

## 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<br>(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<br>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<br>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      |
|                       | ドキシソルピシン塩酸塩    |                             | 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             |                             |         |

|                           |            |                     |      |
|---------------------------|------------|---------------------|------|
|                           |            | ゲムシタピン塩酸塩           | 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<br>(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   |
|                           |            | ドキシソルピシン塩酸塩         | 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    |
|                           |            | ベムプロリズマブ(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)<br>顆粒球減少症  | Granulocytopenia  |
| LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>重症顆粒球減少症<br>顆粒球減少症                        | Granulocytopenia severe<br>Granulocytopenia   |
| PT：基本語 (Preferred Term)<br>新生児顆粒球減少症                                     | Granulocytopenia neonatal   |
| LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>新生児顆粒球減少症                                 | Granulocytopenia neonatal   |
| PT：基本語 (Preferred Term)<br>顆粒球数減少  | Granulocyte count decreased   |
| LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>顆粒球数減少<br>顆粒球数低値                          | Granulocyte count decreased<br>Granulocyte count low                                      |
| PT：基本語 (Preferred Term)<br>無顆粒球症   | Agranulocytosis   |
| LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>悪性好中球減少症<br>急性無顆粒球症<br>無顆粒球症<br>無顆粒球性アングナ | Neutropenia malignant<br>Acute agranulocytosis<br>Agranulocytosis<br>Angina agranulocytic |
| PT：基本語 (Preferred Term)<br>小児遺伝性無顆粒球症                                    | Infantile genetic agranulocytosis   |
| LLT：下層語 (Lowest Level Term)<br>コストマン症候群<br>小児遺伝性無顆粒球症<br>先天性好中球減少症       | Kostmann's syndrome<br>Infantile genetic agranulocytosis<br>Congenital neutropenia        |
| PT：基本語 (Preferred Term)<br>好中球減少症  | Neutropenia   |

|  |   |
|--|---|
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>好中球減少症<br>好中球減少症増悪<br>慢性好中球減少症<br>遅発性好中球減少症<br>化学療法による好中球減少症<br>遷延性好中球減少症 | Neutropenia<br>Neutropenia aggravated<br>Chronic neutropenia<br>Late onset neutropenia<br>Chemotherapy induced neutropenia<br>Prolonged neutropenia   |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>好中球数減少  | Neutrophil count decreased  |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>血中好中球数減少<br>好中球数減少<br>好中球絶対数減少<br>好中球数低値<br>分葉核球減少<br>分葉核好中球数減少           | Blood neutrophil count decreased<br>Neutrophil count decreased<br>Absolute neutrophil count decreased<br>Neutrophil count low<br>Segmented cell decreased<br>Segmented neutrophil count decreased |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>C S F 好中球数減少  | CSF neutrophil count decreased  |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>C S F 好中球数減少  | CSF neutrophil count decreased  |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>好中球減少性感染  | Neutropenic infection   |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>好中球減少性感染  | Neutropenic infection   |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>好中球減少性大腸炎   | Neutropenic colitis   |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>好中球減少性大腸炎<br>好中球減少性腸炎<br>好中球減少性盲腸炎  | Neutropenic colitis<br>Neutropenic enterocolitis<br>Neutropenic typhlitis   |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>好中球減少性敗血症   | Neutropenic sepsis  |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>好中球減少性敗血症   | Neutropenic sepsis  |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>自己免疫性好中球減少症   | Autoimmune neutropenia  |

|  |  |
|--|--|
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>自己免疫性好中球減少症               | Autoimmune neutropenia                                 |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>新生兒好中球減少症                     | Neutropenia neonatal                                   |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>一過性新生兒好中球減少症<br>新生兒好中球減少症 | Transient neonatal neutropenia<br>Neutropenia neonatal |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>特發性好中球減少症                     | Idiopathic neutropenia                                 |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>特發性好中球減少症                 | Idiopathic neutropenia                                 |
| PT : 基本語 (Preferred Term)<br>發熱性好中球減少症                     | Febrile neutropenia                                    |
| LLT : 下層語 (Lowest Level Term)<br>好中球減少性發熱<br>發熱性好中球減少症     | Neutropenic fever<br>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 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  |
|                             |             | カルバ剤(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。<br>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> ）