

(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2-2

重篤副作用疾患別対応マニュアル

無顆粒球症

(顆粒球減少症、好中球減少症)

令和3年〇月

(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：西田	徹也	(名古屋大学医学部附属病院血液内科講師)
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剤部長

後藤 伸之	福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
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剤部

(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剤師会理事
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、

- ① 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
- ② 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/>

無顆粒球症

英語名 : Agranulocytosis

同義語 : 顆粒球減少症、好中球減少症

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。

血液中の白血球のうち、体内に入った細菌を殺す重要な働きをする好中球が著しく減ってしまい、細菌に対する抵抗力が弱くなってしまいう「むかりゅうきゅうしゅう無顆粒球症」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には、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「突然の高熱」、「さむけ」、「のどの痛み」

1. むかりゅうきゅうしゅう無顆粒球症とは？

無顆粒球症とは、血液中の白血球のうち、体内に入った細菌

を殺す重要な働きをする好中球（顆粒球）が著しく減くわんじょうせんってしま
い、細菌に対する抵抗力が弱じやくくなった状態のことです。甲状腺
機能亢進症きのうこうしんしょうの治療に用いるチアマゾールやプロピルチオウラ
シル、心筋梗塞しんきんこうそくなど虚血性心疾患の治療の後に血栓けつせんができるの
を予防するために用いられるチクロピジン塩酸塩、炎症性腸
疾患しつかんや関節リウマチの治療に用いられるサラゾスルファピリ
ジン、統合失調症の治療に用いられるクロザピン、「水虫やそ
の他の真菌感染症治療に用いられるテルビナフィン」、「関節リ
ウマチやをウィルソン病の治療に用いるペニシラミン」などそ
の他消化性潰瘍治療薬しょうかせいかいようちりょうやく、解熱消炎鎮痛薬げねつしょうえんちんつうやく、抗不整脈薬などの
医薬品の服用によりみられることがあります。

無顆粒球症になると体内に入った細菌を殺すことができな
くなるため、かぜのような症状として「突然の高熱」、「のどの
痛み」などの感染に伴う症状がみられます。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「突然の高熱」、「さむけ」、「のどの痛み」といった症状が見
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。

医師、薬剤師から、無顆粒球症がおこる可能性のある医薬品
について説明を受けている方は、かぜ症状に気づいた場合でも、
薬局でかぜ薬を買って服用するのはさけて、必ず医師を受診し
て下さい。

この副作用は、特に高齢の女性や腎臓の働きが低下している
方に起こる割合が高いと言われています。

無顆粒球症は、原因となる医薬品の服用開始後 2～3 ヶ月以
内に発症することが多いため、この期間に症状が出始めたら、

放置せずに、ただちに医療機関を受診し、診察および血液検査を受けることが勧められます。医薬品を中止して適切な治療が行われれば、通常 1～3 週間で、減少していた血球は回復してきます。

その際、詳しい症状の経過とともに、服用しているすべての医薬品に関して、いつからどれを服用しているかを正確に伝えることが大切です。



※ 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る。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る。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)として認識される。また、血球異常には、血球の量的異常だけでなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれる。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る。

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るが、医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡る。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る。

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るが、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しい。

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ある。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を立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤による血球減少に関する記載は割愛した。

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る。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るが、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る。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る。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た。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

発熱は必発の初期症状であり、その他、悪寒、咽頭痛が挙げられる。

(2) 副作用の好発時期

原因となる医薬品服用後から無顆粒球症発症までの期間は、後述の発症機序により異なる。

免疫学的機序による（アレルギー性）：過去にその医薬品に感作されていれば1時間～1日以内、感作されていなければ抗体が産生されるまでに1週間～10日を要する。この種類の医薬品には、抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルやアミノピリンなどがある。

直接骨髄造血細胞に対する毒性による（中毒性）：発症までに数週間を要する。この種類の医薬品には、クロルプロマジン塩酸塩、プロカインアミド塩酸塩、β-ラクタム系抗菌薬などがある。

(3) 患者側のリスク因子

高齢、女性、腎機能低下、自己免疫疾患の合併などの場合に発症頻度が高いことが指摘されており¹⁾、そのほかには明確ではないが遺伝的素因（HLA型、薬物代謝酵素の遺伝子多型²⁻⁴⁾）などが考えられている。

(4) 投薬上のリスク因子

投与量に関しては、医薬品により異なり、例えば抗甲状腺薬では用量非依存性で、サルファ剤（サラゾスルファピリジン）では用量依存性との報告がある。一方では、同じ医薬品でも報告により用量依存性、非依存性の相反する報告もみられる^{5,6)}。

(5) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状（医療関係者が早期に認識しうる症状）

大事なことは、医療関係者、患者若しくは家族等が、無顆粒球症を引き起こす可能性のある医薬品を使用していることを常に認識していることである。

ほとんどの患者では、血液検査により無顆粒球症が指摘された時点で無症状であるか、あるいは感染症状が出た時点で血液検査を行ってはじめて無顆粒球症であることが発見される。したがって、顆粒球が減少し始めた時点での症状は通常なく、無顆粒球症を予測することは困難である。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

以下のような医薬品では添付文書において、血液検査を求めており、確実に実施する必要がある。これ以外の薬剤でも、無顆粒球症を起こすことが知られている薬剤を使用する場合には、適宜検査の実施が必要と考えられる。

チクロピジン塩酸塩：「警告」の項に「投与開始後 2 か月間は原則として 2 週に 1 回、血球算定（白血球分画を含む）を行うこと、投与中は定期的に血液検査を行うこと」

チアマゾール：「警告」の項に「少なくとも投与開始後 2 か月間は、原則として 2 週に 1 回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施すること」

サラゾスルファピリジン：「重要な基本的注意」の項に「投与開始前には、必ず血液学的検査（白血球分画を含む血液像）を実施すること、投与中は血液学的検査を定期的（原則として、投与開始後最初の 3 ヶ月間は 2 週間に 1 回、次の 3 ヶ月間は 4 週間に 1 回、その後は 3 ヶ月ごとに 1 回）に行うこと」。

クロザピン：「警告」の項に「投与初期に発現する例が多いので、原則として投与開始後 18 週間は入院管理下で投与を行うこと」。「重要な基本的注意」の項に「基準に基づき適切な頻度で血液検査を行うとともに、好中球減少症等の血液障害が発現した場合には、適切な処置を行うこと」として基準が示されている。

担当医として重要な事項は、以下の項目である。

- 1) 無顆粒球症を起こす可能性のある医薬品を処方していることを認識すること
- 2) 無顆粒球症が発症する可能性の高い、投薬開始後 2～3 か月間は定期的に血液検査を実施し、白血球数の減少傾向がみられたら嚴重に推移を観察する、あるいは医薬品の服用中止を指示すること
- 3) 当該医薬品の処方にあたっては患者に無顆粒球症を起こす可能性があること、発熱、咽頭痛などの感染症状が出たら直ちに来院するよう説明すること 等

2. 副作用の概要

無顆粒球症とは、他に原因がなく、疑わしい医薬品が最近投与され、その医薬品の中止により顆粒球数の回復がみられるものを指す。臨床検査上は、顆粒球数が、ほぼ 0 あるいは $500/\mu\text{L}$ 以下で、基本的に赤血球

数および血小板数の減少はない。典型的な症状は発熱および咽頭痛の感染症状であり、被疑薬を直ちに中止して感染症に対して適切な治療を開始しないと致死的となり得る。正確な発生頻度は不明であるが、1.1 から 5.0 例/100 万人/年との報告^{7,8)}がある。

無顆粒球症の発生機序は大きく 2 つに分けられ、医薬品が好中球の細胞膜に結合してハプテンとして働き抗好中球抗体の産生を引き起こす免疫学的機序と、医薬品あるいはその代謝物が顆粒球系前駆細胞を直接的に傷害する中毒性機序がある。

無顆粒球症の原因となり得る医薬品は後述のごとくきわめて多数にのぼるが、抗甲状腺薬、チクロピジン塩酸塩、サラゾスルファピリジン、クロザピンなど頻度が高い医薬品以外にも H₂ ブロッカー、NSAIDs、抗不整脈薬、ACE 阻害薬などは重要であり知っておく必要がある。

(1) 自覚的症状

前述のごとく、血液検査で無顆粒球症を指摘されるまでほとんどの患者は無症状である。無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛であるが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状をきたす。また敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が見られることもある。

(2) 他覚的症状（所見）

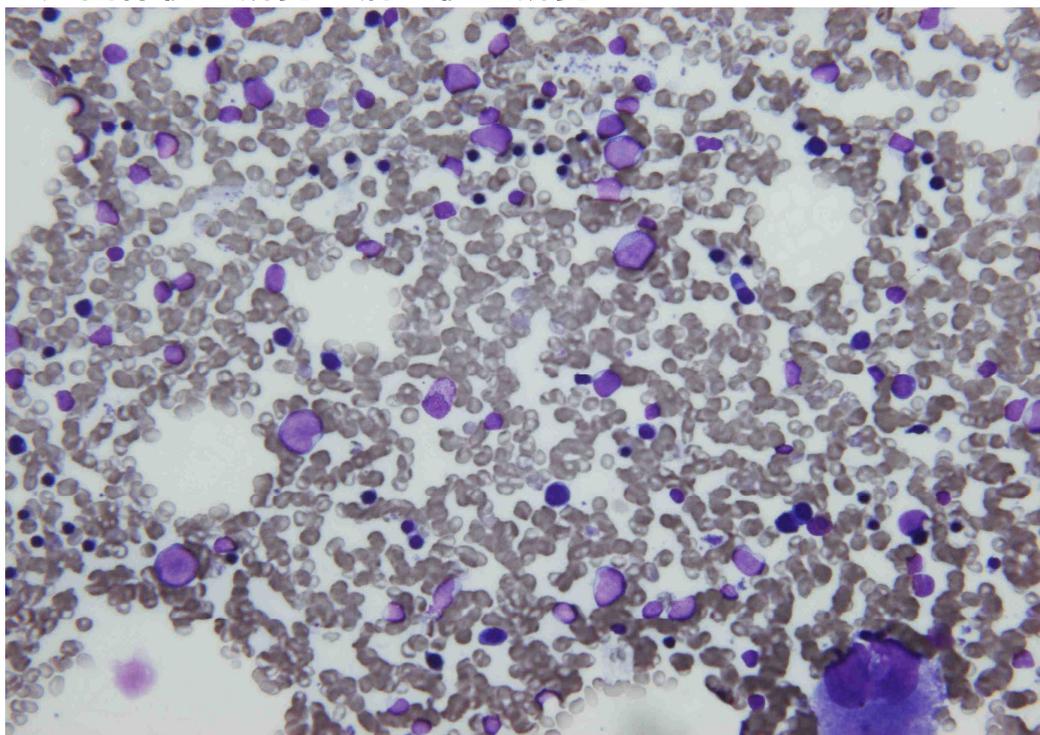
典型的な感染症は急性咽頭扁桃炎であり、他覚的所見としては発熱と咽頭扁桃の壊死性潰瘍を認める。肺炎や敗血症などに進展するとそれぞれの特徴的な所見を呈する。

(3) 臨床検査値

血液検査では白血球減少症を認め、特に白血球分画で顆粒球（桿状核好中球＋分葉核好中球）が著減している。

典型例では顆粒球絶対数はほぼ 0 であるが、定義上は顆粒球数 500/ μ L 以下も無顆粒球症としている。末梢血塗抹標本では顆粒球をほとんど認めない。赤血球数および血小板数は通常正常値を示すが、原因医薬品によっては汎血球減少傾向となる場合もある。骨髄所見は発症後の時期により異なるが、顆粒球系の低形成と成熟障害を認めることが多い。すなわち骨髄芽球、前骨髄球の増加があり、それ以降の成熟顆粒球系細胞がみられず、一見、急性骨髄性白血病を思わせる像を呈することもある。

(4) 画像検査所見・病理検査所見



無顆粒球症の典型的骨髄像であり、顆粒球系では芽球比率の増加と前骨髄球以降の成熟顆粒球系細胞の欠如がみられ、赤芽球系細胞および巨核球は量的、質的に異常はみられない。

(5) 発生機序

無顆粒球症の発生機序は大きく2つに分けられるが、すべての医薬品が、どちらかの機序に明確に区分されるわけではない。

- 1)免疫学的機序：これは医薬品が好中球の細胞膜に結合してハプテンとして働き抗好中球抗体の産生を引き起こすものである。抗体が結合した好中球は貪食細胞に補足されて破壊される。医薬品の種類には、プロピルチオウラシルなどの抗甲状腺薬、アミノピリン、金製剤などがある。
- 2)前駆細胞に対する直接毒性：医薬品あるいはその代謝物が顆粒球系前駆細胞の核内物質や細胞質内蛋白と結合して直接的に傷害するものである。医薬品の種類には、クロルプロマジン塩酸塩、プロカインアミド塩酸塩などがある。

(6) 無顆粒球症の発現頻度と医薬品ごとの特徴

医薬品添付文書に無顆粒球症の副作用が記載されている医薬品は、およそ245件にのぼる（医療用医薬品集、日本医薬情報センター）。

文献による無顆粒球症の発症頻度（年間推定患者数）については、報

告毎に用いられている定義が一定していないこと、またすべてが報告されているわけではないことなどから正確ではないが、1.1～5.0 例/100万人/年との報告がある^{7,8)}。

主な医薬品については、以下のとおりである。

チアマゾール、プロピルチオウラシルなどの抗甲状腺薬：

ほとんどの例では投与開始後3ヶ月以内に発症する。無顆粒球症の発症頻度は0.2～0.5%との報告がある。

サラゾスルファピリジン：

投与後3ヶ月以内に発症しているが、多くは6週以内に発症する。無顆粒球症の発症頻度は0.06～0.6%と報告されている。

チクロピジン塩酸塩：

投与後3ヶ月以内に発症するが、特に投与後3～4週以内のことが多い。無顆粒球症の発症頻度は高く、約2.4%とされる⁹⁾。

クロザピン：

投与後18週以内に発症することが多い。無顆粒球症の発症頻度は0.2～0.8%と報告されている¹⁰⁾。

3. 副作用の診断基準（判別方法）

副作用としての無顆粒球症の定義は、抗腫瘍薬の使用や他に原因が考えられる場合（ビタミンB₁₂欠乏、慢性肝疾患など）を除き、被疑薬が最近投与されたものであり、その医薬品の中止により回復がみられるものである。さらに前述の臨床検査値の項で述べたとおり、顆粒球数がほぼ0あるいは500/ μ L以下で、基本的に赤血球数および血小板数の減少のないものということになる。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

判別すべき疾患としては、感染症、pure white blood cell aplasia、慢性好中球減少症、骨髄異形成症候群（MDS）などがある。

好中球減少症をきたす感染症としては、腸チフス、赤痢、ブルセラ症などの細菌感染症、カラ・アザール、マラリアなど寄生虫疾患、リケッチア感染症、そしてHIV、EBV、CMV、A型肝炎ウイルスなどのウイルス感染症などがある。

Pure white blood cell aplasiaは極めて稀な疾患であり、自己抗体が検出される自己免疫疾患と考えられている。通常、原因となる医薬品投与歴が無い。

慢性好中球減少症は、稀な疾患であり、ほとんどが原因不明であるが、

抗好中球抗体による免疫性好中球減少や好中球エラスターゼ遺伝子 (ELANE) 変異による周期性好中球減少などがある¹¹⁾。

MDS は汎血球減少症、細胞形態異常、無効造血などを特徴とする疾患群であるが、まれに好中球減少のみが発症する事もある。

5. 治療方法

医薬品による無顆粒球症の治療で最も重要なことは①疑わしい医薬品の即時服用中止であり、それと同時に②発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始する。好中球は被疑薬中止後 1~3 週で回復するが、これには症例ごとの差がある^{12,13)}。

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用の有効性に関しては証明されていないが、好中球の回復が早まる、抗菌薬の使用量が減る、入院期間が短縮する、などがみられ、本薬の使用が勧められるとする報告がある¹⁴⁻¹⁶⁾。

6. 典型的症例概要

典型的症例の具体例としてチアマゾールによる無顆粒球症の経過概要を示す。本症例では、チアマゾール服用開始後 14 日~27 日で無顆粒球症が発症しているが、感染症状発現と同時に無顆粒球症が判明している。チアマゾールは直ちに中止され、感染症に対する治療と G-CSF の投与が開始され、中止 9 日後に好中球の回復がみられている。

【症例】30 歳代、女性

基礎疾患：バセドウ病

臨床経過

チアマゾール投与開始 3 日前：夏頃より頸部腫大を自覚したため外来を受診。TSH 0.03 μ U/mL 未満、FT3 16.72 pg/mL、FT4 7.35 ng/dL、抗サイログロブリン抗体 23.7 U/mL、抗 TPO 抗体 315 U/mL、TSH レセプター抗体 81.5%よりバセドウ病と診断。白血球数 7,200/ μ L、好中球 64.5%。

投与開始日：バセドウ病に対してチアマゾール 15 mg/日、頻脈に対してプロプラノロール塩酸塩 30 mg/日、皮膚掻痒症に対してメキタジン 6 mg/日の内服を開始。

投与 14 日目：TSH 0.03 μ U/mL 未満、FT3 3.99 pg/mL、FT4 1.14 ng/dL と甲状腺機能亢進は改善。白血球数 8,300/ μ L、好中球

53.4%。

投与 27 日目：昼頃より 39°C 台の発熱が出現したため外来を受診。白血球数 1,100/ μ L と減少を認めたため無顆粒球症を疑い入院。チアマゾールを中止し、メロペネム水和物 0.5g \times 2、イセパマイシン硫酸塩 400 mg の投与を開始。また、G-CSF 100 μ g 皮下注を開始。

中止 1 日後：白血球数 1,100/ μ L、好中球 0%、CRP 9.2 mg/dL。

中止 2 日後：消化管殺菌のためポリミキシン硫酸塩 B 300 万 IU、フルコナゾール 100 mg の内服を開始。

中止 4 日後：CRP 14.53 mg/dL と上昇。

中止 5 日後：白血球数 1,100/ μ L、好中球 0% と無顆粒球症の改善なし。39°C 台の発熱も持続しており、クリンダマイシンリン酸エステル 600 mg \times 2 も併用。

中止 9 日後：白血球数 1,700/ μ L、好中球 25% と回復が始まる。

中止 10 日後：白血球数 2,700/ μ L、好中球 36% に回復し、メロペネム水和物、イセパマイシン硫酸塩、クリンダマイシンリン酸エステル、ポリミキシン硫酸塩 B、フルコナゾールを中止してレボフロキサシン水和物 300 mg に変更。

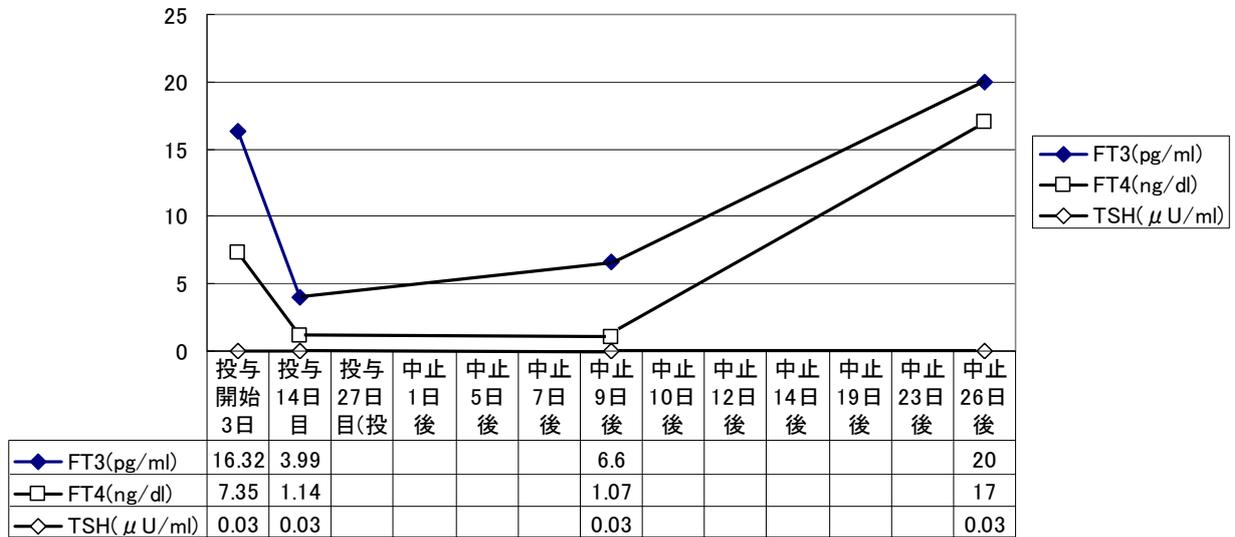
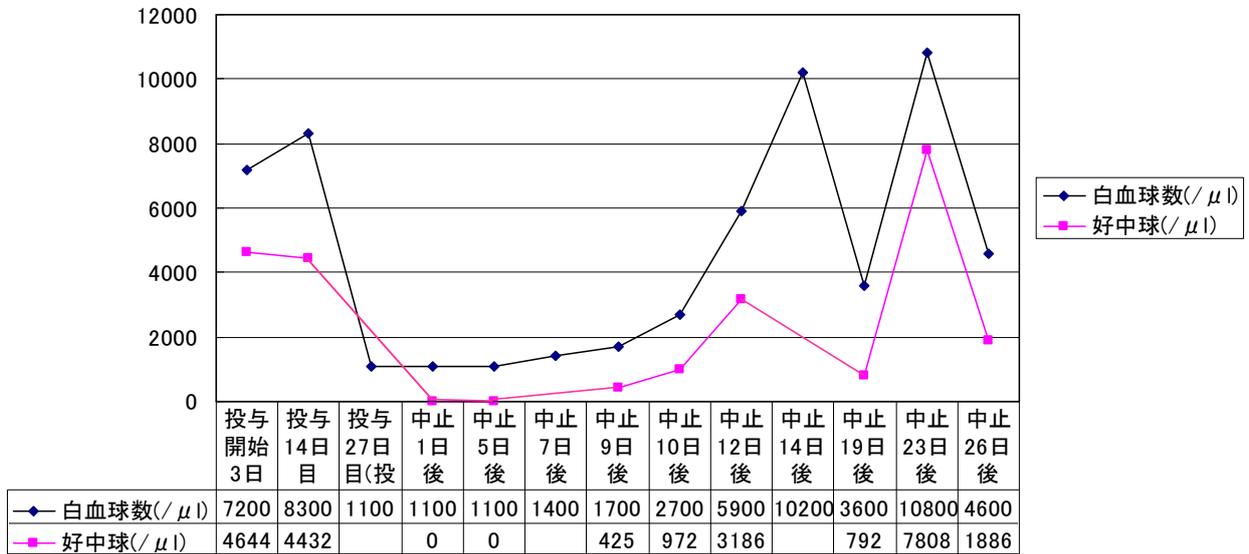
中止 12 日後：白血球数 5,900/ μ L、好中球 54% と正常化。CRP 1.44 mg/dL に低下。

中止 14 日後：白血球数 10,200/ μ L まで増加したため G-CSF 注を中止。CRP 0.46 mg/dL まで低下したため、レボフロキサシン水和物も中止。

中止 26 日後：白血球数 4,600/ μ L、好中球 41% と正常。

臨床検査値

G-CSF



7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

医薬品あるいは他の病態との相互作用に関しては、プロベネシドを服用中の ACE 阻害薬¹⁷⁾、インターフェロン併用中の ACE 阻害薬が多い¹⁸⁾、伝染性単核球症¹⁹⁾、腎不全時¹⁷⁾に発症頻度が高い、などの報告が見られる。

8. 引用文献・参考資料

- 1) Kaufman DW, Kelly JP, Levy M, Shapiro S.: Drug etiology of agranulocytosis: update of the International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Pharmacoepidem Drug Safety.*, 2:S25 (1993)
- 2) Wadelius M, Stjernberg E, Wiholm BE, et al.: Polymorphisms of NAT2 in relation to sulphasalazine-induced agranulocytosis. *Pharmacogenetics.*, 10:35 (2000)
- 3) Mosyagin I, Dettling M, Roots I, et al.: Impact of myeloperoxidase and NADPH-oxidase polymorphisms in drug-induced agranulocytosis. *J Clin Psychopharmacol.*, 24:613 (2004)
- 4) Hallberg P, Eriksson N, Ibañez L, et al.: Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 4:507 (2016)
- 5) Cooper DS, Goldminz D, Levin A, et al.: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: effects of patient age and drug dose. *Ann Intern Med.*, 98:26 (1983)
- 6) Tamai H, Takaichi Y, Morita T, et al.: Methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol.*, 30:525 (1989)
- 7) Ibañez L, Vidal X, Ballarín E, et al. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.*, 165:869 (2005)
- 8) Kaufman DW, Kelly JP, Issaragrisil S, et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia. *Am J Hematol.*, 81:65 (2006)
- 9) Bennett CI, Davidson CJ, Raishc DW, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine in the setting of coronary artery stents and stroke prevention. *Arch Intern Med.*, 159:2524 (1999)
- 10) Mijovic A, MacCabe JH.: Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol.*, 99:2477 (2020)
- 11) 横山泰久, 高見昭良, 森康雄, 佐藤信也, 鈴木隆浩, 五所正彦, 小原直, 宮崎泰司, 赤司浩一, 千葉滋: 成人慢性好中球減少症診療の参照ガイド. *臨床血液.* 59:845 (2018)
- 12) Curtis BR.: Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the

- challenges. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.*, 2017:187 (2017)
- 13) Lorenzo-Villalba N, Alonso-Ortiz MB, Maouche Y, et al.: Idiosyncratic Drug-Induced Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients. *J Clin Med.*, 9:1808 (2020)
 - 14) Andersohn F, Konzen C, Garbe E.: Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 146:657 (2007)
 - 15) Andres E, Kurtz JE, Martine-Hunyadi C, et al.: Nonchemotherapy drug-induced agranulocytosis in elderly patients: effects of granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Med.*, 112:460 (2002)
 - 16) Willfort A, Lorber C, Kapiotis S, et al.: Treatment of drug-induced agranulocytosis with recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rh G-CSF). *Ann Hematol.*, 66:241 (1993)
 - 17) Sinhvi SM, Duchin KL, Willard DA, et al.: Renal handling of captopril: effect of probenecid. *Clin Pharmacol Ther.*, 32:182 (1982)
 - 18) Casato M, Pucillo LP, Leoni M, et al.: Granulocytopenia after combined therapy with interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitors: Evidence for a synergistic hematologic toxicity. *Am J Med.*, 99:388 (1995)
 - 19) Levy M, Kelly JP, Kaufman DW, et al.: Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. *Ann Hematol.*, 67:187 (1993)

○参考資料

- 1) 森下玲児、内野治人、山岸司久：無顆粒球症患者についての全国アンケート調査の集計報告 厚生省（当時）特定疾患特発性造血障害調査研究班 昭和54年度研究業績報告書：39-48 (1980)
- 2) 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 193-195 (1997)
- 3) 高橋隆一：薬剤による顆粒球減少症の発症の予測に関する研究報告（保健福祉事業報告書）（平成5年度～平成7年度）

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。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
 に記載されている用語 (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)	無顆粒球症	チアマゾール	52
		クロザピン	13
		スルファメトキサゾール・トリメトプ リム	8
		サラゾスルファピリジン	7
		セフトリアキソンナトリウム水和物	7
		アザチオプリン	6
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリ ンナトリウム	6
		プレドニゾロン	6
		バンコマイシン塩酸塩	5
		リツキシマブ (遺伝子組換え)	5
		その他	144
		合 計	259
		好中球減少症	パルボシクリブ
	シスプラチン		76
	レナリドミド水和物		54
	ドセタキセル水和物		52
	ドキシソルビシン塩酸塩		49
	パクリタキセル		45
	ベバシズマブ (遺伝子組換え)		43
	ダラツムマブ (遺伝子組換え)		40
UNKNOWNDRUG	37		

		ゲムシタビン塩酸塩	37	
		その他	783	
		合 計	1338	
	顆粒球減少症	チアマゾール	5	
		その他	12	
合 計		17		
2019 年度 (2021 年 4 月集計)	好中球減少症	パルボシクリブ	115	
		フルオロウラシル	98	
		ドセタキセル水和物	96	
		ドキシソルビシン塩酸塩	89	
		カルボプラチン	83	
		シクロホスファミド水和物	68	
		エトポシド	58	
		クロザピン	51	
		デキサメタゾン	51	
		その他	1291	
		合 計	2050	
	無顆粒球症	チアマゾール	52	
		クロザピン	20	
		クロピドグレル硫酸塩	12	
		アザチオプリン	10	
		エソメプラゾールマグネシウム水和物	9	
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	9	
		プロピルチオウラシル	9	
		セフトリアキソンナトリウム水和物	8	
		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	8	
		サラゾスルファピリジン	6	
		その他	202	
		合 計	345	
		顆粒球減少症	クロピドグレル硫酸塩	2
			チアマゾール	2
	ナテグリニド		2	
	メトトレキサート		2	
	ラモトリギン		2	
	その他		7	
	合 計		17	

※ 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: 白血球減少症」が「SMQ: 造血障害による白血球減少症」のサブ SMQ として提供されている、また、「SMQ: 無顆粒球症」が独立した SMQ として提供されている。これらを用いると 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) 顆粒球減少症	Granulocytopenia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 重症顆粒球減少症 顆粒球減少症	Granulocytopenia severe Granulocytopenia
PT: 基本語 (Preferred Term) 新生児顆粒球減少症	Granulocytopenia neonatal
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 新生児顆粒球減少症	Granulocytopenia neonatal
PT: 基本語 (Preferred Term) 顆粒球数減少	Granulocyte count decreased
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 顆粒球数減少 顆粒球数低値	Granulocyte count decreased Granulocyte count low
PT: 基本語 (Preferred Term) 無顆粒球症	Agranulocytosis

LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 悪性好中球減少症 急性無顆粒球症 無顆粒球症 無顆粒球性アングナ	Neutropenia malignant Acute agranulocytosis Agranulocytosis Angina agranulocytic
PT : 基本語 (Preferred Term) 小児遺伝性無顆粒球症	Infantile genetic agranulocytosis
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) コストマン症候群 小児遺伝性無顆粒球症 先天性好中球減少症	Kostmann's syndrome Infantile genetic agranulocytosis Congenital neutropenia
PT : 基本語 (Preferred Term) 好中球減少症	Neutropenia
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 好中球減少症 好中球減少症増悪 慢性好中球減少症 遅発性好中球減少症 化学療法による好中球減少症 遷延性好中球減少症	Neutropenia Neutropenia aggravated Chronic neutropenia Late onset neutropenia Chemotherapy induced neutropenia Prolonged neutropenia
PT : 基本語 (Preferred Term) 好中球数減少	Neutrophil count decreased
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 血中好中球数減少 好中球数減少 好中球絶対数減少 好中球数低値 分葉核球減少 分葉核好中球数減少	Blood neutrophil count decreased Neutrophil count decreased Absolute neutrophil count decreased Neutrophil count low Segmented cell decreased Segmented neutrophil count decreased
PT : 基本語 (Preferred Term) CSF好中球数減少	CSF neutrophil count decreased
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) CSF好中球数減少	CSF neutrophil count decreased
PT : 基本語 (Preferred Term) 好中球減少性感染	Neutropenic infection

LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 好中球減少性感染	Neutropenic infection
PT : 基本語 (Preferred Term) 好中球減少性大腸炎	Neutropenic colitis
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 好中球減少性大腸炎 好中球減少性腸炎 好中球減少性盲腸炎	Neutropenic colitis Neutropenic enterocolitis Neutropenic typhlitis
PT : 基本語 (Preferred Term) 好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 好中球減少性敗血症	Neutropenic sepsis
PT : 基本語 (Preferred Term) 自己免疫性好中球減少症	Autoimmune neutropenia
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 自己免疫性好中球減少症	Autoimmune neutropenia
PT : 基本語 (Preferred Term) 新生兒好中球減少症	Neutropenia neonatal
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 一過性新生兒好中球減少症 新生兒好中球減少症	Transient neonatal neutropenia Neutropenia neonatal
PT : 基本語 (Preferred Term) 特發性好中球減少症	Idiopathic neutropenia
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 特發性好中球減少症	Idiopathic neutropenia
PT : 基本語 (Preferred Term) 發熱性好中球減少症	Febrile neutropenia
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 好中球減少性發熱 發熱性好中球減少症	Neutropenic fever Febrile neutropenia

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 に記載されている用語（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 3 年 3 月集計）	●顆粒球減少症	合成抗菌剤(624)	3
		解熱鎮痛消炎剤(114)	2
		甲状腺、副甲状腺ホルモン剤(243)	2
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1
		その他の化学療法剤(629)	1
		抗原虫剤(641)	1
		合計	10
	●好中球減少症	甲状腺、副甲状腺ホルモン剤(243)	6
		解熱鎮痛消炎剤(114)	2
		催眠鎮静剤、抗不安剤(112)	1
		抗てんかん剤(113)	1
		不整脈用剤(212)	1
		消化性潰瘍用剤(232)	1
		利胆剤(236)	1
		サルファ剤(621)	1
		血液製剤類(634)	1
その他の生物学的製剤(639)		1	
合計	16		

※ 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	生計維持者以外の方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>)