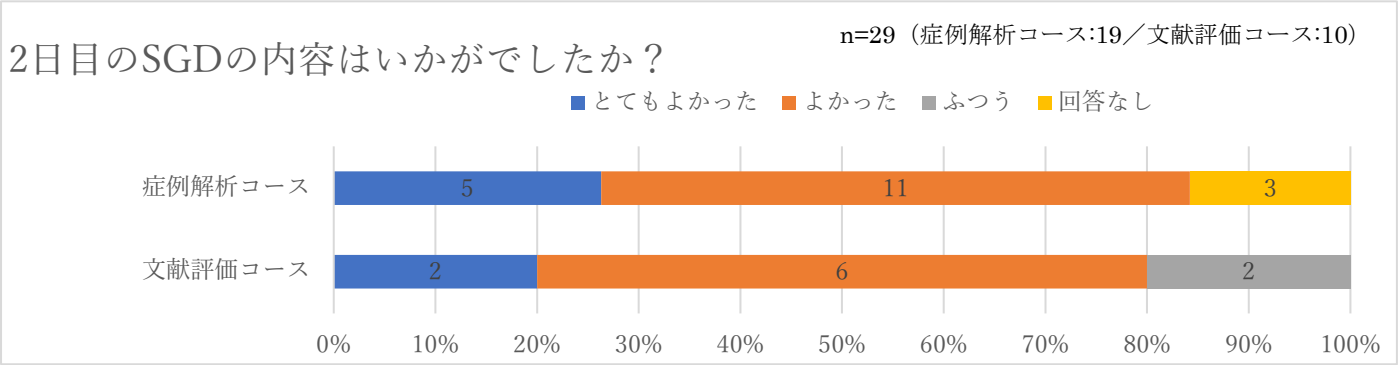
- 2 週間程度は時間が欲しい（症例解析）
- 初回参加の場合は難易度は高いと感じました。（文献評価）
- あと 1 ケ月ほど早いとありがたいです。（症例解析）
- 今回は宿泊が必要だったので印刷に困った・・・（文献評価）



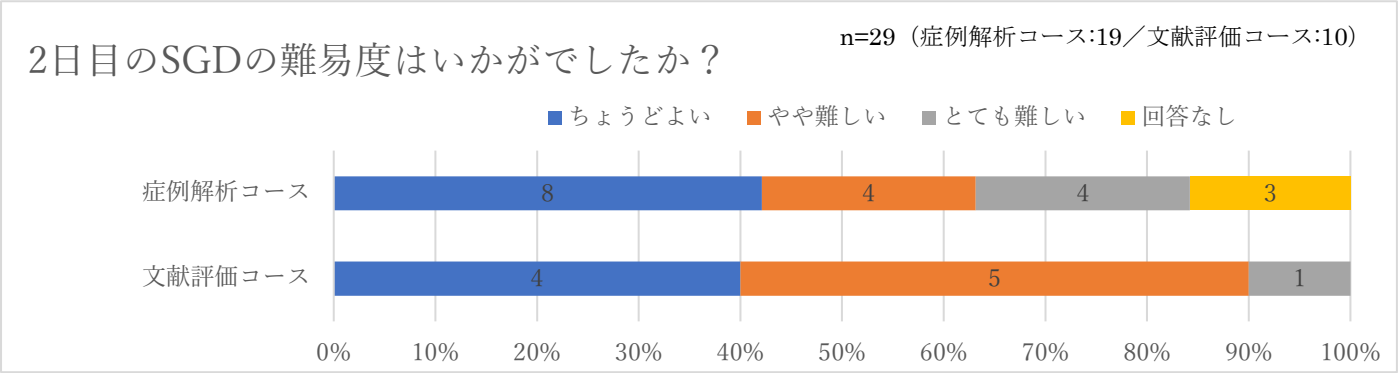
- 勉強不足だと感じた（症例解析）

完成度は 70%くらいだったかと思いますが、内容の把握は出来たかと思います。（文献評価）

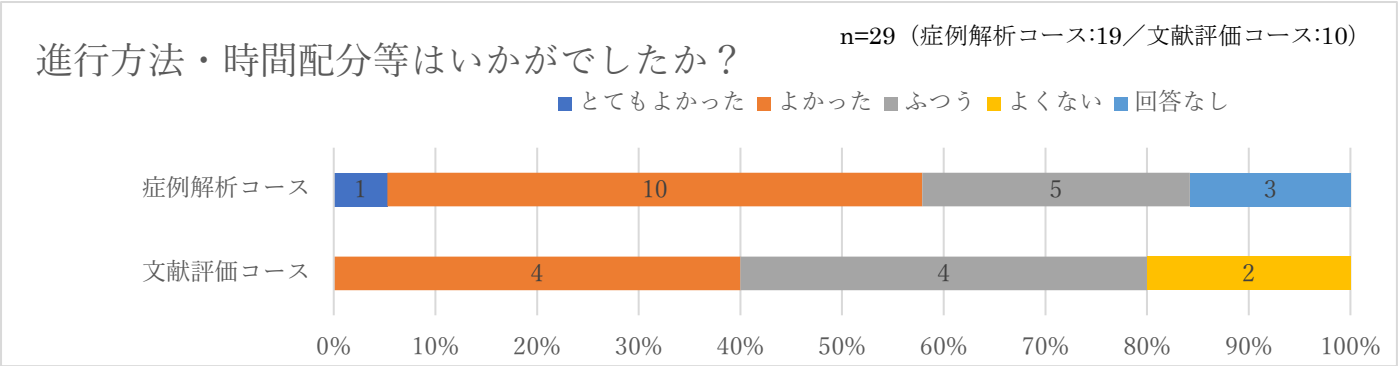
【　コースの内容について　】



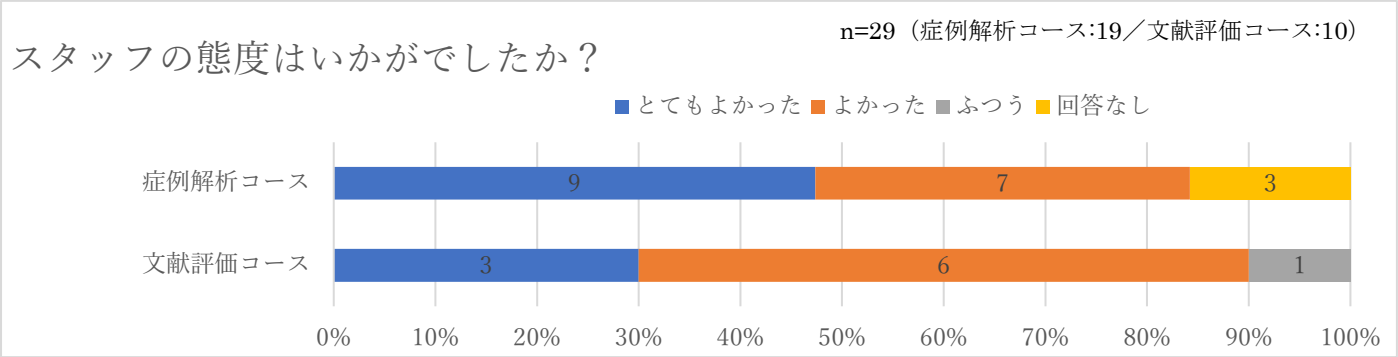
- 薬剤師として年数が浅いため、周りの先生方の意見が聞けて良かったです。（文献評価）



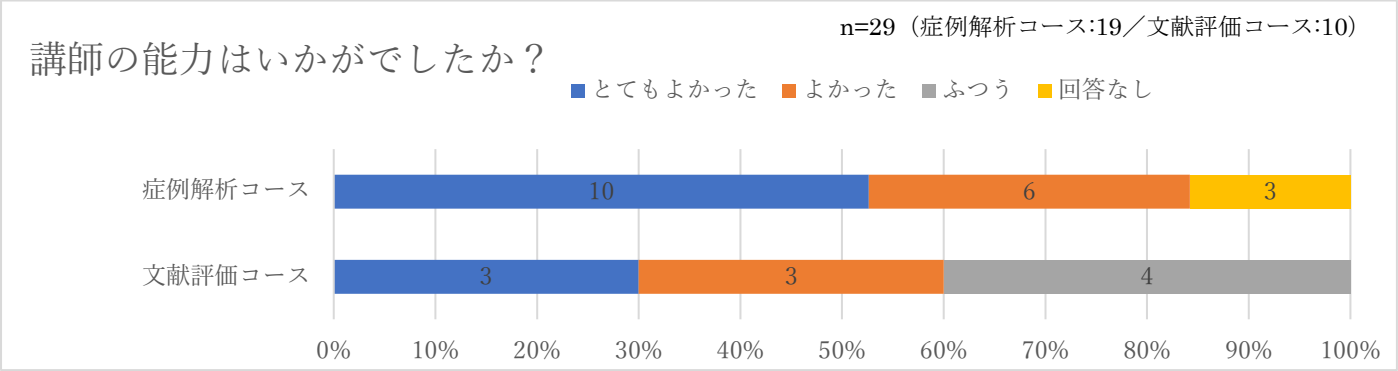
- やや難しい程度が良いと思います。（症例解析）



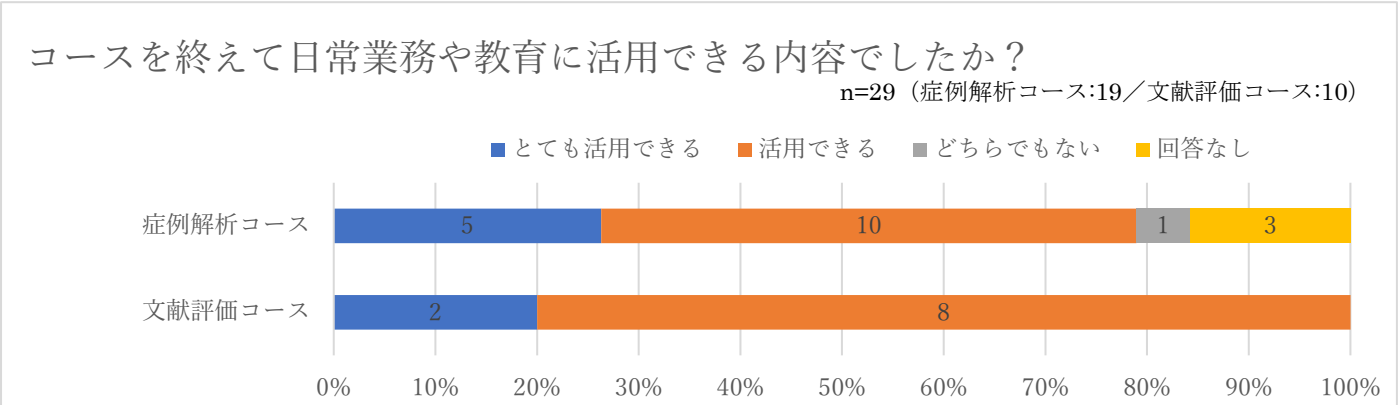
- 少し時間が余っていたようなので、抗凝固以外も検討できたらよかったかもしれません。（症例解析）
- 英語の時間ではないので、論文の訳出しよりも内容の解釈、ディスカッション（批判的吟味）により時間をかけて欲しかった。（文献評価）
- ペース配分を調節されていてよかった。（症例解析）
- 何が分からないかが分からないので、そこを掘り下げて頂けると嬉しい。（文献評価）



- どんな質問にも快く答えて下さってうれしかったです。（文献評価）



- 分からないところをいろいろと質問させて頂いて助かりました。（症例解析）
- 実務ベースの思考を学べてよかった。（症例解析）



- 自分の努力次第で十分活用できると考えます。（文献評価）

【　自由記載項目　】

1）今回のワークショップで新たに得られた知識があればお教えください。

［症例解析コース］

- Af 治療、ガイドライン、PK パラメーターの用い方。
- CHADs、HASBLED の使い方
- DOAC の特徴について
- HAS-BLED スコアと CHADs スコアを比べる
- SOAP に対応する項目の整理の仕方。論文を基にした薬剤の知識。
- S に不明…
- ガイドラインに基づき、得られた情報をどう治療に生かしていく点。
- 抗凝固薬の併用について
- 心房細動治療に対する薬物治療に必要な基本知識
- 心房細動のガイドラインの内容やリスクの評価の仕方。
- 薬剤を選択する上で、ガイドラインや文献に基づいて評価を行うことが大切だと感じました。
- 薬物動態の考え方
- 薬物動態を用いた臓器障害時の評価
- 有効性と安全性の科学的な根拠と、患者背景から薬剤選択を考えられた。グループディスカッションであり、他の参加者の意見を聞くことでより学びが深まった。

［文献評価コース］

- 単に論文の内容をそのまま使うのが危ないと分かった。
- どういう知識があれば文献を読むことができるのか
- 文献の評価の仕方、基礎部分を学ぶことができた。
- 論文の評価方法全般
- 論文評価はもちろん、先輩方の話をきいて、薬剤師としての知識も身に着けることができました。
- 論文を読む際にどのような点について特に注意しながら必要がるか知ることができた。
- 論文を読むときのポイントを学べた。
- 心房細動に対する薬物療法の知識。

2）今回のワークショップで学びが深まったことがあればお教えください。

［症例解析コース］

- Af 治療全般、PK パラメーター。
- ガイドライン中で同列レベル薬剤の選択
- 講義内容が多すぎて整理しきれていない
- 抗凝固薬使用について
- 抗凝固薬の適正使用
- 抗凝固薬の特徴について
- 抗凝固薬の薬物動態
- スコアだけでなく、スコアの結果予測されるイベントの発症率についても把握する。
- 投与量の設計まで添付文書通りでなく、腎系、リスクに合わせて、考えていくことが大事。
- 薬剤の使用選択をどう評価するのか。
- 薬物動態
- 薬物動態の考え方
- 薬物動態を久々に学び、楽しかったけど悔しかったです。学生の時はできてた…と思うんだけど…。

［文献評価コース］

- どこの点に文献の限界点があるのかを考えながら読んでいくことが必要と分かった。
- DOAC について
- 統計学
- 統計的な解釈の仕方について。
- 統計の知識を整理できた。
- 文献の症例への適用
- 論文の批判的吟味の仕方や Af の病態・治療

3）今回のワークショップで理解できなかったこと、または理解不十分だったことがあればお教えください。

［症例解析コース］

- 一日目での講義を実際に現場で生かしていけるのかが point
- 文献の見方。どう使うのか。検索の方法
- 文献の用い方
- ほぼ全部
- 前に予習をしておいておくべきでした。
- 薬物動態（2 名）
- 薬物動態・相互作用について、もっと考える必要があると思った。
- 薬物動態で、臨床現場に活かせられる点。
- 薬物動態の講義の最後の方

［文献評価コース］

- 検定法など難しい
- 心房細動に対する知識はもう少し勉強が必要だと感じた。
- 全てにおいて自分の能力が不足している
- 統計関連
- 統計の知識が不十分だと思った。
- 臨床統計学的な知識

４）２～４で記載して頂いたことを振返り、今後、何を重点的に学ぶ必要があると考えていらっしゃいますか？　今のお気持ちをお教えください。

［症例解析コース］

- ・薬物動態
  ・文献評価について、がいそうの仕方
- ガイドラインの使い方
- ガイドラインを理解し、患者への適応をリスクベネフィットを考えて実践すること。
- 臓器障害時の薬物動態、文献の使用について。
- 添付文書、IF などからどう薬剤情報をえるのか。その得られたパラメーターを臨床にどうつかうのか。
- 文献評価、資料の読み解き方
- 満腹
- 薬物動態
- リズムコントロールとレートコントロールの選択について
- 論文を読むことをやってみたいと思います。MR の
- 薬剤がガイドラインに記載される根拠

［文献評価コース］

- ・論文はもう少しきちんと読もうと思った。（自分の必要な部分しか見ないことが多かったので。）
  ・専門以外の分野の知識もきちんとアップデートしていきたい。
- 数をこなす必要あり
- がん領域などサンプルサイズの小さい論文への注意点など、あまりエビデンスが高くないものをどうとらえていくか。
- 統計に関する知識、世界のガイドライン
- 引き続き、本などで学習し論文に取組まないといけない
- 臨床統計学的な知識
- 論文に書いてあることを批判的に吟味し、客観的な評価はもちろん、書かれている内容から書かれていない内容についても理解する必要があると思った。

５）本ワークショップで今後とりくんでもらいたいこと、本ワークショップまたは本学会に関してお気づきになられたことがありましたら、ご遠慮なくお書きください。

［症例解析コース］

- CKD
- COPD など
- DM
- 心不全、腎不全、DM、HD
- ネット等使用した講義の実施。

［文献評価コース］

- ・抗菌薬についてして欲しい。
  ・近畿でももっと開催して欲しい。"
- 日病薬の研修シールがもらえることをもっとアピールすれば、ワークショップの参加人数は増えると思います。
- 薬学教育として学生（6 年生・病院実習前）などでも、少し簡単にして症例・文献共にアプローチの仕方を学べたため。
- 何度も参加したいです。
- 有難うございました。