

医薬品副作用データベースを用いた味覚障害を起こす医薬品の検出

湧井宣行*, 白水俊介, 大西沙菜, 山村美保, 鈴木賢一, 町田昌明

Detection of dysgeusia-causing drugs using the Japanese Adverse Drug Event Report

Nobuyuki Wakui*, Shunsuke Shirozu, Sana Onishi, Miho Yamamura,
Kenichi Suzuki, Yoshiaki Machida

Abstract : Dysgeusia typically occurs as a side effect of drugs. Patients with dysgeusia may experience adverse nutritional and quality of life effects, such as loss of appetite and malnutrition, or heavy seasoning and excessive salt and sugar intake. A decrease in the quality of life may also cause a decrease in patient adherence, and as a result, the therapeutic effect may also be affected. Therefore, we investigated the reporting status of dysgeusia using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER), and evaluated the causal relationship between drugs and dysgeusia.

The JADER data used in this study was reported on the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) website as of March 2017. Statistical analysis software R version 3.5.3 was used to combine the data, and suspected dysgeusia-causing drugs were extracted. Signals were detected in the extracted suspected drugs, and three types of ROR 95% confidence interval, PRR, and Chi-square statistics were used. Among the drugs in which the signal was detected, a package insert containing the description of dysgeusia was also confirmed.

However, some of the drugs that were determined to have a causal relationship with dysgeusia did not have a description of the same in the package insert. Daily side effect reports in clinical practice are significant because not all side effects are listed in the drug package insert. Therefore, healthcare professionals are required to recognize the relevance of reporting and listening to even the smallest complaints of patients.

Key words: Japanese adverse drug event report (JADER), Dysgeusia,
Side effects, Drug package insert

Received November 12, 2020; Accepted February 4, 2021

Nobuyuki Wakui, Shunsuke Shirozu, Sana Onishi, Miho Yamamura, Kenichi Suzuki, Yoshiaki Machida
星薬科大学薬学部実務教育研究部門

* 連絡先 : 星薬科大学薬学部実務教育研究部門 湧井宣行
〒142-8501 東京都品川区荏原 2-4-41 Tel & Fax: 03-5498-5760 E-mail: n-wakui@hoshi.ac.jp

1. 緒 言

味覚障害の原因として最も多いのは、薬剤による副作用である^{1,2)}。とくに高齢者においては、3人に1人が薬剤性の味覚障害を生じているとされ、味覚障害と診断された患者のうち約75%は、味覚が低下している、あるいは味が全く分からない状態であるとされている^{3,4)}。

味覚障害が起きた患者は、食欲がなくなって栄養不足に陥る、もしくは味付けが濃くなって塩分や糖분을摂り過ぎたりするなど、栄養面やQOLに悪影響が発生しうる⁵⁻⁷⁾。QOLの低下は患者のアドヒアランスの低下も引き起こす可能性があり⁸⁾、結果として治療効果に影響を及ぼすことが懸念される。よって、医療従事者は、他の重大な医薬品の副作用と同様に、薬剤性の味覚障害についても注意を払ってモニタリングする必要がある。特に、薬の専門家である薬剤師においては、適切な医薬品情報を医師や看護師に提供することが求められる。

医薬品の副作用は、医師による客観的な有害事象の評価や、患者の主観的な訴えをもとに判断されている。従って、臨床的に評価しにくい、または発生頻度が低い症状については、医薬品添付文書に記載されていないことがあり得る。よって、医薬品添付文書の副作用欄だけでは、十分な判断ができないと考え、薬剤師は医薬品添付文書だけに頼らず、医薬品の副作用の可能性について幅広く理解しておく必要がある。

日本においては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA：Pharmaceuticals and Medical Devices Agency）が医薬品副作用データベース（JADER：Japan Adverse Drug Event

Report database）を公開している。JADERは2004年4月1日からの医療機関や製薬企業による医療用医薬品及び一般用医薬品・要指導医薬品に関する副作用情報の報告しており、近年ではそのデータベースを用いた副作用シグナル検出の研究が盛んに行われている⁹⁻¹¹⁾。実際、医薬品開発時の治験段階において認められていなかった副作用についても、JADERを用いた研究で明らかにされている。

そこで本研究では、JADERを用いて味覚障害の報告状況を調査した。なお、JADERによる研究では一般的に3種の評価指標が用いられているが、現在までのところどの評価指標が優れているか示されていないことから、本研究では3種の評価指標を用いて研究を行った。

2. 方 法

1. 調査対象 JADER データの結合方法

本研究では、PMDAのウェブサイトにて2017年3月時点で報告として公開されていたデータを用いた。JADERは「症例一覧テーブル」「医薬品情報テーブル」「副作用テーブル」「原疾患テーブル」の4種のテーブルで構成されている。各テーブルは、識別番号をキーとして結合が可能で、本研究においては、副作用による薬剤性の味覚障害を検証するため原疾患は考慮に入れず、原疾患テーブル以外の3種のテーブルのデータを結合した。「症例一覧テーブル」には報告回数、性別、年齢、体重、身長、報告年度、状況、報告の種類、報告者の資格のデータが、「医薬品情報テーブル」には報告回数、医薬品連番、医薬品の関与、医薬品（一般名）、医薬品（販売名）、経路、投与開始日、投与終了日、投与量、投与単位のデータが、「副作用テーブル」には報告回数、有

害事象連番, 有害事象, 有害事象の発現日, 転機のデータがそれぞれ入っている。

本研究でのデータの結合には, 統計解析ソフト R version 3.5.3 (以下 R) を使用した。医薬品情報テーブル (306 万 8074 件) については, 医薬品の関与として被疑薬と併用薬の両方のデータを含んでいるため, 被疑薬のみのデータを抽出した。これにより有害事象報告の中でも, 薬剤と副作用の関係性が強い報告データの抽出が可能であった。その後, 症例一覧テーブル (44 万 485 件) を結合し, 被疑薬のデータに患者の性別や年齢などのデータを紐づけした。さらに, 副作用テーブルを結合させて有害事象の症状のデータと紐づけし, これを解析用テーブルとした。なお, 論文発表を行うにあたり, PMDA に JADER を用いた論文公表を事前に通知した。

2. 味覚障害を起こす医薬品のシグナル検出

解析用テーブルから, 味覚障害をもつ被疑薬を抽出した。その後, 被疑薬による味覚障害の報告件数, それ以外の薬剤による味覚障害の報告件数, 被疑薬による味覚障害以外の副作用の報告件数, および被疑薬以外の薬剤による味覚障害以外の副作用の報告件数を算出し, その結果を用いてシグナル検出の計算を行った。シグナル検出には, ROR (Reporting Odds Ratio) の 95% 信頼区間 (95% CI : confidence interval), PRR (Proportional reporting ratio), χ^2 統計量の 3 種類を用いた。ROR はオランダ薬剤監視センターで採用されている指標であり特定事象の報告のオッズ比となる¹²⁾。PRR はイギリスの医薬品・医療製品規制庁で採用されている指標であり特定事象の報告割合の比である相対リスクとなる¹³⁾。どちらも少ない計算量で求められるが報告数が少ないと値が不安定なことが特徴である。 χ^2 統計量

は 2×2 分割表における独立性の検定統計量となる。なお, それぞれのシグナル判定は以下の基準を超えた場合にシグナル有とした。

- ROR の 95% CI の下限値 > 1
- PRR ≥ 2 かつ 被疑薬による味覚障害の報告件数 ≥ 3
- χ^2 統計量 > 3.84

3. シグナル結果と添付文書記載の一致性の確認

シグナルが検出された薬剤のうち, 添付文書に味覚障害の記載があるか確認した。記載がある医薬品については, その発生頻度を調べた。また, シグナル有の結果と添付文書記載の一致性を確認した。

3. 結果

1. 味覚障害を起こす薬剤のシグナル検出

解析用テーブルを検討したところ, 有害事象 44 万 333 件のうち味覚障害を含んだ薬剤は 322 件であった。この 322 件について, ROR, PRR, χ^2 統計量をもとにシグナルの有無を評価した。その結果, POR は 123 件, PRR は 69 件, χ^2 統計量は 101 件にシグナルが認められた。そのうち, 59 件の薬剤は, ROR, PRR, χ^2 統計量の全ての指標でシグナルが検出された (Figure 1)。

2. シグナル結果と添付文書記載の一致性

シグナルが認められた薬剤について, 医薬品添付文書の副作用欄に味覚障害の可能性が記載されているか確認した。その結果, POR は 123 件のうち 64 件, PRR は 69 件のうち 42 件, χ^2 統計量については 101 件のうち 52 件において, 添付文書の副作用欄に味覚障害の可能性が記載されていた。

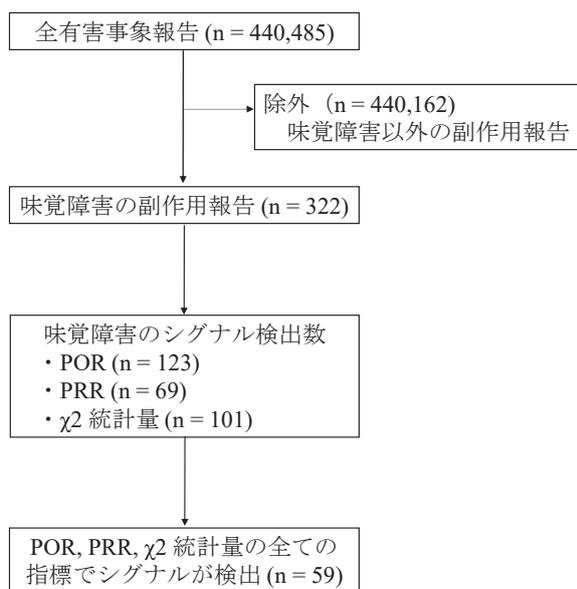


Figure 1 Flow Chart of Our Case Selection from the JADER Database

また、ROR, PRR, χ^2 統計量の全ての指標でシグナルが検出された薬剤 59 件のうち、添付文書に味覚障害の副作用の可能性が記載されていたものは 36 件 (Table 1)、記載が無いものは 24 件 (Table 2) であった。

4. 考 察

有害事象に味覚障害を含んだデータ 323 件のうち、シグナル有で、医薬品の添付文書に味覚障害の副作用の記載無しだったものの割合は、ROR が 59 件 (18%)、PRR が 27 件 (8%)、 χ^2 統計量が 49 件 (15%)。3 つすべてシグナル有で記載無かったものは 24 件 (7%) であった。また、3 種すべての評価指標においてシグナル検出が有で、添付文章の記載がなかった医薬品は 24 種で、このうち、クロルフェニラミン、ラニチジン、テプレノンなどは、臨床現場で頻用されており、特に注意が必要である。味覚障害が問題となる患者には、この結果は有用性

が高く、医師や薬剤師は把握しておかなければならない情報である。

添付文書に記載が無いにも関わらず、シグナル有となった事例が存在する理由については、以下の可能性が考えられる。まず、味覚障害は表立った症状ではなく、患者本人が感覚として症状を感じるものであること。そのため、自己申告に頼りがちなが認知機能が劣った患者などは訴えが難しく、医療従事者が発見しにくいという結果が推察できる。次に、味覚障害の自覚が患者にもあり、医療従事者がその症状を認識していたとしても原因の特定が難しいことが挙げられる。その際、味覚障害が原疾患によるものなのか、医薬品によるものなのかという判断が必要になる。しかし、医薬品によるものだと判断した場合にも、併用している薬が多剤にわたっているとどの薬によるものかが特定しづらく、被疑薬と副作用の関係が見逃されてしまう可能性が考えられる。

本研究では、シグナル有と認められた医薬品に着目し、添付文書の確認を行った。従って、添付文書に味覚障害の副作用が記載されているにも関わらず、シグナル検出が無であった医薬品については評価していない。この点については本研究の限界であり、今後の課題である。

本研究結果より、医薬品の添付文書に副作用の可能性について記載が無くとも、臨床現場にて味覚障害が出現していることが確認された。味覚障害は、急性の腎不全や心不全などの重大な副作用とは違い、医療者が注意すべき緊急性は低い症状である。しかし、食事という毎日の生活に密接に関与し、患者の栄養状態や QOL、更には治療効果にも影響しうる^{14,15)}。

Table 1 Drugs in which side effect signals are detected in all evaluation indicators and are also described in the drug package insert

医薬品名	ROR 95% CI 下限値	PRR	χ^2 乗統計量	添付文書
アジスロマイシン水和物	2.6	5.1	22.5	味覚障害 0.1%未満
アトルバスタチンカルシウム水和物	1.4	2.7	7.1	味覚障害 0.1%未満
アムロジピンベシル酸塩	2.3	4.1	24.3	味覚障害 頻度不明
ウルソデオキシコール酸	2.5	6.5	13.5	味覚障害 5%以上
エピルピシン塩酸塩	1.3	3.2	5.3	味覚障害 4%
エリブリンメシル酸塩	2.0	5.3	10.0	味覚障害 5~30%未満
エンザルタミド	2.7	6.0	20.1	味覚障害 1~5%未満
クラリスロマイシン	2.0	3.5	18.7	味覚障害 0.1%未満
クリゾチニブ	4.4	8.5	51.5	味覚障害 20.4%
コハク酸ソリフェナシン	2.5	5.9	15.7	味覚障害 0.1%未満
ザナミビル水和物	4.7	9.0	56.0	味覚異常 0.05%
サニルブジン	4.4	10.4	33.6	味覚障害 0.1~5 未満
サルメテロールキシナホ酸塩・ フルチカゾンプロピオン酸エステル	3.1	7.4	21.6	味覚障害 1%未満
シメプレビルナトリウム	2.0	3.7	16.9	味覚障害 10%
シロドシン	4.1	11.0	26.9	味覚異常 0.23%
スニチニブリンゴ酸塩	1.7	3.2	12.5	味覚障害 49.5%
ゾピクロン	2.6	6.9	14.5	口中のりが味 頻度不明
タムスロシン塩酸塩	5.5	10.9	61.8	味覚障害 頻度不明
テガフル・ウラシル	1.4	3.2	7.0	味覚障害 0.1~5 未満
テルピナフィン塩酸塩	4.1	7.2	57.5	味覚障害 頻度不明
テルミサルタン	1.4	3.4	6.3	味覚障害 0.5%未満
トラマドール塩酸塩・ アセトアミノフェン配合剤	1.6	3.9	8.2	味覚障害 0.1~5 未満
バゾパニブ塩酸塩	3.1	6.4	26.6	味覚障害 5~30%未満
バレニクリン酒石酸塩	2.5	6.1	16.5	味覚障害 0.5~5%未満
ピタバスタチンカルシウム	1.8	4.7	8.3	味覚障害 0.1%未満
ファミチジン	1.4	2.6	7.9	味覚異常 頻度不明
プラバスタチンナトリウム	2.0	4.9	11.6	味覚異常 頻度不明
フルコナゾール	3.3	8.8	20.4	味覚異常 頻度不明
プロチゾラム	2.2	4.9	14.7	味覚異常 頻度不明
ペグインターフェロン	2.0	3.0	28.6	味覚異常 5%
アルファー 2 b (遺伝子組換え)	2.0	3.0	28.6	味覚異常 5%
ポリノスタット	68.4	109.6	1169.8	味覚異常 10%
ラニナミビルオクタン酸 エステル水和物	8.4	20.0	72.0	味覚障害 0.06%
ラパチニブトシル酸塩水和物	1.9	5.2	9.6	味覚障害 1~10%
ラミブジン	2.2	5.0	15.3	味覚消失 0.03%
リバビリン	1.7	2.5	24.9	味覚障害 1%~5 %
ロピナビル・リトナビル	3.0	7.9	17.6	味覚障害 2%未満

Table 2 Drugs with adverse drug reactions detected at all endpoints,
 however no adverse drug reactions described in the drug package insert

医薬品名	ROR	PRR	χ^2 統計量
	95% CI 下限値		
アルファカルシドール	2.0	5.2	9.7
イコサペント酸エチル	3.5	9.2	21.6
カルシトリオール	5.9	18.1	32.7
グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-シス テイン配合剤	4.5	12.0	29.9
クロルフェニラミンマレイン酸塩	6.3	19.3	35.3
ジソピラミド	4.1	12.6	21.4
センナ・センナ実	11.0	33.7	65.2
センノシド	2.5	6.7	14.2
デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	1.2	3.2	4.0
テプレノン	1.3	3.9	3.9
テラプレビル	1.6	2.7	13.6
ニカルジピン塩酸塩	2.6	8.2	12.4
ニコチン	6.7	17.7	47.3
ニセルゴリン	10.9	33.3	64.2
バンテチン	13.9	42.3	83.0
ベラパミル塩酸塩	2.1	6.4	8.9
ポビドンヨード	7.5	23.1	43.1
メチルジゴキシン	4.5	13.9	24.2
ラタノプロスト	7.8	17.2	75.6
ラニチジン塩酸塩	1.3	4.1	4.3
乾燥甲状腺	14.7	44.5	87.7
組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン	1.3	2.8	5.2
組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン	2.4	7.4	10.7
肺炎球菌ワクチン	1.7	4.1	8.9

よって、医療従事者は、添付文書に記載がない医薬品においても副作用を注意する必要がある。特に高齢者においては、摂食活動の減少による口腔機能低下は全身虚弱の初期症状であり、要介護になるリスク因子と考えられている¹⁶⁾。したがって、患者の QOL の維持・向上のためにも、臨床における味覚障害の早期発見が重要である。

5. 総括

全ての副作用が添付文書に記載されているとは限らないことから、臨床現場における日々の副作用報告が重要である。医療従事者は患者の些細な訴えにも耳を傾け、報告の重要性を認識し業務にあたることが求められる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Hamada N, Endo S, Tomita H: Characteristics of 2278 patients visiting the Nihon University Hospital taste clinic over a 10-year period with special reference to age and sex, *Acta Otolaryngol.*, 2002; 546: 7-15.
- 2) 池田稔, 味覚障害の原因, *口咽科*, 2004; 16: 181-185.
- 3) 愛場庸雅, 味覚障害患者の動向, *口咽科*, 2011; 24: 135-140.
- 4) 池田稔, 加齢と味覚障害, *口咽科*, 2012; 25: 133-138.
- 5) 海津未希子, 小松浩子, 化学療法による味覚変化が栄養と QOL に与える影響: システムティックレビュー—, *日がん看会誌*, 2018; 32: 1-11.
- 6) Boltong A, Keast R. The influence of chemotherapy on taste perception and food hedonics: a systematic review. *Cancer Treatment Reviews.*, 2012; 38: 152-163.
- 7) Epstein J B, Phillips N, Parry J, Epstein M S, Nevill T, Stevenson-Moore P, Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Bone Marrow Transplant.*, 2002; 30: 785-792.
- 8) Sarah MK, Mahmoud M, Salwa K, Raghda A, Mulham K, Ebtesam A, Sarah S, Deyaa Abdulla M, Qasim L, Osama B, Muhammad H, Association between medication adherence and quality of life of patients with diabetes and hypertension attending primary care clinics: a cross-sectional survey, *Qual Life Res.*, 2019; 28: 1053-1061.
- 9) Tsuchiya M, Obara T, Sakai T, Nomura K, Takamura C, Mano N, Quality evaluation of the Japanese Adverse Drug Event Report database (JADER), *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*, 2020; 29: 173-181.
- 10) Kose E, Uno K, Hayashi H, Evaluation of the Expression Profile of Extrapyramidal Symptoms Due to Antipsychotics by Data Mining of Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database, *YAKUGAKU ZASSHI.*, 2017; 137: 111-120.
- 11) Hatahira H, Hasegawa S, Sasaoka S, Kato Y, Abe J, Motooka Y, Fukuda A, Naganuma M, Nakao S, Mukai R, Shimada K, Hirade K, Kato T, Nakamura M, Analysis of fall-related adverse events among older adults using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database, *J Pharm Health Care Sci.*, 2018; 4: 32.
- 12) Puijenbroek E, Diemont W, Grootheest K, Application of quantitative signal detection in the Dutch spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *Drug Saf.*, 2003; 26: 293-301.
- 13) Evans W, Waller C, Davis S, Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports., *Pharmacoepidemiol drug saf.*, 2001; 10: 483-486.
- 14) Sevryugin O, Kasvis P, Vigano M, Vigano A, Taste and smell disturbances in cancer patients: a scoping review of available treatments., *Support Care Cancer*, 2021; 29: 49-66.
- 15) Molina-Garrido MJ, Impact of antineoplastic

drugs on the nutritional status of older patients with cancer. Can the medical oncologist minimize the impact of these drugs on the nutritional status of these patients?, Nutr Hosp, 2020; 34: 22-30.

16) 水口俊介, 津賀一弘, 池邊一典, 上田貴之, 田村文誉, 永尾寛, 古屋純一, 松尾浩一郎, 山本健, 金澤学, 渡邊裕, 平野浩彦, 菊谷武, 櫻井薫, 高齢期における口腔機能低下, 老年歯科医学, 2016; 31: 81-99.