

NTTデータ数理システム 学生研究奨励賞

過活動膀胱治療薬に関連する心房細動報告の 発現時期と背景因子に関する検討

山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部

薬学科 医療安全学分野 相良研究室

名倉 京佑 / Nagura Kyosuke

目次 |

序論

背景 臨床ギャップ: OAB薬とAFの関連は不明瞭 P.3

目的 JADER / FAERSでOAB薬-AFシグナルと背景因子・報告時期を検討 P.7

本論

第1章 OAB治療薬のうち、AF報告と関連する薬剤はどれか？ P.8

第2章 関連を示した薬剤ではどのような患者背景因子と関連があるか？ P.16

第3章 関連を示した薬剤ではどのような時間的特徴があるか？ P.22

限界 投与母集団不明 / 報告バイアス / 少報告数 / AFの捕捉困難性 P.28

結論

P.30

背景_1/4 | 過活動膀胱(OAB)と薬物治療→心血管リスクへの懸念

過活動膀胱 (OAB: Overactive bladder)

定義

尿意切迫感を必須とし、通常は頻尿および/または夜間頻尿を伴う症状症候群であり、切迫性尿失禁は必須ではない。(過活動膀胱診療ガイドライン, 2022)

薬物治療

主に、抗コリン薬 (AMs: Antimuscarinics)

β_3 アドレナリン受容体作動薬 (β_3 -ARAs: β_3 -adrenergic receptor agonists) が使用され、両薬剤とも膀胱平滑筋を弛緩させることで蓄尿機能を改善する。

AMs

オキシブチニン
プロピペリン
ソリフェナシン
イミダフェナシン
トルテロジン
フェソテロジン

β_3 -ARAs

ミラベグロン
ビベグロン

心血管 (CV: Cardiovascular) リスクへの懸念

AMsが作用するM₃受容体は全身に広く分布しており、主に副交感神経系に制御されている受容体である。AMsの自律神経系を介した**心房細動 (AF: Atrial fibrillation) の誘発の可能性**について報告。(van der Hooft et al., 2004)

β_3 -ARAsが作用する β_3 受容体は、そのサブクラスに心臓に発現し機能亢進に関与する β_1 受容体を含んでいる。 β_3 -ARAsであるミラベグロンは第3相臨床試験において、**血圧と心拍数の上昇**が報告。(Nitti et al., 2014)

このように両薬剤クラスともその作用機序から**CVへの潜在的なリスクが懸念**されてきた。

背景_2/4 | OAB薬とAFの関連 臨床 vs. 先行研究

臨床現場

OABの診断を受け、**OAB薬が処方された患者**で突発的な不整脈、特に**AFがしばしば経験**される。臨床ではその管理に難渋することも少なくない。

AFは予測困難であり、重篤な帰結をもたらしうる疾患である。(Dilaveris and Kennedy, 2017)

vs. 対して...

先行研究

多くの臨床研究や後方観察研究において、**OAB薬とAFの関連性は否定的**で、その安全性を支持している。

- **ミラベグロン**の安全性と有効性を調査した第3相臨床研究 (Chapple et al., 2013)
- **ミラベグロン**のCVリスクについて後ろ向きコホート調査を実施したカナダ、オンタリオ州の研究 (Tadrous et al., 2019)
- **ミラベグロン**のCV安全性についてのシステマティックレビュー (Rosa et al., 2016)
- **AMs**のCVリスクについて後ろ向きコホート調査を実施したデンマークの研究 (Margulis et al., 2018)

しかし、これら**先行研究にも限界が存在**する。

背景_3/4 | 先行研究の限界に対する自発報告データベース(SRS)の強み

先行研究の限界

1. 厳格な適格性基準があり、調査対象患者を選別している。
2. 観察期間が比較的短く、長期服用との関連が不明。
3. 比較対照薬剤としてトルテロジンに依存しており、相対的な安全性評価に留まる。
4. 自覚症状のないAF (Silent AF) の捕捉が困難であり、その実態の反映は十分でない。

FAERSでミラベグロンのAEスクリーニング研究でAFとの関連が検出
(Wang et al., 2024)

↓これらの限界を踏まえ本研究ではこの手法に着目した!↓

自発報告データベース (SRS: Spontaneous Reporting System) 研究

- SRS: 有害事象 (AEs: Adverse events)の自発報告により蓄積されたデータベース (DB) を指す。
- 有害事象の自発報告は、先進国を中心に世界各国で制度として確立しており、市販後医薬品安全性監視 (Pharmacovigilance) の根幹をなしている。

強み

1. 適格性基準を設けない。
2. 観察対象期間が比較的長い。
3. 比較対照薬剤は注目薬剤以外のすべての医薬品。

より実臨床を反映できる可能性

弱み

1. 投与母集団が不明であり、リスク評価ができない。
2. 多種多様な報告バイアスの影響下にある。

検出された関連は報告頻度に基づき、仮説生成的

背景_4/4 | SRS研究の発展 (層別・時系列)と複数SRS同時解析の利点

SRS研究の発展

従来の使用目的

個別症例報告の評価と**安全性シグナル**の早期検出。

『それまで知られていなかったか、不十分にしか記述されていなかったAEと薬の関連の報告』 (WHO)

近年の利用方法の発展

層別解析

解析対象となる報告集団の限定により、具体的に注意を要する**患者背景因子**の臨床への提供が可能となる。

時系列解析

AE発現期間 (TTO: Time-to-Onset) の算出により、具体的に注意を要する**使用期間**の臨床への提供が可能となる。

複数SRS同時解析の利点

SRS間で一致したシグナル

シグナルの仮説としての再現性・一般化可能性が強化されうる。(Candore et al., 2015)

率先して検討すべきシグナルを検出できる可能性

SRS間で相反したシグナル

報告慣習、臨床環境、症例の混在、人種構成等のSRSそれぞれの特徴を反映しうる。

各SRSの長所短所の理解に有用である可能性

目的 | SRSを利用してOAB-AFシグナルと背景因子と報告時期を検討

目的① (第1章)

不均等解析

日本のOAB治療薬のうち、
AF報告と関連する薬剤はどれか？

目的② (第2章)

層別解析

関連を示したOAB治療薬では
どのような患者背景因子と関連があるか？

目的③ (第3章)

時系解析

関連を示したOAB治療薬では
どのような報告時期の傾向があるか？

1-0-1 目的 | 第1章: AFと関連するOAB治療薬の探索

目的① (第1章)

不均等解析



日本のOAB治療薬のうち、
AF報告と関連する薬剤はどれか？

目的② (第2章)

層別解析



関連を示したOAB治療薬では
どのような患者背景因子と関連があるか？

目的③ (第3章)

時系解析



関連を示したOAB治療薬では
どのような報告時期の傾向があるか？

1-1-1 方法 | 使用したSRS (JADER・FAERS) の特徴・期間・テーブル等

(CzeekV - Adverse Event Report Search System - 医薬品有害事象情報システム)

JADER (Japan Adverse Drug Event Report system)

提供: PMDA (独立行政法人医薬品医療機器等総合機構)

- 平成16年4月1日からの医療用医薬品及び一般用医薬品・要指導医薬品に関するAE報告を掲載している。



解析対象期間: 2004年4月から2025年5月まで

使用テーブル・フィールド

- 症例一覧テーブル** (ファイル名: demoCCYYMM)
識別番号、性別、年齢 他
- 医薬品情報テーブル** (ファイル名: drugCCYYMM)
識別番号、医薬品連番、医薬品の関与、医薬品(一般名)、投与開始日、使用理由 他
- 副作用情報テーブル** (ファイル名: reacCCYYMM)
識別番号、有害事象、有害事象の発現日 他
- 原疾患テーブル** (ファイル名: histCCYYMM)
識別番号、原疾患等 他

備考: 前処理を必要としない(できない)。

- 各テーブル毎のダウンロードが可能。
- 主キーが識別番号のみで重複削除が困難。

FAERS (FDA Adverse Event Reporting System)

提供: FDA (米国食品医薬品局)

- アメリカでの報告が主ではあるが、世界各国から膨大なAE報告が集約されている。



解析対象期間: 2014年Q1から2024年Q4まで

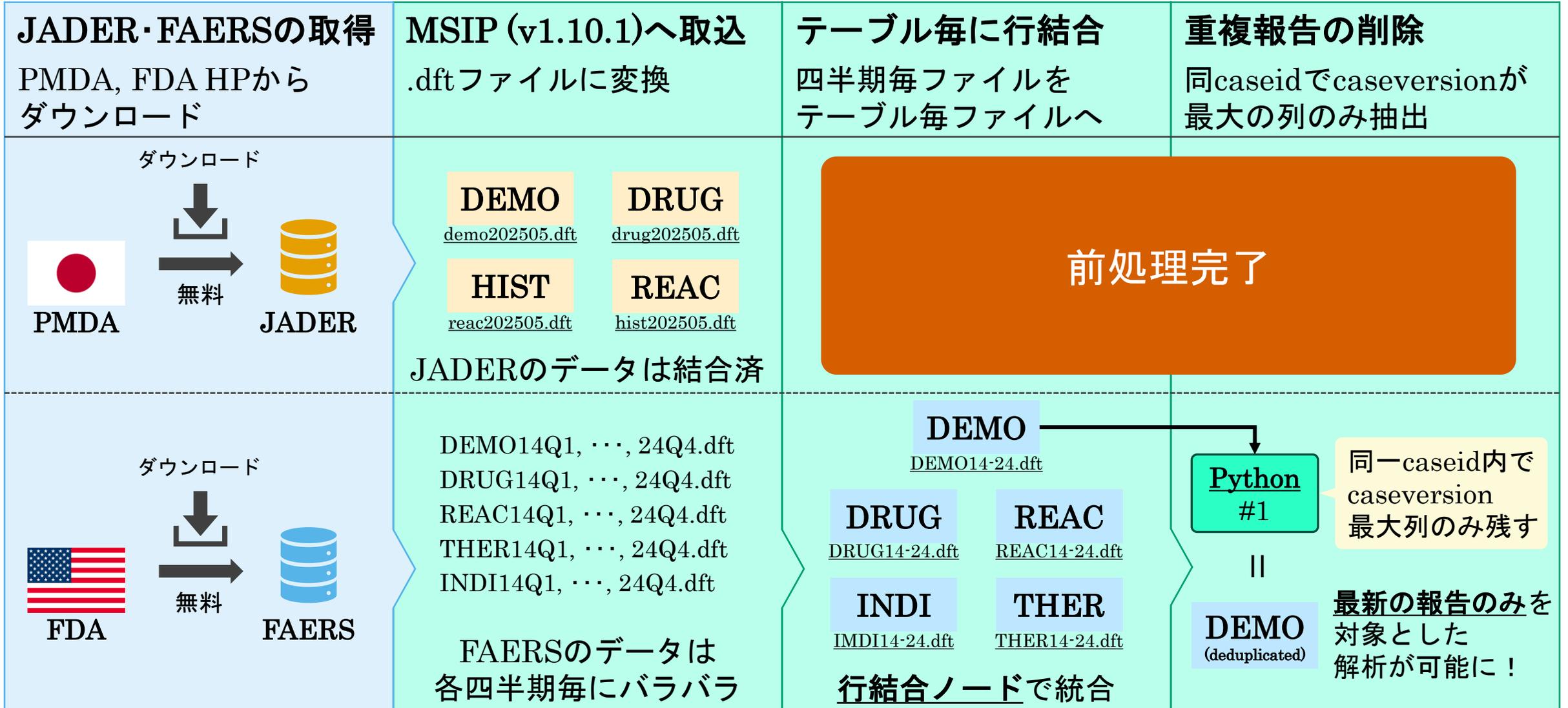
使用テーブル・フィールド

- Demographicテーブル** (ファイル名: DEMOYYQN)
primaryid, caseid, caseversion, event_dt, age, age_cod, sex, etc.
- Drugテーブル** (ファイル名: DRUGYYQN)
primaryid, drug_seq, role_cod, prod_ai, etc.
- Reactionテーブル** (ファイル名: REACYQN)
primaryid, pt, etc.
- Therapyテーブル** (ファイル名: THERYYQN)
primaryid, dsg_drug_seq, start_dt, etc.
- Indicationテーブル** (ファイル名: INDIYYQN)
primaryid, indi_drug_seq, indi_pt, etc.

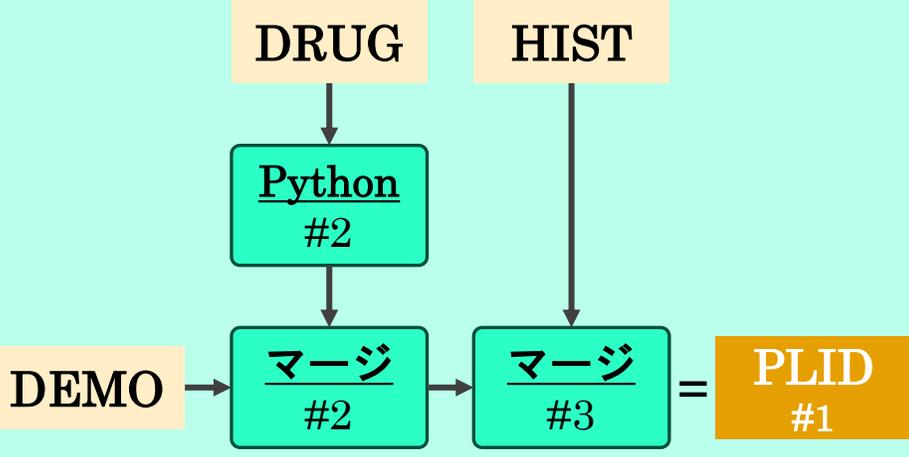
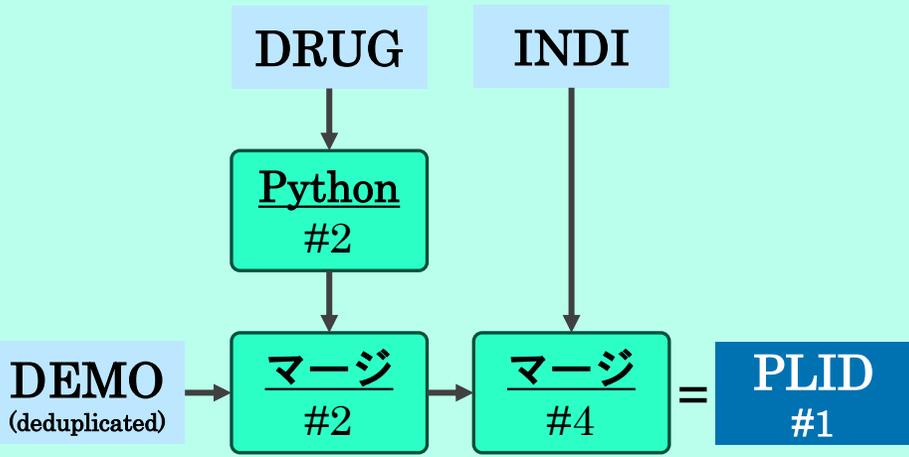
備考: 前処理が必須である。

- 各ファイルは四半期毎でしかダウンロードできない。
- 報告の重複が未処理である。

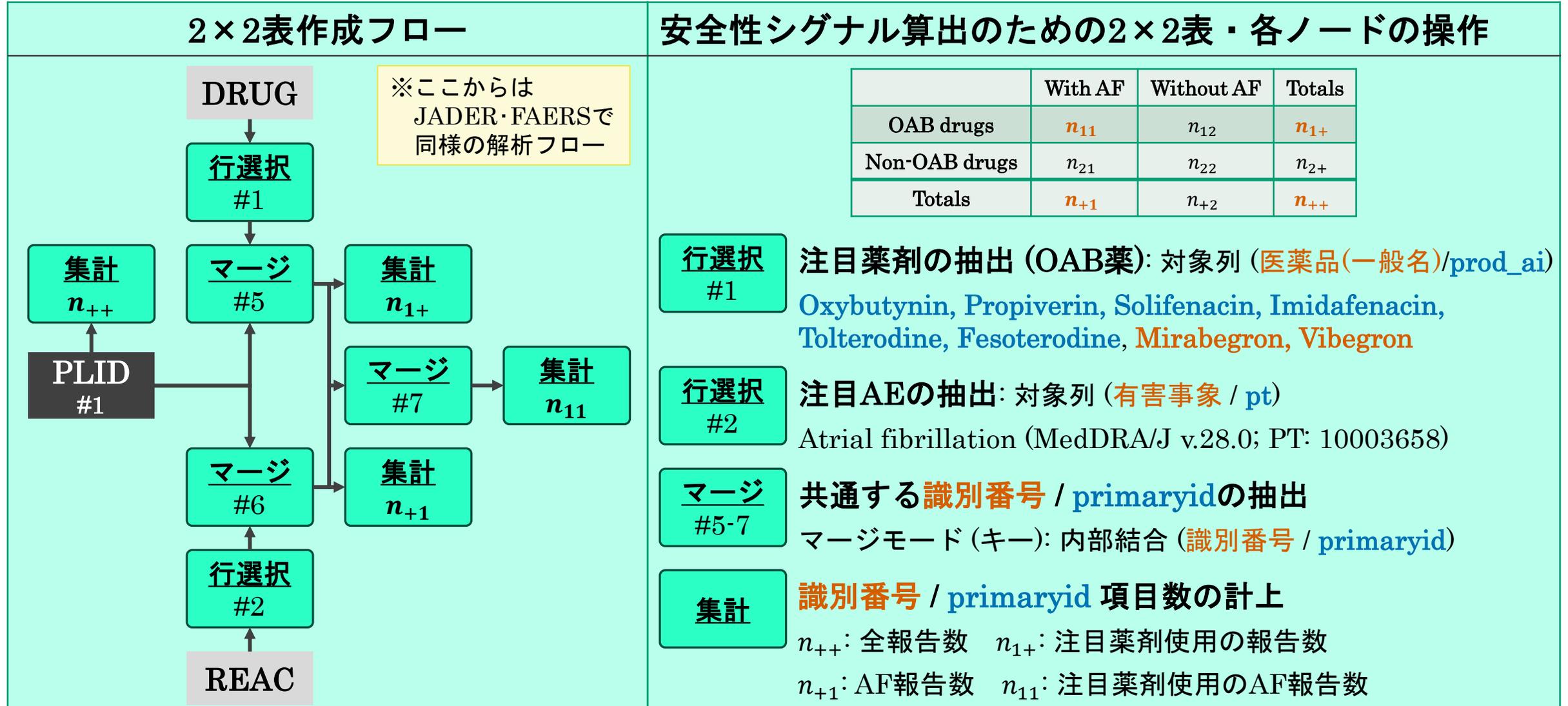
1-1-2 方法 | SRSの取得・前処理 (取込・結合・重複削除)



1-1-3 方法 | 層別解析まで見越した患者レベル統合データセットの作成 (PLID: Patient-level integrated dataset)

SRS	PLID#1の作成フロー	各ノードの操作
 JADER	 <pre> graph TD DRUG[DRUG] --> P2[Python #2] HIST[HIST] --> P2 P2 --> M2[マージ #2] DEMO[DEMO] --> M2 M2 --> M3[マージ #3] HIST --> M3 M3 --> PLID[PLID #1] </pre>	<p>Python #2 新列『<u>服薬数</u>』の追加 同一識別番号 / primaryid 内の 医薬品連番 / drug_seq の最大値</p> <p>マージ #2 DEMOにDRUGの情報を追加 マージモード: 左外部結合 左(キー): DEMO (識別番号 / primaryid) 右(キー): Python#1 (識別番号 / primaryid)</p>
 FAERS	 <pre> graph TD DRUG[DRUG] --> P2[Python #2] INDI[INDI] --> P2 P2 --> M2[マージ #2] DEMO[DEMO (deduplicated)] --> M2 M2 --> M4[マージ #4] INDI --> M4 M4 --> PLID[PLID #1] </pre>	<p>マージ #3 マージ#2にHISTの情報を追加 マージモード: 左外部結合 左(キー): マージ#2 (識別番号) 右(キー): HIST (識別番号)</p> <p>マージ #4 マージ#2にINDIの情報を追加 マージモード: 左外部結合 左(キー): マージ#2 (primaryid, drug_seq) 右(キー): INDI (primaryid, indi_drug_seq)</p>

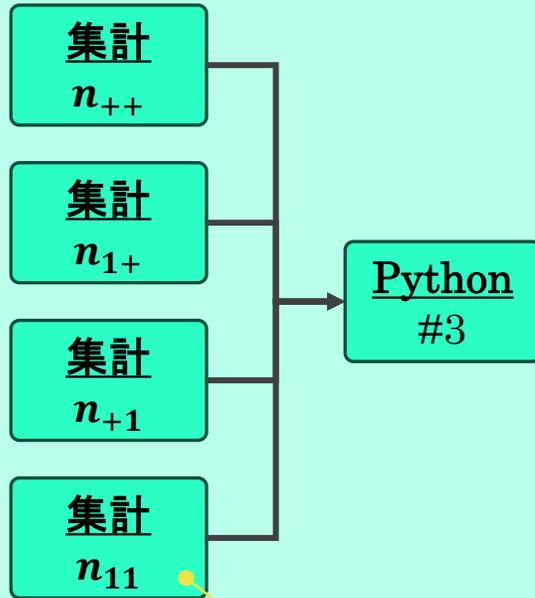
1-1-4 方法 | 不均衡解析 (1次スクリーニング) : 2×2表作成



1-1-5 方法 | 不均衡解析 (1次スクリーニング) : シグナル算出

シグナル算出フロー

※各シグナル指標の計算式は資料末尾の補足資料に記載



※薬剤-AFペアのうち、報告件数が3に未満の場合、安定性の観点から除外

Python#3ノード: 各シグナル指標の算出とシグナル判定を実施

各シグナル指標の特徴と本研究における判定基準 (計算式は補足資料)

報告オッズ比

(ROR: Reporting odds ratio)

感度の高いシグナル検出指標で初期スクリーニングに適している。(Sakaeda et al., 2013)

一般にRORの95%信頼区間 (CI: Confidence interval) の下限値が1より大きく、かつ、フィッシャーの正確確率検定におけるp値が0.05未満のとき、シグナルありと判断する。本研究もこの基準に準拠している。

比例報告比

(PRR: Proportional)

特定のAEがその薬剤全体に占める割合を全薬剤での同様の割合と比較する手法。(Evans et al., 2001)

一般にPRRの点推定値が2より大きい、またはPRRの95%CIの下限値が1より大きい、かつ、ピアソンの χ^2 検定における χ^2 値が4以上のとき、シグナルありと判断する。本研究では、RORの偽陽性の抑制を目的として、PRRの閾値を95%CIの下限値が2より大きいとき、と設定した。

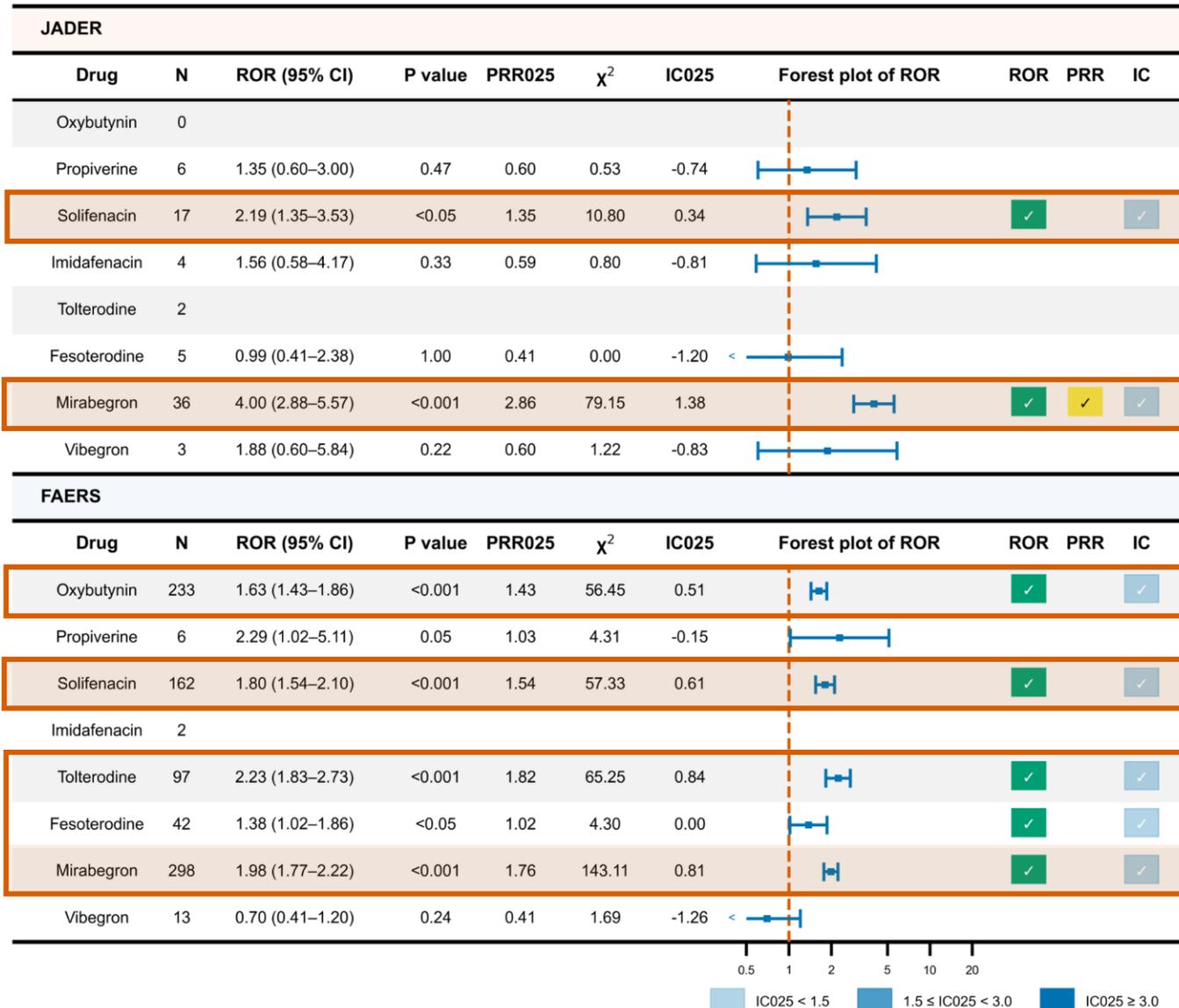
ベイズ信頼伝播型ニューラルネットワーク

(BCPNN: Bayesian confidence propagation neural network)

ベイズ統計に基づく手法。報告件数が少ない場合でも安定した信号検出が可能である。(Bate et al., 1998)

情報量指標 (IC: Information component) を算出し、一般にICの95%CIの下限値が0より大きいとき、シグナルありと判断する。本研究では、ICの95%CIの下限値が0~1.5, 1.5~3.0, 3.0以上のとき、それぞれweak, medium, strongなシグナルと判定した。(Sun et al., 2019)

1-2-1 結果 | 1次スクリーニング：SOL / MIRで両DB一致のシグナル



検出された安全性シグナル -----

JADER

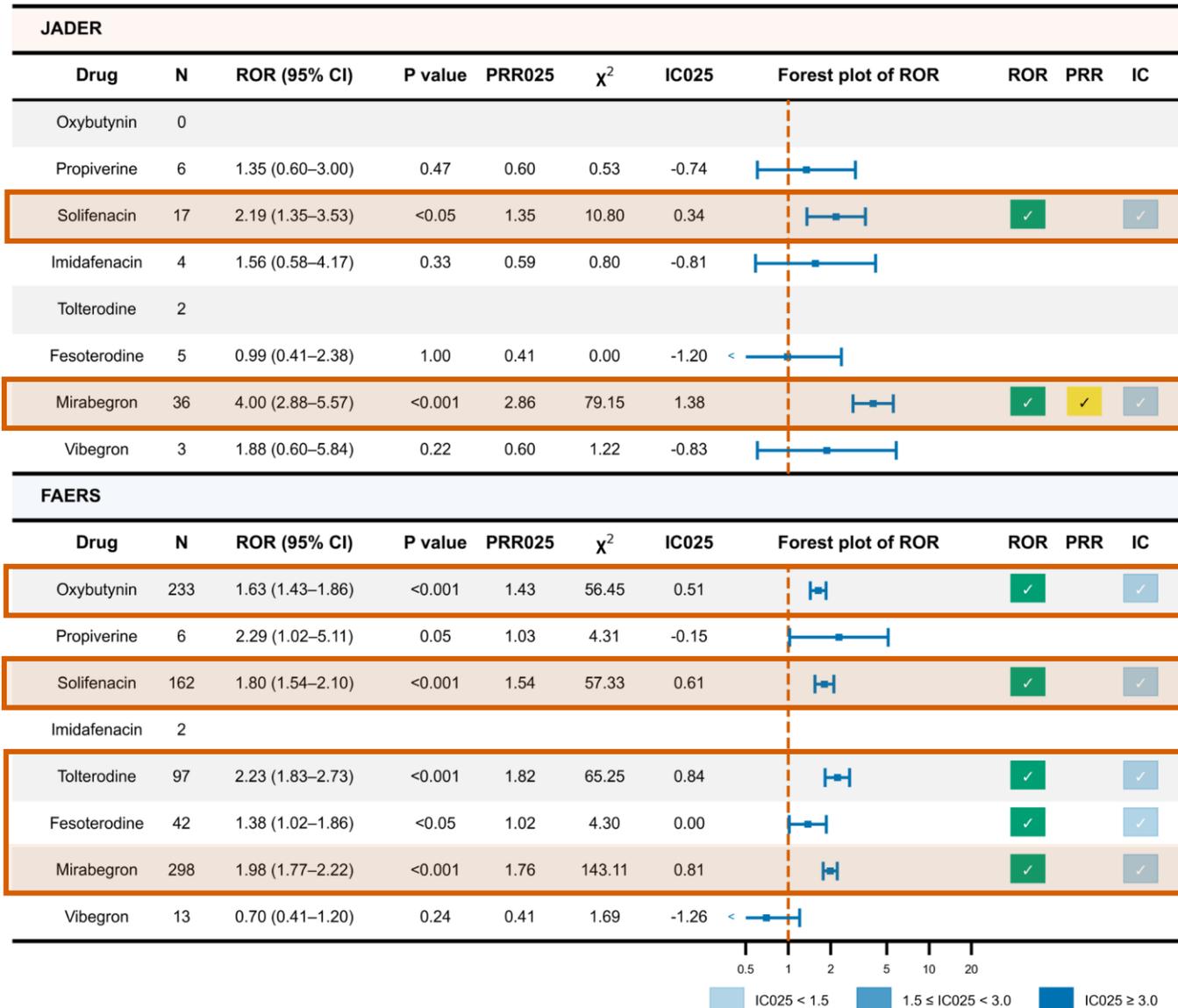
- Solifenacin (17件; ROR, IC: weak)
- Mirabegron (36件; ROR, PRR, IC: weak)

FAERS

- Oxybutynin (233件; ROR, IC: weak)
- Solifenacin (162件; ROR, IC: weak)
- Tolterodine (97件; ROR, IC: weak)
- Fesoterodine (42件; ROR, IC: weak)
- Mirabegron (298件; ROR, IC: weak)

JADER, FAERSの両SRSで一貫した
Solifenacin (SOL), **Mirabegron (MIR)**は、
 率先して検討すべき薬剤として
 層別解析 (第2章)・時系列解析 (第3章)へ

1-3-1 考察 | 薬剤クラス効果というより、薬剤特異的効果の可能性



考察

再現性の高いシグナルを示した薬剤は、**SOL**と**MIR**の2剤に留まった。

▼ つまり...

AFとの関連性は、
AMs, β_3 ARAsなどのクラス共通効果

△ というより...

1薬剤単位での**薬剤特異的効果**
であると示唆された。

β_3 ARAsのサブタイプ選択性に関する研究
(Brucker et al., 2022)

ビベグロン: より優れた β_3 選択性
MIR: いくらかの $\beta_{1,2}$ を刺激

▼ このことから...

薬理学的な特性が関与している可能性がある。

2-0-1 目的 | 第2章: SOL / MIR-AF報告と関連する患者背景因子の探索

目的① (第1章)

日本のOAB治療薬のうち、
AF報告と関連する薬剤はどれか？

ソリフェナシン
Solifenacin

ミラベグロン
Mirbegron

目的② (第2章)

層別解析



関連を示したOAB治療薬では
どのような患者背景因子と関連があるか？

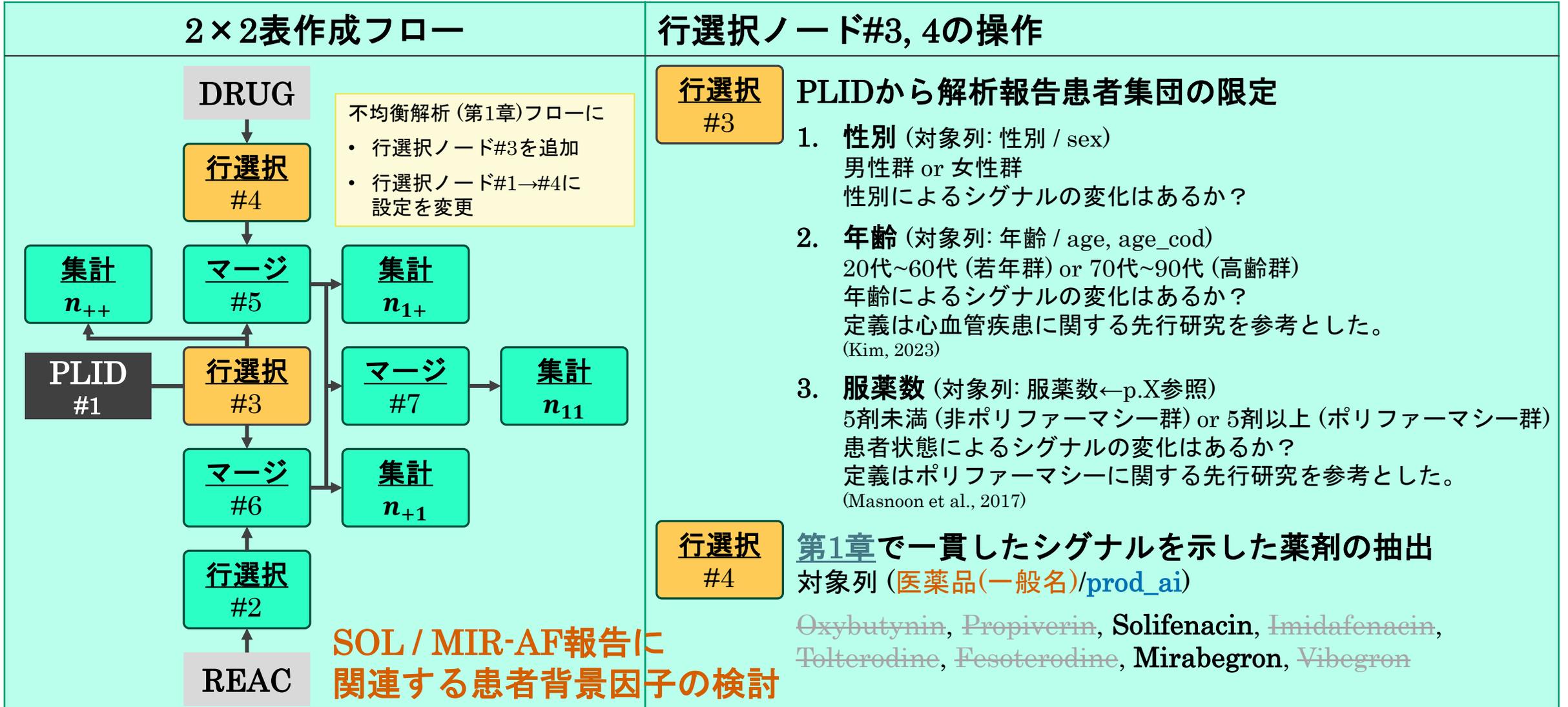
目的③ (第3章)

時系解析

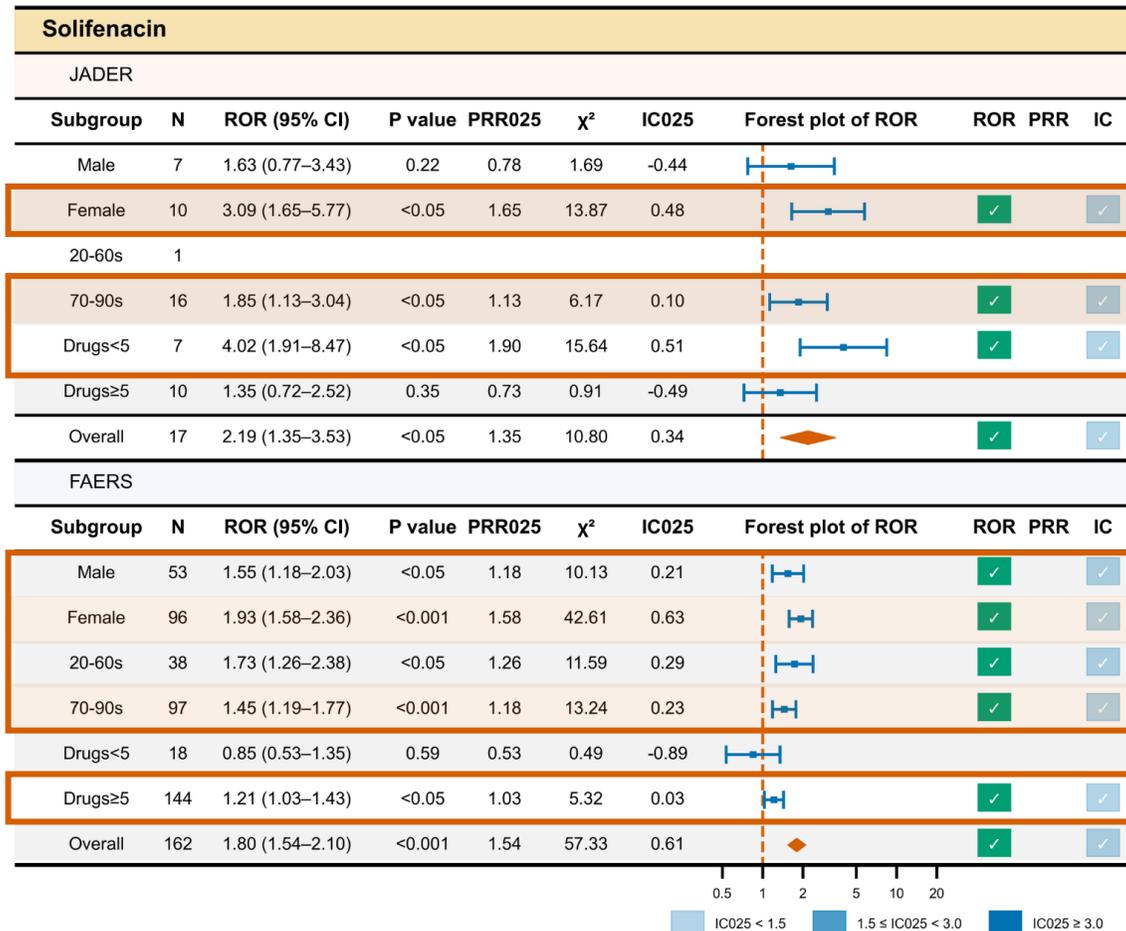


関連を示したOAB治療薬では
どのような報告時期の傾向があるか？

2-1-1 方法 | 層別解析: 関連する患者背景因子の検討



2-2-1 結果 | SOL-AF報告は女性・高齢者で関連を検出



検出された安全性シグナル -----

JADER

- 女性 (10件; ROR, IC: weak)
- 70代~90代 (16件; ROR, IC: weak)
- 5剤未満 (7件; ROR, IC: weak)

FAERS

- 男性 (53件; ROR, IC: weak)
- 女性 (96件; ROR, IC: weak)
- 20代~60代 (38件; ROR, IC: weak)
- 70代~90代 (97件; ROR, IC: weak)
- 5剤以上 (144件; ROR, IC: weak)

JADER, FAERSの両SRSで一貫した患者背景は、**女性と70代~90代**であった。

2-2-2 結果 | MIR-AF報告は広い層で関連を検出

Mirabegron										
JADER										
Subgroup	N	ROR (95% CI)	P value	PRR025	χ^2	IC025	Forest plot of ROR	ROR	PRR	IC
Male	18	2.91 (1.83–4.64)	<0.001	1.82	22.12	0.71		✓		✓
Female	14	5.01 (2.95–8.51)	<0.001	2.94	43.78	1.20		✓	✓	✓
20-60s	6	6.28 (2.80–14.08)	<0.001	2.80	26.13	0.72		✓	✓	✓
70-90s	24	2.42 (1.62–3.64)	<0.001	1.61	19.56	0.59		✓		✓
Drugs<5	27	8.53 (5.81–12.53)	<0.001	5.75	172.82	2.15		✓	✓	✓
Drugs≥5	9	1.32 (0.68–2.55)	0.34	0.69	0.69	-0.57				
Overall	36	4.00 (2.88–5.57)	<0.001	2.86	79.15	1.38		✓	✓	✓
FAERS										
Subgroup	N	ROR (95% CI)	P value	PRR025	χ^2	IC025	Forest plot of ROR	ROR	PRR	IC
Male	140	2.20 (1.86–2.60)	<0.001	1.85	89.89	0.87		✓		✓
Female	145	1.83 (1.55–2.16)	<0.001	1.55	54.02	0.62		✓		✓
20-60s	51	1.89 (1.44–2.50)	<0.001	1.44	21.34	0.49		✓		✓
70-90s	165	1.30 (1.12–1.52)	<0.05	1.11	11.29	0.14		✓		✓
Drugs<5	128	2.41 (2.02–2.86)	<0.001	2.01	103.95	0.99		✓	✓	✓
Drugs≥5	170	1.12 (0.96–1.30)	0.14	0.96	2.17	-0.06				
Overall	298	1.98 (1.77–2.22)	<0.001	1.76	143.11	0.81		✓		✓

0.5 1 2 5 10 20
 IC025 < 1.5 1.5 ≤ IC025 < 3.0 IC025 ≥ 3.0

検出された安全性シグナル -----

JADER

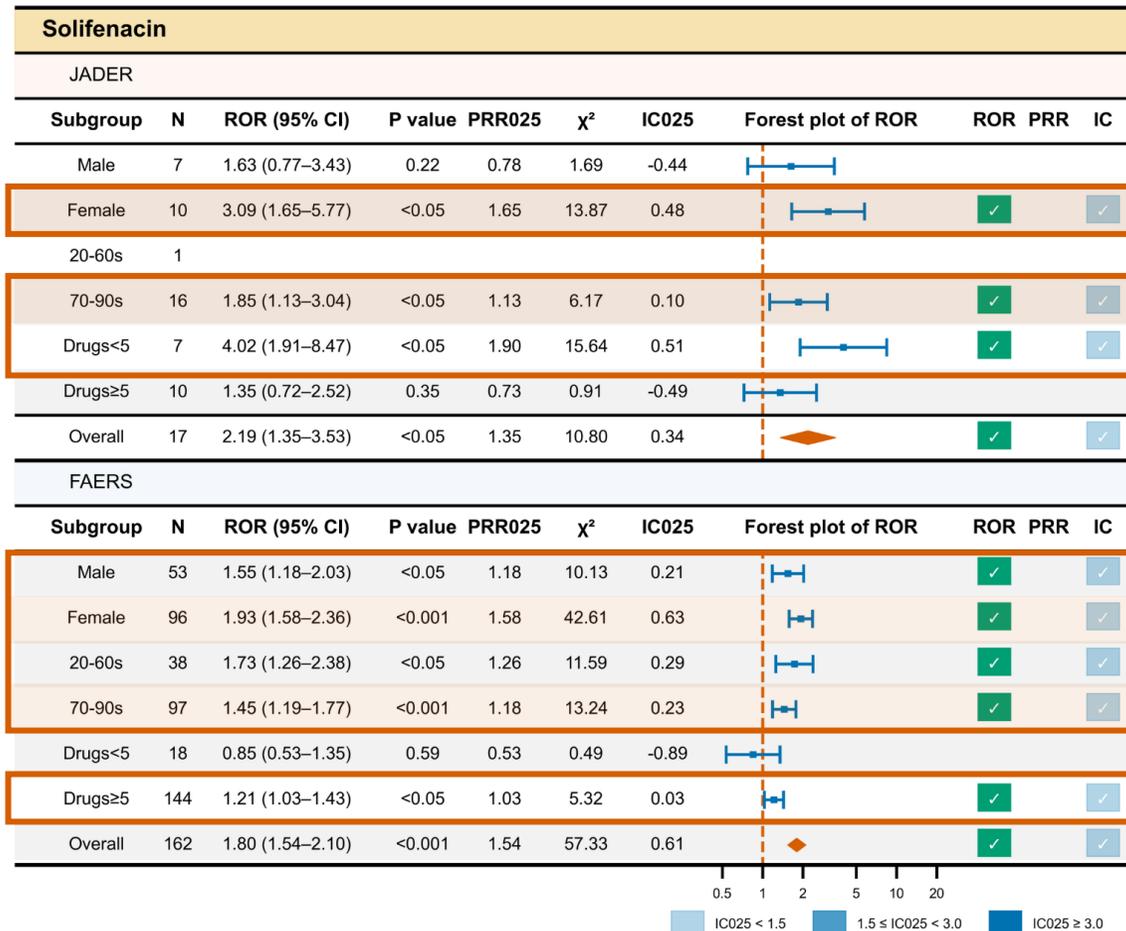
- 男性 (18件; ROR, IC: weak)
- 女性 (14件; ROR, PRR, IC: weak)
- 20代~60代 (6件; ROR, PRR, IC: weak)
- 70代~90代 (24件; ROR, IC: weak)
- 5剤未満 (27件; ROR, PRR, IC: medium)

FAERS

- 男性 (140件; ROR, IC: weak)
- 女性 (145件; ROR, IC: weak)
- 20代~60代 (51件; ROR, IC: weak)
- 70代~90代 (165件; ROR, IC: weak)
- 5剤未満 (128件; ROR, PRR, IC: weak)

JADER, FAERSの両SRSで一貫した患者背景は、5剤以上を除いたすべての群であった。

2-3-1 考察 | SOL-AF報告: 性差、年齢差、臨床への示唆について



考察

シグナルの性差について

1. 女性は男性よりQT間隔が長い傾向にあり、薬剤誘発性QT延長の感受性も高い。
(Vicente et al., 2020)
2. QT延長はAFのきっかけとなり得る。
(Ding et al., 2024)

ゆえに 女性で一貫したシグナルが検出された可能性がある。

しかし JADERでは報告数が少なく95%CIが広い。

同様の傾向で将来的に報告数が増加すれば、男性においても有意なシグナルになると考えられる。

シグナルの年齢差について

1. JADERでは若年者の報告数が3未満であり、関連については解釈できない。
2. 高齢者は両SRSでシグナルが検出されたことから、少なくとも高齢者は再現性の高いシグナルである。

Solifenacin服用患者では、**女性、高齢**でよりAFへの注意を要する。

2-3-2 考察 | MIR-AF報告: 非ポリファーマシー群

Mirabegron										
JADER										
Subgroup	N	ROR (95% CI)	P value	PRR025	χ^2	IC025	Forest plot of ROR	ROR	PRR	IC
Male	18	2.91 (1.83–4.64)	<0.001	1.82	22.12	0.71		✓		✓
Female	14	5.01 (2.95–8.51)	<0.001	2.94	43.78	1.20		✓	✓	✓
20-60s	6	6.28 (2.80–14.08)	<0.001	2.80	26.13	0.72		✓	✓	✓
70-90s	24	2.42 (1.62–3.64)	<0.001	1.61	19.56	0.59		✓		✓
Drugs<5	27	8.53 (5.81–12.53)	<0.001	5.75	172.82	2.15		✓	✓	✓
Drugs≥5	9	1.32 (0.68–2.55)	0.34	0.69	0.69	-0.57				
Overall	36	4.00 (2.88–5.57)	<0.001	2.86	79.15	1.38		✓	✓	✓
FAERS										
Subgroup	N	ROR (95% CI)	P value	PRR025	χ^2	IC025	Forest plot of ROR	ROR	PRR	IC
Male	140	2.20 (1.86–2.60)	<0.001	1.85	89.89	0.87		✓		✓
Female	145	1.83 (1.55–2.16)	<0.001	1.55	54.02	0.62		✓		✓
20-60s	51	1.89 (1.44–2.50)	<0.001	1.44	21.34	0.49		✓		✓
70-90s	165	1.30 (1.12–1.52)	<0.05	1.11	11.29	0.14		✓		✓
Drugs<5	128	2.41 (2.02–2.86)	<0.001	2.01	103.95	0.99		✓	✓	✓
Drugs≥5	170	1.12 (0.96–1.30)	0.14	0.96	2.17	-0.06				
Overall	298	1.98 (1.77–2.22)	<0.001	1.76	143.11	0.81		✓		✓

0.5 1 2 5 10 20

IC025 < 1.5 1.5 ≤ IC025 < 3.0 IC025 ≥ 3.0

考察

シグナルの服薬数による差について

1. 薬剤関連AEはポリファーマシーと関連がある。
(Davies et al., 2020)
2. 非ポリファーマシー群で報告されるAEがポリファーマシー群で報告がされなくなる
とは考えにくい。
3. ポリファーマシー群で他のAE報告が増えたために、
マスク効果によるAF報告シグナルの消失が考えられる。
よって MIR-AFは患者状態に依存しない可能性がある。

**ポリファーマシー患者に依存しない
モニタリングの妥当性が示唆された。**

3-0-1 目的 | 第3章: SOL / MIR-AF報告の時間的特徴の探索

目的① (第1章)

日本のOAB治療薬のうち、
AF報告と関連する薬剤はどれか？

ソリフェナシン
Solifenacin

ミラベグロン
Mirbegron

目的② (第2章)

関連を示したOAB治療薬では
どのような患者背景因子と関連があるか？

SOL



女性



高齢者

MIR



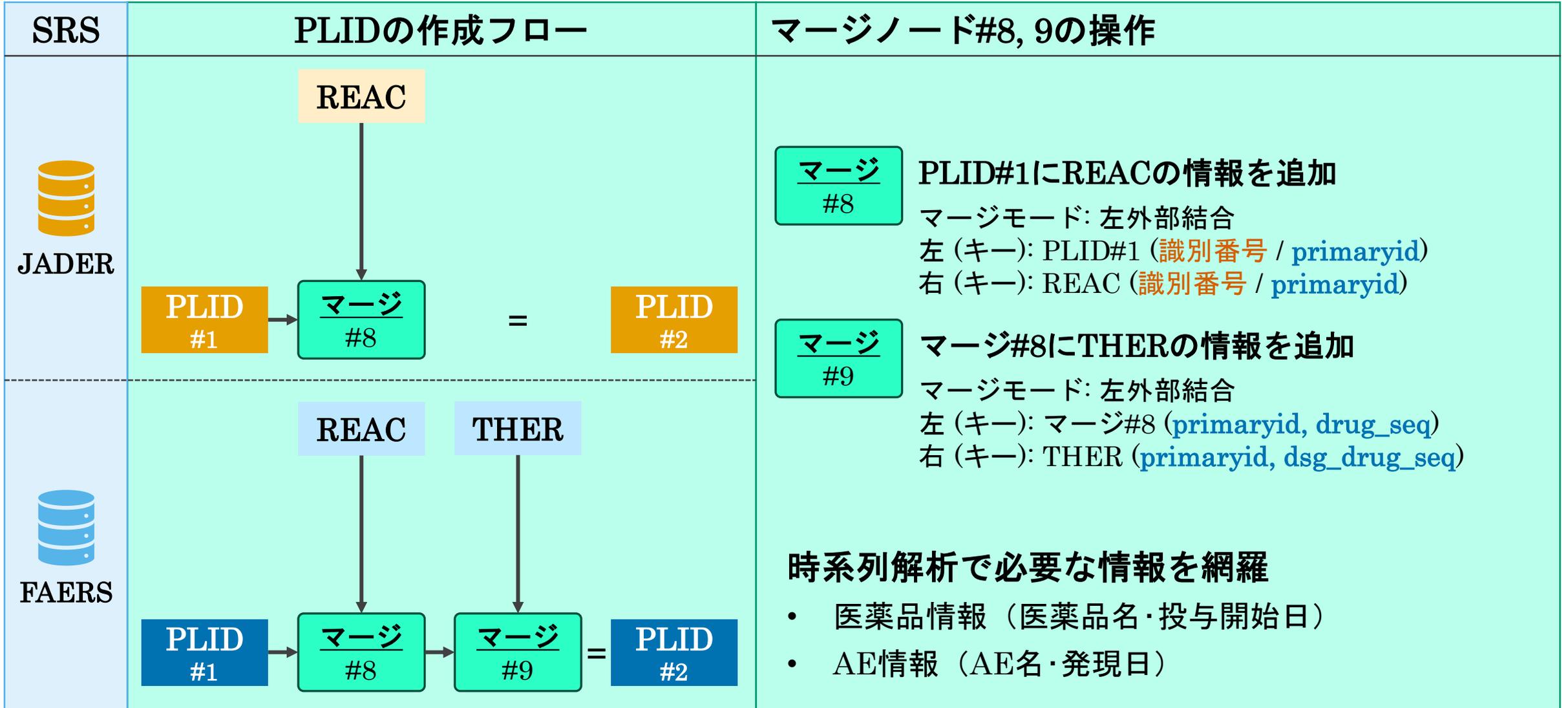
広い層

目的③ (第3章)

時系  解析

関連を示したOAB治療薬では
どのような報告時期の傾向があるか？

3-1-1 方法 | 患者レベル統合データセット作成 for 時系列解析 (PLID: Patient-level integrated dataset)

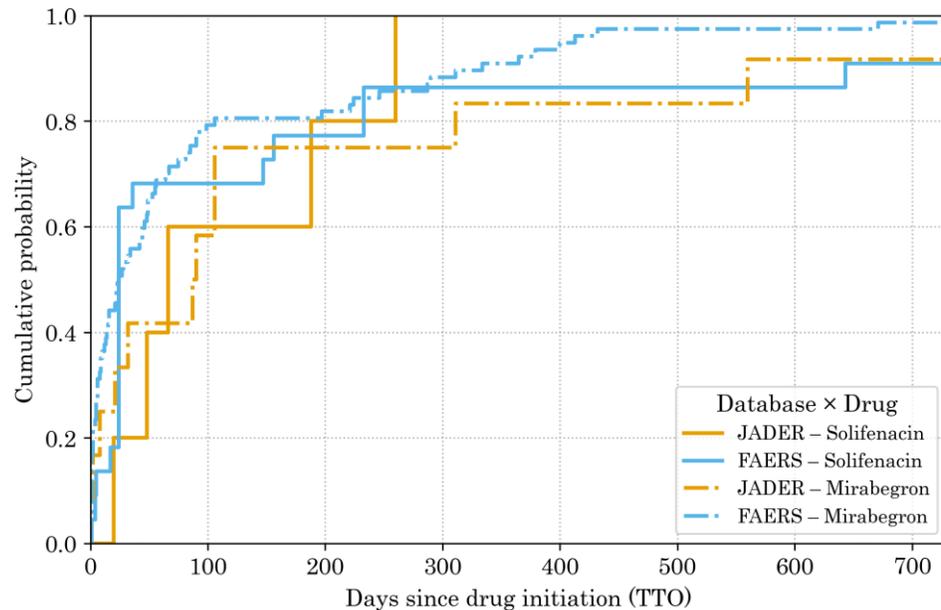
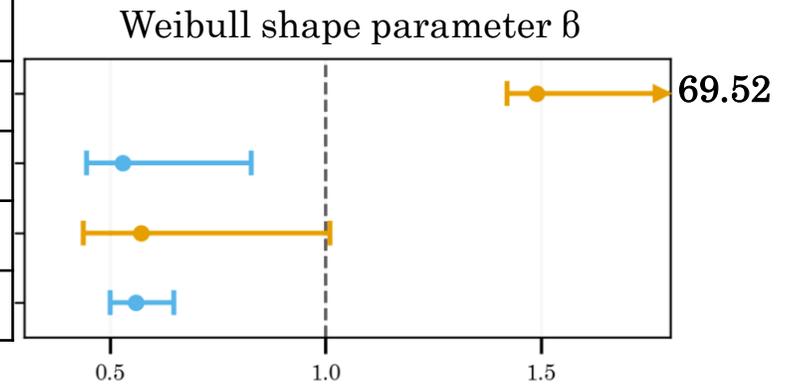


3-1-2 方法 | 不均衡解析 (1次スクリーニング) : 2×2表作成

時系列解析フロー	安全性シグナル算出のための2×2表・各ノードの操作
<div style="text-align: center;"> <p>※ここからは JADER・FAERSで 同様の解析フロー</p> <pre> graph LR A[PLID #2] --> B[行選択 #5] B --> C[列追加 #1] C --> D[Python #4-5] </pre> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>日付データが完全な報告のみ解析対象</p> <ul style="list-style-type: none"> 各薬剤の投与開始日 有害事象の発現日 </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> <h3>SOL / MIR-AF報告の 時間的特徴の探索</h3> </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>行選択 #5 注目薬剤-AE報告の抽出 対象列 (医薬品(一般名) / <code>prod_ai</code>, 有害事象 / <code>pt</code>) Solifenacin / Mirabegron + AF</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>列追加 #1 TTO (Time-to-Onset)の追加 追加する列名: TTO 計算式: (Nakao et al., 2017; Ohyama et al., 2018) (有害事象の発現日 / <code>event_dt</code>) - (投与開始日 / <code>start_dt</code>) + 1</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 10px;"> <p>Python #4 TTOの分布算出・Weibullパラメータの推定 分布: median+IQR 報告パターン: Weibullモデルによる形状パラメータβの推定 最尤推定法・bootstrap法 (n=10000) (計算式は補足資料) β<1・β=1・β>1のとき、それぞれ初期・偶発・摩耗故障型</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Python 5 Kaplan-Meier曲線の出力: 時間経過と報告の可視化 縦軸: 累積確率 横軸: TTO (投与からの日数)</p> </div>

3-2-1 結果 | Weibull β は薬剤×DBで異なる / 報告は1年以内に集中傾向

DB × OAB薬	Time-to-Onset (days)		Weibull distribution	
	報告件数 (n)	中央値 [IQR]	形状パラ β [95%CI]	故障型
JADER-SOL	5	66 [48-188]	1.49 [1.42-69.52]	摩耗
FAERS-SOL	22	24 [24-154]	0.53 [0.44-0.83]	初期
JADER-MIR	12	89 [18-157]	0.57 [0.44-1.01]	偶発
FAERS-MIR	77	24 [5-85]	0.56 [0.50-0.65]	初期



報告パターン

JADER-SOL: 時間経過に伴う報告集中を示唆

FAERS-SOL: 投与初期の報告集中を示唆

JADER-MIR: 時間経過と報告の無関連を示唆

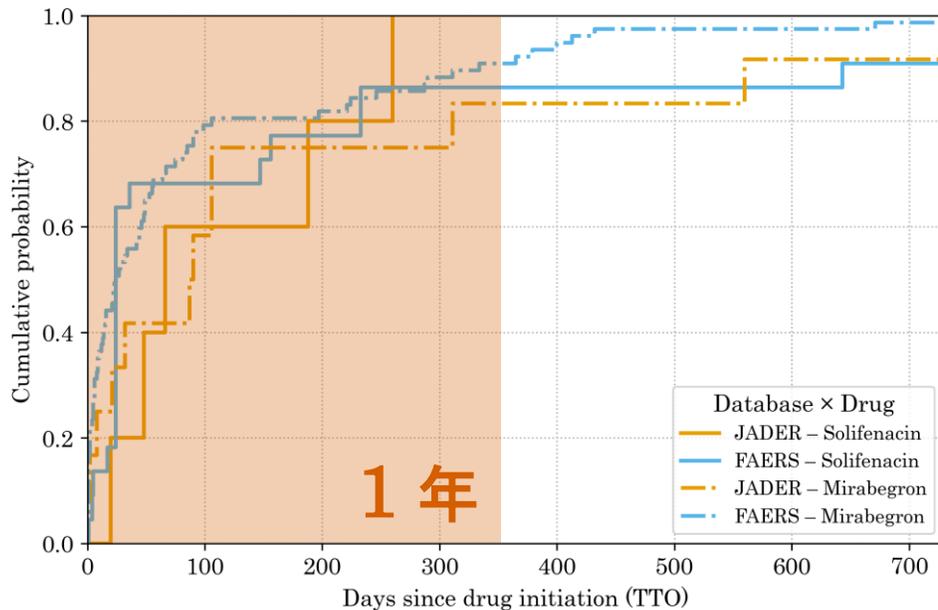
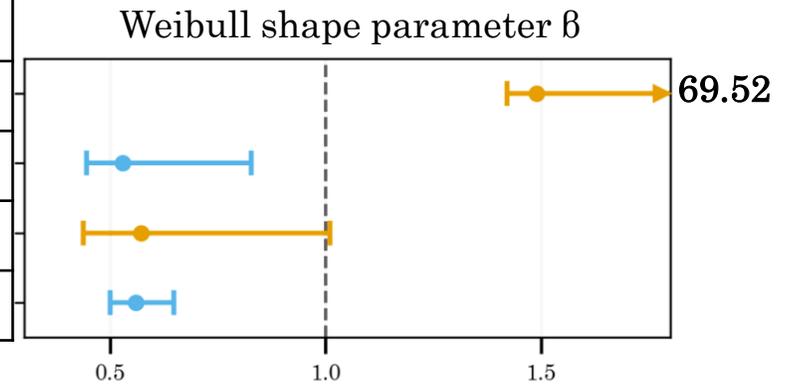
FAERS-MIR: 投与初期の報告集中を示唆

報告の時間推移

投与開始から **1年以内**の報告が全体の **80%**を占める。

3-3-1 考察 | 報告時期：1年以内に集中 / Weibull β は薬剤×DBで異なる

DB × OAB薬	Time-to-Onset (days)		Weibull distribution	
	報告件数 (n)	中央値 [IQR]	形状パラ β [95%CI]	故障型
JADER-SOL	5	66 [48-188]	1.49 [1.42-69.52]	摩耗
FAERS-SOL	22	24 [24-154]	0.53 [0.44-0.83]	初期
JADER-MIR	12	89 [18-157]	0.57 [0.44-1.01]	偶発
FAERS-MIR	77	24 [5-85]	0.56 [0.50-0.65]	初期



報告パターン

- 報告件数 (n=5-77) が少なく、95% CIが広い。
→報告パターンの推定は**探索的な結果**と解釈される。

報告の時間推移

- 早期 (特に **1年以内に80%以上**) の報告集中が示唆された。
- 特にFAERS-MIRの1年以内の報告率は**92.2%** (72/77)
- MIRのは交感神経系への急性作用の報告と一致する。
(Mo et al., 2017)

小括 | SOL (女性・高齢者) / MIR (広い患者層) 開始1年のAF管理の妥当性

目的① (第1章)

日本のOAB治療薬のうち、
AF報告と関連する薬剤はどれか？

ソリフェナシン
Solifenacin

ミラベグロン
Mirbegron

目的② (第2章)

関連を示したOAB治療薬では
どのような患者背景因子と関連があるか？

SOL



女性



高齢者

MIR



広い層

目的③ (第3章)

関連を示したOAB治療薬では
どのような報告時期の傾向があるか？

投与開始から **1** 年以内に報告集中

限界_{1/2} | SRS研究の避けられない限界

投与母集団が不明である

投与母集団が不明であるため、**発現率やリスク**といった議論ができない。
各シグナル指標の推定値は、**報告頻度を意味する**。

常に多様な報告バイアスの影響下にある

- **過少報告**: 大部分の副作用 (約94%) は報告されない。 (Hazell and Shakir, 2006)
- **重篤度バイアス**: 重篤な副作用ほど報告されやすい。
- **新規性バイアス**: 新しい薬・新しい副作用ほど注目されやすく報告されやすい。
- **刺激バイアス**: メディア報道・学会発表・行政の注意喚起等の影響で報告が急増する。 (de Boissieu et al., 2014)
- **時間依存バイアス**: 医薬品が市場に出たからの期間によって報告数が変わる。
- **地域・施設バイアス**: 報告者の地域・施設などによって報告傾向が異なる。
- **適応症バイアス**: 使用される疾患や重症度によって副作用リスクや報告傾向が異なる。
- **診断バイアス**: 副作用が既に知られている医薬品ではそれに注目して診断・報告されやすい。

SRSで得られる知見は**リスクではなく、報告頻度である**ことに加え、**多様なバイアスに曝さられる**ため、解釈には慎重を要する**仮説生成的**な手法である。

限界_2/2 | 採用手法と疾患に関する限界 (服薬数・時系列解析)

報告の不完全性による解析の不安定さ

本研究はSRS (自発報告データベース)解析であり、併用薬・投与開始日・AE発現日などの情報は**限定的**である。

完全な薬剤投与情報を反映しない

各報告における医薬品の通し番号である『医薬品連番 / drug_seq』の最大値を代理変数として定義した。しかし、前述の通り、『服薬数』は必ずしも**完全な投与情報を反映しない可能性**がある。

報告パターンの推定が不安定

日付データの完全な報告は限定的 (5-77件) であり、TTOを基にした**推定は不安定**である。

JADER-SOLは形状パラメータBの95%CIが大きく、推定の不安定さが特に目立った。

また、投与開始日が服用開始日ではなく処方日を反映している可能性もあり、その場合には過大評価しうる。

AFの過少報告傾向の可能性

見過ごされる可能性

AF患者の3人に1人が発作を自覚しないと言われるように、**無症候性AF (Silent AF)**が存在する。

(Kerr et al., 1996; Dilaveris and Kennedy, 2017)

加えて、診断には心電図検査などの**電氣的評価が不可欠**である。(Joglar et al., 2024)

二次疾患として報告される可能性

心原性脳塞栓症や心不全などの**二次的アウトカム**として**認知される**場合も多く、SRSにおいては、これらの**関連疾患名で報告されている可能性**も否定できない。

結論 | 背景因子も考慮し、OAB薬投与開始1年はAFに要注意

SOL (女性・高齢者) / MIR (広い患者層) 投与開始1年のAF管理の妥当性を示唆-----

本研究では、JADERとFAERSを使用し、先行研究では捕捉困難だったOAB薬とAFの関連を検出した。

さらに、SRSレベルでAF報告と関連のあるOAB薬剤の特定に加え、特に注意を要する患者背景因子および投与開始からの期間の検討も試みた。

その結果、AF報告と関連のあるOAB薬およびその患者背景因子・時間的特徴は以下の通り明らかとなった。

第1章 AF報告と関連のあるOAB薬	第2章 患者背景因子	第3章 時間的特徴
ソリフェナシン	女性・高齢者	投与開始から 1年以内 に報告集中
ミラベグロン	広い患者層	

実臨床への示唆-----

実臨床において、この仮説生成的な知見は、特に**処方開始から1年**の期間、以下の取組みの妥当性を示唆する。

1. ソリフェナシン / ミラベグロンが処方された患者においては**日常的な血圧・心拍測定**を勧める。
2. 動悸、胸部不快感、呼吸苦、眩暈、脱力感等の**心房細動の主な症状に注意**するよう指導する。
3. 上記に加え、心房細動が疑われる症状を患者から聞き取った場合には**積極的に心電図検査を検討**する。

まとめ |

序論

背景 臨床ギャップ: OAB薬とAFの関連は不明瞭 P.3

目的 JADER / FAERSでOAB薬-AFシグナルと背景因子・報告時期を検討 P.7

本論

第1章 SOLとMIRのAF報告との関連を検出 P.8

第2章 特にSOLでは女性・高齢者、MIRでは広い患者層での関連が示唆 P.16

第3章 投与開始1年以内での報告集中が示唆 P.22

限界 投与母集団不明 / 報告バイアス / 少報告数 / AFの捕捉困難性 P.28

結論

背景因子も考慮し、特に投与開始1年のAFモニタリングは妥当 P.30

補足資料 | 各シグナル計算式 および Weibull βパラメータ推定式

不均衡解析・層別解析 (第1章、第2章)

	With AF	Without AF	Totals
OAB drugs	n_{11}	n_{12}	n_{1+}
Non-OAB drugs	n_{21}	n_{22}	n_{2+}
Totals	n_{+1}	n_{+2}	n_{++}

$$ROR = \frac{n_{11}/n_{21}}{n_{12}/n_{22}}, \quad 95\%CI = \exp \left\{ \log(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{12}} + \frac{1}{n_{21}} + \frac{1}{n_{22}}} \right\}$$

$$PRR = \frac{n_{11}/n_{1+}}{n_{21}/n_{2+}}, \quad 95\%CI = \exp \left\{ \log(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{n_{11}} - \frac{1}{n_{1+}} + \frac{1}{n_{21}} - \frac{1}{n_{2+}}} \right\}$$

$$E(IC_{11}) = \log_2 \frac{(n_{11} + \gamma_{11})(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{++} + \gamma)(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}$$

$$V(IC_{11}) = \left(\frac{1}{\log 2} \right)^2 \left[\frac{n_{++} - n_{11} + \gamma - \gamma_{11}}{(n_{11} + \gamma_{11})(1 + n_{++} + \gamma)} + \frac{n_{++} - n_{+1} + \alpha - \alpha_1}{(n_{1+} + \alpha_1)(1 + n_{++} + \alpha)} + \frac{n_{++} - n_{+1} + \beta - \beta_1}{(n_{+1} + \beta_1)(1 + n_{++} + \beta)} \right]$$

$$\gamma = \gamma_{11} \frac{(n_{++} + \alpha)(n_{++} + \beta)}{(n_{1+} + \alpha_1)(n_{+1} + \beta_1)}, \quad \gamma_{11} = 1, \quad \alpha_1 = \beta_1 = 1, \quad \alpha = \beta = 2, \quad 95\%CI = E(IC_{11} \pm 2\sqrt{V(IC_{11})})$$

時系列解析 (第3章)

Weibull モデル

$$f(x; \beta, \eta) = \frac{\beta}{\eta} \left(\frac{x}{\eta} \right)^{\beta-1} \exp \left[- \left(\frac{x}{\eta} \right)^\beta \right], \quad x > 0$$

最尤推定法

$$l(\beta, \eta) = n \log \beta - n\beta \log \eta + (\beta - 1) \sum_{i=1}^n \log x_i - \sum_{i=1}^n \left(\frac{x_i}{\eta} \right)^\beta$$

$$(\hat{\beta}, \hat{\eta}) = \arg \max_{\beta > 0, \eta > 0} l(\beta, \eta)$$

ブートストラップ・パーセンタイル法

$$CI_{95\%}(\beta) = [q_{2.5\%} \{ \hat{\beta}^{*(b)} \}, q_{97.5\%} \{ \hat{\beta}^{*(b)} \}]$$

参考文献 |

- Bate, A., Lindquist, M., Edwards, I. R., Olsson, S., Orre, R., Lansner, A., et al. (1998). A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54, 315–321. doi: 10.1007/s002280050466
- Brucker, B. M., King, J., Mudd, P. N., Jr, and McHale, K. (2022). Selectivity and maximum response of vibegron and mirabegron for β 3-adrenergic receptors. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 96, 100674. doi: 10.1016/j.curtheres.2022.100674
- Candore, G., Juhlin, K., Manlik, K., Thakrar, B., Quarcoo, N., Seabroke, S., et al. (2015). Comparison of statistical signal detection methods within and across spontaneous reporting databases. *Drug Saf.* 38, 577–587. doi: 10.1007/s40264-015-0289-5
- Chapple, C. R., Kaplan, S. A., Mitcheson, D., Klecka, J., Cummings, J., Drogendijk, T., et al. (2013). Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β (3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur. Urol.* 63, 296–305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048
- CzeekV - Adverse Event Report Search System - 医薬品有害事象情報システム (n.d.). Available at: <https://pro.czeek.com/aers/main/SearchMain.do> (Accessed November 17, 2025).
- Davies, L. E., Spiers, G., Kingston, A., Todd, A., Adamson, J., and Hanratty, B. (2020). Adverse outcomes of polypharmacy in older people: Systematic review of reviews. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 21, 181–187. doi: 10.1016/j.jamda.2019.10.022
- de Boissieu, P., Kanagaratnam, L., Abou Taam, M., Roux, M.-P., Dramé, M., and Trenque, T. (2014). Notoriety bias in a database of spontaneous reports: the example of osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy in the French national pharmacovigilance database: NOTORIETY BIAS AND SPONTANEOUS REPORT IN PHARMACOVIGILANCE. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 23, 989–992. doi: 10.1002/pds.3622
- Dilaveris, P. E., and Kennedy, H. L. (2017). Silent atrial fibrillation: epidemiology, diagnosis, and clinical impact. *Clin. Cardiol.* 40, 413–418. doi: 10.1002/clc.22667
- Ding, Q., Wang, Z., Lu, L., Song, Z., Ge, M., and Zhou, Q. (2024). QTc interval prolongation and risk of atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis and observational cohort study. *Front. Cardiovasc. Med.* 11, 1483591. doi: 10.3389/fcvm.2024.1483591
- Evans, S. J., Waller, P. C., and Davis, S. (2001). Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 10, 483–486. doi: 10.1002/pds.677
- Hazell, L., and Shakir, S. A. W. (2006). Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf.* 29, 385–396. doi: 10.2165/00002018-200629050-00003
- Joglar, J. A., Chung, M. K., Armbruster, A. L., Benjamin, E. J., Chyou, J. Y., Cronin, E. M., et al. (2024). 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Circulation* 149, e1–e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193
- Kerr, C., Boone, J., Connolly, S., Greene, M., Klein, G., Sheldon, R., et al. (1996). Follow-up of atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Eur. Heart J.* 17 Suppl C, 48–51. doi: 10.1093/eurheartj/17.suppl_c.48
- Kim, K.-I. (2023). Risk stratification of cardiovascular disease according to age groups in new prevention guidelines: A review. *J. Lipid Atheroscler.* 12, 96–105. doi: 10.12997/jla.2023.12.2.96
- Margulis, A. V., Hallas, J., Pottgård, A., Kristiansen, N. S., Atsma, W. J., Franks, B., et al. (2018). Comparison of cardiovascular events among treatments for overactive bladder: a Danish nationwide cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 74, 193–199. doi: 10.1007/s00228-017-2359-3

参考文献 |

- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., and Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 17, 230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
- Mo, W., Michel, M. C., Lee, X. W., Kaumann, A. J., and Molenaar, P. (2017). The β 3 -adrenoceptor agonist mirabegron increases human atrial force through β 1 -adrenoceptors: an indirect mechanism?: Mirabegron increases human atrial force via β 1 -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 174, 2706–2715. doi: 10.1111/bph.13897
- Nakao, S., Hatahira, H., Sasaoka, S., Hasegawa, S., Motooka, Y., Ueda, N., et al. (2017). Evaluation of drug-induced photosensitivity using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database. *Biol. Pharm. Bull.* 40, 2158–2165. doi: 10.1248/bpb.b17-00561
- Nitti, V. W., Chapple, C. R., Walters, C., Blauwet, M. B., Herschorn, S., Milsom, I., et al. (2014). Safety and tolerability of the β 3 -adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int. J. Clin. Pract.* 68, 972–985. doi: 10.1111/ijcp.12433
- Ohyama, K., Furumoto, M., and Sugiura, M. (2018). Onset time profiles for syncope associated with α 1-adrenoceptor blockers in males: Analysis of a spontaneous adverse drug event database. *Pharmacol. Pharm.* 09, 515–526. doi: 10.4236/pp.2018.912040
- Rosa, G. M., Ferrero, S., Nitti, V. W., Wagg, A., Saleem, T., and Chapple, C. R. (2016). Cardiovascular safety of β 3-adrenoceptor agonists for the treatment of patients with overactive bladder syndrome. *Eur. Urol.* 69, 311–323. doi: 10.1016/j.eururo.2015.09.007
- Sakaeda, T., Tamon, A., Kadoyama, K., and Okuno, Y. (2013). Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System. *Int. J. Med. Sci.* 10, 796–803. doi: 10.7150/ijms.6048
- Sun, L., Sun, S., Wang, T., Li, J., and Lin, J. (2019). Parallel ADR detection based on spark and BCPNN. *Tsinghua Sci. Technol.* 24, 195–206. doi: 10.26599/tst.2018.9010074
- Tadrous, M., Matta, R., Greaves, S., Herschorn, S., Mamdani, M. M., Juurlink, D. N., et al. (2019). Association of mirabegron with the risk of arrhythmia in adult patients 66 years or older-A population-based cohort study. *JAMA Intern. Med.* 179, 1436–1439. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.2011
- van der Hooft, C. S., Heeringa, J., van Herpen, G., Kors, J. A., Kingma, J. H., and Stricker, B. H. C. (2004). Drug-induced atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 44, 2117–2124. doi: 10.1016/j.jacc.2004.08.053
- Vicente, J., Zheng, N., Bende, G., and Garnett, C. (2020). “Sex differences in drug-induced QT prolongation,” in *Sex and Cardiac Electrophysiology*, (Elsevier), 799–806. doi: 10.1016/b978-0-12-817728-0.00072-3
- Wang, J., Zhang, A., Ye, M., and Zhang, C. (2024). Examining the safety of mirabegron: an analysis of real-world pharmacovigilance data from the US FDA adverse event reporting system (FAERS) database. *Front. Pharmacol.* 15, 1376535. doi: 10.3389/fphar.2024.1376535
- 過活動膀胱診療ガイドライン (2022). Available at: <http://japanese-continenence-society.kenkyuukai.jp/images/sys/information/20221004153031-5AE38BBCAB689D6F748E8B038251EF44EBE396B12DA7B8074DE44A39CC6A3914.pdf>