

## 論文審査の結果の要旨

大規模有害事象データベースを用いた感染症薬物療法に関する安全性評価

Safety Assessment of Adverse Events in Anti-Infective Therapies  
Using Large-Scale Adverse Event Databases

論文提出者 菅 裕亮 (Kan, Yusuke)

抗菌薬および抗ウイルス薬等を用いた抗菌化学療法とワクチンによる感染症予防は感染症に対する重要な薬物療法として普及している。これらは多様な背景を有する患者および健常者に投与される可能性があるため、限られた被験者集団に依存する臨床試験では十分な安全性情報の取得が困難であると考えられる。医療機関において副作用を回避するために情報提供を行うことは薬剤師の重要な責務である。薬剤師には患者から様々な医薬品の副作用に関する相談が寄せられる一方で、医療機関で医薬品と副作用の関係について収集可能な情報は限られている。治療内容と副作用との関連性について医薬品添付文書に記載される副作用発現頻度のみから評価することは困難である。そこで申請者は、医薬品と副作用の関連性を評価する手段として、報告件数が多く軽微な副作用も解析可能である大規模有害事象自発報告データベースを用いた解析に着目した。本研究では、服薬指導と情報提供の質の改善のために、医療機関に還元し得る感染症薬物療法における医薬品やワクチンの安全性に関する知見の獲得を目指して以下の

項目を検討した。

研究 1 では、抗菌薬による味覚・嗅覚障害の特徴の解析を実施した。味覚・嗅覚障害は生命に影響を及ぼす有害事象ではないが、患者 QOL の低下や服薬アドヒアランスの低下といった影響を及ぼし、重症になると食欲不振を伴うことで患者の病状に悪影響を及ぼす可能性がある。抗菌薬は味覚・嗅覚障害を引き起こす可能性は報告されているが、これら有害事象の特徴について詳細に検討した研究は少ない。そこで抗菌薬と味覚・嗅覚障害の関係について大規模有害事象自発報告データベースを用いて網羅的な解析を実施した。抗菌薬による副作用情報について、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) データベースを用い、医薬品と味覚・嗅覚障害の関係と発症の特徴を解析した。その結果、数種類の抗菌薬、味覚・嗅覚障害と性別、高血圧、精神疾患、悪性腫瘍との関連性が示唆された。一方、抗菌薬による味覚・嗅覚障害の発症までの期間は 2～5 日であった。以上の知見より、抗菌薬を投与する際には、併存疾患を考慮した上で味覚・嗅覚障害の発症リスクを念頭におくことの重要性、および治療開始前に少なくとも 1 週間は注意深く経過を観察することが望まれることが示された。

研究 2 では、COVID-19 ワクチン接種後の塞栓および血栓症における発現傾向の解析を実施した。COVID-19 ワクチンによる副反応として報告される血栓症はワクチン接種者の予後に悪影響を及ぼす可能性がある。しかし、ワクチンに関連した血栓症の報告は臨床試験等の少数例に限られた情報に依存していた。そこでワクチンに関する有害事象自発報告データベースを用いて COVID-19 ワクチン接種後に発生した血栓症とその発症時期の解析を行った。Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) データベースを用い、COVID-19 ワクチンの種類と血栓症の関連性、および発症までの時間分析を試みた。その結果、アデノウイルスベクターワクチン投与後に

血栓症に関連する副反応が検出されるとともに、mRNA ワクチンと比較して遅発的に発症する傾向が観察され、COVID-19 ワクチンのうちアデノウイルスベクターワクチンで血栓症とのより強い関連が示された。本研究から、医療従事者は接種者の血栓症に関連した患者背景に配慮し投与するワクチンを選択する必要があること、およびアデノウイルスベクターワクチン接種後 1 週間程度は血栓症発症の可能性を検討する必要があることが示唆された。

申請者は、本研究を通じてデータベースを用いることで情報が不十分であった感染症薬物療法の安全性評価を達成し、抗菌薬の味覚・嗅覚障害およびワクチンと血栓症の関連性、発現時期に関する情報提供を可能とした。これらは医療行為における有害事象に対する新規な知見を有するのみならず、服薬指導等の薬剤師業務における有用な情報になると考えられる。以上、審査会における発表と質疑応答、その後の最終論文作成を通じて、本論文が博士（薬学）の学位に相当するものであると認められた。

令和 4 年 8 月 25 日

主査 明治薬科大学 教授

赤 沢 学 印

副査 明治薬科大学 教授

前 田 英 紀 印

副査 明治薬科大学 助教

高 橋 雅 弘 印