

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)

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。 β -blocker は、 β_1 受容体選択性、 α 受容体遮断作用の有無、内因性交感神経興奮様活性 (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。ISA は、生体のカテコラミンが減少した状態下で、薬物自体が主として β_2 受容体刺激作用を示すかの指標として用いられる。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に対しては、ISA のない β -blocker が推奨されている。

β -blocker の副作用には、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。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注意して使用されていると考えられる。徐脈性不整

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るだけでなく、心臓突然死全体の10~20%を占めるとされることから徐脈のマネジメントは重要である。¹⁾

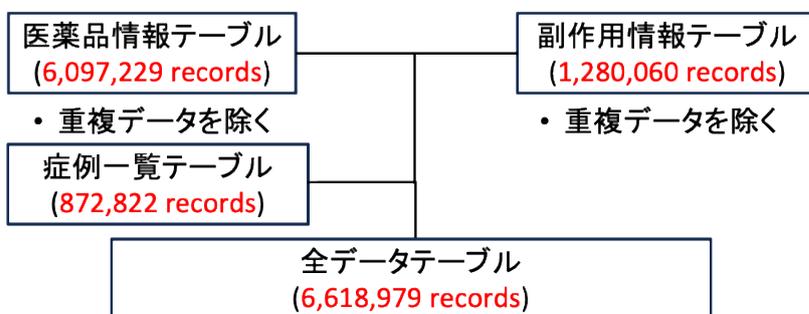
徐脈は、臨床現場ではめまいやふらつきなどの自覚症状から疑い、心電図を測定して診断されるが、心電図を日常的に測定していない場合は自覚症状のみで診断していると考えられることから厳密な報告数としては少ないと思われ、1施設では報告数の検証が難しいと考えられる。

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を用いた解析が有用とされる。

我々の知る限りβ-blockerによる徐脈をβ₁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。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および発現時間に関するデータを調査した。

1. β-blockerによる徐脈性不整脈の発現傾向の調査²⁾

2004年4月から
2022年7月の間に
JADERに報告された
データを用いた。
JADERは、4つのテー



ブル、症例一覧テーブ

図1 データテーブル構築のフローチャート

ル (DEMO)、医薬品情報テーブル (DRUG)、副作用情報テーブル (REAC)、

原疾患テーブルで構成されており、DEMO、DRUG、REAC テーブルを解析に用いた（図 1）。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が、本研究ではすべてのカテゴリを解析のために使用した。 β -blocker の定義は、 β -アドレナリン受容体に選択的に結合し、 β -アドレナリン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。徐脈性不整脈の定義は、MedDRA 25.0 に掲載されている Standardized MedDRA Queries 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）」にある 45 の基本語とした。

各薬剤の徐脈性不整脈のリスクを評価するために、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、報告オッズ比（ROR）と Fisher の正確検定の P 値を算出した。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。ROR >1 、95%CI 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徐脈性不整脈を起こすすべての医薬品の ROR の対数（ \ln ROR）を X 軸に、 P 値のマイナス対数（ $-\log [P \text{ value}]$ ）を Y 軸にプロットすることによって散布図（volcano plot）を作成した。

徐脈性不整脈を引き起こす薬剤の集計結果から β -blocker 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。最も報告のあった薬剤はカルベジロール（ β_1 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。volcano plot において、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おり、Y 軸の正の方向は強い有意差を表す。すなわち、右上の象限に

描画された薬剤は ROR と有意差があり、徐脈性不整脈を誘発しやすかった。本研究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 volcano plot で右上に描かれ、徐脈性不整脈と有意に関連していると推定された (図 2)。 β_1 受容体非選択薬であるカルベジロール、ISA を有するアセプトロールでも徐脈性不整脈と関連していたことから β_1 受容体選択性や ISA の有無では、徐脈性不整脈の発現傾向に違いが認められなかった。

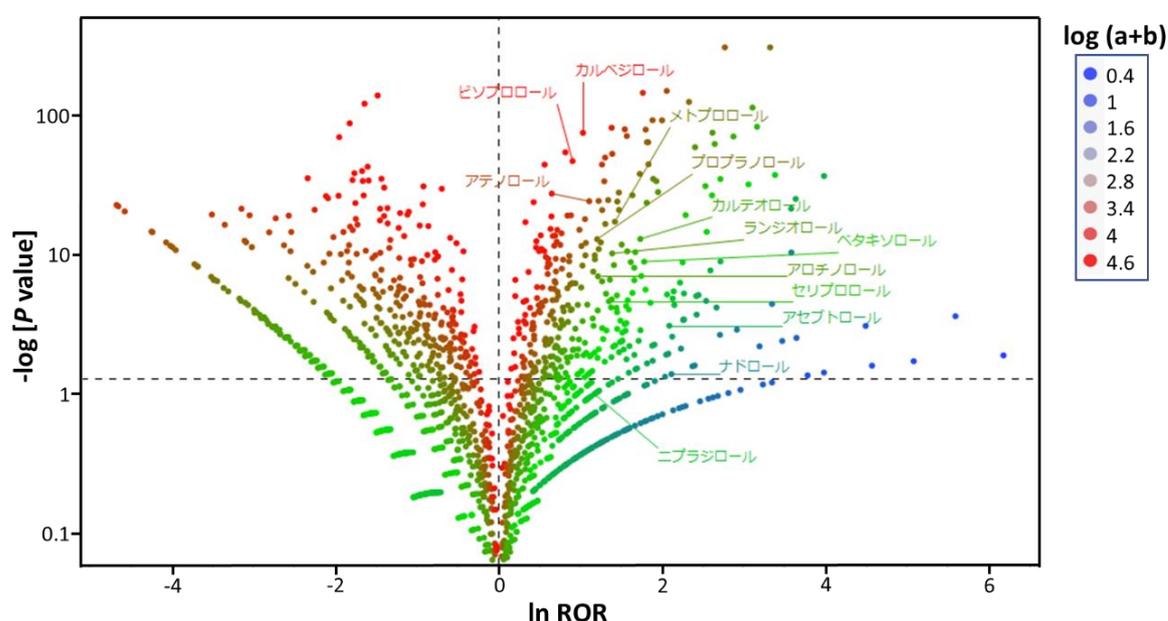


図 2 徐脈性不整脈と関連する医薬品の volcano plot

2. β -blocker による徐脈性不整脈の発現時間の調査²⁾

JADER で報告された徐脈性不整脈の発現時期を調べるため、上記と同様に 2004 年 4 月から 2022 年 7 月の間に報告されたデータを用いた。 β -blocker 投与後に徐脈性不整脈が報告された患者のデータを抽出した。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、「有害事象発生日 - 投与開始日 + 0.5」とした。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。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。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。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。

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、ほとんどが 2 ヶ月以内だった（表 1）。形状パラメータ β については、初期故障型が多かった。

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考えられる。さらに β -blocker を増量する過程で、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考えられる。

表 1 Weibull 分布を用いた β -blocker の発現時間分析

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		分類
					β	95%信頼区間	
ビソプロロール	あり	なし	108	46 (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 (0.5-68.5)	0.45	0.25-0.71	初期故障型
ベタキソロール	あり	なし	6	38.5 (8.5-343.5)	0.75	0.37-1.27	

初期故障型の β -blocker には、 β_1 受容体非選択薬であるカルベジロール、ISA を有するカルテオロールが含まれていたことから、徐脈性不整脈の発現傾向と同様に、 β_1 受容体選択性、ISA の有無では徐脈性不整脈の発現時間についても違いは認められなかった。

総括

以上の結果から、JADER を使用して β -blocker で治療された患者の徐脈性不整脈の発現傾向と発現時間を評価することができた。今回の知見から、現在使用されているほとんどの β -blocker で徐脈性不整脈が報告されていることが明らかとなった。 β -blocker で治療された患者の徐脈性不整脈の発生は、発症率が時間とともに減少する初期故障型が多く、投与開始 2 ヶ月以内が多かった。 β_1 受容体選択性および ISA の有無は、徐脈の発現傾向・発現時期で差は認められなかった。

循環器疾患の各種診療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。薬剤師として β -blocker 開始初期、特に 2 ヶ月以内には、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注意深くモニタリングする。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。本研究で得られた知見は、 β -blocker の適正使用を推進するものである。

【参考文献】

- 1) Marti H-P, Pavia López A. A., Schwartzmann P., *Curr. Med. Res. Opin.*, **40**, 55-62 (2024).
- 2) Motoishi H., Uesawa Y., Ishii-Nozawa R., *Biol. Pharm. Bull.*, **47**, 1668-1674 (2024).