

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

再生不良性貧血

(汎血球減少症)

平成19年6月

(令和3年4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：臼杵 憲祐（NTT 東日本関東病院血液内科部長）

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 福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長  
若林 進 杏林大学医学部附属病院薬剤部

(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 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任  
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/>

# 再生不良性貧血

英語名：Aplastic anemia

同義語：汎血球減少症

## 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。

こつずい

骨髄で血液が造られないために、血液中のすべての血球が減ってしまうことで起きる「再生不良性貧血」は、医薬品によって引き起こされることもあります。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、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「あおあざがでしやすい」、「歯ぐきや鼻の粘膜からの出血」、「発熱」、「のどの痛み」、「皮膚や粘膜があおじろくみえる」、「疲労感」、「どうき」、「息切れ」、「気分が悪くなりくらっとする」、「血尿」

## 1. <sup>さいせいふりょうせいひんけつ</sup>再生不良性貧血とは？

再生不良性貧血とは、骨髄で血液が造られないために血液中の赤血球、白血球、血小板のすべての血球が減ってしまう病気です。骨髄とは、骨の中にあるスポンジ状の部分で、血球が産生される場所です。

3種類のすべての血球が減る（汎血球減少<sup>はんけつきゅうげんしょう</sup>）ことにより、さまざまな症状が出現します。赤血球、白血球、血小板のそれぞれの血球の減少時期が異なる場合もあり、とくに血小板減少のみが先行して血小板減少性紫斑病<sup>しはんびょう</sup>と診断された後に、貧血や白血球減少が出現してはじめて、再生不良性貧血と診断されることもあります。

貧血の症状としては、「皮膚や粘膜があおじろくみえる」ほか、進行すると「疲労感」や「どうき」、「息切れ」などを訴えるようになります。貧血の進行がゆっくりな場合には、症状がみられないこともあります。

なかでも、血小板が少ないと皮膚に青あざができやすくなり、歯ぐきや鼻の粘膜からの出血がみられることがあるので注意が必要です。好中球が減少すると、敗血症や肺炎といった重症な感染症にかかりやすくなります。とくに好中球 500/ $\mu$ L 以下では、その傾向が高くなります。

医薬品の薬理作用として骨髄抑制をおこしうる抗がん剤では、血球減少が予測できますが、ある種の抗生物質や解熱消炎鎮痛薬<sup>げねつしょうえんちんつうやく</sup>、抗てんかん薬などによっても汎血球減少をおこすことがあります。頻度の差はあるものの、基本的には多くの医薬品が再生不良性貧血の原因となりうると考えなくてはなりません。

医薬品投与中に発症することが大部分ですが、なかには服用中止後

に発症した症例も報告されています。

なお、再生不良性貧血はほとんどの場合、原因が不明であり、このような場合は、「特発性再生不良性貧血」とよばれています。小児においては、特殊な型としてファンコニー貧血のように遺伝性のものもありますが、その頻度は高くありません。また、原子力発電所の事故で大量に放射線をあびた場合や、ウイルス性肝炎のようなある種の感染症のあとにみられることもあります。

## 2．早期発見と早期対応のポイント

「あおあざができやすい」、「歯ぐきや鼻の粘膜からの出血」、「発熱」、「のどの痛み」、「皮膚や粘膜があおじろくみえる」、「疲労感」、「どろき・息切れ」、「気分が悪くなりくらっとする」、「血尿」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。ただちに医療機関を受診し、診察や血液検査を受けることが勧められます。

再生不良性貧血の診断には、骨髄での血液産生の有無を調べるため、骨髄検査が必須です。

再生不良性貧血には、先に述べたように医薬品に起因する他、様々な原因があります。再生不良性貧血と診断された場合には、使用中の医薬品のみならず、最近1年間に使用した医薬品について、医薬品名、使用量、使用期間について担当医師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/>

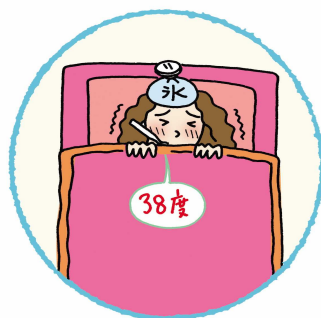
独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(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](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あたって

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が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。脂質異常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

初期症状としては、「体幹や四肢の出血斑」、「歯肉出血」、「鼻出血」、「発熱」、「咽頭痛」、「顔面蒼白などの貧血症状」、「疲労感」、「動悸」、「息切れ」、「めまい」、「血尿」が挙げられるが、貧血症状は遅れて観察されることが多い。

### ( 2 ) 副作用の好発時期

一定の傾向はみられず、医薬品の種類やその発症機序の違いにより、その期間は異なる。

原因となる医薬品のなかでは、最近では頻度が少ないがクロラムフェニコールによる発症機序が最もよく研究されている。クロラムフェニコールによる汎血球減少は、用量依存性の可逆性のタイプと、特異体質による非可逆性タイプとが知られている。用量依存性の場合には、その多くは投与開始から 6~10 週以内に発症する。特異反応による場合は、投与開始直後からも起こりうるが、3 週~5 ヶ月において発症した報告が多い<sup>1)</sup>。

フェニトインやカルバマゼピンのような抗てんかん薬では、特異反応による発症機序が考えられているが、発症までの平均期間は 3 ヶ月である。

### ( 3 ) 患者側のリスク因子

同じ医薬品を投与されても、特定の個人のみで発症する理由については遺伝的素因が考えられているが、その詳細は明らかではない。遺伝的背景が関与する根拠としては、クロラムフェニコールによる再生不良性貧血が、親族や一卵性双生児の両方に発症した報告がある<sup>2)</sup>。遺伝的素因としては、ヒト白血球抗原 (HLA) や薬物代謝酵素の遺伝子多型が考えられている。

#### (4) 投薬上のリスク因子

細胞毒である抗がん剤やクロラムフェニコールのように用量依存性の発症機序が考えられている医薬品では、投与量や投与間隔が再生不良性貧血の発症に関連するが、多くの医薬品では特異反応によるものであり、通常の投与量や投与間隔でも発症しうるため、予測が困難である。

#### (5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

汎血球減少による貧血、出血傾向、感染症などがみられた場合には、血液検査によって本症が発見される。本症の原因となりうる医薬品、そうでなくても長期間医薬品を投与する場合には、定期的に血液検査をおこなうことで、症状が出現する前に本症を発見することが可能である。

#### (6) 早期発見に必要な検査と実施時期

末梢血の血液検査、さらに血液検査で異常がみられた場合には、骨髄検査をすることでその診断は比較的容易である。これまでに再生不良性貧血の副作用報告がある医薬品については、投薬中は4週間に1回、定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施することが望ましい。

## 2. 副作用の概要

再生不良性貧血は、末梢血での汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする症候群である。それぞれの血球減少の程度に応じて、貧血、出血症状、易感染症が出現する。軽症から最重症に分類されるが、重症や最重症患者においては、十分な治療が行われなければ短期間に死亡にいたるケースも多い。わが国における年間新患発生数は人口100万人あたり5人前後と推定されており、これは欧米の2~3倍の発症率である。その大部分は、血液幹

細胞を標的とした自己免疫疾患と考えられており、医薬品に起因すると考えられる再生不良性貧血の発症頻度は低く、わが国の最近の統計では5%以下である。

再生不良性貧血の発症と医薬品との因果関係やその発症機序については不明な点が多く、発症機序に関する研究も細胞免疫機序の解明が主である。医薬品による再生不良性貧血の発症機序として、用量依存性の場合もあるが、その多くは特異反応によるものと考えられている。

### (1) 自覚的症状

汎血球減少に基づく様々な症状が出現する。重要な症状としては、労作時の息切れ、動悸、めまいなどの貧血症状や歯肉出血、鼻出血、血尿などの出血症状がみられる。好中球減少による重症感染症に罹患した場合には、発熱が持続する。

### (2) 他覚的症状

顔面蒼白などの貧血症状や体幹や四肢の出血斑、歯肉出血などの出血症状がみられる。

### (3) 臨床検査値

血液検査で汎血球減少を認める。汎血球減少とは、ヘモグロビン:10.0 g/dL未満、好中球:1500/ $\mu$ L未満、血小板:10万/ $\mu$ L未満のうち少なくとも2項目を満たすものを指す。骨髓穿刺所見では、有核細胞数の減少、特に巨核球の減少とリンパ球比率の増加が特徴的である。血球の形態には、赤芽球にしばしば異形成を認めるが、顆粒球には異形成を認めない。骨髓生検で細胞密度を評価することが望ましい。

#### (4) 画像診断所見

骨髄穿刺や骨髄生検で評価できるのは、ごく一部の骨髄に限られるので、全身の造血能を評価するために胸椎や腰椎の MRI をとることもある。典型的な再生不良性貧血では、脂肪髄のため T1 強調画像では均一な高信号となる。

#### (5) 病理検査所見

骨髄生検像では、細胞密度の低下がみられる。

#### (6) 発生機序

特定の個人のみには医薬品に起因する再生不良性貧血が発症する理由については、不明といわざるを得ないが、最近では医薬品の解毒作用をもつ酵素の遺伝子多型に関する研究が行われている。

抗てんかん薬による薬剤性再生不良性貧血に罹患した患者において、薬剤代謝産物を解毒する作用が減弱していることが解明されたことから<sup>3)</sup>、解毒作用をもつ酵素の一種である Glutathione S-transferase(GST)の遺伝子多型についての研究が行われた。ドイツにおける小児再生不良性貧血の患者の検討では、GST theta-1(GSTT1)遺伝子が欠落している null genotype を有する場合には、後天性再生不良性貧血に罹患するリスクが高いことが判明した(オッズ比：2.8 倍)<sup>4)</sup>。韓国からの報告でも同様に、GSTM1,GSTT1 欠損遺伝子をもつ頻度は、正常人コントロールと比較していずれも高かった。(オッズ比：3.1 倍)<sup>5)</sup>。

これら 2 つの研究は、薬剤起因性再生不良性貧血患者のみでなく、特発性を含む後天性再生不良性貧血患者を対象とした研究であるが、医薬品に

起因する再生不良性貧血の発症機序を考えるうえで参考となる研究である。

## (7) 医薬品ごとの特徴

再生不良性貧血の原因となりうる薬剤および化学物質として表 1 にあげるのが知られている。投与量に依存性のタイプは、医薬品の投与の中止により可逆的に回復するが、特異反応によるものは用量非依存性で不可逆的变化であり、十分な治療がおこなわれなければその予後は不良である。すぐに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く、発症機序がよく研究されているクロラムフェニコールにおいては、両方の機序が関与すると考えられている。クロラムフェニコールは近年、使われることが極めて少なくなっており、そのためクロラムフェニコールによる再生不良性貧血は稀になっている。

表 1 にあげた薬剤のうち、再生不良性貧血との因果関係が明らかなものはクロラムフェニコールである。その他の薬剤についてはチャレンジテストによって因果関係が確認されているわけではないので、再生不良性貧血の誘因であるという確証はない。鎮痛薬、抗菌薬、免疫抑制薬などによる再生不良性貧血では、その投薬のきっかけとなった感染症や自己免疫疾患が発症に関与した可能性もある。例えば、潰瘍性大腸炎に対するペントサ投与後に発症する再生不良性貧血が「ペントサによる再生不良性貧血」として報告されているが、このような例ではしばしば PNH タイプ血球が検出される。したがって、このような例はペントサが原因というよりも、潰瘍性大腸炎に合併した免疫病態による再生不良性貧血であった可能性が高い。実際に、「薬剤性」の再生不良性貧血であっても、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって改善することがしばしば報告されている。したがって、ある再生不良性貧血が「薬剤性」であるかどうかの判断は慎

重に行う必要がある。

最近では、関節リウマチの治療薬として低用量メトトレキサート (MTX) が広く用いられているが、MTX に起因する汎血球減少が注目されている。Lim らは、1999 年から 2004 年までに 25 例の MTX による汎血球減少を経験し、そのうち 5 例が敗血症により死亡したことを報告している<sup>6)</sup>。わが国においても、汎血球減少をおこした原因医薬品として副作用報告されている医薬品のうちでは、MTX が最も多い。MTX 投与中に汎血球減少をきたすリスクファクターとしては、1) 腎不全の合併、2) 葉酸欠乏、3) 高年齢、4) 低タンパク血症、5) プロトンポンプインヒビター (PPI) や利尿薬の併用などがあげられている。

表 1. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤 および 化学物質

抗生物質	クロラムフェニコール スルホンアミド ペニシリン テトラサイクリン
抗リウマチ薬	メトトレキサート 金製剤 ペニシラミン
抗炎症薬	フェニルブタゾン インドメタシン ジクロフェナク ナプロキセン ピロキシカム
抗痙攣薬	フェニトイン カルバマゼピン
抗甲状腺薬	プロピルチオウラシル
抗うつ薬	フェノチアジン系薬剤
経口糖尿病薬	クロルプロパミド
抗マラリア薬	クロロキン



化学物質	ベンゼン 有機塩素を含む殺虫剤 クロロフェノール(防腐剤) 裁断油 メチレンデオキシメタンフェタミン(覚醒剤)
------	---

### (8) 副作用発現頻度

再生不良性貧血の発症自体が人口 100 万人あたり年間 5 人程度とごく稀であり、そのうち医薬品に起因するものはさらに少数である。よって、各医薬品による再生不良性貧血の発症頻度は明らかにされていない。

## 3. 副作用の判別基準（判別方法）

薬剤性再生不良性貧血においても、他の原因による再生不良性貧血と同様の診断基準や重症判定基準が用いられる。表 2 には、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班によって提案されている診断基準、表 3 には重症度分類を示す。

表 2 再生不良性貧血の診断基準（平成 28 年度改訂）

- 
1. 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
  2. 以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。  
ヘモグロビン濃度；10.0g/dl 未満　好中球；1,500/ $\mu$ l 未満　血小板；10 万/ $\mu$ l 未満
  3. 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症（肝硬変、門脈圧亢進症など）、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
  4. 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
    - 1) 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
    - 2) 骨髄穿刺所見（クロット標本を含む）は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしば

しばし異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。

- 3) 骨髓生検所見で造血細胞割合の減少がある。
- 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
- 5) 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
- 6) 発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球が検出される。

診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、4によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髓細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髓異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による（免疫抑制療法がききやすい）骨髓不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH 型血球・HLA クラス I アレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値（320 pg/ml 以上）などがある。

(厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班)

表 3 再生不良性貧血の重症度基準（平成 29 年度修正）

stage 1	軽 症	下記以外で輸血を必要としない。
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、
	a	赤血球輸血を必要としない。
	b	赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。
		網赤血球 60,000/μl 未満
		好中球 1,000/μl 未満
		血小板 50,000/μl 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする
		網赤血球 60,000/μl 未満
		好中球 1,000/μl 未満
		血小板 50,000/μl 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球 40,000/μl 未満
		好中球 500/μl 未満
		血小板 20,000/μl 未満
stage 5	最重症	好中球 200/μl 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす

網赤血球 20,000/μl 未満

血小板 20,000/μl 未満

---

(厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班)

## 4 . 判別が必要な疾患と判別方法

表4には、再生不良性貧血と判別すべき疾患名を示す。これらの疾患のうち特に判別が困難であるのは、骨髄が低形成の不应性貧血(RA)と骨髄不全型の発作性夜間血色素尿症(PNH)である。血球の形態異常の有無や骨髄染色体所見から、再生不良性貧血とRAを鑑別するが、RAにおいても免疫抑制療法に反応する場合があります、両疾患を厳密に区別するのは不可能である。PNHタイプ血球、HLAクラスIアレル欠失血球、染色体異常の有無、骨髄細胞密度、形態異常の有無を考慮して鑑別を行うが、同一症例で免疫病態と腫瘍性(クローン性)病態が共存する可能性もある。鑑別が難しい症例については総合的に判断し、治療を選択する必要がある。鑑別のもっとも簡便な指標は血漿トロンボポエチン(TPO)値である。TPO値は骨髄巨核球数と逆相関を示すため、巨核球数の多い進行期のMDSでは低値(<320pg/mL)を示すことが多い。逆にこれが320pg/mL以上であれば形態異常があったとしても再生不良性貧血として治療した方がよい。骨髄異形成症候群(MDS)との判別には、骨髄染色体検査が、発作性夜間ヘモグロビン尿症との判別には、ハムテスト、シュガーウォーターテストやフローサイトメトリーによるCD55陰性、CD59陰性血球の検出が有用である。

表4 再生不良性貧血の鑑別診断

骨髄が低形成を示すもの	
	再生不良性貧血
	低形成の骨髄異形成症候群
	発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部
	有毛細胞白血病の一部
	低形成性白血病
骨髄が正 過形成を示すもの	
	一次性の血液異常
	骨髄異形成症候群
	発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部
	急性前骨髄球性白血病の一部
	有毛細胞白血病の一部
	骨髄線維症
	二次性の血液異常
	全身性エリテマトーデス
	脾機能亢進症(Banti 症候群, 肝硬変など)
	血球貪食症候群
	ビタミン B12 または葉酸の欠乏
	敗血症などの重症感染症
	アルコール依存症

## 5 . 治療方法

薬剤性再生不良性貧血による治療で最も重要なことは、疑わしい医薬品の服用を直ちに中止することであり、それと同時に強力な支持療法を血球減少の程度に応じ開始する。

貧血に対する赤血球輸血の施行は、ヘモグロビン値を 7 g/dL 以上に保つことが一つの目安である。血小板数が 5,000 以下/ $\mu$ L、または鼻出血などの粘膜出血がある場合は、血小板輸血の適応がある。重症感染症の合併がみ

られた場合には、適切な抗生物質、抗真菌薬を投与するとともに、好中球数が 500 / $\mu$ L 以下であれば、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与も考慮する。

医薬品の投与中止後 4 週間たっても造血の回復傾向がみられない場合には、他の原因による再生不良性貧血と同様に、1) 造血幹細胞移植、2) 免疫抑制療法、3) 蛋白同化ホルモン、4) トロンボポエチン受容体作動薬による治療も考慮する。移植では造血能の完全な回復 (治癒) が見込めるが、移植関連の合併症による死亡の危険がある。薬物療法では抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin [ATG]) と cyclosporine A (CsA) の併用療法に Eltrombopag (EPAG) を併用する場合は最も奏効率が高い。薬剤性や肝炎後再不貧などの二次性再不貧でも有効である。奏効例のうち、一部の症例は長期間 CsA 投与の依存性となり、一部の症例は再発あるいは二次性クローン性異常 (発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病) に移行する。蛋白同化ホルモン療法は移植や免疫抑制療法に較べて忍容性は優るが、効果の点で劣る。それぞれの治療法の有効性と安全性を考慮して、個々の症例の重症度 (表 3) と年齢に応じてこれらの中から治療法を選択する。

stage1 2a : 輸血不要の軽症および中等症 (図 1)

輸血を必要としない例では自然寛解の可能性があり、従来は数ヶ月のあいだ経過観察されていた。しかしながら、免疫抑制療法の奏効率は、罹病期間が長くなるほど低下するので、最近では診断後早期に、血小板減少には免疫抑制療法、好中球減少や貧血に対しては蛋白同化ホルモン療法を行なうことが推奨されている。そして 8 週間の投与で効果が認められず、増悪も認められない場合には、治療を中止して経過を観察する。増悪が認められる場合には、トロンボポエチン受容体作動薬や蛋白同化ホルモンへ

の変更や追加を検討したり、重症例に準じた治療を行う。

stage2b ~5; 輸血依存性の中等症～最重症(図2)

40歳未満でHLAの一致する同胞ドナーが得られる場合には、骨髄移植を第1に治療法として考慮する。HLA一致同胞ドナーがいない場合や患者が移植を希望しない場合、あるいは40歳以上の場合にはATG/CsA±EPAG併用療法が第1選択になる。1回目のATG/CsA±EPAG併用の薬物療法に抵抗性の場合、一時的な改善がみられた、あるいは微少PNH血球などの免疫抑制療法の奏効のバイオマーカーが陽性の症例では、再度のATG/CsA+EPAG療法を施行する。それ以外の抵抗性の症例では、HLA一致同胞ドナーあるいは非血縁移植、臍帯血移植やHLA半合致移植を考慮する。

治療の詳細については、参考資料1)などのガイドラインを参照する。

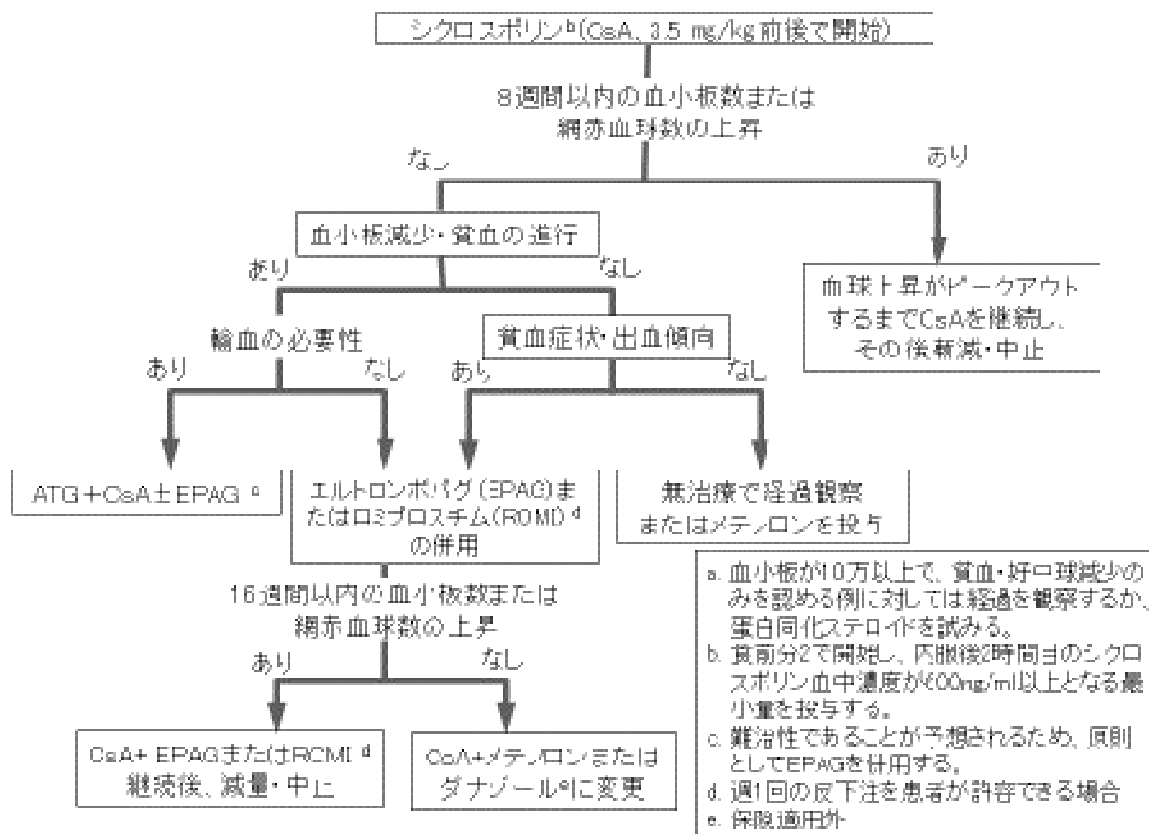


図1. 輸血不要の軽症(ステージ1)及び中等症(ステージ2a)に対する治療指針\*



図2. ステージ2のうち輸血が必要な例(ステージ2b)とステージ3~5に対する治療指針

## 6 . 典型的症例の概要

【症例】30 歳代、男性

10 年前に急性糸球体腎炎に罹患、ある年の 1 月から慢性腎不全に移行、7 月からはフロセミド (160 mg/日)、8 月からはアロプリノール (200 mg/日) を投与されていた。

入院前日までは元気であったが、入院当日鼻出血と歯肉出血に気付き、近医を受診、血液疾患を疑われ紹介入院となった。入院時の身体所見では、肝脾腫やリンパ節の腫大はみられなかった。検査ではヘモグロビン 9.2 g/dL、白血球数 2,300/μL、(好中球 32%、リンパ球 64%)、血小板 30,000/μL と汎血球減少を示した。1 週間後の検査では、ヘモグロビン 5.8 g/dL、白血球 1,400/μL、血小板 15,000/μL と汎血球減少はさらに進行した。

同時期におこなった腸骨骨髓の塗抹標本は著明な低形成であり、骨髓球系や赤芽球系細胞比率の減少、相対的にリンパ球比率の増加がみられた。巨核球は確認されなかった。骨髓生検像は著明な脂肪髄であった (図 3)。

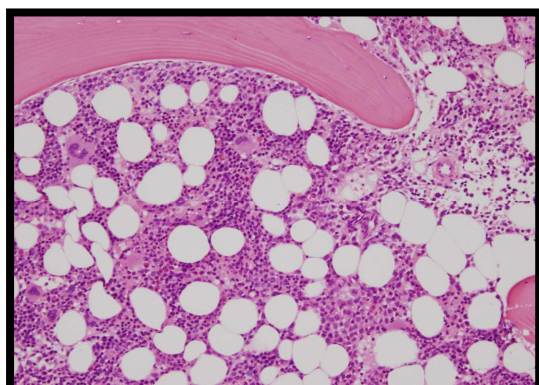
再生不良性貧血と診断し、直ちにアロプリノールの投与を中止した。

入院 1 ヶ月後から網状赤血球数の増加がみられるようになり、同時におこなった骨髓生検でもいまだ低形成ではあるも、骨髓球系細胞や赤芽球系細胞は前回と比較して増加していた。

この間、ヘモグロビン値を 7 g/dL 以上に保つように定期的な輸血をおこなった。入院 3 カ月後には、白血球数 6,100/μL (好中球 50%、リンパ球 39%)、血小板 63,000/μL に達し、骨髓検査でも造血細胞の回復が確認され退院となった。血球数の推移を図 4 に示す。



図3 正常骨髄



再生不良性貧血

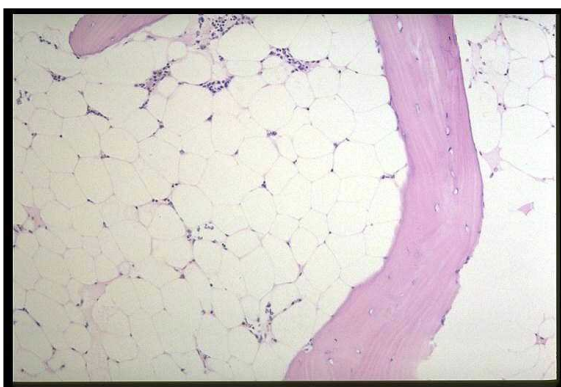
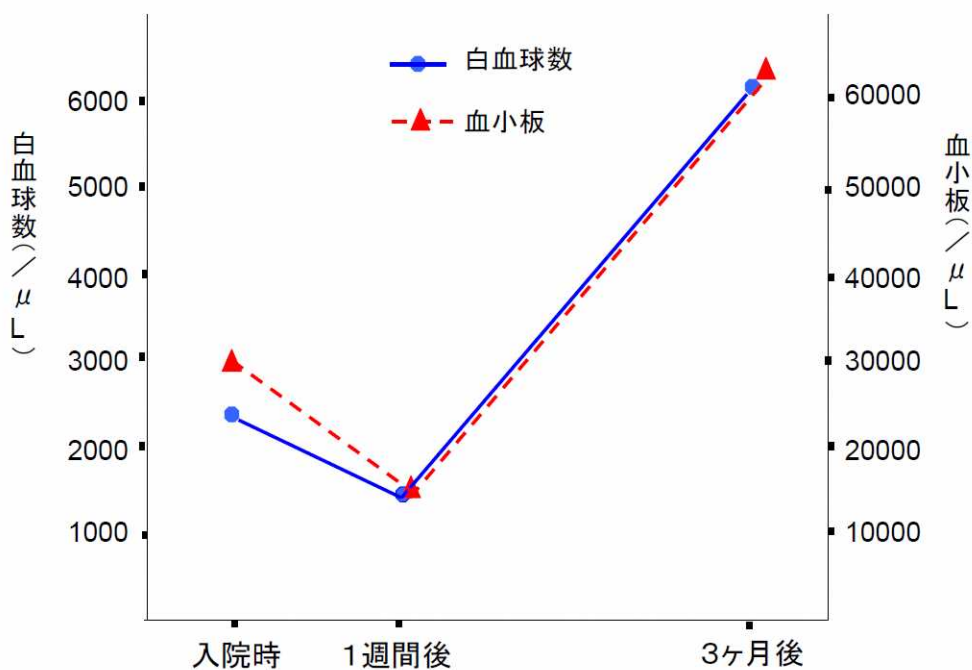


図4 血球数の推移



## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

再生不良性貧血と診断され、医薬品の投与を中止しても改善がみられなければ、同種骨髄移植の施行が可能な専門病院へ早期に紹介するのが望ましい。

## 8 . 引用文献・参考資料

### 引用文献

- 1) Yunis AA.: Chloramphenicol toxicity:25 years of research. *Am J Med.* 87(3): 44-48(1989)
- 2) Nagao T, Mauer AM.: Concordance for drug induced aplastic anemia in identical twins. *N Engl J Med.* 281(1): 7-11(1969)
- 3) Gerson WT, Fine DG, Spielberg SP, Sensenbrenner LL.: Anticonvulsant-induced aplastic anemia: Increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro. *Blood* 61: 889-893(1983)
- 4) Dirksen U, Moghadam KA, Mambetova C, Esser C, Fuhrer M, Burdach S.: Glutathione S transferase theta 1 gene(GSTT1) null genotype is associated with an increased risk for acquired aplastic anemia in children. *Pediatric Res.* 55:466-471(2004)
- 5) Lee KA, Kim SH, Woo HY, Hong YJ, Cho HC.: Increased frequencies of glutathione S-transferase(GSTM1 and GSTT1) gene deletions in Korean patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 98:3483-3485 (2001)
- 6) Lim AYN, Gaffney K, Scott DGI.: Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 44: 1051-1055(2005)

### 参考資料

- 1) 再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイドの改訂版作成ためのワーキンググループ(中尾眞二ほか)、再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和1年度改訂版、特発性造血障害に関する調査研究班、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班(主任研究者 三谷絹子)、<http://zoketsushogaihan.umin.jp/resources.html>
- 2) Sally B. Killick, Writing Group Chair, Nick Bown, Jamie Cavenagh, Inderjeet Dokal, Theodora Foukaneli, Anita Hill, Peter Hillmen, Robin Ireland, Austin Kulasekararaj, Ghulam Mufti, John A. Snowden, Sujith Samarasinghe, Anna Wood, BCSH Task Force Member and Judith C. W. Marsh on behalf of the British Society for Standards in Haematology.: Guideline for the diagnosis and management of acquired aplastic anemia. *Br J Haematol* 172: 187-207 (2016)
- 3) Young.N.S.: Acquired Bone Marrow Failure. In: Handin.R.I., Lux.S.E., Stossel.T.P. eds. *Blood Principles & Practice of Hematology*, J.B. Lippincott, Philadelphia: 322-323 (1995)
- 4) Segel.G.B., Lichtman.M.A. : Aplastic anemia : Acquired and inherited. Kaushansky.K., Lichtman.M.A., Beutler.E., et al. eds. *Williams Hematology*, 9<sup>th</sup> ed, Mcgraw-Hill, New York: 513-537 (2016)
- 5) 塚田理康 : 薬剤と血液障害、厚生省医薬品副作用情報 No.100、1990年1月

- 6) 浦部昌夫：再生不良性貧血、三輪史朗、青木延雄、柴田昭 編：血液病学、第 2 版、文光堂、東京 466-468 (1995)
- 7) Dezer.A.E., Brodsky.R.A.: Acquired, aplastic anemia: In: .., Greer.J.P. Arber.D.A, Appelbaum.F.R.et al. eds, Wintrobe's Clinical Hematology, 14<sup>th</sup> ed, Wolters Kluwer, Philadelphia:979-989 (2019)
- 8) 高橋隆一：アロプリノールと再生不良性貧血、伊藤宗元、海老原格、北川照男 他、Annual Report 1990 医薬品の副作用、中外医学社、東京：115-118 (1990)
- 9) Schratziseer.G, Lipp.T., Riess.G. et al.: 高齢者における 12 ヶ月間の ACE 阻害剤療法後の重症の汎血球減少症、DMW 日本語翻訳版、16:1111-1116 (1994)
- 10) 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 102-106 (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（原則として上位10位）を列記したもの。  
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。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。
- 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. 23.0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
2017年度 (2019年10月集計)	再生不良性貧血	エトスクシミド	4
		カルバマゼピン	4
		フェノバルビタール	4
		タクロリムス水和物	3
		グリメピリド	2
		バルプロ酸ナトリウム	2
		その他	24
		合 計	43
	汎血球減少症	メトトレキサート	105
		アザチオプリン	25
		リネゾリド	22
		レナリドミド水和物	21
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	19
		バラシクロビル塩酸塩	17
		ミコフェノール酸 モフェチル	13
		塩化ラジウム（223Ra）	10
		タクロリムス水和物	9
		エトポシド	8
		シクロホスファミド水和物	8
		プレドニゾロン	8
リツキシマブ（遺伝子組換え）	8		

		その他	305
		合 計	578
2018 年度 (2019 年 10 月集計)	再生不良性貧血	エルトロンボパグ オラミン	8
		シクロスポリン	6
インフルエンザHAワクチン		4	
メトトレキサート		2	
レナリドミド水和物		2	
その他		23	
		合 計	45
	汎血球減少症	メトトレキサート	43
		リネゾリド	19
		アザチオプリン	15
		スルファメトキサゾール・トリメトプリム	14
		レナリドミド水和物	13
		パルボシクリブ	11
		リツキシマブ(遺伝子組換え)	10
		酢酸亜鉛水和物	10
		レンバチニブメシル酸塩	9
		カルボプラチン	8
		ボノプラザンフマル酸塩	8
		レベチラセタム	8
		レボフロキサシン水和物	8
		塩化ラジウム(223Ra)	8
		その他	499
		合 計	730

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. 23.0 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。

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「汎血球減少症」は「SMQ: 2種以上の血球減少症および造血障害」に包含されており、これを用いれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。なお、再生不良性貧血に直接該当する SMQ は現時点では開発されていない。

名称	英語名
PT: 基本語 (Preferred Term) 再生不良性貧血	Aplastic anaemia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 原発性特発性再生不良性貧血 再生不良性貧血 詳細不明の再生不良性貧血 体質性再生不良性貧血 非可逆性再生不良性貧血 無再生貧血 再生不良性貧血再発	Primary idiopathic aplastic anaemia Aplastic anaemia Aplastic anaemia, unspecified Constitutional aplastic anaemia Anaemia aplastic aregenerative Aregenerative anaemia Aplastic anaemia relapse
PT: 基本語 (Preferred Term) 先天性再生不良性貧血	Congenital aplastic anaemia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) ダイヤモンド・ブラックファン貧血 ファンコニ貧血 先天性再生不良性貧血 遺伝性骨髄不全症候群	Diamond-Blackfan anaemia Fanconi's anaemia Congenital aplastic anaemia Inherited bone marrow failure syndrome
PT: 基本語 (Preferred Term) 汎血球減少症	Pancytopenia

LLT : 下層語 (Lowest Level Term)	
続発性汎血球減少症	Secondary pancytopenia
汎血球減少症	Pancytopenia
汎血球減少症増悪	Pancytopenia aggravated

### 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. 23.0 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～令和元年度 (令和2年8月集計)	再生不良性貧血	消化性潰瘍用剤(232)	8
		他に分類されない代謝性医薬品(399)	8
		血圧降下剤(214)	4
		その他の血液・体液用薬(399)	4
		利尿剤(213)	3
		刺激療法剤(442)	3
		解熱鎮痛消炎剤(114)	2
		放射性医薬品(430)	2
		α <sub>1</sub> 遮断剤(621)	2
		抗てんかん剤(113)	1
		血管拡張剤(217)	1
		高脂血症用剤(218)	1
		主としてグラム陽性菌に作用するもの(611)	1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	1		
	合計	41	
平成27～令和元年度	汎血球減少症	他に分類されない代謝性医薬品(399)	21
		解熱鎮痛消炎剤(114)	8
		消化性潰瘍用剤(232)	7



(令和2 年8月集 計)	精神神経用剤(117)	6
	主として抗酸菌に作用するもの(616)	5
	抗結核剤(622)	5
	合成抗菌剤(624)	5
	甲状腺, 副甲状腺ホルモン剤(243)	4
	抗てんかん剤(113)	3
	利尿剤(213)	2
	血圧降下剤(214)	2
	副腎ホルモン剤(245)	2
	主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	2
	その他の生物学的製剤(639)	2
	不整脈用剤(212)	1
	痛風治療剤(394)	1
	代謝拮抗剤(422)	1
	刺激療法剤(442)	1
	その他のアルギン-用薬(449)	1
	主としてグラム陽性菌, マイコプラズマに作用するもの(614)	1
主としてグラム陽性・陰性菌, リックチア, クラミジアに作用するもの(615)	1	
抗ウイルス剤(625)	1	
合計	82	

※ 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> ）