

(案)

令和3年10月15日
第13回重篤副作用総合対策検討会
資料2 - 3

重篤副作用疾患別対応マニュアル

血小板減少症

平成19年6月
(令和3年〇月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本血液学会重篤副作用ガイドライン委員会

執筆者：竹中 克斗（愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学教授）

清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科教授
神田 善伸	自治医科大学附属病院血液科教授
朝倉 英策	金沢大学附属病院高密度無菌治療部准教授
臼杵 憲祐	NTT 東日本関東病院血液内科部長
勝見 章	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター血液内科部長
黒田 純也	京都府立医科大学内科学 血液内科部門教授
康 勝好	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科部長
嶋 緑倫	奈良県立医科大学小児科助教授
鈴木 伸明	名古屋大学医学部附属病院輸血部助教
竹中 克斗	愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学教授
永井 宏和	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液内科部長
中前 博久	大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学准教授
西田 徹也	名古屋大学医学部附属病院血液内科講師
西村 純一	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科講師
前田 嘉信	岡山大学医学部附属病院血液・腫瘍内科教授
山内 高弘	福井大学医学部血液・腫瘍内科教授
山崎 悦子	横浜市立大学附属病院臨床検査部准教授

（敬称略）

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院薬剤部准教授

萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院薬剂部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剂部教授・薬剂部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剂部薬剂主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剂部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剂管理部長
矢野 良一	大阪医科薬科大学薬学部臨床薬学教育研究センター教授
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剂部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠	自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代	公益社団法人日本薬剂師会理事
木村 健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院 院長
城守 国斗	公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之	財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子	東京女子医科大学内科学呼吸器内科学分野 教授・基幹分野長
滝川 一	帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会 副部会長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
森田 寛	お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長 座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」(4年計画)として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

血小板減少症

英語名：Thrombocytopenia

A．患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血液の凝固に重要な役割をはたしている血小板の量が減少する「血小板減少症」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合は、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足に点状出血」、「あおあざができやすい」、「出血しやすい(歯ぐきの出血・鼻血・生理が止まりにくい)」

けっしょうばんげんしょうしょう

1. 血小板減少症とは？

血小板とは、骨髄中で巨核球から生成される、核のない小さな細胞（2～3 μm）で、出血時の止血、血液の凝固に重要な役割を担っています。

血小板数の正常値は15～35万/mm³で、通常10万/mm³以下を血小板減少症としています。血小板数が5万/mm³以下になると、ちょっとした打撲であおあざが出来て、それが大きくなったり、歯磨きの時に出血したり、生理出血が止まりにくくなって出血量が増えたりする傾向があります。このような症状がなくても、突然の出血が皮膚にあおあざ、口腔内の粘膜からの出血、鼻血、血尿、黒色便あるいは血便などとして認められることがあり、血小板数1万/mm³以下になると、頻度は高くありませんが脳内出血など重い症状をきたすこともあります。

医薬品の服用を中止し、適切な管理、治療を行うことによって、多くは約1週間ぐらいで血小板数は回復し始めます。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「手足に点状出血」、「あおあざができる」、「出血しやすい(歯ぐきの出血・鼻血・生理等が止まりにくくなった)」などの症状がみられた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

日頃から服用している医薬品名、服用量、服用開始時期等の医薬品情報をおくすり手帳に記載しておくことは副作用を疑う場合に非常に大切な情報となります。受診時には必ず持参し、担当医師に知らせてください。また、実際に服用している医薬品を持参するように心がけてください。



医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9 時～17 時 (祝日・年末年始を除く)

B . 医療関係者の皆様へ

はじめに：血液疾患に関するマニュアル活用に当たって

医薬品の副作用として発症する血液疾患は、血球と凝固の異常に大別されます。血球異常は、造血幹細胞から成熟血球にいたる分化・増殖過程が、薬剤自体またはその代謝産物によって直接障害される場合と、成熟血球が薬剤自体またはその代謝産物によって惹起される免疫学的機序によって破壊される場合に分けることができます。いずれの場合も、結果は成熟血球の減少とそれに伴う症状(貧血、感染、出血)として認識されます。また、血球異常には、血球の量的異常だけではなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれます。一方、医薬品による凝固障害の病態は、凝固因子と抗凝固因子のアンバランスに伴う血栓形成とそれに伴う臓器症状、線溶亢進あるいは血栓形成後の凝固因子消費に伴う出血に分けることができます。

このように、薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどであります。医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡ります。1種類の医薬品が1つの血球・凝固異常を起こすとは限らず、中には同時に複数の異常を発症する可能性があることも念頭におく必要があります。

血液領域のマニュアルは、医薬品の副作用として発症する主要な血球・凝固異常として、再生不良性貧血(汎血球減少症)、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、血小板減少症、血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)、播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されていますが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望まれます。

血球減少症を引き起こす頻度が最も高い薬剤は抗がん剤です。しかし、一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本です。従って、原則として抗がん剤により一般的に起こる用量依存性の血球減少に関する記載は割愛しました。

重篤な血液疾患に関して、その発症が予測できれば理想的であります。高脂血症や自己免疫疾患などの基礎疾患を認める場合には、ある程度薬剤に伴う血球・凝固異常の発症頻度は高まることが知られ注意が喚起されますが、重篤な薬剤の血液毒性の発症頻度は低く予測は多くの場合困難であります。しかし、最近では、薬物代謝関連酵素活性の特殊な個人差(遺伝子多型)を調査することなどにより、その予測が可能となりつつあります。本マニュアルでは、可能であればこの点についても簡単に概説することとしました。

1 . 早期発見と早期対応のポイント

医薬品による血小板減少症には、薬物の薬理作用そのものに骨髄抑制作用があり、その一つとしての血小板産生抑制によって血小板減少が発症する場合と、本来の薬理作用とはかけ離れた有害事象として血小板減少が発症する場合があります。ここでは有害事象として血小板減少が発症する場合を対象とします（従って抗がん剤や骨髄抑制が明らかとなっている薬剤による血小板減少症は除きます）。

医薬品により血栓を作った結果、血小板が消費され血小板減少が生じるような血栓性血小板減少（ヘパリンによる血小板減少症や医薬品による血栓性血小板減少性紫斑病など）については別途、ヘパリン起因性血小板減少(HIT)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)による血小板減少のマニュアルを参照してください。

(1) 早期に認められる症状

初期症状は、皮下、粘膜の出血症状です。すなわち誘因なく皮下の点状出血及び紫斑が生じ、粘膜に関しては、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、あるいは軽度の機械的刺激により（例えば打撲等）皮下出血や粘膜出血を起こしやすくなったり、女性では生理出血が止まりにくくなったり、出血量が増えたりします。

(2) 副作用の好発時期

副作用の発症機序によって異なりますが、目安として、免疫学的に血小板が破壊されることによる血小板減少は、医薬品投与が初めての場合は、血小板の体内でのターンオーバーを反映して、7日から2週間後に症状が出やすいとされます。しかし同じ医薬品によっても短期間に現れる場合と、数ヶ月、数年後に現れる場合があります。症例によってまちまちです。ただし、原因と考えられる医薬品を過去に投与されている場合には、その後の同一薬投与による血小板減少の発現は、数時間から5日以

内のことが多いとされます。

(3) 患者側のリスク因子

明らかなリスク因子は同定されていません。一般的に他の副作用と同様に腎機能障害、肝機能障害、骨髄機能抑制が認められる場合、または自己免疫疾患の診断を受けている場合には、発症頻度が高くなる傾向があり、注意が必要です。また、高齢者ほど多剤が投薬されることが多く、リスクが高まる可能性があります。

(4) 投薬上のリスク因子

腎機能障害、肝機能障害、骨髄機能抑制等を引き起こしやすい薬物療法を実施している場合など、多剤を服用中は注意が必要です。また、一般に投与量に依存しない事が多いとされます。

(5) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

出血傾向(打撲等の心当たりがないのに、あるいは通常では症状が出ないような軽微な外力によっても皮下の紫斑(四肢に多い)、歯磨き時の歯肉出血、鼻出血などが出やすくなったり、生理出血の量が増えたりして遷延する。)

ただし、抗血小板療法や抗凝固療法中の症例における出血傾向については、血小板減少よりもこれらの医薬品の薬理作用を考慮します。

(6) 医療関係者が早期に認識しうる症状

出血傾向などの臨床症状が認められるが、出血傾向が必ずしも全て血小板減少によって引き起こされる訳ではないことも留意しておく必要があります。

(7) 早期発見に必要な検査と実施時期

血液検査（血小板数（Plt）、白血球数（WBC）、白血球分類、赤血球数（RBC）、ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット（Ht））を定期的に行います（例えば、最初の1ヶ月は2週間に1回、以後1ヶ月から2ヶ月に1回、可能ならば毎月1回行うことが望ましい）。既往に薬剤性血液障害歴のある症例では1週間後、2週間後、1ヶ月後に検査を行い、異常が認められる場合には、適宜検査回数を増やした方がよいでしょう。

また出血傾向が認められる場合には、直ちに血液検査を行います。

2．副作用の概要

（1）自覚的症状

通常、血小板数 10 万/mm³ 以下を血小板減少症としますが、多くの場合、出血傾向は血小板数 5 万/mm³ 以下で認められます。従って、出血傾向を認めない血小板減少が存在することも念頭に置いておく必要があります。

血小板減少のみの場合、症状は出血傾向（四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿など）が主体となります。打撲後の紫斑、血腫の場合、圧痛を伴うことがあります。

また、出血部位、程度によっては特有の症状を示します。すなわち、卵巣出血後の腹痛、脳出血後の頭痛、意識障害、運動・知覚障害を始めとする神経症状、眼底出血による視力障害、過剰の生理出血や消化管出血による出血性貧血に伴う症状（動悸、息切れ、めまい、倦怠感、微熱、冷感など）などが挙げられます。また、消化管、尿路出血時には腹痛、嘔気、嘔吐が認められることもあります。

（2）他覚的症状

紫斑を始めとする皮膚、粘膜の各種出血症状が認められます。その他、出血部位に対応した他覚的所見が認められます。例えば脳出血では意識障害、運動、知覚障害、消化管出血による吐血、下血、黒色便、尿路出

血による血尿などが挙げられます。また、出血が高度の場合には出血性貧血を来とし、顔色不良、眼瞼結膜の貧血、重症例では血圧低下を来たすこともあります。

皮膚の紫斑、血腫



(3) 臨床検査値

- ・血液検査：血小板数の減少（10 万 / mm³ 以下となる）、赤血球数、Hb の減少が出血の程度に応じて認められることがあります（出血が高度の場合は出血性貧血を呈します）。多くの症例では、白血球数、白血球分画には異常を認めません。免疫学的に血小板が破壊される血小板減少では網状血小板が増加します。
- ・尿、便検査：尿潜血、便潜血陽性、尿沈査で赤血球増加を認めます。
- ・骨髄検査：血液検査異常が血小板に限定されている場合には必ずしも行う必要はありません。ただし、血液検査において貧血や白血球減少、白血球分類異常を伴う場合には他の疾患との鑑別のために必要です。一般的に巨核球は正ないし過形成のことが多く他の血球系に異常を認めません。
- ・血小板減少に伴う出血量の程度、出血部位（臓器出血）によって随伴する臨床検査値異常を認めます。
- ・薬剤依存性抗血小板抗体の検出（どこでも再現性良くできる検査ではありません。また検出感度も低いとされます。）¹⁾

(4) 画像検査

臓器出血を起こした症例においては有用です。

- ・脳出血時の頭部 CT(比較的明瞭な高吸収領域となる) MRI (T1, T2 画像において高信号領域) 検査。
- ・腹腔内出血時の腹部 CT、腹部エコー検査など。
- ・胸部 X 線。
- ・眼底写真：眼底出血の有無。

(5) 発生機序 ²⁾⁻¹⁰⁾

投与医薬品そのものに起因する場合と、当該医薬品の代謝産物に起因する場合があります。特に後者の場合はその証明が困難です。

・ 薬剤依存性抗血小板抗体の産生による場合

医薬品が可逆的に血小板膜蛋白に結合することによって膜蛋白に形態的变化を引き起こし、新たな抗原が露出します。この新たな抗原に対して抗体が産生されます。この抗体は Fab (抗体の抗原結合フラグメント) を介して医薬品存在下で血小板と結合し、血小板減少を引き起こします。

医薬品が結合する血小板膜蛋白として GPIb-IX、GPIb、GPIIb-IIIa、GPV、PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule) 等が明らかにされています。例えばキニジンなどは GPIb、GPIX や GPIIIa との結合が知られています ¹¹⁾。この場合一つの医薬品が複数の膜蛋白と結合し複数の抗体を産生する症例もあります。ラニチジンやリファンピシンも GPIX と結合し同様に新たな抗原を露出し血小板抗体産生が起こります ^{12, 13)}。

スルファメトキサゾールやスルフイソキサゾールによる血小板減少症例に認められる抗体は、GPIIb-IIIa を認識することが報告されています。医薬品の代謝物が血小板膜蛋白に結合し新たな抗原エピトープを露出し、これに対して抗体が産生される例として、

スルファメトキサゾールの代謝物、N1-アセチル代謝物が知られており、スルファメトキサゾール存在下では抗体は認められないがN1-アセチル代謝物存在下で抗体の存在が明らかになる症例も報告されています。

カルビマゾール(2021年4月現在国内未承認)による血小板減少症を引き起こす抗体の標的血小板蛋白は、PECAM-1の2番目の細胞外ドメインと同定されています。このドメインには125番目のアミノ酸にロイシンとバリンの遺伝子多型が知られていますが、カルビマゾール依存性抗体はこの両多型に同等の親和性を有すると報告されています¹⁴⁾。

一方で、血小板膜糖タンパクに医薬品が結合する場合、膜蛋白の遺伝子多型によって親和性に差がある可能性が指摘されており、今後はGPIb、GPIIb-IIIaにおける多型により、これらに結合する医薬品による血小板減少症を予測することができると考えられています。

薬剤依存性血小板減少症の発症機序の特徴は以下のとおりです。

(1) 医薬品が血小板膜蛋白に結合することが出発点となる。

一般にこれら医薬品と血小板膜の結合は非共有結合で、洗浄などによって容易に医薬品は血小板膜から遊離します。

共有結合によって医薬品が結合する場合は、例えばペニシリンなどでは医薬品がハプテンとして作用し抗体産生を導きます。

(2) 医薬品の結合により膜蛋白の形態変化が誘導され新たな抗原エピトープが露出されこれに対して抗体が産生される。

一つの医薬品に対して多くの血小板膜蛋白がエピトープとなる可能性があります。つまり薬剤依存性抗血小板抗体が多くの膜蛋白と反応しますし、あるエピトープは多くの医薬品の共通のエピトープになる可能性があります。

・ 自然抗体による場合

血小板膜糖タンパクに医薬品が結合することにより、膜糖タンパクが形態変化し、新たな抗原部位が露出する場合、この新たな抗原に対して反応する抗体をすでに有している症例があります(自然抗体)。このような症例では投与後短時間で血小板減少が発症するのが特徴です(アブシキシマブ：2021年4月現在国内未承認)。

・ 血小板産生を障害する場合

機序は明らかではありませんが臨床的に例えば、インターフェロン、イマチニブ、インフリキシマブなどにより血小板減少が認められます。

(6) 医薬品ごとの特徴²⁾

医薬品によって血小板減少の発現までの期間、血小板減少の重篤度、血小板減少期間、出血症状の発現頻度は、異なることが報告されています。

初回の医薬品投与に関わらず投与後数時間で発症する医薬品：

アブシキシマブ(Abciximab)(抗GPIIb/IIIaモノクローナル抗体)

約10%の症例にアブシキシマブが結合し、形態変化を起こした

GPIIb/IIIaに対して反応する自然抗体が認められています。

投与後長期間かかる医薬品：

金製剤、ペニシラミン、バルプロ酸ナトリウム(平均 120～180 日)
比較的重症の血小板減少で出血傾向の頻度が高い医薬品：

金製剤、スルフィソキサゾール、トリメトプリム - スルファメトキサゾール、キニジン

軽度の血小板減少にとどまり出血傾向も軽度の医薬品：

ペニシラミン、チアジド系利尿薬、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピン

血小板減少の回復が遅延する医薬品：

金製剤

(7) 自然発症の頻度 (年間推定患者数)

日本では明らかではありませんが、海外では、スウェーデンにおいて、1/10 万人/年、デンマークで 1/10 万人/年、米国では 1.8 / 10 万人/年との報告があります。

3 . 副作用の判別基準 (判別方法)²⁾

日本では明らかな判別基準が確立されていません。米国では以下の基準を作成し、認められた症状が医薬品の服用に起因するかどうかの判断の目安を決めています。

血小板減少が医薬品に起因するかどうかを判定する基準

- 1 . 「疑われる医薬品」が血小板減少を来す以前に投与され、かつ医薬品の投与中止により血小板減少が完全に回復し、その状態を維持すること。
- 2 . 「疑われる医薬品」が血小板減少を来す前に投与された唯一の医薬品であること、あるいは複数の医薬品が投与されている場合で「疑われる医薬品」を中止し、他の医薬品は継続投与にも関わら

ず上記 1 を認めること。

あるいは複数の医薬品が投与されている場合で「疑われる医薬品」を含めてすべて中止とした結果上記 1 を認め、その後「疑われる医薬品」以外を再投与しても血小板減少を認めないこと。

3 . 血小板減少をきたす他の原因が除外されること。

4 . 疑われる医薬品の再投与によって再び血小板減少を認めること。

(倫理上行うことは困難である)

血小板減少と「疑われる医薬品」との因果関係

レベル I : definitive - 1 , 2 , 3 , 4 , を認める

レベル II : probable - 1 , 2 , 3 , を認める

レベル III : possible - 1 , を認める

レベル IV : unlikely - いずれも認めない

4 . 判別が必要な疾患と判別方法

判別が必要な疾患としては、特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病、肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）、脾機能亢進症、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、ウイルス感染など感染症後の血小板減少症（急性血小板減少性紫斑病）、白血病、全身性エリテマトーデス(SLE)などがあります。

また、自己免疫疾患に伴う血小板減少症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病なども該当します。

(判別点)

1 . 医薬品の関与がある。

2 . 疑われる医薬品を中止すると血小板数は回復する。

3 . 骨髄所見で3系統共に異型を認めず、巨核球数増加傾向を示す。

5 . 治療方法¹⁶⁾

主な治療法は以下のとおり。

1. 疑われる医薬品の投与を直ちに中止します。(多くは無治療で中止後5~8日で血小板数は回復します)
2. 出血傾向や血小板減少が重篤の場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、 γ -グロブリン大量療法、等を行います。
3. 著しい出血時には血小板輸血を行います。

6. 典型的症例概要

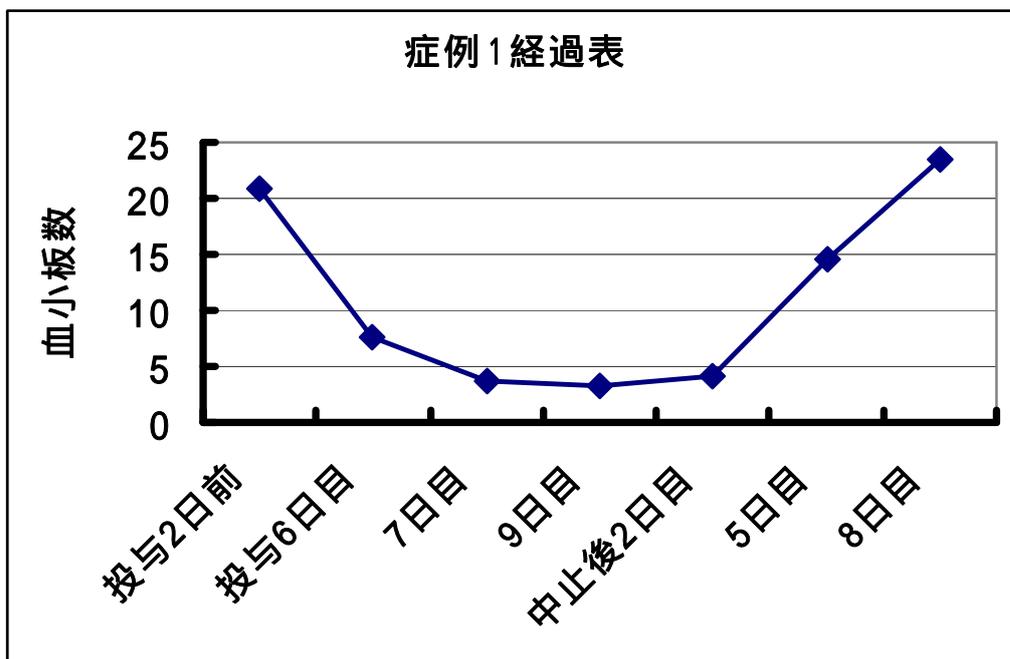
1) ランソプラゾール服用により早期に血小板減少症が認められた症例¹⁷⁾

【症例1】80歳代、女性

多発性胃・十二指腸潰瘍に対してランソプラゾール30mg/日が投与された。

投与6日目に血小板減少が発現、その後も悪化したため投与を中止した。中止後5日目頃から血小板数の回復を認めた。

併用薬：骨粗鬆症に対するアルファカルシドール、ジクロフェナクナトリウム



2) バンコマイシン投与により血小板減少が認められた症例¹⁸⁾

【症例2】70歳代、女性

原疾患：MRSA肺炎

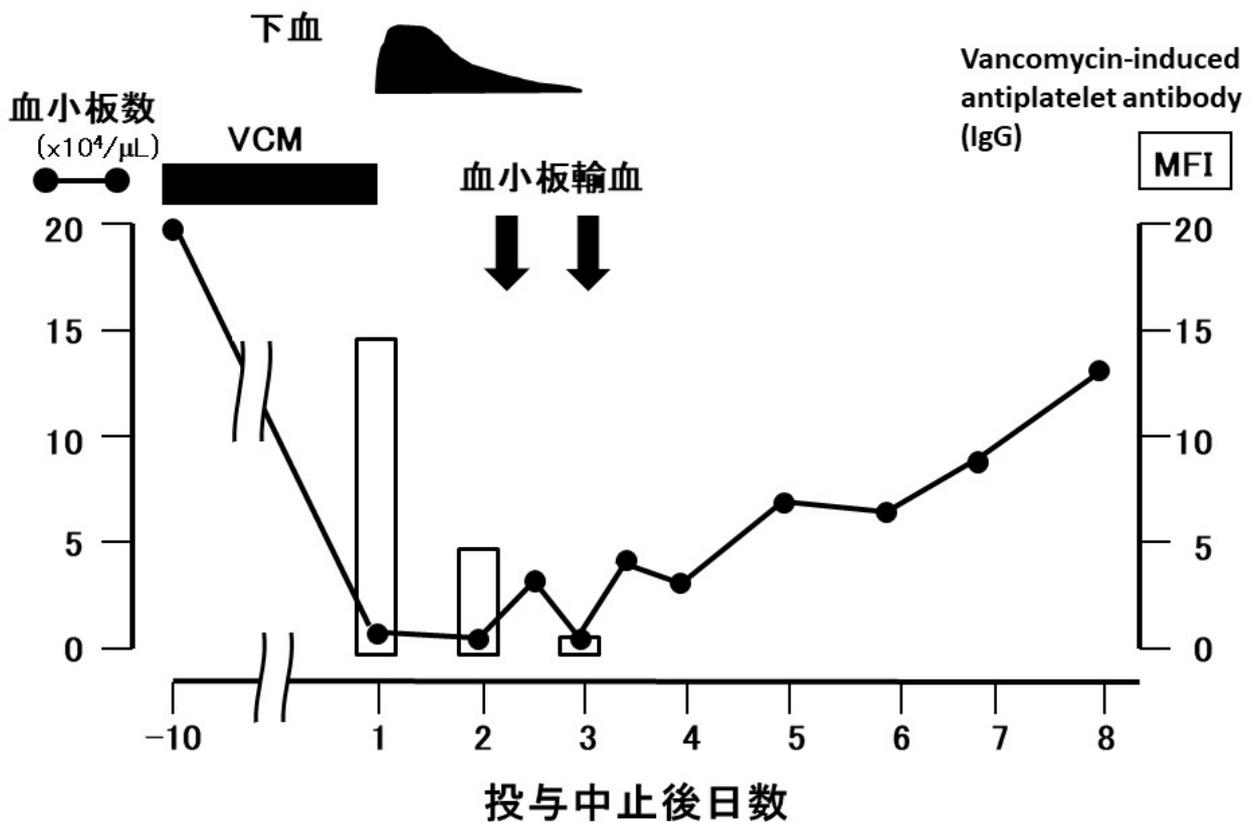
1日投与量・投与期間：投与1日目 1g、投与2日目から0.5g、合計10日間

経過及び処置：

呼吸困難と全身浮腫を主訴に近医を受診。肺炎と急性心不全、急性腎不全と診断され、直ちにカルバペネム系抗生剤投与、人工呼吸管理、持続的血液ろ過透析が開始された。喀痰培養から MRSA が検出されたため、バンコマイシンの投与も追加された。その 10 日後、多量の下血を来し、ショック状態となった。その時の血小板数は 0.6 万 / mm^3 まで低下していた。DIC の所見はなかったため、薬剤起因性の血小板減少を考え、ヘパリン、カルバペネム系抗生剤、バンコマイシンを中止した。血小板輸血により、下血は止まり、その 8 日後には血小板数は 13 万 / mm^3 まで回復した。HIT 抗体は陰性であったため、バンコマイシン起因性血小板減少症を疑い、バンコマイシン依存性の抗血小板抗体を確認することとした。

バンコマイシンを含む溶液と含まない溶液を作成し、それぞれ健常人の洗浄血小板に患者血清を加えたものと混合し、抗ヒト IgG 又は IgM を認識する抗体を用いて、フローサイトメトリーで確認したところ、バンコマイシンを含む溶液と健常人洗浄血小板、患者血清を混合したものでのみ、IgG 抗体が検出された。

バンコマイシン投与中に血小板減少から多量の下血をきたした患者において、バンコマイシン起因性血小板減少症を証明することができた。直ちにバンコマイシンを中止することで、バンコマイシン依存性の抗血小板抗体が減少し、血小板輸血の効果もあり、救命できたと考えられた。



7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

副作用の早期発見、重篤化を防ぐためには、

- ・ 患者さんへの副作用に関する情報提供と副作用発症時の対応をあらかじめ説明する。
- ・ 患者 医師をはじめとした医療施設との連携を構築する。
- ・ 出血傾向の発現に気を配る。
- ・ 頻回の血液検査を実施する。

等が必要と考えられます。

8. 引用文献・参考資料

引用文献

- 1) Leach M.F., Cooper L.K., AuBuchon J.P. : Detection of drug-dependent, platelet-reactive antibodies by solid-phase red cell adherence assays. *Brit.J.Haematol.* 97:755-761,1997
- 2) George J.N., Raskob G.E., Shah S.R., Rizvi M.A., Hamilton S.A., Osborne S., Vondracek T.: Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of Published case reports. *Ann.*

Intern. Med. 129: 886-890(1998)

- 3) Shadduck R.K.: Aplastic anemia. In: Beutler.E., Lichman.M.A., Coller.B.S. et al. eds.,: Williams Hematology, 5th ed, McGraw-Hill, New York, p243 (1995)
- 4) Bithell. T.C.: Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In:Lee.G.R., Bithell.T.C., Foerster.J. et al. eds.,: Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed, Lea & Febger, Philadelphia, p1334 (1993)
- 5) George J.N., El-harake.M.A., Aster.R.H.: Thrombocytopenia due enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler.E., Lichman.M.A., Coller.B.S. et al. eds.,: Williams Hematology, 5th ed, McGraw-Hill, New York, p1334 (1995)
- 6) Bithell.T.C.: Thrombocytopenia Caused by immunologic platelet destruction. In.:Lee.G.R., Bithell.T.C., Foerster.J. et al. eds.,: Wintrobe's Clinical Hematology 9th ed, Lea & Febger, Philadelphia, p1346 (1993)
- 7) Trimble M.S., Warkentin.T.E., Kelton.J.G.: Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In Hoffman. R.,BenzE.J., Shattil.S.J. et al. eds: Hematology Basic Principles and practice, Churchill Livingstone, New York, p1505 (1991)
- 8) 藤村ら：薬剤による血小板減少症 山中学、山崎博男 編：血小板、医学書院、東京、205-210 (1991)
- 9) Pedersen-Bjergaard U., Andersen M., Hansen P.B.: Drug-specific characteristics of thrombocytopenia caused by non-cytotoxic drugs.*Eur.J.Clin.Pharmacol.* 54:701-706,1998
- 10) Rizvi M.A., Rizvi Shah S., Raskob G.E., George J.M.: Drug-induced thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology* 6: 349-353, 1999
- 11) Burgess J.K., Lopez J.A., Berndt M.C., Dawes I., Chesterman C.N., Chong B.H. : Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein Ib-IX Complex: characterization of the epitopes. *Blood* 92: 2366-2373, 1998
- 12) Gentilini G, Curtis B.R., Aster R.H. : An antibody from a patient with ranitidine-induced thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-induced antibodies. *Blood* 92: 2359-2365, 1998
- 13) Burgess J.K., Lopez J.A., Gaudry L.E., Chong B.H. : Rifampicin-dependent antibodies bind a similar or identical epitope to glycoprotein IX-specific quinine-dependent antibodies. *Blood* 95:1988-1992, 2000
- 14) Kroll H., Santoso S. : Platelet endothelial cell adhesion molecule-1(PECAM-1) is a target glycoprotein in drug-induced thrombocytopenia. *Blood* 96: 1409-1414, 2000
- 15) Berkowitz S.D., Harrington R.A., Rund M.M., Tchong J.E. : Acute profound thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation* 95: 809-813, 1997
- 16) Pedersen-Bjergaard U., Andersen M., Hansen P.B.: Drug-induced thrombocytopenia: Clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy.

Eur.J.Clin.Pharmacol. 52:183-189,1997

17) 医薬品・医療機器等安全性情報、No . 124、平成 6 年 1 月

18) Yamanouchi J., Hato T., Shiraishi S., Takeuchi K., Yakushijin Y., Yasukawa M.:
Vancomycin-induced immune thrombocytopenia proven by the detection of
vancomycin-dependent anti-platelet antibody with flow cytometry. Intern Med. 55;
3035-3038, 2016

参考資料

日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第 1 集） 薬
業時報社 79-81（1997）

**参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、
医薬品医療機器等法)第68条の10に基づく副作用報告件数(医薬品別)**

注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したものの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したものの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)ver. 24.0に収載されている用語(Preferred Term: 基本語)で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2018年度 (2021年4月集計)	血小板減少症	イキサゾミブクエン酸エステル	58
		レナリドミド水和物	49
		リネゾリド	31
		デキサメタゾン	30
		ダラツムマブ(遺伝子組換え)	26
		カルボプラチン	24
		ボルテゾミブ	22
		オラパリブ	21
		シスプラチン	21
		オキサリプラチン	16
		その他	498
	合 計	796	
2019年度 (2021年4月集計)	血小板減少症	デキサメタゾン	52
		レナリドミド水和物	39
		オキサリプラチン	29
		ダラツムマブ(遺伝子組換え)	28
		イキサゾミブクエン酸エステル	26
		カルボプラチン	25
		ゲムシタピン塩酸塩	21
		ボルテゾミブ	20
		フルオロウラシル	19
		ベバシズマブ(遺伝子組換え)	16

		その他	517
		合 計	792

医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.24.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成 16 年 3 月 25 日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

なお、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「SMQ: 血小板減少症」が「SMQ: 造血障害による血球減少症」のサブ SMQ として提供されており、これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
PT: 基本語 (Preferred Term) 血小板減少症	Thrombocytopenia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 血小板減少症 血小板減少症増悪 原発性血小板減少症 詳細不明の血小板減少症 遷延性血小板減少症 続発性血小板減少症 中毒性血小板減少症 慢性血小板減少症 輸血依存性血小板減少症	Thrombocytopenia Thrombocytopenia aggravated Primary thrombocytopenia Thrombocytopenia, unspecified Prolonged thrombocytopenia Secondary thrombocytopenia Thrombocytopenia toxic Chronic thrombocytopenia Transfusion dependent thrombocytopenia
PT: 基本語 (Preferred Term) 血小板数減少	Platelet count decreased
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 血小板減少 血小板数減少 血小板低値 血小板数低値	Platelets decreased Platelet count decreased Low platelets Platelet count low

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成 27 年度～令和元年度の 5 年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位 5 位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1 つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成 27 年～令和元年度（令和 2 年 11 月集計）	●血小板減少症	消化性潰瘍用剤(232)	11
		抗てんかん剤(113)	6
		解熱鎮痛消炎剤(114)	5
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	5
		サルファ剤(621)	5
		その他	37
		合計	69
平成 27 年～令和元年度（令和 2 年 11 月集計）	●血小板数減少	合計	0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用(ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分)について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（ <http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html> ）