

医薬品副作用データベースを用いた β -blocker による徐脈性不整脈の発現
傾向および発現時間の調査研究

Investigation of the Incidence and Duration of Bradyarrhythmia Caused by β -
Blockers Using the Adverse Event Reporting Database

令和 2 年度入学

本石 寛行 (Motoishi, Hiroyuki)

目次

1. 序論	1
2. 日本の医薬品副作用データベースを用いた β -blocker による徐脈性不整脈の 発現傾向の評価	4
2.1 背景	4
2.2 方法	5
2.3 結果	11
2.4 考察	13
2.5 小括	14
3. 日本の医薬品副作用データベースを用いた β -blocker による徐脈性不整脈の 発現時間の評価	15
3.1 背景	15
3.2 方法	15
3.3 結果	17
3.4 考察	19
3.5 小括	21
4. 本研究の限界	22
5. 総括	24
謝辞	25
引用文献	26

1. 序論

アドレナリン β -受容体遮断薬 (β -blocker) は高血圧、虚血性心疾患、慢性心不全、頻脈性不整脈などに対して広く用いられている薬剤である。標的となる β 受容体には β_1 、 β_2 、 β_3 の 3 つのサブタイプがあり、カテコールアミンに対する親和性や組織分布が異なる。^{1,2)} β_1 受容体は、心臓に多く存在し陽性変時作用による心拍数増加、陽性変力作用による収縮力増強作用を有する。 β_2 受容体は、気管支平滑筋や血管平滑筋、子宮平滑筋に存在し気管支拡張、血管拡張、子宮筋弛緩作用を有する。 β_3 受容体は脂肪組織、膀胱平滑筋に存在し、脂肪分解促進、膀胱平滑筋弛緩作用（尿の貯留）に関与していると考えられている。

β -blocker は、 β_1 受容体選択性、 α 受容体遮断作用の有無、内因性交感神経刺激作用 (intrinsic sympathomimetic activity: ISA) の有無、血液脳関門通過性 (脂溶性・水溶性) などで分類される。³⁾ α 受容体は、血管収縮作用に関与している。ISA は、生体のカテコラミンが減少した状態で、薬物自体が主として β 受容体刺激作用を示すかの指標として用いられる。ISA があると β 受容体刺激作用により心拍数の減少作用が少ないことから徐脈が少ないとされているが、冠動脈疾患を合併した高血圧患者や心房細動患者の心拍数調節療法に対しては、ISA のない β -blocker が推奨されている。^{4,5)} 血液脳関門通過性については、親水性の薬剤は血液脳関門を通過しにくいですが、脂溶性の薬剤は血液脳関門を通過することにより、中枢神経系の副作用である睡眠障害、抑うつなどに留意する必要があるとされている。³⁾

β -blocker の副作用には、中枢神経系以外にも心血管系では徐脈、房室ブロック、低血圧、呼吸器系では気管支痙攣、代謝・内分泌系では耐糖能障害、インスリン感受性低下などがある。³⁾ 中でも徐脈は投与中止の原因となるだけでなく、高度徐脈ではペースメーカー埋め込みの原因となることか

ら、循環器疾患の診療ガイドラインに沿って、徐脈、血圧低下などを引き起こさないように心拍数、血圧、めまいやふらつきなどの症状などに注意して低用量から使用されていると示唆される。また、徐脈性不整脈は、心臓突然死全体の 10～20%を占めるとされることから⁶⁾、徐脈のマネジメントは重要である。

心不全および左室収縮機能障害を有する患者に対してビソプロロールを投与した CIBIS-II 試験では、**placebo** と比較してビソプロロールで死亡率を減少させることが報告されているが、ビソプロロール群で徐脈や低血圧が見られている。⁷⁾ 心不全における **β-blocker** の有効性を検討した US Carvedilol プログラム、CIBIS 試験、MERIT-HF 試験においては、徐脈は心不全治療における目標量まで増量できない最も共通した理由の一つであったと報告されている。⁸⁾ 高血圧については、アウトカムとして徐脈を評価した報告はない。⁴⁾ 心房細動については、ビソプロロールは MAIN-AF 試験、カルベジロールは AF Carvedilol 試験によって心拍数減少効果が立証されているが、どちらの試験においても徐脈は報告されていなかった。^{9,10)} 一方、発作性心房細動患者に対してビソプロロールを投与した国内の研究では、136 名中 3 名に重度の徐脈が出現し、投与中止を必要としたと報告されている。¹¹⁾

薬理学的な機序からは **β₁** 受容体選択性が高いと徐脈性不整脈の発現が多く、開始時あるいは増量時に発現することが想定され、ISA があると **β** 受容体刺激作用により徐脈性不整脈の発現が少なくなることが予想されるが、**β-blocker** の特性として **β₁** 選択性や ISA の有無による徐脈性不整脈の発現の差や **β-blocker** による徐脈性不整脈の発現時期について検討した報告は見受けられない。

本研究では、心不全を含めた様々な循環器疾患における β -blocker とその特性による徐脈性不整脈の発現傾向さらには、徐脈性不整脈の発現時期について検討した。第 2 章では、日本の医薬品副作用データベースを用いた β -blocker と徐脈性不整脈の発現傾向について報告する。第 3 章では、日本の医薬品副作用データベースを用いた β -blocker と徐脈性不整脈の発現時期について報告する。第 4 章で、本研究の限界点について述べる。第 5 章で、本研究の総括を述べる。

2. 日本の医薬品副作用データベースを用いた β -blocker による徐脈性不整脈の評価

2.1 背景

薬剤性の徐脈は、めまいやふらつきなどの自覚症状から疑い、心電図を測定して診断されるが、心電図を日常的に測っていない医師は自覚症状のみで診断している可能性がある。そのため、患者からのめまいやふらつきなどの症状の訴えで、薬剤性を医師が疑わなければ副作用の報告数が低下することが予想される。また、無症状だが注意すべき徐脈の発生している場合には、患者からの脈拍低下の申告がなければ、心電図の測定あるいは脈拍測定につながらず、結果として徐脈に気づかず、副作用の報告数が低下することが予想される。

有害事象が疑われる症例報告に関する情報として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: PMDA) は、有害事象報告制度により収集した、医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Event Reporting Database : JADER) を一般公開している。医薬品の安全性の検討には、JADER のような有害事象自発報告データベース (Spontaneous reporting system : SRS) を用いた解析が有用とされる。^{12,13)}

SRS を利用したシグナル検出は、既知の重篤な副作用に関するリスク集団、危険因子、臨床特性に関する重要な情報が得られることがある。¹⁴⁾ 有害事象に関するさらなる情報は、医療スタッフが薬剤の特性の違い、有害事象を引き起こす傾向に基づいて薬剤を選択するのに役立つものとなる。

我々の知る限り β -blocker による徐脈を β_1 受容体選択性、ISA の有無などを含めて包括的に検討した報告は見受けられない。 β -blocker の特性による徐脈性不整脈の発現の差が分かれば、心拍数など患者背景に応じた使い

分けにつながる可能性がある。本研究では、JADER を用いて β -blocker による徐脈性不整脈の発現傾向に関するデータを調査した。

2.2 方法

2.2.1 データベース

2004 年 4 月以降、PMDA は JADER において薬物に関連する有害事象の症例を報告している。¹⁵⁾ JADER は PMDA のウェブサイトからダウンロードできる。本研究では、PMDA ウェブサイトから JADER にアクセスして、2004 年 4 月から 2022 年 7 月の間に報告されたデータを用いて解析を実施した。¹⁵⁾

2.2.2 データ解析テーブルの作成

JADER は 4 つのテーブル、症例一覧テーブル (DEMO)、医薬品情報テーブル (DRUG)、副作用情報テーブル (REAC)、原疾患テーブル (HIST) で構成されている。図 1 は 2004 年 4 月から 2022 年 7 月の間に得られた各テーブルに含まれる報告数を示している。これらの 4 つのテーブルのうち、本研究においては DEMO、DRUG、REAC テーブルを解析に用いた。

まず DRUG と REAC テーブルから重複データを取り除いた。¹⁶⁾ 次に、重複が取り除かれたテーブルは、DRUG_REAC テーブルを作成するために患者識別番号を用いて結合した。続いて、DEMO テーブルを、患者識別番号を用いて DRUG_REAC テーブルに統合した。このテーブルは、「全データテーブル」と名付けた。それぞれの症例において、有害事象に対する薬剤の寄与は 3 つのカテゴリ、被疑薬、併用薬、相互作用に分類される。本研究では、これらのカテゴリによって分類されたすべての症例を解析のために使用した。

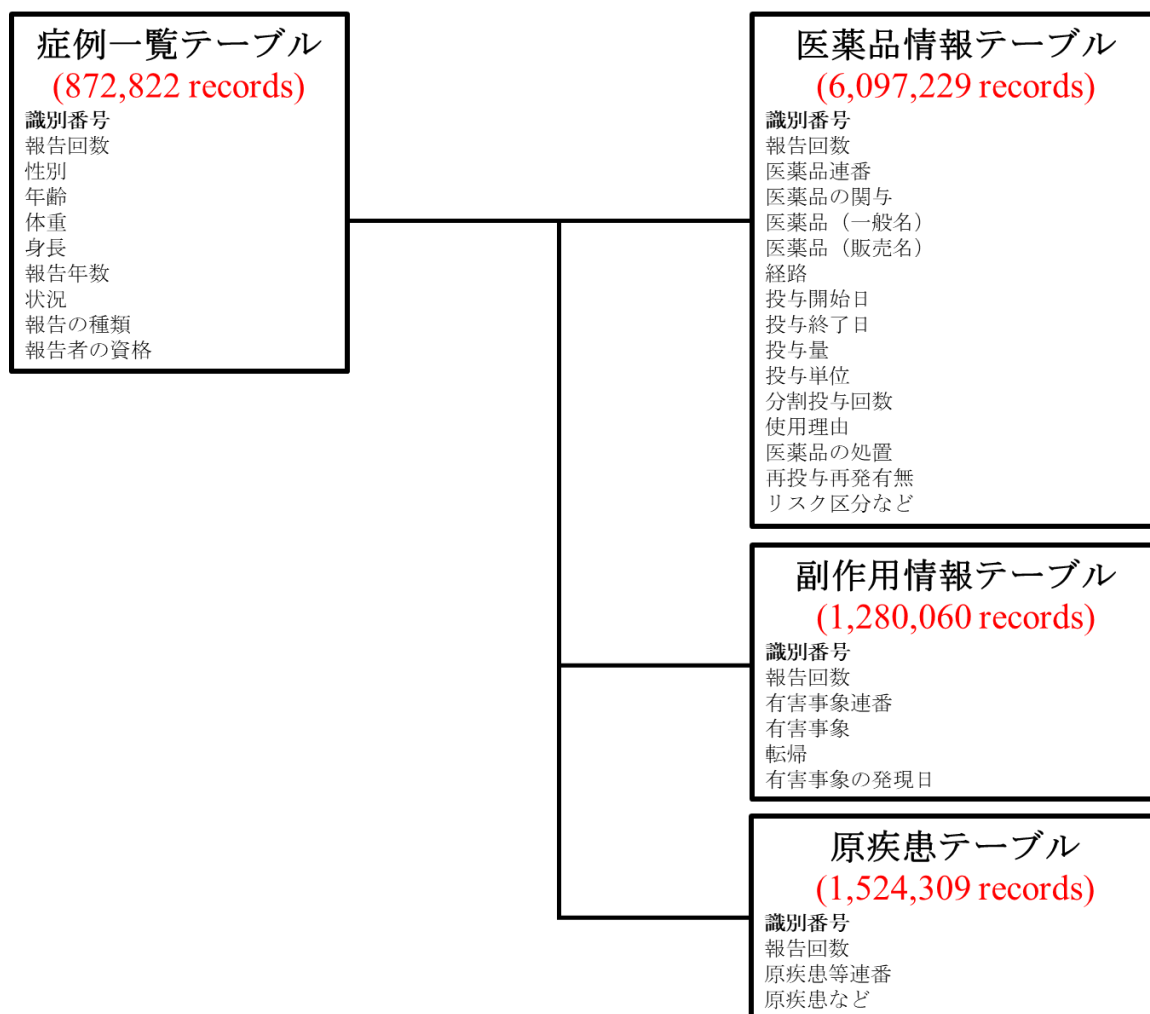


図 1 JADER の構造と 4 つのテーブル

2.2.3 β -blocker の定義

β -blocker は、 β 受容体に選択的に結合し、アドレナリン β 受容体刺激による様々な臓器への作用を競合的かつ可逆的に拮抗する薬物とした。¹⁷⁾ 解析の対象となった β -blocker は表 1 に記載している。なお、今回の解析では、点眼剤は除外した。

表 1 解析対象の β -blocker (20 剤)

アセブトロール	ビソプロロール
アテノロール	ピンドロール
アモスラロール	プロプラノロール
アロチノロール	ブフェトロール
エスモロール	ベタキシロール
カルテオロール	ベバントロール
カルベジロール	ボピンドロール
セリプロロール	メトプロロール
ナドロール	ラベタロール
ニプラジロール	ランジオロール

2.2.4 徐脈性不整脈の定義

JADER に登録されている有害事象単語は、Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version (MedDRA/J) の基本語に基づいて記録されている。¹⁸⁾ JADER で報告された有害事象のうち徐脈性不整脈に該当するものを MedDRA 標準検索式 (SMQ) から検索した。今回の解析では、MedDRA 25.0 に掲載されている SMQ の狭義の用語「徐脈性不整脈 (伝導障害および洞結節機能障害を含む)」から 45 の基本語を抽出した (表 2)。

表 2 徐脈性不整脈の基本語 (45 語)

MedDRA 標準検索式	コード	基本語
非特異性徐脈性不整脈用語 (SMQ)	10049765	徐脈性不整脈
非特異性徐脈性不整脈用語 (SMQ)	10047284	心室無収縮

伝導障害 (SMQ)	10067618	心臓副伝導路
伝導障害 (SMQ)	10001115	アダムス・ストークス症候群
伝導障害 (SMQ)	10054015	死戦調律
伝導障害 (SMQ)	10064191	心房内伝導時間遅延
伝導障害 (SMQ)	10085756	心房補充調律
伝導障害 (SMQ)	10087237	心房停止
伝導障害 (SMQ)	10003671	房室ブロック
伝導障害 (SMQ)	10003673	完全房室ブロック
伝導障害 (SMQ)	10003674	第一度房室ブロック
伝導障害 (SMQ)	10003677	第二度房室ブロック
伝導障害 (SMQ)	10068180	房室伝導時間短縮
伝導障害 (SMQ)	10069571	房室解離
伝導障害 (SMQ)	10084085	房室結節機能不全
伝導障害 (SMQ)	10057393	二束ブロック
伝導障害 (SMQ)	10084073	BRASH 症候群
伝導障害 (SMQ)	10059027	ブルガダ症候群
伝導障害 (SMQ)	10006578	脚ブロック
伝導障害 (SMQ)	10006579	両側性脚ブロック
伝導障害 (SMQ)	10006580	左脚ブロック
伝導障害 (SMQ)	10006582	右脚ブロック
伝導障害 (SMQ)	10010276	伝導障害
伝導障害 (SMQ)	10012118	心室内伝導障害
伝導障害 (SMQ)	10014372	心電図 δ 波異常
伝導障害 (SMQ)	10053657	心電図 PR 延長

伝導障害 (SMQ)	10014374	心電図 PR 短縮
伝導障害 (SMQ)	10014380	心電図 QRS 群延長
伝導障害 (SMQ)	10014387	心電図 QT 延長
伝導障害 (SMQ)	10052464	心電図再分極異常
伝導障害 (SMQ)	10086740	束枝ブロック
伝導障害 (SMQ)	10071710	ルネーグル病
伝導障害 (SMQ)	10024803	QT 延長症候群
伝導障害 (SMQ)	10077503	発作性房室ブロック
伝導障害 (SMQ)	10040736	洞房ブロック
伝導障害 (SMQ)	10044644	三束ブロック
伝導障害 (SMQ)	10071186	心室同期不全
伝導障害 (SMQ)	10048015	ウォルフ・パーキンソン・ホ ワイト症候群
洞結節機能障害 (SMQ)	10085756	心房補充調律
洞結節機能障害 (SMQ)	10029458	結節性不整脈
洞結節機能障害 (SMQ)	10029470	結節性調律
洞結節機能障害 (SMQ)	10040738	洞停止
洞結節機能障害 (SMQ)	10040739	洞性不整脈
洞結節機能障害 (SMQ)	10040741	洞性徐脈
洞結節機能障害 (SMQ)	10075889	洞結節機能不全
洞結節機能障害 (SMQ)	10047818	移動性ペースメーカー

2.2.5 徐脈性不整脈を引き起こす薬剤の解析

各登録薬の徐脈性不整脈のリスクを評価するために、報告オッズ比

(Reported Odds Ratio : ROR) と Fisher の正確検定を用いた。徐脈性不整脈が報告された各 β -blocker の β_1 受容体選択性および ISA の有無についても検討した。最初に、徐脈性不整脈の有無と被疑薬の有無の 2 つの分類に基づいて 2×2 の分割表を作成した。そこで、Fisher の正確検定における P 値と ROR を算出した (表 3)。 2×2 分割表は、0 のセルがあると計算できず、頻度の少ないセルでは推定が不安定となるので、補正としてすべてのセルに 0.5 を加えた (Haldane Anscombe half correction)。¹⁹⁾ ROR の算出と関連する 95%信頼区間 (CI) および、Fisher の正確検定は、すべて登録薬と徐脈性不整脈の組み合わせで包括的に実施した。今回の解析では、 $\text{ROR} > 1$ 、95%信頼区間の下限値 > 1 、症例数 ≥ 3 でシグナルありとした。次に、薬剤の有害事象を視覚的に解釈するために ROR と P 値から構成される散布図を作成した。散布図は、徐脈性不整脈の報告があったすべての医薬品の ROR の自然対数 ($\ln \text{ROR}$) を X 軸に、P 値の常用対数のマイナス値 ($-\log [\text{P value}]$) を Y 軸にプロットすることによって作成した (図 3)。²⁰⁾ 散布図は、バイオインフォマティクスの分野で遺伝子発現傾向を理解するのに頻繁に用いられる volcano plot に相当する。

表 3 徐脈性不整脈の ROR のクロス集計表と計算式

	徐脈性不整脈の報告	徐脈性不整脈以外の報告
被疑薬による報告	a	c
その他の薬剤による報告	b	d

$$\text{ROR} = (a/b) / (c/d) = ad / bc$$

a～d は症例数

2.2.6 統計解析

すべてのデータ解析は、JMP® Pro 16.2.0 (SAS Institute Inc. NC, U.S.A.) を用いて実施した。P 値<0.05 で有意とみなした。

2.3 結果

2.3.1 データ解析テーブル

DRUG テーブルには 6,097,229 records、REAC テーブルには 1,280,060 records、DEMO テーブルには 872,882 records が含まれた。症例の全数は「全データテーブル」に示され、6,618,979 records であった (図 2)。

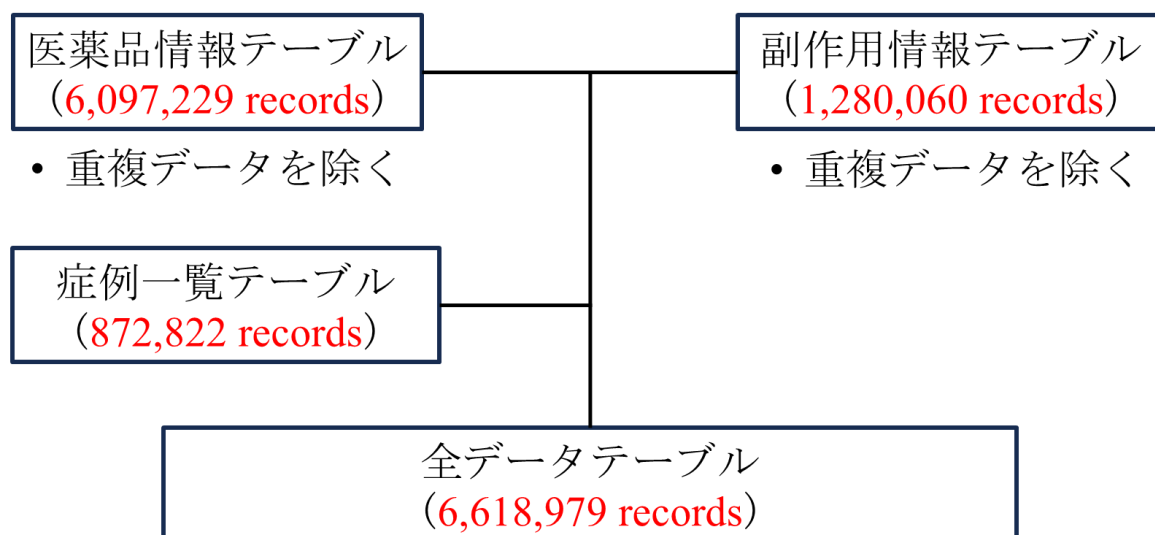


図 2 全データテーブルの構築フローチャート

2.3.2 徐脈性不整脈を引き起こす薬剤の解析

徐脈性不整脈を引き起こす薬剤の集計結果から β -blocker 20 剤のうち 13 剤で徐脈性不整脈の報告が認められ、ナドロール以外の 12 剤でシグナルが認められた (表 4)。最も報告のあった薬剤はカルベジロール (β 受容体非選択的、ISA なし) であり (n=440)、ROR は 2.824 (95%CI 2.569-3.649)、次いで、ビソプロロール (β 受容体選択的、ISA なし) (n=342、ROR 2.487、

95%CI 2.234-2.768)、アテノロール (β_1 受容体選択的、ISA なし) (n=122、ROR 3.051、95%CI 2.551-3.649) であった。

図 3 は徐脈性不整脈の原因と疑われる薬剤を示した volcano plot である。X 軸は ROR の自然対数 ($\ln$ ROR) を表す。X 軸の正の方向は、他の副作用よりも徐脈性不整脈の報告が多いことを示している。Y 軸は Fisher の正確検定の P 値の常用対数のマイナス値 ($-\log$ [P value]) を表す。Y 軸の正の方向は薬剤の強い有意差を示唆している。すなわち、右上の象限に描画された薬剤は、徐脈性不整脈を誘発しやすい薬剤となる。volcano plot の結果は、 β -blocker が徐脈性不整脈の発症と関連していることを示している。今回の解析でシグナルを示した 12 剤の β -blocker のうち、ニプラジロールを除く 11 剤が右上に描かれ、徐脈性不整脈と有意に関連していると推定された (図 3)。 β 受容体非選択薬であるカルベジロール、ISA を有するアセブトロールも徐脈性不整脈と関連していた。

表 4 各 β -blocker の徐脈性不整脈の有無に基づく Fisher の正確検定の結果

薬剤	β_1 選択性	ISA	報告回数	ROR	95%信頼区間	全報告回数
カルベジロール	なし	なし	440	2.824	2.569-3.105	25882
ビソプロロール	あり	なし	342	2.487	2.234-2.768	22760
アテノロール	あり	なし	122	3.051	2.551-3.649	6639
メトプロロール	あり	なし	57	4.176	3.214-5.427	2289
プロプラノロール	なし	なし	55	3.362	2.577-4.386	2731
ランジオール	あり	なし	34	4.042	2.883-5.667	1417
カルテオロール	なし	あり	31	5.701	3.996-8.135	926
アロチノロール	なし	なし	28	3.397	2.344-4.924	1387
ベタキソロール	あり	なし	20	5.980	3.848-9.294	575
セリプロロール	あり	あり	15	3.885	2.347-6.429	661
アセブトロール	あり	あり	5	8.137	3.455-19.162	114
ニプラジロール	なし	なし	3	3.249	1.128-9.360	177
ナドロール	なし	なし	2	8.350	2.342-29.767	50
ラベタロール	なし	あり	0	0.449	0.028-7.201	180
ビンドロロール	なし	あり	0	0.746	0.046-12.01	108
エスモロール	あり	あり	0	0.915	0.057-14.746	88
ベバントロール	なし	なし	0	1.218	0.075-19.67	66
アモスラロール	なし	なし	0	2.000	0.123-32.521	40
ボピンドロール	なし	あり	0	2.160	0.133-35.170	37
ブフェトロール	なし	なし	0	14.725	0.814-266.306	5

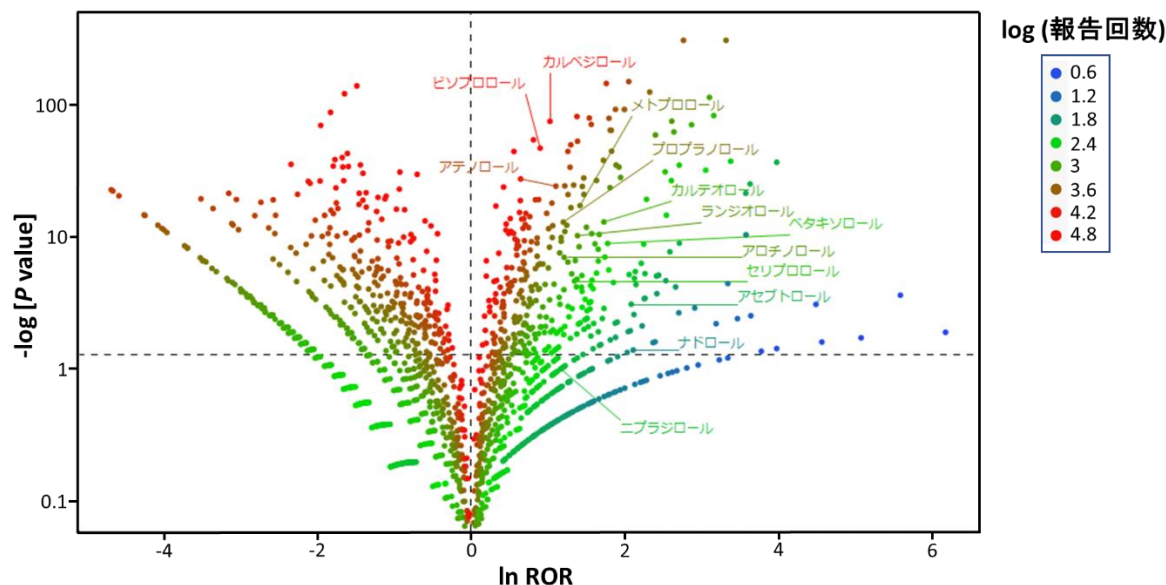


図3 徐脈性不整脈を引き起こす薬剤の volcano plot

Y 軸の点線は $P=0.05$ を表す

2.4 考察

2.4.1 徐脈性不整脈を引き起こす薬剤の解析

今回の調査では、多くの β -blocker で徐脈性不整脈のシグナルが検出された。 β -blocker の標的となる β_1 受容体は、心臓に多く存在し、陽性変時作用による心拍数増加、陽性変力作用による収縮力増強作用を有する。 β -blocker はこのカスケードを遮断するため心収縮の抑制と心拍数の減少が生じる。

高齢者心不全患者に対するビソプロロールとカルベジロールの忍容性を検討した CIBIS-ELD 試験では、 β_1 受容体選択性の高いビソプロロールの方が心拍数抑制効果は強く、徐脈が多かった。²¹⁾ また、ISA を有する β -blocker は、 β 受容体刺激により心拍数の減少作用が少ないことから、臨床的な利点は明らかに確立していないが、徐脈の患者には好ましいとされている。

しかし、今回の調査では、 β 受容体非選択薬であるカルベジロール、ISA を有するアセブトロールなどでも徐脈性不整脈のシグナルが検出され、 β_1

受容体選択性や ISA の有無にかかわらず、徐脈性不整脈が発現していた。 β_1 受容体を遮断することで陽性変時作用による心拍数増加を遮断し心拍数減少につながることから、 β_1 受容体選択性に関わらず β_1 受容体を遮断すること自体がリスクになる可能性がある。

2.5 小括

JADER を使用して、現在使用されている多くの β -blocker で徐脈性不整脈のシグナルが認められた。 β_1 受容体選択性、ISA の有無によらず徐脈性不整脈が発現していた。

3. 日本の医薬品副作用データベースを用いた β -blocker による徐脈性不整脈の発現時間の評価

3.1 背景

JADER を使用して、現在使用されている多くの β -blocker で徐脈性不整脈のシグナルが認められたことから、同様に、JADER を使用して β -blocker による徐脈性不整脈の発現時間に関するデータを調査した。 β -blocker による徐脈性不整脈の発現時期、さらには β_1 受容体選択性や ISA の有無による徐脈性不整脈の発現時期に違いがあれば、徐脈性不整脈のモニタリングに活かせる可能性がある。本研究では、JADER を用いて β -blocker による徐脈性不整脈の発現時間に関するデータを調査した。

3.2 方法

3.2.1 データベース

本研究では、PMDA ウェブサイトから JADER にアクセスして、2004 年 4 月から 2022 年 7 月の間に報告されたデータを用いて解析を実施した。¹⁵⁾

3.2.2 データ解析テーブルの作成

JADER の 4 つのテーブルのうち DEMO、DRUG、REAC テーブルを解析に用いた。DRUG と REAC テーブルから重複データを取り除き、患者識別番号を用いて結合した。続いて、DEMO テーブルを、患者識別番号を用いて DRUG_REAC テーブルに統合し、「全データテーブル」とした。「全データテーブル」のうち JADER で報告された徐脈性不整脈の発現時期を調べるため、 β -blocker 投与後に徐脈性不整脈が報告された患者のデータだけを抽出した。 β -blocker の中で、注射剤は主に急性期に使用されることから使用目的や患者背景が異なると判断し、この解析では除外した。

3.2.3 徐脈性不整脈の発現時間の解析

徐脈性不整脈発症までの日数は、JADER で報告された薬剤の初回投与日と徐脈性不整脈の発症日から計算し、有害事象発現までの日数は、「有害事象発生日-投与開始日+0.5」で算出した。²²⁾ 治療開始日または有害事象発現日の情報が欠落している報告は除外した。本研究では、有害事象発現までの期間の上限を 365 日とした。

Weibull 形状パラメータ検定は、発現時間のデータを解析するのに用いられ、有害事象の発生割合が一定でないことを述べることができる。²³⁾ Weibull 分布を用いた発現時間解析を実施し、Weibull パラメータ α と β を算出した。Weibull 分布の形状パラメータ α は分布の広がりを示し、形状パラメータ β は時間に対する故障率分布を表している。故障率は、有害事象の発生に対応しており、 $\beta < 1$ （初期故障型）は、発症率が時間とともに減少し、 $\beta = 1$ （偶発故障型）は有害事象が一定のペースで発症し、 $\beta > 1$ （摩耗故障型）は、発症率が時間と共に増加する（図 4）。²⁴⁾

各 β -blocker の β_1 受容体選択性および ISA の有無についても検討した。

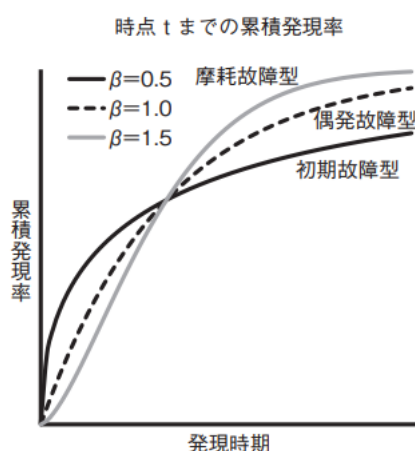


図 4 Weibull 分布の模式図 ²⁴⁾

$$\lambda(t) = \frac{\beta}{\alpha^\beta} t^{\beta-1}$$

形状パラメータ β により、 $\beta > 1$ は摩耗故障型、 $\beta = 1$ は偶発故障型、 $\beta < 1$ は初期故障型に分類される

3.2.4 統計解析

すべてのデータ解析は、JMP® Pro 16.2.0 (SAS Institute Inc. NC, U.S.A.) を用いて実施した。

3.3 結果

3.3.1 データ解析テーブル

「全データテーブル」の中で、徐脈性不整脈が報告されたのは 40,612 records であり、そのうち内服 β -blocker による治療によって引き起こされていたのは 1,141 records だった (図 5)。

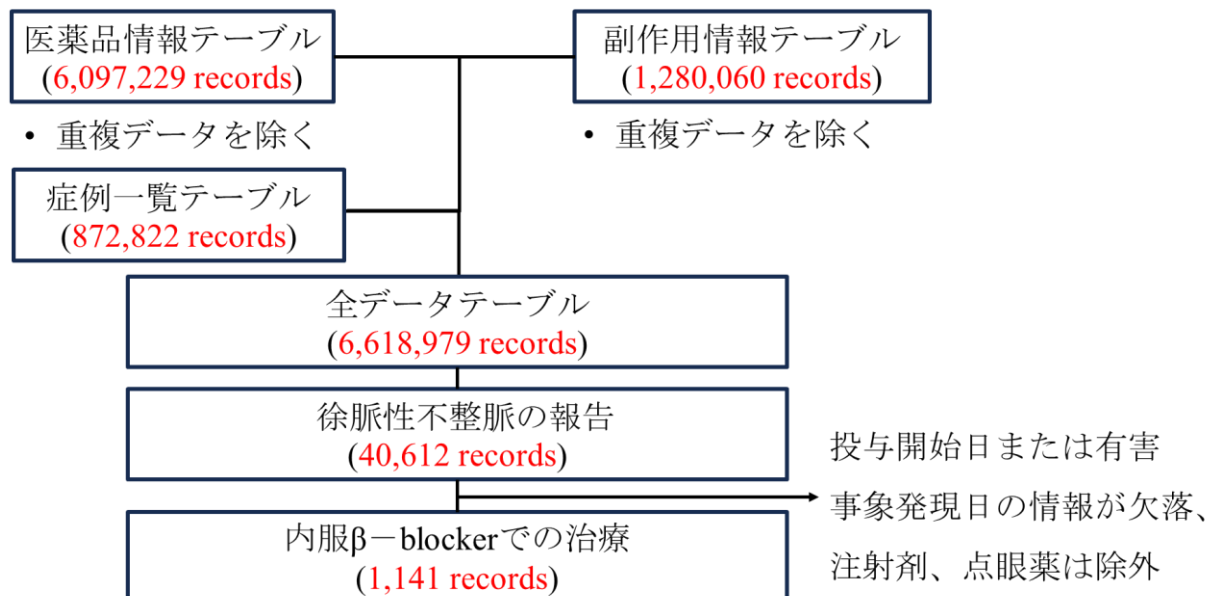


図 5 データ解析テーブルの構築フローチャート

3.3.2 徐脈性不整脈の発現時間の解析

徐脈性不整脈の発現までの時間の中央値と Weibull 形状パラメータは表 5 に要約した。 β -blocker によって引き起こされた徐脈性不整脈の発現時間の中央値は、徐脈性不整脈の報告が多かったカルベジロール、ビソプロロール、アテノロールでそれぞれ 37.5 日、46 日、46.5 日であり、ほとんどの β -blocker は 2 ヶ月以内であった（表 5）。

形状パラメータ β は、カルベジロール、ビソプロロール、メトプロロール（ β_1 受容体選択的、ISA なし）、カルテオロール（ β 受容体非選択的、ISA あり）で、それぞれ 0.74 {95%信頼区間（CI）：0.63-0.87}、0.73（95%CI：0.62-0.84）、0.49（95%CI:0.32-0.70）、0.45（95%CI:0.25-0.71）であり、95%信頼区間の下限値が 1 未満であり、発症率が時間とともに減少する初期故障型であることを示唆している。

最も報告のあった薬剤はカルベジロール（ β 受容体非選択的、ISA なし）であり、次いで、ビソプロロール（ β_1 受容体選択的、ISA なし）、アテノロール（ β_1 受容体選択的、ISA なし）であった。

表 5 Weibull 分布を用いた β -blocker の発現時間解析

薬剤	β_1 選択性	ISA	報告数	中央値（日） (95%信頼区間)	形状パラメータ： β	95%信頼区間	分類
ビソプロロール	あり	なし	108	46.0 (26.5-56.5)	0.73	0.62-0.84	初期故障型
カルベジロール	なし	なし	95	37.5 (20.5-60.5)	0.74	0.63-0.87	初期故障型
アテノロール	あり	なし	25	46.5 (25.5-112.5)	0.73	0.52-1.00	
メトプロロール	あり	なし	17	25.5 (0.5-53.5)	0.49	0.32-0.70	初期故障型
プロプラノロール	なし	なし	9	4.5 (0.5-20.5)	0.78	0.43-1.24	
アロチノロール	なし	なし	8	186.5 (0.5-307.5)	0.62	0.31-1.09	
カルテオロール	なし	あり	8	3.0 (0.5-68.5)	0.45	0.25-0.71	初期故障型
ベタキシロール	あり	なし	6	38.5 (8.5-343.5)	0.75	0.37-1.27	

3.4 考察

3.4.1 データ解析テーブル

JADER の有害事象報告 872,882 records 中、内服 β -blocker による徐脈性不整脈は 1,141 records で報告されていた。高血圧患者における β -blocker のランダム化比較試験ではアウトカムとして徐脈を評価した試験はない。⁴⁾ 心房細動患者に対するビソプロロールの心拍数減少効果を検証した試験では、徐脈は報告されておらず、カルベジロールにおいても同様であった。^{10,11)} 心不全患者を対象にした β -blocker の大規模研究では、徐脈の発現は 2.3%~12.9%と報告されていた。⁸⁾ 自発報告データベースである JADER では、軽度な有害事象はまれにしか報告されないが、重篤な有害事象はより頻回に報告されているため²⁵⁾、徐脈性不整脈の報告数自体が過小であることが予想された。今回の解析で対象となった REAC テーブル 1,280,060 records 中、徐脈性不整脈の報告は 6,965 records であり、そのうち不明を除く 5,471 records 中、転帰が軽快あるいは回復となっていたのは 4,882 records であった (図 6)。軽度な有害事象は約 90%を占めていたが、心不全における β -blocker の中止は 0.3-0.9%と報告されていることから⁸⁾、軽度な有害事象の報告数が全有害事象の 99%を占めるとすると今回の割合は過小である可能性がある。患者が軽度のめまいやふらつきを有害事象として考えなかった場合、重篤でない限り主治医に報告していない可能性がある。さらに、心電図の測定が実施されない場合、症状を正しく鑑別することに失敗したり、無症候性でも対処すべきあるいは報告すべき徐脈性不整脈について検出できていない可能性がある。

被疑薬として報告者が指定していなくても β -blocker が使用されていれば徐脈性不整脈に関与している可能性があること、徐脈性不整脈の報告が過小評価である可能性と鑑別の困難さが推定されることから、今回、被疑

薬、併用薬、相互作用を含めた全データを対象として解析を行った。

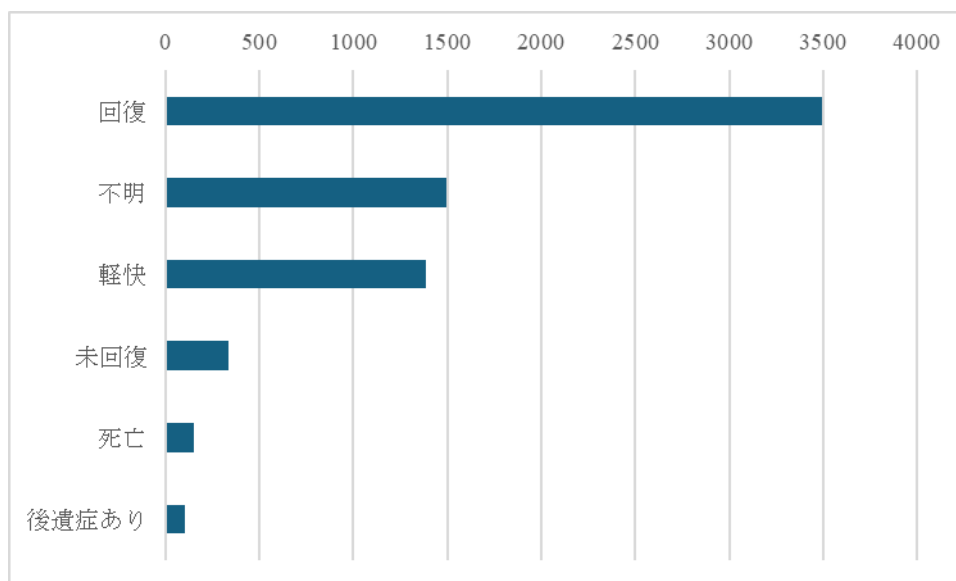


図 6 徐脈性不整脈の転帰（6,965 件）

3.4.2 徐脈性不整脈の発現時間の解析

今回の調査では、徐脈性不整脈が報告された内服 β -blocker は初期故障型が多かった。また、徐脈性不整脈の発現までの期間の中央値は投与開始から 2 ヶ月以内が多かった。

β -blocker の用法を各種循環器疾患のガイドラインで確認すると、心房細動に対しては、心機能の低下や徐脈、血圧低下を認めることがあるため、少量から投与を始めて、症状や血圧、胸部 X 線、心電図をみながら投与量を調節する⁵⁾。高血圧に対しては、めまい、立ちくらみなどの脳虚血性徴候や狭心症状、心電図の心筋虚血所見や QOL の低下の有無に注意しつつ 4 週間から 3 ヶ月の間隔で増量する。⁴⁾ 心不全に対しては、ごく少量より時間をかけて数日～2 週間ごとに段階的に増量していくことが望ましい。²⁶⁾ 心不全や心房細動で汎用されているビソプロロールやカルベジロールは、増量する過程で、診察時に心電図を測定した結果、徐脈性不整脈が判明す

ると想定されることから、初期故障型が多かったと示唆される。他の β -blocker については、主に高血圧で使用されていると示唆され、心不全や心房細動ほど頻回に増量を行っていないと可能性があることから投与開始早期に徐脈性不整脈が生じ、初期故障型が多い傾向となったと示唆される。さらに、各種診療ガイドラインに記載のある β -blocker の増量の間隔を考えると、徐脈性不整脈の発現までの期間は投与開始 2 ヶ月以内が多かったと示唆される。^{4,5,26)} 心不全においては、 β -blocker で目標用量が投与されていたのは実に 1%に過ぎないという報告がされている。²⁷⁾

今回の調査では、初期故障型の β -blocker には ISA を有しないビソプロロール、カルベジロールだけでなく、徐脈の発現が少ないと想定した ISA を有するカルテオロールが含まれていた。同様に、 β_1 受容体選択薬であるビソプロロールだけでなく、 β 受容体非選択薬であるカルベジロール、カルテオロールも初期故障型であった。徐脈性不整脈の発現傾向と同様に、 β_1 受容体選択性、ISA の有無によらず初期故障型であったことから、薬理的なメカニズムよりも年齢、性別、原疾患などの患者背景、 β -blocker の用量、腎機能などが関わっていることが示唆される。いずれの β -blocker を用いる際にも投与開始 2 ヶ月以内は徐脈性不整脈の発現に注意が必要であり、この時期においては特に心拍数だけでなく、めまい、ふらつきといった症状が発現しないかモニタリングをすべきである。

3.5 小括

β -blocker で治療された患者の徐脈性不整脈は、初期故障型が多く、投与開始 2 ヶ月以内に発現していた。

4. 本研究の限界

本研究にはいつかの限界がある。JADER は SRS に基づいており、自発報告有害事象データベースを用いた研究は、様々なバイアスと関連することが知られている。1 つ目に、軽度な有害事象はまれにしか報告されないが、重篤な有害事象はより頻回に報告されている。これは報告バイアスとして知られており、SRS の特徴である。²⁸⁾ 2 つ目に、複数の薬剤が 1 人の患者に同時に投与されるとすると、有害事象の原因を明らかにすることは難しい。^{13,29,30)} 3 つ目に、JADER における薬剤と有害事象の因果関係は、死亡例についてのみ PMDA が検証しており、他のアウトカムについては報告者によって推定されているだけであり、したがって、JADER の症例には、真実の副作用だけでなく、副作用が疑われる症例も含まれている。4 つ目に、JADER には、薬剤の使用理由の記載があるが、情報に多くの欠損があり不完全であるため、今回の解析では β -blocker の使用目的が心不全、心房細動、高血圧、虚血性心疾患なのかを判断することは難しい薬剤が多数あった。実際に、今回の対象となった DRUG テーブル 6,097,229 records 中、 β -blocker は 37,096 records あり、そのうち使用目的の記載があったのが 21,018 records (56.7%) のみであった (図 7)。5 つ目に、JADER のような自発報告では、イベント発生率が計算できず、情報の欠損や不整合、誤入力などが存在する可能性もあることからリスク因子を同定することが困難である。³¹⁾ 非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬やアミオダロンなどの抗不整脈薬と β -blocker を併用すると心拍数が下がる可能性があることから併用薬など、 β -blocker による徐脈性不整脈のリスク因子の検討には、診療録調査や診療情報データベースによるさらなる解析が望ましい。

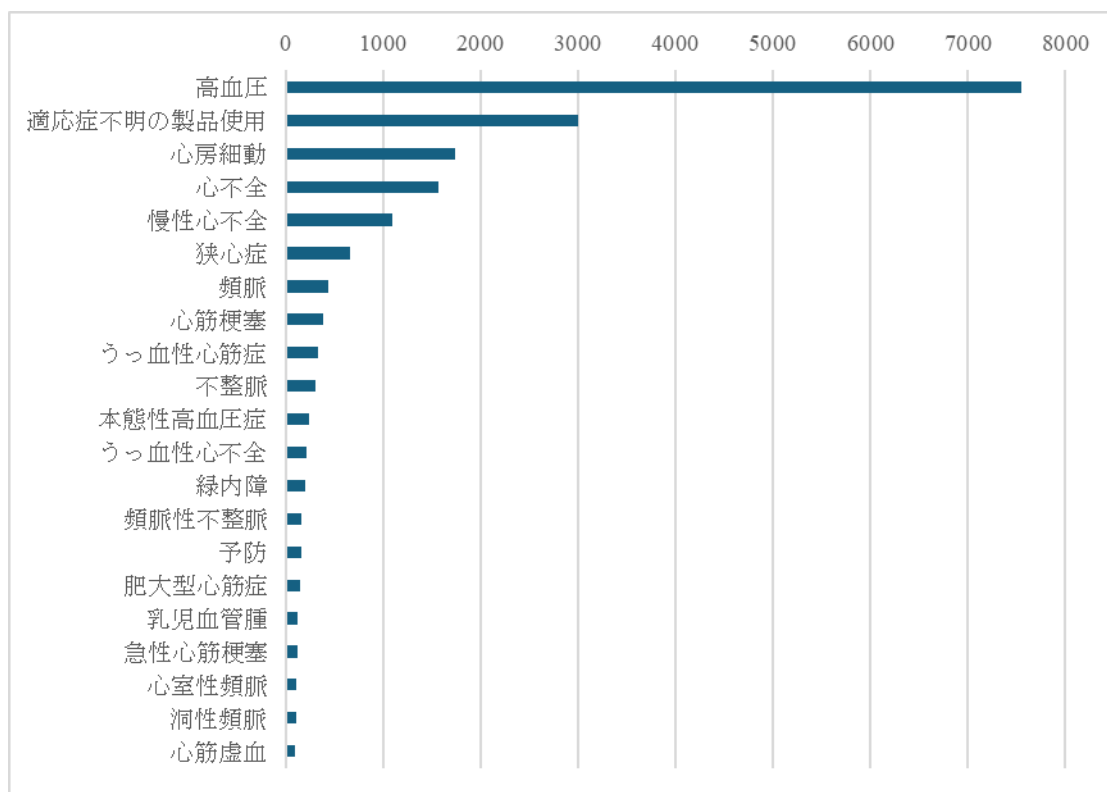


図 7 β -blocker の使用目的

報告数 100 件以上のみを記載

5. 総括

JADER を使用して、現在使用されている 12 剤の β -blocker で徐脈性不整脈のシグナルが初めて認められた。 β -blocker で治療された患者の徐脈性不整脈は、初期故障型が多く、投与開始 2 ヶ月以内に発現していることを初めて示した。今後は、診療録調査や診療情報データベースにより原疾患を高血圧、心不全、心房細動に絞って β -blocker と徐脈性不整脈の関連、 β_1 受容体選択性の有無や ISA 有無による徐脈性不整脈への影響を検討していきたい。

今回の知見から、循環器疾患の各種ガイドライン通りに β -blocker を使用していても徐脈性不整脈の報告がなされていることが推察される。日本の大規模副作用データベースである JADER において重篤な徐脈性不整脈が検出されたことから、 β -blocker の使用方法によっては防げる可能性があり、薬剤師として適正使用に関与すべきである。 β -blocker を循環器疾患の各種ガイドライン通りに使用していたとしても、今回の結果から徐脈性不整脈が報告されていた。さらにガイドラインの用法通りに少なめから開始していたとしても今回の結果からは徐脈性不整脈が投与開始 2 ヶ月以内に発生していた。以上のことから、今回の結果は β -blocker の適正使用に役立てられる可能性がある。

少量からの β -blocker の使用が推奨されている現状においても、より慎重に増量し、注意深くモニタリングすべきである。具体的には、入院患者であれば血圧、心拍数に加えて、めまい、ふらつきなどの自覚症状を、外来患者であればめまい、ふらつきなどの症状がひどい場合には処方医に相談するように説明を行うべきである。

謝辞

本研究を進めるにあたり、野澤玲子先生（明治薬科大学 薬理学研究室 准教授）より温かいご指導をしていただきましたことに、心より感謝申し上げます。

本論文を作成するにあたり、主査の櫛山暁史先生（明治薬科大学 薬物治療学研究室 教授）、並びに副査の永井純子先生（明治薬科大学 IR 室 講師）、鈴木陽介先生（明治薬科大学 薬剤情報解析学研究室 講師）には有益なご助言をいただきましたことに、感謝申し上げます。

博士課程に進学することを理解し、また、ご助言をいただいた、源川良一先生（草加市立病院 前薬剤部長）、木村直也薬剤部長、木村好伸先生（草加市立病院 前主査）、草加市立病院 薬剤部の各位に御礼申し上げます。最後に、博士課程に進学することを理解し、支えてくれた家族に感謝いたします。

引用文献

- 1) Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors. *Br J Pharmacol.*, **144**, 317-322 (2005).
- 2) Hoffmann C, Leitz MR, Oberdorf-Maass S, Lohse MJ, Klotz K-N. Comparative pharmacology of human β -adrenergic receptor subtypes – characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*, **369**, 151-159 (2004).
- 3) Brunton LL, Knollmann BC., “Goodman & Gilman’s Pharmacological Basis of Therapeutics,” 14th ed., McGraw-Hill, New York, 2023.
- 4) Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res.*, **42**, 1235-1481 (2019).
- 5) Ono K, Iwasaki Y, Akao M, Ikeda T, Ishii K, Inden Y, Kengo Kusano K, Kobayashi Y, Koretsune Y, Sasano T, Sumitomo N, Takahashi N, Niwano S, Hagiwara N, Hisatome I, Furukawa T, Honjo H, Maruyama T, Murakawa Y, Yasaka M, Watanabe E, Aiba T, Amino M, Itoh H, Ogawa H, Okumura Y, Aoki-Kamiya C, Kishihara J, Kodani E, Komatsu T, Sakamoto Y, Satomi K, Shiga T, Shinohara T, Suzuki A, Suzuki S, Sekiguchi Y, Nagase S, Hayami N, Harada M, Fujino T, Makiyama T, Maruyama M, Miake J, Muraji S, Murata

- H, Morita N, Yokoshiki H, Yoshioka K, Yodogawa K, Inoue H, Okumura K, Kimura T, Tsutsui H, Shimizu W, Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J.*, **86**, 1790-1924 (2022).
- 6) Marti H-P, Pavía López A. A., Schwartzmann P., *Curr. Med. Res. Opin.*, **40**, 55-62 (2024).
- 7) CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet.*, **353**, 9-13 (1999).
- 8) Hoppe UC. Beta-blocker induced bradycardia—should we pace? *Eur J Heart Fail.*, **6**, 449-451 (2004).
- 9) Yamashita T, Inoue H. Heart rate-reducing effects of bisoprolol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: results of the MAINAF study. *J Cardiol.*, **62**, 50–57 (2013).
- 10) Inoue H, Atarashi H, Okumura K, et al. Heart rate control by carvedilol in Japanese patients with chronic atrial fibrillation: the AF Carvedilol study. *J Cardiol.*, **69**, 293–301 (2017).
- 11) Ishiguro H, Ikeda T, Abe A, Tsukada T, Mera H, Nakamura K, Yusu S, Yoshino H. Antiarrhythmic effect of bisoprolol, a highly selective beta1-blocker, in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int Heart J.*, **49**, 281-293 (2008).
- 12) 藤田利治, 副作用評価におけるシグナル検出, 薬剤疫学, 14, 27-36 (2009).
- 13) 森川 馨, 大規模副作用症例報告データベースの解析に関する研究, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 129, 1-26 (2011).
- 14) Ministry of Health, Labour and Welfare. “The Plan for Drug Safety Surveillance.”: <<https://www.pmda.go.jp/files/000156059.pdf>>, accessed

September 11, 2022.

- 15) Pharmaceutical and Medical Devices Agency.
<<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0003.html>>, accessed July 20, 2022.
- 16) 広岡 禎, 山田 雅之, PMDA の「医薬品副作用データベース」を用いた副作用リスクの評価—自社医薬品の副作用リスクのポジショニングへの活用—(2) PMDA の「医薬品副作用データベースの活用, SAS ユーザー総会論文集, 263-270 (2012).
- 17) López-Sendó J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni A.P, Dargie H, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J.*, **25**, 1341-1362 (2004).
- 18) MedDRA Japanese Maintenance Organization.
<<https://www.pmrj.jp/jmo/php/indexj.php>>, accessed July 20, 2022
- 19) Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol.*, **151**, 531-539 (2000).
- 20) Chen JJ, Wang SJ, Tsai CA, Lin CJ. Selection of differentially expressed genes in microarray data analysis. *Pharmacogenomics J.*, **7**, 212-220 (2007).
- 21) Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, Tahirovic E, Töpper A, Mehrhof F, Prettin C, Putnikovic B, Neskovic AN, Krotin M, Sakac D, Lainscak M, Edelmann F, Wachter R, Rau T, Eschenhagen T, Doehner W, Anker SD, Waagstein F, Herrmann-Lingen C, Gelbrich G, Dietz R. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *Eur J Heart Fail.*, **13**, 670-680 (2011).

- 22) Yamaoka K, Fujiwara M, Uchida M, Uesawa Y, Muroi N, Shimizu T. Comprehensive Analysis of Adverse Events Induced by PARP Inhibitors Using JADER and Time to Onset. *Life.*, **12**, 1355 (2022).
- 23) Sauzet O, Carvajal A, Escudero A, Molokhia M, Cornelius V.R. Illustration of the Weibull Shape Parameter Signal Detection Tool Using Electronic Healthcare Record Data. *Drug Saf.*, **36**, 995-1006 (2013).
- 24) 山田雅之, 半田淳, 自殺または糖尿病関連副作用における各種インターフェロン製剤間の発現時期プロファイルの比較, *薬剤疫学*, 19, 23-30 (2014).
- 25) 市販後・データサイエンスアドバイザーグループ有志, 科学的な安全対策への転換をめざして(2)-個別の有害事象が副作用になるまで-, *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 45, 98-105 (2014).
- 26) Tsutsui H, Isobe M, Ito H, Okumura K, Ono M, Kitakaze M, Kinugawa K, Kihara Y, Goto Y, Komuro I, Saiki Y, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Sawa Y, Shiose A, Shimizu W, Shimokawa H, Seino Y, Node K, Higo T, Hirayama A, Makaya M, Masuyama T, Murohara T, Momomura S, Yano M, Yamazaki K, Yamamoto K, Yoshikawa T, Yoshimura M, Akiyama M, Anzai T, Ishihara S, Inomata T, Imamura T, Iwasaki Y, Ohtani T, Onishi K, Kasai T, Kato M, Kawai M, Kinugasa Y, Kinugawa S, Kuratani T, Kobayashi S, Sakata Y, Tanaka A, Toda K, Noda T, Nochioka K, Hatano M, Hidaka T, Fujino T, Makita S, Yamaguchi O, Ikeda U, Kimura T, Kohsaka S, Kosuge M, Yamagishi M, Yamashina A, Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circ J.*, **83**, 2084-2184 (2019).

- 27) Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC, Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol.*, **72**, 351–366 (2018).
- 28) 前田 玲, 医薬品安全性監視の観点から JADER について考える, *薬剤疫学*, 19, 51-56 (2014).
- 29) Pariente A, Avillach P, Salvo F, Thiessard F, Miretnont-SalameÂ G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Bégaud B, Moore N, Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Effect of Competition Bias in singnal generation. *Drug Saf.*, **35**, 855-864 (2012).
- 30) Avillach P, Salvo F, Thiessard F, Miremont-S G, Fourrier-Reglat A, Haramburu F, Bégaud B, Moore N, Pariente A, l'Association des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Pilot evaluation of an automated method to decrease false-positive signals induced by co-prescriptions in spontaneous reporting databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, **23**, 186-194 (2014).
- 31) 酒井隆全, JADER を用いた研究発表の際に留意すべきチェックリストの提案, *薬剤疫学*, 25, 64-73 (2020).