



クロザピン(クロザリル[®])による

好中球減少症／無顆粒球症 対処マニュアル



はじめに

クロザピン(製品名：クロザリル、以下本剤)の投与により、重大な副作用として好中球減少症・無顆粒球症(死亡を含む)の発現が報告されています。好中球減少症・無顆粒球症が発現すると感染に対する抵抗力が低くなるため、通常状態では感染しないような菌に感染し、最悪の場合死に至ることもあります。

この重篤な副作用を早期に発見し、発現時に、より速やかな対処を行うために、本剤は「クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS)」に登録された重篤な血液障害に対処可能な医療機関において、同登録医療従事者が同登録患者にのみ投与し、定期的な血液検査などが義務づけられています。

本冊子は、本剤を適正に使用するために作成された『クロザピン(クロザリル®)適正使用ガイドンス』を補完するものであり、CPMSおよび好中球減少症・無顆粒球症への血液内科医等との連携を含む一般的な対処法についてまとめています。本剤による好中球減少症・無顆粒球症発現時の対処マニュアルとして活用してください。

日本医科大学 血液内科学 大学院教授 **山口 博樹**

日本医科大学 名誉教授 **猪口 孝一**

編集者のCOI開示

本誌作成に関連し、開示すべきCOI関係にある企業等を申告した。申告基準は日本血液学会の基準に準じた。

山口 博樹^{*1}

⑦奨学寄付金：アステラス製薬株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社

猪口 孝一^{*1,2}

⑦奨学寄付金：武田薬品工業株式会社、公益財団法人がん研究振興財団、医療法人社団康心会、一般社団法人日本血液学会、協和キリン株式会社、旭化成ファーマ株式会社、小野薬品工業株式会社

*1：2021年時点 *2：2019年、2020年分開示

クロザピン(クロザリル[®])による

好中球減少症／無顆粒球症 対処マニュアル

好中球減少症・無顆粒球症の 診断と対処フローチャート

白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満の場合、
クロザピンを投与中止したうえで血液内科医等*に連絡し、病状観察、感染予防を行う。▶ p.23

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満

血液内科医等*に相談し、個室管理を検討 ▶ p.24

G-CSF製剤投与※を検討 ▶ p.30

※保険適用外

38℃以上の発熱あり

原則として血液内科医等*が治療、病病連携の場合は連携先の病院へ搬送し、血液内科医等*が治療、
または、連携元医療機関で血液内科医等*の指示に従い治療、抗菌剤の投与 ▶ p.26

感染症あり

起因菌にあわせた抗菌剤への変更 ▶ p.28

72時間以上解熱しない場合

抗菌剤の変更を検討 ▶ p.29

38℃以上の発熱なし

病状観察、感染予防 ▶ p.24

感染症不明

抗菌剤予防投与 ▶ p.31

■診断と対処の概要

白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満

→ 投与中止し、血液内科医等*に連絡

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で、かつ 38°C 以上の発熱あり

→ 速やかに血液内科医等*に連絡し、相談（原則として抗菌剤の投与が必要）

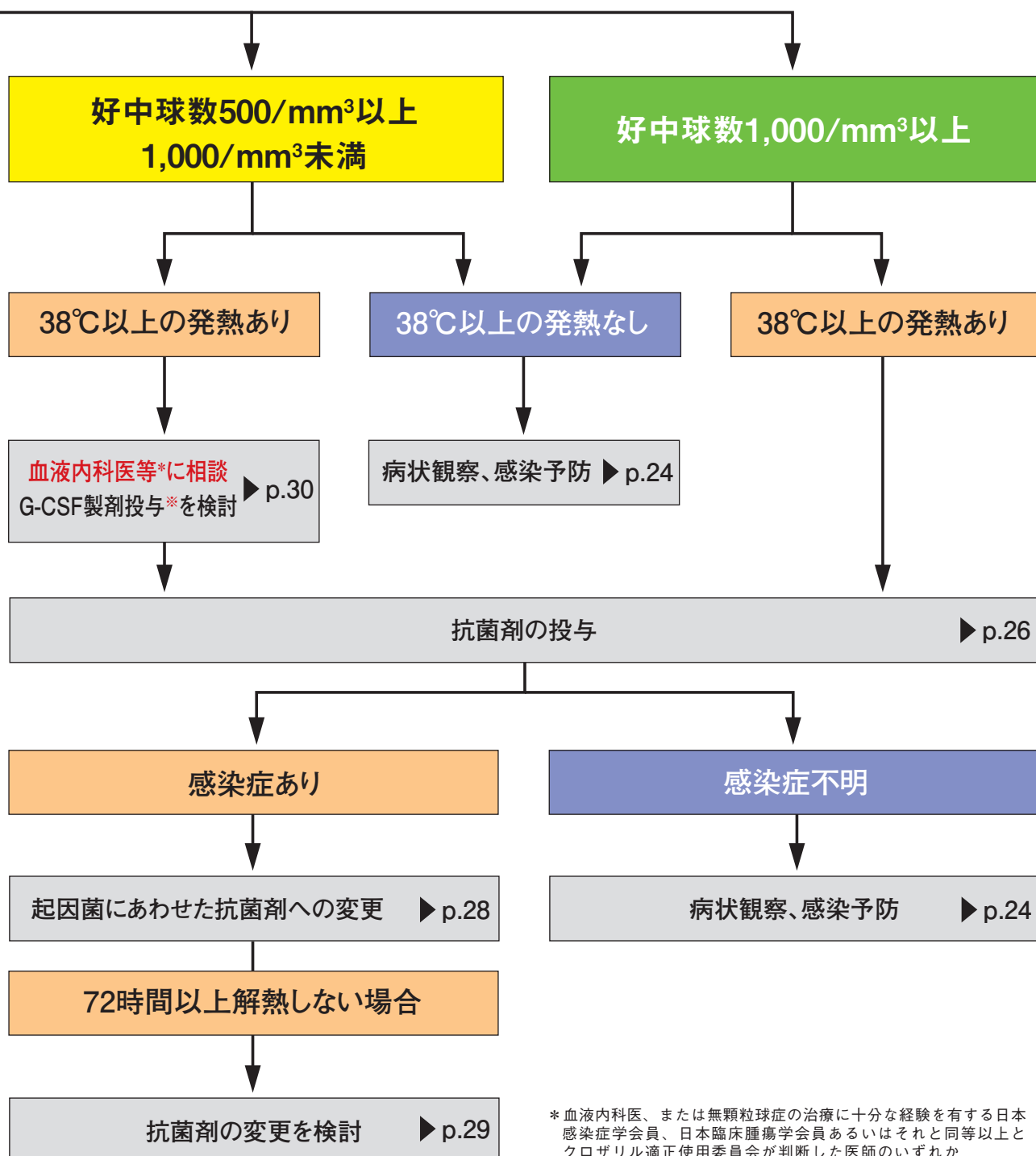
好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満

→ 速やかに血液内科医等*に相談し、個室管理を検討

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満および 38°C 以上の発熱あり

→ 原則として血液内科医等*が治療、病病連携の場合は連携先の病院へ搬送し、血液内科医等*が治療、または、連携元医療機関で血液内科医等*の指示に従い治療

（広域スペクトラムの抗菌剤の投与が行われ、G-CSF製剤※、抗真菌剤の投与が検討される）



* 血液内科医、または無顆粒球症の治療に十分な経験を有する日本感染症学会員、日本臨床腫瘍学会員あるいはそれと同等以上とクロザリル適正使用委員会が判断した医師のいずれか

C O N T E N T S

クロザピン(クロザリル[®])による 好中球減少症／無顆粒球症 対処マニュアル

Part 1

クロザピンの投与にあたって

I クロザピン(クロザリル[®])の製品情報 ————— 10

- 製品情報(添付文書)…………… 10

II クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS) ————— 14

- 血液モニタリングフローチャート…………… 14
- 検査頻度と血液検査に関する基準…………… 16

III 好中球減少症 (neutropenia)・無顆粒球症 (agranulocytosis) とは 18

- 概念 18
- 臨床症状 19
- 好中球減少症・無顆粒球症を呈する主な疾患 (原因) 19

IV クロザピンによる無顆粒球症 20

- クロザピンによる無顆粒球症 20
 - 1. 海外での報告 20
 - 2. 国内臨床試験および国内製造販売後調査での報告 20
- 発現機序 21
- 参考：好中球減少症・無顆粒球症の原因薬剤 21

V 好中球減少症・無顆粒球症の診断と対処 23

- 診断と対処の概要 23
- 診断 23
 - 1. 身体所見 23
 - 2. 血液検査所見 23
- 対処 24
 - 1. クロザピンの投与中止 24
 - 2. 病状観察、感染予防 24
 - 3. 抗菌剤の投与 26
 - 4. 感染の有無の確認、菌の特定 26
 - 5. 起因菌にあわせた抗菌剤への変更 28
 - 6. 抗菌剤の変更 29
 - 7. G-CSF製剤の投与 30
 - 8. 抗菌剤予防投与 31

VI 症例紹介 32

- 国内臨床試験中に無顆粒球症が発現した症例 32
 - 症例1 32
 - 症例2 34

参考文献 36

PART 1

**クロザピンの
投与にあたって**

I クロザピン(クロザリル[®])の製品情報

クロザピン(製品名:クロザリル、以下本剤)の「警告」「禁忌」「効能又は効果」「効能又は効果に関連する注意」「用法及び用量」「用法及び用量に関連する注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」は下記の通りです。「禁忌」にあたる患者には投与しないでください。本剤を投与する患者は、[クロザリル患者モニタリングサービス\(CPMS\)](#)への登録が必要です。

製品情報

1. 警告

- 1.1 本剤の投与は、統合失調症の診断、治療に精通し、無顆粒球症、心筋炎、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の重篤な副作用に十分に対応でき、かつクロザリル患者モニタリングサービス(Clozaril Patient Monitoring Service:CPMS)^{注)}に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して、血液検査等のCPMSに定められた基準がすべて満たされた場合にのみ行うこと。また、基準を満たしていない場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を講じること。
- 1.2 本剤の投与に際しては、治療上の有益性が危険性を上回っていることを常に検討し、投与の継続が適切であるかどうか定期的に判断すること。
- 1.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の死亡に至ることのある重大な副作用が発現するおそれがあるので、本剤投与中はCPMSに準拠して定期的に血糖値等の測定を行うこと。また、臨床症状の観察を十分に行い、高血糖の徴候・症状に注意するとともに、糖尿病治療に関する十分な知識と経験を有する医師と連携して適切な対応を行うこと。特に、糖尿病又はその既往歴もしくはその危険因子を有する患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。なお、糖尿病性ケトアシドーシス又は糖尿病性昏睡の徴候が認められた場合には投与を中止し、インスリン製剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 1.4 本剤の投与にあたっては、患者又は代諾者に本剤の有効性及び危険性を文書によって説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。また、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡等の耐糖能異常に関しては、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意し、異常が認められた場合には、直ちに医師の診察を受けるよう指導すること。
- 1.5 無顆粒球症等の血液障害は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い、無顆粒球症等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。

^{注)} 定期的な血液モニタリング等を実施し、無顆粒球症等の早期発見を目的として規定された手順

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 CPMSへの患者登録前(4週間以内)の血液検査で、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 未満又は好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 未満の患者[無顆粒球症が発現するおそれがある。]
- 2.3 CPMSの規定を遵守できない患者
- 2.4 CPMSで定められた血液検査の中止基準により本剤の投与を中止し、CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者[無顆粒球症が発現するおそれがある。]
- 2.5 骨髓機能障害のある患者[骨髓機能が悪化し、無顆粒球症が発現するおそれがある。]

- 2.6** 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中の患者又は放射線療法、化学療法等の骨髄抑制を起こす可能性のある治療を行っている患者
- 2.7** 持効性抗精神病剤（ハロペリドールデカン酸エステル注射液、フルフェナジンデカン酸エステル注射液、リスペリドン持効性懸濁注射液、パリペリドンパルミチン酸エステル持効性懸濁注射液、アリピプラゾール水和物持続性注射剤）を投与中の患者
- 2.8** 重度の痙攣性疾患又は治療により十分な管理がされていないてんかん患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.9** アルコール又は薬物による急性中毒、昏睡状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.10** 循環虚脱状態の患者又は中枢神経抑制状態の患者〔これらの状態を悪化させるおそれがある。〕
- 2.11** 重度の心疾患（心筋炎等）のある患者〔心疾患が悪化するおそれがある。〕
- 2.12** 重度の腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- 2.13** 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- 2.14** 麻痺性イレウスの患者〔抗コリン作用により症状が悪化するおそれがある。〕
- 2.15** アドレナリン作動薬（アドレナリン、ノルアドレナリン）を投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）

4. 効能又は効果

治療抵抗性統合失調症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は、他の抗精神病薬治療に抵抗性を示す統合失調症の患者（下記の反応性不良又は耐容性不良の基準を満たす場合）にのみ投与すること。

5.1.1 反応性不良の基準

忍容性に問題がない限り、2種類以上の十分量の抗精神病薬^{a) b)}〔クロルプロマジン換算600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬（リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等）を含む〕を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった^{c)}患者。なお、服薬コンプライアンスは十分確認すること。

a) 非定型抗精神病薬が併用されている場合は、クロルプロマジン換算で最も投与量が多い薬剤を対象とする。

b) 定型抗精神病薬については、1年以上の治療歴があること。

c) 治療に反応がみられない：GAF (Global Assessment of Functioning) 評点が41以上に相当する状態になったことがないこと。

5.1.2 耐容性不良の基準

リスペリドン、ペロスピロン、オランザピン、クエチアピン、アリピプラゾール等の非定型抗精神病薬のうち、2種類以上による単剤治療を試みたが、以下のいずれかの理由により十分に増量できず、十分な治療効果が得られなかった患者。

・ 中等度以上の遅発性ジスキネジア^{a)}、遅発性ジストニア^{b)}、あるいはその他の遅発性錐体外路症状の出現、または悪化

・ コントロール不良のパーキンソン症状^{c)}、アカシジア^{d)}、あるいは急性ジストニア^{e)}の出現

a) DIEPSS (Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale) の「ジスキネジア」の評点が3点以上の状態。

b) DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点以上の遅発性錐体外路症状がみられる状態。

c) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「歩行」、「動作緩慢」、「筋強剛」、「振戦」の4項目のうち、3点以上が1項目、あるいは2点以上が2項目以上存在する状態。

d) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「アカシジア」が3点以上である状態。

e) 常用量上限の抗パーキンソン薬投与を含む様々な治療を行ったにもかかわらず、DIEPSS の「ジストニア」の評点が3点に相当する急性ジストニアが頻発し、患者自身の苦痛が大きいこと。

6. 用法及び用量

通常、成人にはクロザピンとして初日は12.5mg(25mg錠の半分)、2日目は25mgを1日1回経口投与する。3日目以降は症状に応じて1日25mgずつ増量し、原則3週間かけて1日200mgまで増量するが、1日量が50mgを超える場合には2～3回に分けて経口投与する。維持量は1日200～400mgを2～3回に分けて経口投与することとし、症状に応じて適宜増減する。ただし、1回の増量は4日以上の間隔をあげ、増量幅としては1日100mgを超えないこととし、最高用量は1日600mgまでとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与初期に血圧低下、痙攣発作等の副作用の発現が多く報告されているので、患者の状態を十分観察しながら慎重に用量の漸増を行うこと。
- 7.2 十分な臨床効果が得られた後は、本剤の投与量が必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に漸減して維持量を設定すること。
- 7.3 本剤は原則として単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しないこと。
- 7.4 他の抗精神病薬を投与されている患者では、原則として他の抗精神病薬を漸減し、投与を中止した後に本剤の投与を行うこと。なお、他の抗精神病薬を漸減中に本剤を投与する場合は、4週間以内に他の抗精神病薬の投与を中止すること。
- 7.5 2日以上休薬後に治療を再開する場合には、治療開始時と同様に低用量から漸増し、用量設定を行うこと。
- 7.6 本剤の投与を終了する際には、2週間以上かけて用量を漸減することが望ましい。副作用の発現等により直ちに投与を中止する場合には、精神症状の再燃や発汗、頭痛、悪心、嘔吐、下痢等のコリン作動性の離脱症状に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 糖尿病又は糖尿病の既往歴のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.2 糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。血糖値が上昇するおそれがある。

9.1.3 CPMSで定められた血液検査の中止基準により、本剤の投与を中止したことのある患者 (CPMSで定められた再投与検討基準に該当しない患者を除く)

無顆粒球症が発現するおそれがあるため、CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。CPMSで定められた血液検査の中止基準により中止した後に再投与した患者では、無顆粒球症を含む血球減少関連の事象が初回投与時と比較し早期に再発し、重症例が多かったとの報告がある。

9.1.4 無顆粒球症又は重度の好中球減少症の既往歴のある患者

CPMSで定められた血液内科医等との連携のもとで投与を行うこと。無顆粒球症が発現するおそれがある。

9.1.5 軽度から中等度の好中球減少症の既往歴のある患者

血液障害が発現するおそれがある。

9.1.6 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者

痙攣閾値を低下させるおそれがある。

9.1.7 心・血管疾患、低血圧又はそれらの疑いのある患者

心・血管疾患の悪化及び一過性の血圧低下があらわれるおそれがある。

9.1.8 QT 延長の家族歴のある患者

QT 延長が起こるおそれがある。

9.1.9 前立腺肥大又は閉塞隅角緑内障のある患者

抗コリン作用により、症状が悪化するおそれがある。

9.1.10 アルコール又は薬物の依存・乱用又はその既往歴のある患者

これらの状態を悪化させるおそれがある。

9.1.11 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の危険因子を有する患者

肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

投与しないこと。

9.2.2 軽度から中等度の腎機能障害のある患者

腎機能障害が悪化するおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

投与しないこと。

9.3.2 軽度から中等度の肝機能障害のある患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物を用いた生殖発生毒性試験において、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。プロラクチン濃度の増加に伴う二次的な影響と考えられる性周期の乱れ、交配所要日数の延長、着床前死亡数の増加及び受胎動物数の減少（ラット、20あるいは40mg/kg/日、経口）が、母動物の体重減少に伴う二次的な影響と考えられる胎児の発育遅延（ラット及びウサギ、40mg/kg/日、経口）及び流産（ウサギ、40mg/kg/日、経口）が報告されている。また、妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

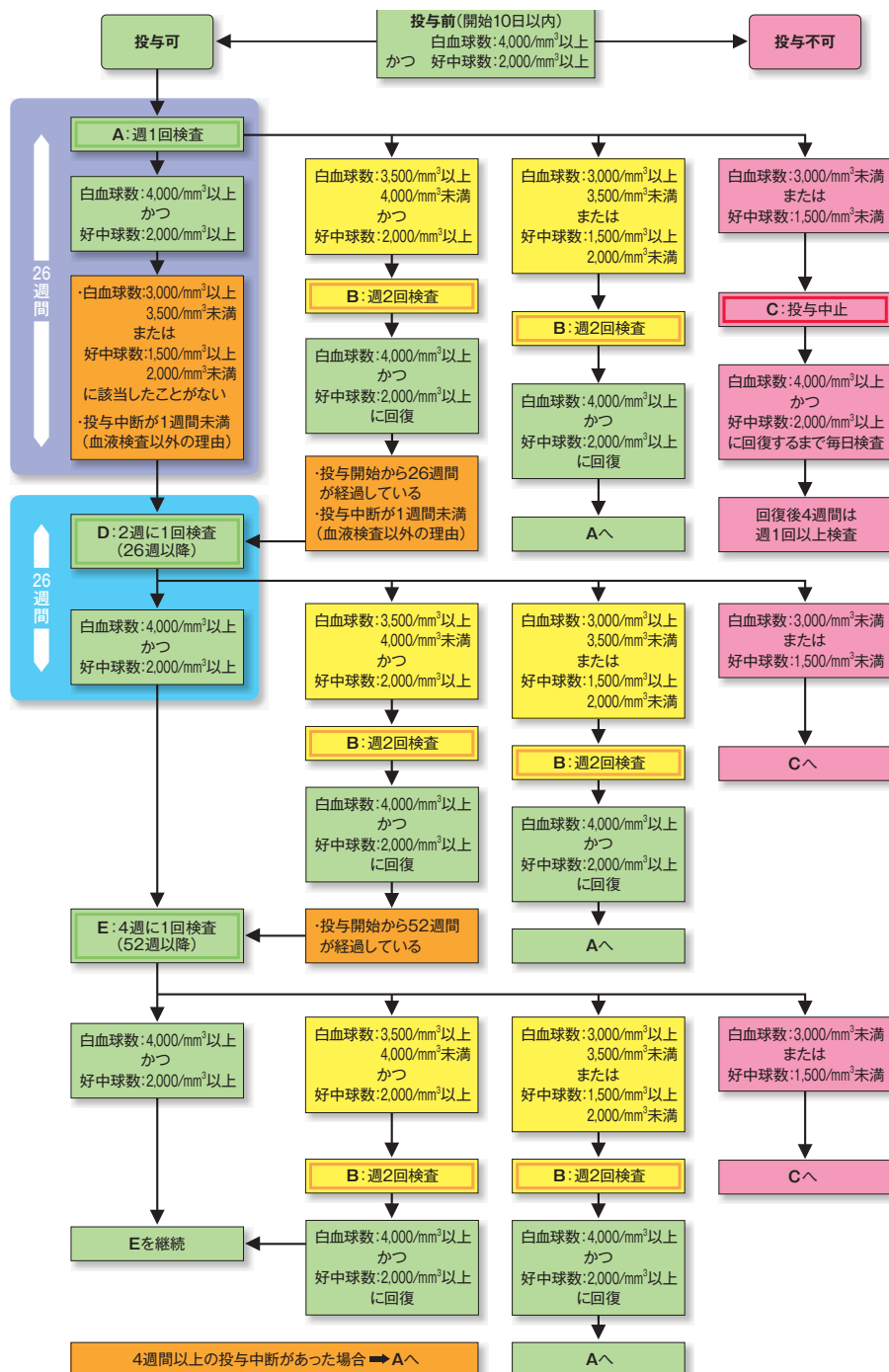
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。抗コリン作用による尿閉・便秘等があらわれやすく、また特に循環器機能が低下している高齢者では起立性低血圧や頻脈があらわれやすいとの報告がある。

クロザリル錠添付文書 2021年6月改訂（第2版）より引用

II クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS)

クロザリル患者モニタリングサービス (CPMS) は、本剤投与中の患者の無顆粒球症および耐糖能異常の発現またはその予兆の早期発見や発現時の早期対応を目的とし、医療機関、保険薬局、医療従事者および患者を登録し、血液および血糖検査*の確実な実施と処方の判断を支援するしくみです。

血液モニタリングフローチャート



直近過去3週間の検査値の中で最も高い検査値より白血球数: 3,000/mm³以上減少(著しい低下)した場合は、再検査の実施を考慮する

(1) 投与開始可能な基準

投与開始前10日以内に血液検査(白血球数および好中球数)を行い、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数**が $2,000/\text{mm}^3$ 以上であることを確認してください。本基準に合致しない場合、本剤の投与を開始できません。

(2) 週2回以上の検査を実施する基準

以下の基準のいずれかに合致した場合は、週2回以上(原則として4日以内に1回)の検査を実施してください。

①白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 以上、 $3,500/\text{mm}^3$ 未満の場合

②白血球数が $3,500/\text{mm}^3$ 以上、 $4,000/\text{mm}^3$ 未満の場合

③好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 以上、 $2,000/\text{mm}^3$ 未満の場合

週2回以上の検査は、①、②の場合は、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上に復すまで、③の場合は、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復すまで継続します。

(3) 再検査の実施を考慮する基準

白血球数が直近過去3週間の検査値の中で最も高い検査値より $3,000/\text{mm}^3$ 以上減少(著しい低下)した場合は、再検査の実施を考慮してください。

(4) 週1回の検査を実施する基準(継続可)

投与開始から最初の26週間は血液検査を少なくとも週1回行ってください。

以下に合致した場合、投与開始26週以降も週1回の血液検査を実施します。

A) 最初の26週間に1週間以上の投与中断があった場合

B) 週2回以上の検査を実施する基準の①、③に1回でも合致した場合

A)の場合、再投与開始日から26週間、週1回の血液検査を実施します。

B)の場合、血液検査の頻度が週2回以上から週1回にもどった日(白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復した時点)から26週間、週1回の血液検査を実施します。

(5) 2週に1回の検査を実施する基準(継続可)

26週の間に週2回以上の検査を実施する基準の①、③のいずれにも合致せず、また、血液検査の投与を中止する基準以外の理由による投与中断が1週間未満の場合、以降の血液検査は2週に1回行ってください。2週に1回の基準の適応後に、週2回以上の検査を実施する基準の②に合致した場合、週2回以上の血液検査を行い白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上に復したら、2週に1回の検査頻度にもどることができます。しかし、4週間以上の投与中断があった場合には、再投与開始日から26週間、週1回の血液検査を実施します。

(6) 4週に1回の検査を実施する基準(継続可)

2週に1回の検査を26週間実施中に週2回以上の検査を実施する基準の①、③のいずれにも合致しない場合、52週以降4週に1回の検査を行ってください。4週に1回の基準の適応後に、週2回以上の検査を実施する基準の②に合致した場合、週2回以上の血液検査を行い白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上に復したら、4週に1回の検査頻度に戻ることができます。しかし、以下のいずれかの場合には、初回投与開始時と同じ基準に戻り、それぞれ以下の時点から26週間、週1回の血液検査を実施します。

・週2回以上の検査を実施する基準の①、③のいずれかに合致した場合は、血液検査を行い白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ に復した時点

・4週間以上の投与中断があった場合は、再投与開始日時点

(7) 投与を中止する基準

本剤の投与開始後、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合は、直ちに本剤の投与を中止します。

投与中止後に回復(白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上)してもクロザリル適正使用委員会において再投与が承認されていない患者に本剤を再度投与することはできません。

(8) 投与中止後の検査頻度の基準

血液検査結果が投与を中止する基準に合致し本剤の投与を中止した場合、白血球数が $4,000/\text{mm}^3$ 以上、かつ、好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に復するまで、血液検査を毎日行ってください。少なくとも回復後4週間は血液検査を週1回以上行ってください。

ただし、血液検査の投与を中止する基準以外で中止した患者は、それまでと同じ頻度で中止後4週間は血液検査を行ってください。

*血糖モニタリングについては、「クロザリル患者モニタリングサービス(CPMS) 運用手順」を参照

**好中球数(absolute neutrophil count: ANC): 白血球数×好中球数の割合

検査頻度と血液検査に関する基準

[本剤投与開始基準及び本剤投与中の検査頻度と中止基準]

	白血球数 (/mm ³)	好中球数 (/mm ³)	処 置
①	4,000 以上 かつ 2,000 以上		投与開始可能。 投与継続可能。 投与開始から最初の26週間は血液検査を週1回行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与開始から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。ただし、2週に1回又は4週に1回の血液検査に移行した後、4週間以上の投与中断があった場合には、投与再開から26週間は週1回の血液検査を行うこと。なお、条件を満たした場合には、26週以降は2週に1回、投与再開から52週以降は4週に1回の血液検査とすることができる。
②	3,000 以上 4,000 未満	1,500 以上 又は 2,000 未満	①の範囲に回復するまで血液検査を週2回以上行い、注意しながら投与継続可能。
③	3,000 未満 又は 1,500 未満		直ちに投与を中止し、①の範囲に回復するまで血液検査を毎日行い、十分な感染症対策を行う。少なくとも回復後4週間までは血液検査を週1回以上行うこと。

クロザリル錠添付文書 2021年6月改訂(第2版)より引用

PART 2

**好中球減少症・
無顆粒球症への対処**

III 好中球減少症(neutropenia)・無顆粒球症(agranulocytosis)とは

概念

好中球減少症(neutropenia)は、顆粒球減少症(granulocytopenia)とほぼ同義で末梢血中の好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満に低下した場合に好中球減少症と定義されます¹⁾。

無顆粒球症(agranulocytosis)の定義については明確に定まっていますが²⁾、一般に好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合を指します³⁾。好中球数は細菌感染症の発症と明確に相関しており、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満になると細菌感染の危険が高まります⁴⁾(細菌感染の危険性は、好中球数が同じでも基礎疾患によって左右されます^{1,5)})。好中球数が減少した場合でも赤血球数や血小板数は、軽度の減少かもしくは正常値を示します^{4,6)}。

[好中球数と細菌感染の危険性]

		好中球数	細菌感染の危険性
好中球減少症	軽症	$1,000/\text{mm}^3 \leq \text{ANC} < 1,500/\text{mm}^3$	通常は感染の危険なし
	中等症	$500/\text{mm}^3 \leq \text{ANC} < 1,000/\text{mm}^3$	やや感染の危険あり
	無顆粒球症	$500/\text{mm}^3$ 未満	感染の危険あり

1、4、7)を参考に作表

「好中球減少症」と「顆粒球減少症」の違い

顆粒球は、体内の異物を貪食し細菌や真菌などから体を守る免疫作用を担う「好中球」、「好酸球」、「好塩基球」の3つの細胞型から成り立っています。しかし末梢血におけるこの3タイプの細胞型の割合は好中球が大部分を占めるため、一般的に顆粒球減少症は好中球減少症と同義で用いられています²⁾。

臨床症状

好中球の減少は病原菌への抵抗力を低下させるため、感染症にかかりやすくなります。そのため、特に定期的な検査を行わない場合、一般的には以下のような感染症特有の臨床症状により発症が明らかになります。いったん発症すると進行が早く、重症に陥るため、発症が認められた場合には速やかな対応が重要です。入院患者で定期的に血液検査を実施している場合は、比較的早い段階で好中球の減少が発見されるため、著しい減少がみられても感染症への予防策をとりやすく、多くが無症状で経過することができます^{2,4)}。

[一般的な臨床症状]^{2,4)}

局所症状	口腔・咽頭粘膜、扁桃、舌、皮膚、肛門・外陰部などの皮膚や粘膜の潰瘍や膿瘍（強い疼痛あり）、局所リンパ節の腫脹
全身症状	発熱（高熱）、悪寒、咽頭痛などの感冒様症状

好中球減少症・無顆粒球症を呈する主な疾患（原因）

好中球減少症・無顆粒球症はさまざまな原因で起こりますが、薬剤は日常臨床で最も多くみられる原因のひとつです⁸⁾。

[好中球減少症を呈する主要疾患]¹⁾

1. 感染症	ウイルス感染症（B型肝炎ウイルス、EBウイルス、HIV）、ブドウ球菌、結核菌、リケッチア、ブルセラ、ツラレミア感染症など
2. 薬剤	p.22 参照
3. 栄養素不足	ビタミンB ₁₂ 、葉酸など
4. 脾機能亢進症	肝硬変症、特発性門脈圧亢進症など
5. 骨髄不全症候群	再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など
6. 悪性腫瘍	骨髄癌腫症あるいは造血器悪性腫瘍など
7. 自己免疫性好中球減少症	フェルティー症候群、全身性エリテマトーデス（SLE）など
8. 遺伝性好中球減少症	コストマン症候群、家族性好中球減少症など

IV クロザピンによる無顆粒球症

一般的に無顆粒球症の年間発現率は、人口100万人あたり3.4～5.3例と推定されており^{3,9)}、薬剤性の無顆粒球症は、中高年者(50歳以降)および女性に多いといわれています^{3,10)}。

クロザピンによる無顆粒球症

中止基準を下回り本剤の投与が中止され、無顆粒球症に至った患者では、本剤の投与中止後、翌日～5日で無顆粒球症と診断されたとの報告があります^{12,13,21-23)}。

1. 海外での報告

本剤投与による無顆粒球症の発現頻度は、ノバルティス ファーマが海外4カ国(アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア)で市販後に集積したデータによると、投与患者の0.33～1.11%となっています¹¹⁾。海外の分析では、本剤の投与開始18週後までに好中球減少症・無顆粒球症の約70～90%が発現していると報告されています^{12,21,24)}。本剤の投与量と無顆粒球症の発現頻度との間に正の相関があることは認められていません^{12,21)}。ただし、発現のリスク因子はいくつか指摘されており、加齢に伴い無顆粒球症の発現リスクが上昇すること^{12,21)}、男性と比較して女性のほうが発現リスクが高いこと¹²⁾、アジア人では白人と比較して発現リスクが2.4倍である²¹⁾という報告があるので注意を要しますが、近年のメタアナリシスでは、アジア、南北アメリカ、ヨーロッパ、オセアニアにおいての発現率には有意差は認められないなどの報告があります^{24,25)}。

2. 国内臨床試験および国内製造販売後調査での報告

国内臨床試験で、77例中、好中球減少症6例(7.8%)、白血球減少症2例(2.6%)、無顆粒球症は2例(2.6%)に認められています。無顆粒球症の2例は、本剤の投与開始後57日目および104日目に好中球減少症を発現しました。いずれの被験者も投薬中止にもかかわらず、好中球数 $50/\text{mm}^3$ 未満の重度の無顆粒球症となりました。しかし血液内科医による個室管理のもとで抗菌剤、G-CSF製剤などの治療により感染症と好中球減少は回復しました(この2例の経過などについては、VI章を参照してください)。

国内の製造販売後調査において、本剤の発売開始日(2009年7月29日)から2013年12月31日までに本剤の投与が開始された1860例中、無顆粒球症が報告された症例が21例(1.13%)に認められました。これらの症例については、国内臨床試験時と同様に本剤との関連性が疑われる死亡は認められておらず、血液内科医との連携により回復へと至っています。

発現機序

これまで海外で多くの研究がなされていますが、本剤による好中球減少・無顆粒球症の発現機序の全容の解明には至っていません。

動物実験および *in vitro* の実験において本剤による好中球減少症・無顆粒球症は再現できていませんが、無顆粒球症の発症と特定のHLAの遺伝子型が相関することなどから自己免疫的に好中球の前駆細胞が攻撃されるメカニズムや本剤の代謝の過程で生じ得るニトレニウムイオン^{*}による血球毒性などが本剤による好中球減少・無顆粒球症の発現に関与している可能性があると考えられています²⁶⁾。

※肝臓や白血球の酵素による脱水素化の結果として生じ得る、構造式中にN+を有するイオンの一つ。細胞膜の蛋白質との結合や酸化ストレスなどにより血球へ影響すると考えられています。

参 考

【好中球減少症・無顆粒球症の原因薬剤】

日本人では、薬剤性好中球減少症に抗精神病薬の長期大量多剤併用療法の影響があるとの報告²⁷⁾があります。本剤の投与期間に発現する好中球減少症・無顆粒球症でも、ほかの薬剤の投与が原因となる場合もあります。ほかの薬剤を併用する場合は、各薬剤の添付文書に表記してある副作用を参考に、十分注意して投与を行うようにしてください。

- 多くの向精神薬で好中球減少の報告がありますが、本剤のほか、カルバマゼピン、フェノチアジン系抗精神病薬で発現頻度が高いといわれています^{2,6)}。
- 向精神薬と併用することの多い薬剤では、抗菌剤、消炎鎮痛薬、抗甲状腺薬、降圧薬、利尿薬、不整脈治療薬、糖尿病治療薬、抗ヒスタミン薬などが原因薬剤として知られています²⁾。

程度に違いはありますが、すべての薬剤には好中球を減少させるリスクがあります。抗がん剤、抗ウイルス薬、フェノチアジン系抗精神病薬、ST合剤は特にリスクが高いといわれているため注意が必要です。その他にも、チアマゾール、プロピルチオウラシルなどの抗甲状腺薬、サラゾスルファピリジン、チクロピジン、ファモチジン、インターフェロン製剤、アロプリノール、リトドリン、アプリンジン、バルサルタン、カルバマゼピン、テイコプラニン、メロペネム、レボフロキサシン、ランソプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、オメプラゾール、エダラボン、半夏厚朴湯で多く報告されています⁸⁾。

[好中球減少症・無顆粒球症の原因となる可能性のある薬剤例]²⁸⁾

向精神薬	抗精神病薬	フェノチアジン系／クロルプロマジン、レボメプロマジン など ブチロフェノン系／ハロペリドール、チミペロン など 非定型／クロザピン、オランザピン、クエチアピン など
	抗うつ薬	三環系／イミプラミン、アミトリプチリン、クロミプラミン など 非三環系／マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、トラゾドン など
	抗不安薬	ジアゼパム、クロルジアゼポキシド など
	睡眠薬	エスタゾラム など
	抗てんかん薬	カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド など
抗感染薬	抗菌剤	ペニシリン系／ベンジルペニシリンカリウム、アンピシリン、ピペラシリン など セフェム系／セフトキシム、セフトゾキシム、セフメノキシム など モノバクタム系／カルモナムナトリウム など カルバペネム系／イミペネム、パニペネム など ベネム系／ファロペネム など ホスホマイシン系／ホスホマイシン など グリコペプチド系／バンコマイシン、テイコプラニン など テトラサイクリン系／ミノサイクリン など マクロライド系／クラリスロマイシン など リンコマイシン系／リンコマイシン、クリンダマイシン など ニューキノロン系／パズフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン など その他／ST合剤(スルファメトキサゾール・トリメトプリム) など
	抗結核薬	イソニアジド、リファンピシン、アルミノバラアミノサリチル酸 など
	抗真菌剤	アムホテリシンB、フルコナゾール、ホスフルコナゾール など
	抗ウイルス薬	アシクロビル、バラシクロビル、リバビリン など
	消炎鎮痛薬	ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、イブプロフェン など
	総合感冒薬	d/-クロルフェニラミンマレイン酸塩、アセトアミノフェン、サリチルアミド など
	鎮咳薬	ジヒドロコデインリン酸塩、d/-メチルエフェドリン塩酸塩、d/-クロルフェニラミンマレイン酸塩 など
	抗甲状腺薬	プロピルチオウラシル、チアマゾール など
	強心薬	ベスナリノン など
	利尿薬	フロセミド、アセタゾラミド、クロルタリドン など
	降圧薬	ニフェジピン、エナラプリル、アラセプリル など
	抗血小板薬	チクロピジン、アスピリン など
	不整脈治療薬	プロプラノロール、アジマリン、アプリンジン など
	高脂血症治療薬	クロフィブラート など
	痛風治療薬	アロプリノール など
	糖尿病治療薬	グリクラジド、クロルプロバミド、グリメピリド など
	消化性潰瘍薬	シメチジン、ラニチジン、ファモチジン など
	抗パーキンソン病薬	ドロキシドパ、プロメタジン など
	副腎皮質ホルモン	ベタメタゾン など
	免疫抑制薬	アザチオプリン、ミゾリピン など
	骨代謝改善薬	エチドロン酸ナトリウム など
抗アレルギー薬	抗リウマチ薬	メトトレキサート、サラゾスルファピリジン など
	抗悪性腫瘍薬	テガフル、アクチノマイシンD、ビノレルビン など
	抗ヒスタミン薬	クロルフェニラミンマレイン酸塩、シプロヘプタジン など
	気管支喘息治療薬	ザフィルルカスト など

V 好中球減少症・無顆粒球症の診断と対処

診断と対処の概要

本剤の投与期間に白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満となった場合、まず速やかに本剤の投与を中止し、血液内科医等に連絡をとってください。さらに無顆粒球症（好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満）が発現した場合は個室管理を検討し、血液内科医等に相談してください。

診断

本剤投与中の患者では、血液検査で異常が認められた場合や、身体所見に感冒様症状がみられた場合、好中球減少症・無顆粒球症を考慮する必要があります⁸⁾。

1. 身体所見

以下のような身体所見がみられた場合、好中球減少症・無顆粒球症の疑いがあります。

- 発熱
- 皮膚の腫れ
- 倦怠感
- リンパ腺の腫れ
- のどの痛み
- 目の充血
- 節々の痛み
- 尿の混濁
- 頭痛
- 歯肉の発赤
- 咳
- その他の炎症反応

2. 血液検査所見

末梢血中の好中球数が $1,500/\text{mm}^3$ 未満になった状態を好中球減少症、白血球数が $3,000/\text{mm}^3$ 未満になった状態を白血球減少症といい、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満になった状態を無顆粒球症といいます¹⁾。好中球数が減少するほど感染に対する抵抗力が低下し、敗血症などの合併症の併発による致死率も高くなります。

対 処

好中球の著しい減少が認められた場合は、薬剤性好中球減少症・無顆粒球症を想定し、直ちに本剤の投与を中止してください。好中球の減少は進行が早い場合が多いため、血液内科医等への速やかな連絡と対処が必要です。特に好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合は、個室管理を検討し、血液内科医等への相談が必要となります。

1. クロザピンの投与中止

血液検査の結果、白血球数 $3,000/\text{mm}^3$ 未満または好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、薬剤性好中球減少症・無顆粒球症が考えられます。直ちに本剤の投与を中止してください。また、本剤のほかにも薬剤性好中球減少症・無顆粒球症の原因となる薬剤があるので(p.22 参照)、併用薬剤についても各薬剤の添付文書などをもとに投与中止または減量を検討してください。さらに、現時点では確定的見解には至っていませんが、オランザピンの投与により、好中球減少症・無顆粒球症からの回復が遅れたという報告が国内臨床試験においてありましたので、慎重を要します。発現の際には、血液内科医等と連携して対処してください。

2. 病状観察、感染予防

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 以上、 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で、かつ 38°C 以上の発熱がみられる患者や、好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の患者では、細菌感染の危険性が非常に高くなっています。好中球数が正常値に回復するまで、厳重な感染予防と感染症の早期発見・治療を心がけた病状観察を行ってください。さらに血液内科医等と相談してください。

なお、感染予防については、各医療機関の感染症対策マニュアルに準じてください。例えば、ウイルス性肝炎、あるいはインフルエンザウイルスやノロウイルスなどの流行期の感染症について、積極的に対策を講じてください。

【病状観察】

- ・ 少なくとも1日3～4回以上、病状に応じ必要な間隔で体温、血圧、脈拍数を計測
- ・ 38°C 以上の発熱が認められた場合、抗菌剤の投与(p.26 参照)と同時に感染症の有無を確認する

[感染予防(白血球数 1,000~3,000/mm³、好中球数 500~1,500/mm³)]

医療従事者・面会者		・手洗い消毒 ・マスク着用
患 者	環 境	・手洗い消毒 ・マスク着用 ・口腔・咽喉・会陰・肛門周囲を清潔に保つ ・部屋から植物などをなくす
	食 事	・食事から以下のものを除き、食品は加熱が望ましい 果物、サラダ、生肉、生魚、生・半熟卵など

[感染予防(白血球数 1,000/mm³未満、好中球数 500/mm³未満)]

医療従事者		・手洗い消毒 ・日常的な清潔を保つ ・マスク着用
面会者		・手洗い消毒 ・感染症のある人は入室しない ・個人の所持品はなるべく持ち込まない ・清潔な着衣を着用し、長い髪は束ねる ・飲食禁止 ・患者ベッドには座らない ・室内のものになるべく触らない ・患児の場合は、特に注意する
患 者	環 境	・個室管理を検討する ・部屋を清潔に保ち、ほこりをなくす ・衣類を清潔に保つ ・入室時の手洗い消毒とうがい ・室内のものに触れたときの手洗い ・部屋から出るときはマスク着用 ・人ごみを避け、待合室に長時間滞在しない ・口腔・咽喉・会陰・肛門周囲を清潔に保つ ・部屋から植物などをなくす
	食 事	・食肉類・魚介類・卵の生食は避ける ・食品は加熱が望ましい

3. 抗菌剤の投与

好中球数 $1,500/\text{mm}^3$ 未満の患者が 38°C 以上に発熱した場合、幅広い抗菌力を持ち、かつグラム陰性菌、特に緑膿菌に対し強い抗菌作用を示す抗菌剤の速やかな投与が必要です。

[投与薬剤例]

好中球減少の程度	投与薬剤例
軽度 ($500/\text{mm}^3$ 以上 $1,500/\text{mm}^3$ 未満)	・ 第4世代セフェム系抗菌剤、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムなどの単剤投与
重度 ($500/\text{mm}^3$ 未満)	・ 第4世代セフェム系抗菌剤、タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムなどの単剤投与 ・ カルバペネム系抗菌剤の単剤投与 ・ バンコマイシンの上記との併用投与

監修: 山口 博樹 先生

4. 感染の有無の確認、菌の特定

血液、咽頭喀痰、尿、便を用いて細菌および真菌の培養検査を行い、感染の有無や感染菌を特定します。真菌の感染は診断が困難であり、治療に抵抗性であることが多く、重篤になることが多いため、慎重な対処が必要です。

[検体採取・取り扱いの一般的注意]²⁹⁾

1. 原因菌が多く含まれていると考えられる材料をとる
2. 常在菌の混入をできるだけ避ける
3. 採取した材料は直ちに検査施設に送り、検査するのが原則
4. 検査依頼時は、疑われる感染症があれば、それを記載する

[検体材料の採取法と保存法]

	採取方法	採取量	保存法	備 考
血 液	皮膚面をヨードチンキとアルコールで消毒後、採血し、培養びん(チューブ)に接種し、混和する	5～10mL	孵卵器・室温	採取量は培地量の1/10量 冷蔵保存は不可
咽頭喀痰	数回うがいしたあと、滅菌シャーレ、喀痰びんに採取する	2～5mL	冷蔵庫	唾液、鼻汁の混入を避ける
尿	中間尿(カテーテル尿)を滅菌尿コップに採取する	5～10mL	冷蔵庫	常在菌混入を避けること 淋菌の場合は室温保存
便	採便コップに採取する	3～5g	室温	膿、粘血部分を採取する 水様便は滅菌綿棒に吸収するかまたはスポイトを用いる

猪狩 淳：感染症と抗生物質の使いかた(島田 馨 編).改訂新版,文光堂, p.11, 1990より抜粋引用
※血液については、2セットを別部位から採血するのが望ましい方法です。

[感染しやすい細菌]^{30,31)}

グラム陰性菌……緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ、嫌気性菌など

グラム陽性菌……*Staphylococci*(ブドウ球菌)など

真菌……カンジダ、アスペルギルスなど

5. 起因菌にあわせた抗菌剤への変更

菌が同定された時点で、感受性にあわせた抗菌剤の変更を行います。

[好中球減少時によくみられる起因菌と処方薬剤]³⁰⁾

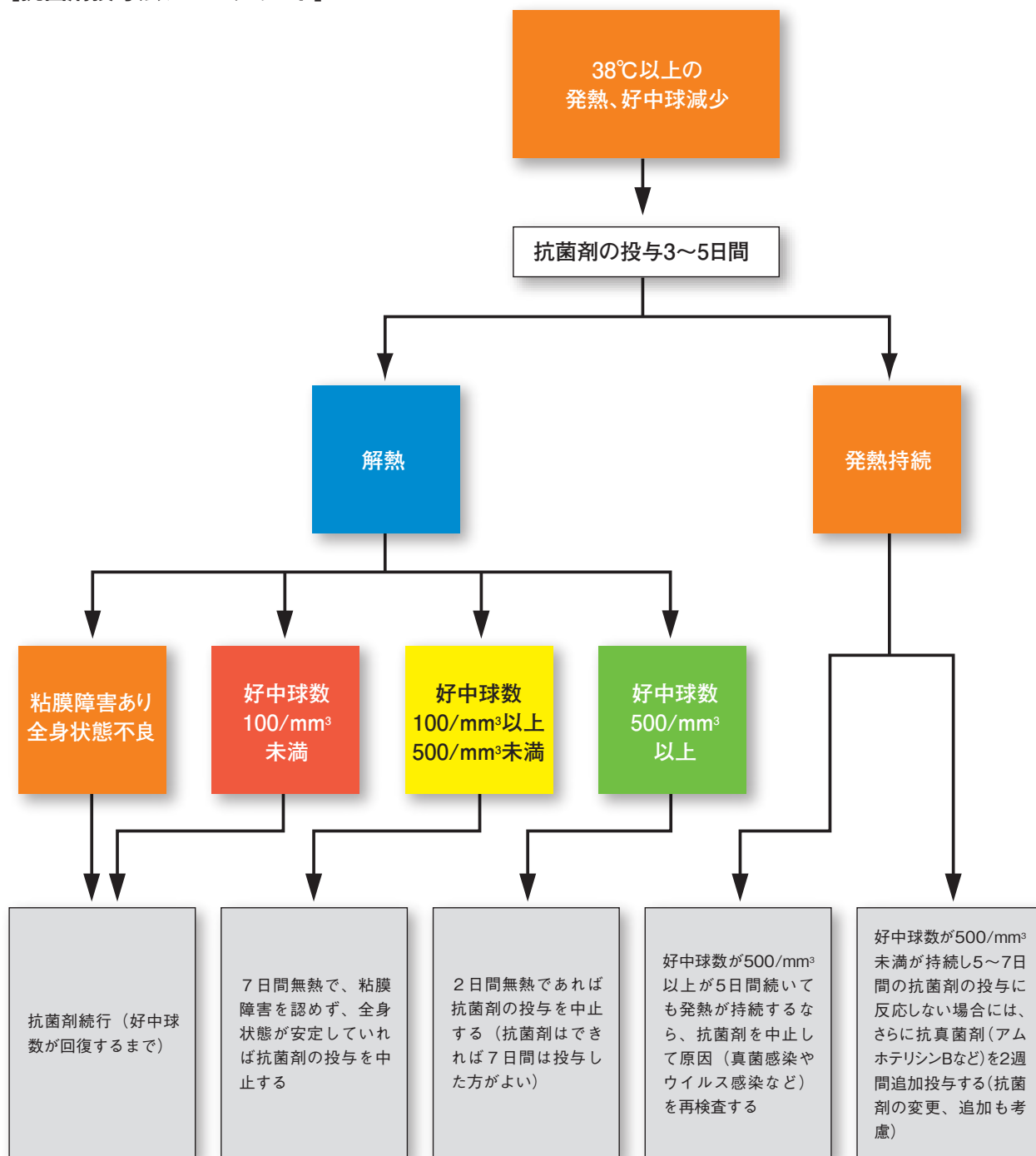
起因菌		処方薬剤
緑膿菌		第3・4世代セフェム系、カルバペネム系抗菌剤
大腸菌		第2・3世代セフェム系抗菌剤
クレブシエラ		第2・3世代セフェム系抗菌剤、アミノ配糖体、ニューキノロン系抗菌剤
嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	βラクタム剤+βラクタマーゼ阻害剤の合剤 (スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム、 スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム) カルバペネム系抗菌剤など
	<i>Clostridium difficile</i>	バンコマイシンなど
MRSA		バンコマイシン、テイコプラニンなど
<i>Pneumocystis carinii</i> 肺炎		ST合剤※(トリメトプリム・スルファメトキサゾールなど) イセチオン酸ペンタミジンなど
真菌		アムホテリシンB(リポソーム製剤)、フルコナゾール、 イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミカファンギンナトリウムなど

※ ST合剤使用時には骨髄抑制に十分注意してください

6. 抗菌剤の変更

投与後72時間経過しても解熱しない場合は抗菌剤の変更を検討します。ただし、72時間の時点で解熱したとしても、細菌学的にも臨床学的にも感染症の所見が認められなくなるまで、少なくとも7日間は投与してください。抗菌剤の変更および投与終了は、以下のフローチャートを参考に、血液内科医等と相談のうえ行ってください。

【抗菌剤投与法フローチャート】



高木省治郎：白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療(押味和夫 編著)．第3版，中外医学社，p.315，2004より転載
※ 抗菌剤の投与の中止は、感染巣の消失を確認してからにしてください。

7. G-CSF 製剤の投与

無顆粒球症への対処に G-CSF 製剤を投与することは**保険適用外**となりますが、好中球減少期間が短縮されとの報告があります。重度の好中球減少が続き、適切な抗菌剤の投与に反応しない感染症が確認された症例では G-CSF 製剤の投与が考慮されます³²⁾。使用に際しては投与量、投与期間などを血液内科医等とよく相談してください。

【G-CSF とは】

G-CSF（Granulocyte-Colony Stimulating Factor：顆粒球コロニー形成刺激因子）は、顆粒球前駆細胞の増殖と分化を特異的に促進して、顆粒球産生を刺激するとともに成熟好中球の機能を亢進させる作用を持つ因子のことをいいます³³⁾。

【G-CSF の効果】

顆粒球前駆細胞上に存在する G-CSF 受容体に G-CSF が結合することにより、細胞の増殖および好中球への分化が誘導されます。

抗がん剤治療時にみられる白血球減少には G-CSF 製剤などが投与され臨床効果をあげています^{34,35)}。

【G-CSF 製剤の投与法】

薬剤性好中球減少症に対する G-CSF 製剤の投与は**保険適用外**であるため、各製剤とも添付文書の効能・効果に投与法の目安は記載されていません。投与する場合は「がん化学療法による好中球減少症」の記載に準じることになります。

【代表的な G-CSF 製剤】

レノグラスチム、フィルグラスチム、ナルトグラスチム など

8. 抗菌剤予防投与

好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合、感染予防投与も考慮します。抗菌剤などの予防投与は感染症の発症をある程度予防できるとの報告がありますが、発熱やその後の抗菌剤および抗真菌剤の投与量、生存率には影響せず、逆に真菌感染の増加や耐性菌の出現を誘導している可能性も示唆されています^{34,36-38)}。また、抗真菌剤の効果もいくつかの点で疑問が残っています。

これらの理由から、抗菌剤および抗真菌剤の感染予防投与は、なるべく血液内科医等と相談のうえで行ってください。

なお、薬剤性の無顆粒球症による感染症に対して、予防の目的で抗菌剤を投与することは**保険適用外**となります。

[細菌感染予防投与に用いられる主な薬剤]³⁰⁾

- ・ 非吸収性抗菌剤（バンコマイシン、フラジオマイシン硫酸塩など）
- ・ ST 合剤（トリメトプリム・スルファメトキサゾールなど）
- ・ ニューキノロン系薬剤（オフロキサシン、レボフロキサシンなど）

[真菌感染予防投与に用いられる主な薬剤]³⁰⁾

- ・ カンジダ症：フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギンナトリウムなど
- ・ アスペルギルス症：イトラコナゾール、ミカファンギンナトリウムなど

VI 症例紹介

国内において、本剤が原因と思われる無顆粒球症が発現した症例を紹介します。
対処の参考としてください。

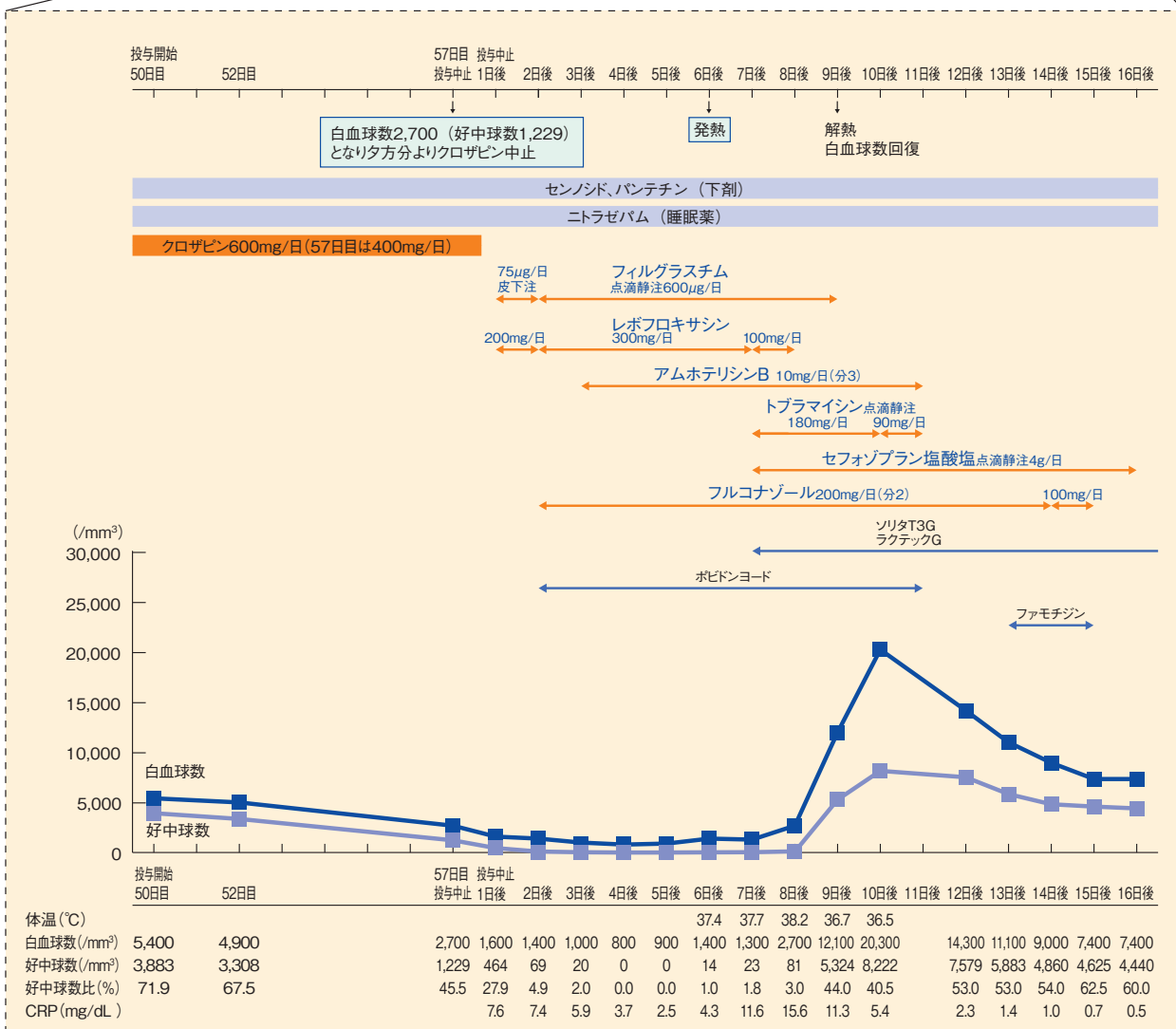
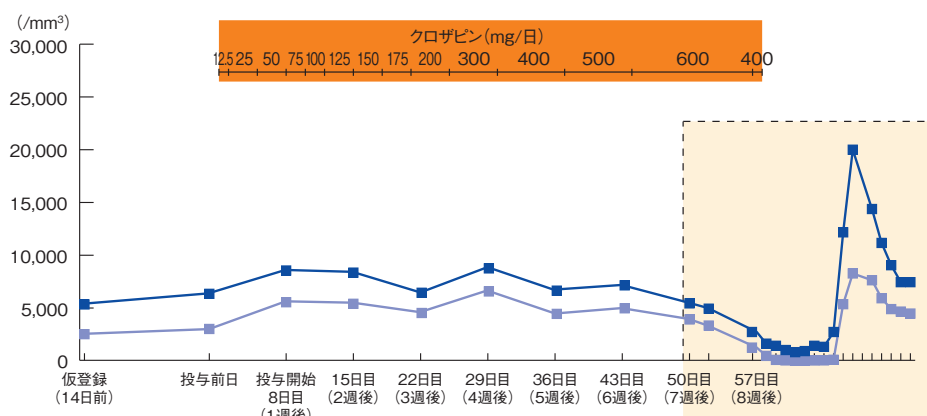
国内臨床試験中に無顆粒球症が発現した症例

症例 1 国 籍：日本
性 別：男性
年 齢：46歳
併用薬：センノシド、パンテチン、ニトラゼパム

時 期	臨床症状の経過	無顆粒球症に対する処置
50日目 (7週後)	3週間前と比較して白血球数が著しく低下(4週後：8,700/mm ³ (好中球数6,525/mm ³)→7週後：5,400/mm ³ (好中球数3,883/mm ³))	
52日目	白血球数4,900/mm ³ (好中球数3,307/mm ³)でわずかに減少傾向がみられたが、4,000/mm ³ 以上であったことから本剤の投与を継続	
57日目 (8週後)	白血球数が2,700/mm ³ (好中球数1,229/mm ³ (45.5%))に減少。 好中球減少症と診断 シタ方分より本剤の投与を中止	
58日目 (投与中止翌日)	白血球数が1,600/mm ³ (好中球数446/mm ³ (27.9%))にさらに減少し、 無顆粒球症と診断 。CRPが7.6と高値を示したが、感染症を疑う所見なし	G-CSF製剤* (フィルグラスチム皮下注75μg)、抗 菌 剤(レボフロキサシン200mg)の投与を開始
59日目 (投与中止2日後)	白血球数1,400/mm ³ (好中球数69/mm ³ (4.9%))、CRP7.4であったが、感染症を疑う所見なし	G-CSF製剤*、抗菌剤を増量。抗真菌剤の投与を開始(フルコナゾール200mg/分2)ポビドンヨード投与。個室へ移動し、ガウンテクニックによる入室を開始。食事は加熱食
60日目 (投与中止3日後)	白血球数1,000/mm ³ (好中球数20/mm ³ (2.0%))、CRP5.9	抗菌剤(アムホテリシンB 10mg/分3)を追加投与。アイソレーター管理
61日目 (投与中止4日後)	白血球数800/mm ³ (好中球数0/mm ³ (0%))、CRP3.7。発熱なし。理学所見、胸部X線に異常なし	
62日目 (投与中止5日後)	全身倦怠感、食欲不振が出現。白血球数900/mm ³ (好中球数0/mm ³ (0%))、CRP2.5。咳嗽、咽頭痛、頭痛、関節痛はみられず	
63日目 (投与中止6日後)	発熱(20:00測定37.4℃)が出現。白血球数1,400/mm ³ (好中球数14/mm ³ (1.0%))、CRP4.3。胸部X線に異常なし	
64日目 (投与中止7日後)	発熱継続(6:00測定37.7℃) 白血球数1,300/mm ³ (好中球数23/mm ³ (1.8%))、CRP11.6	抗菌剤の変更(レボフロキサシン中止、セフトゾブラン塩酸塩(点滴静注4g)、トブラマイシン(点滴静注180mg)の投与を開始)
65日目 (投与中止8日後)	体温は38.2℃(6:00測定)から37.2℃(21:30測定)に低下。 白血球数2,700/mm ³ (好中球数81/mm ³ (3.0%))、CRP15.6	血液内科医より、幼若好中球が出現しており、骨髓回復期と考えられるとのコメントがあった
66日目 (投与中止9日後)	平熱(36.7℃)となり以後の発熱は認めず。白血球数も回復(白血球数12,100/mm ³ 、好中球数5,324/mm ³ (44.0%))、CRP11.3	血液内科医の指示によりG-CSF製剤*の投与中止
67日目 (投与中止10日後)	白血球数20,300/mm ³ (好中球数8,222/mm ³ (40.5%))、CRP5.4	血液内科医の指示によりクリーン管理を解除、トブラマイシンは90mg/日投与されたあと中止

*G-CSF製剤の投与は保険適用外

[臨床経過]



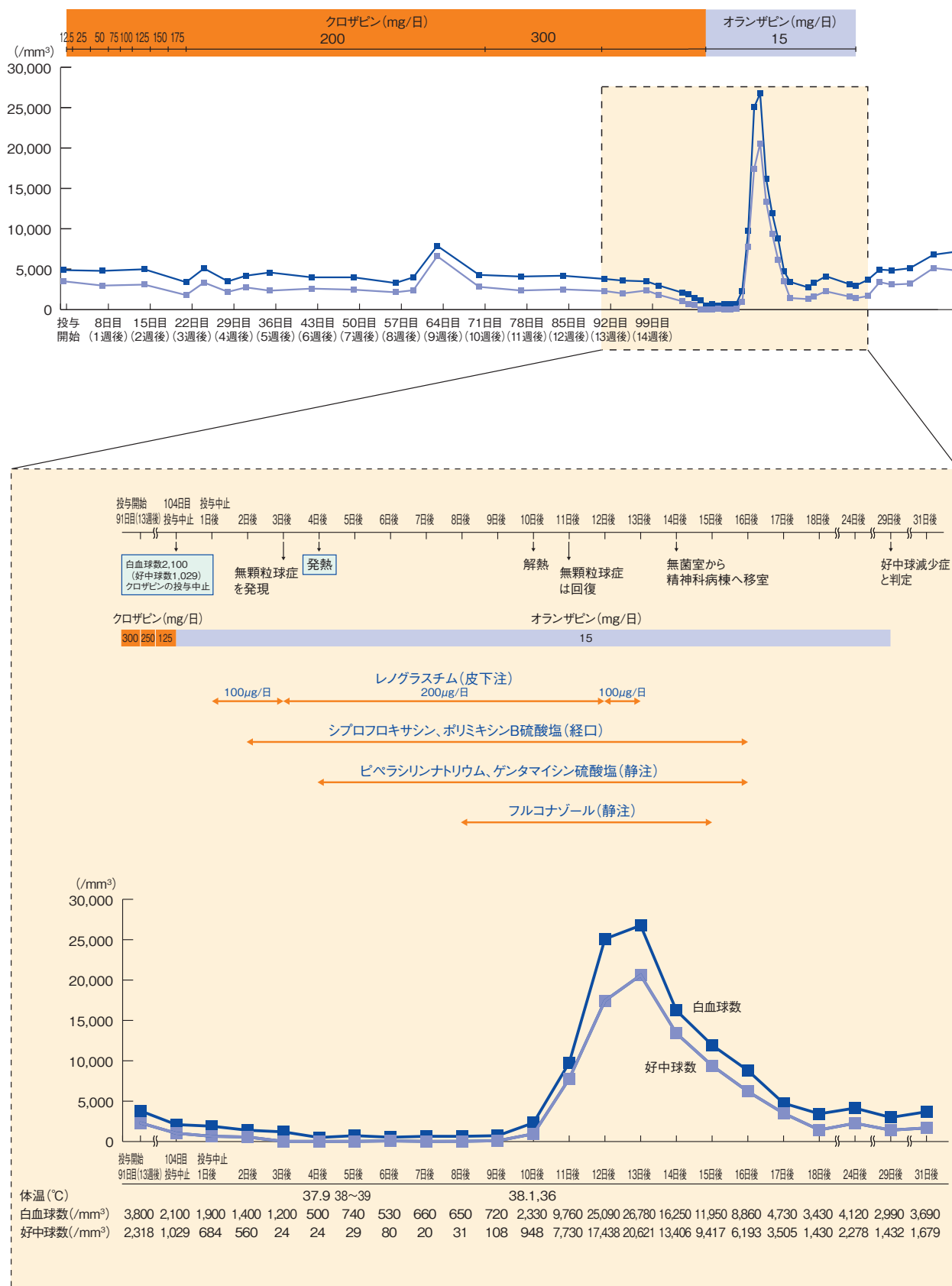
国内臨床試験中に無顆粒球症が発現した症例

症例 2 国 籍：日本
性 別：男性
年 齢：41 歳

時期	臨床症状の経過	無顆粒球症への対応
91日目 (13週後)	白血球数 3,800/mm ³ と減少	
104日目 (14週6日後)	白血球数 2,100/mm ³ 、好中球数 1,029/mm ³ 白血球数および好中球数の低下により 本剤の投与を中止	
105日目 (投与中止翌日)	血液学的検査(午前)白血球数 1,900/mm ³ 、好中球数 684/mm ³ 、(午後)白血球数 2,000/mm ³ 、好中球数 760/mm ³	G-CSF 製剤*(レノグラスチム皮下注)開始。また、隔離室(個室)にて感染予防を行う
106日目 (投与中止2日後)	白血球数 1,400/mm ³ 、好中球数 560/mm ³	抗菌剤(シプロフロキサシン、ポリミキシンB 硫酸塩)の予防投与開始
107日目 (投与中止3日後)	白血球数 1,200/mm ³ 、好中球数 24/mm ³ 無顆粒球症発現を確認	緊急時被験者搬送先医療機関に搬送。搬送後、被験者は精神神経科の個室に入院。入院後、血液内科医により骨髓穿刺を施行、G-CSF 製剤*(レノグラスチム皮下注) 100 μg 投与
108日目 (投与中止4日後)	白血球数 500/mm ³ 、好中球数 24/mm ³ 、 体温 37.9℃から 39.0℃ まで上昇	抗菌剤(ピペラシリンナトリウム、ゲンタマイシン硫酸塩)の点滴静注開始、G-CSF 製剤*(レノグラスチム皮下注) 200 μg 投与(朝夕分2)。無菌室へ移室
112日目 (投与中止8日後)	白血球数 650/mm ³ 、好中球数 31/mm ³	抗菌剤(フルコナゾール)静注投与を追加
115日目 (投与中止11日後)	白血球数 9,760/mm ³ 、好中球数 7,730/mm ³ 、 体温 36℃台。無顆粒球症は回復と判断	抗菌剤および G-CSF 製剤*の投与は継続
116日目 (投与中止12日後)	白血球数 25,090/mm ³ 、好中球数 17,438/mm ³ * (*目視による測定結果)	抗菌剤投与継続。G-CSF 製剤*(レノグラスチム皮下注) 100 μg 投与。この日をもって G-CSF 製剤投与終了
118日目 (投与中止14日後)	白血球数 16,250/mm ³ 、好中球数 13,406/mm ³	抗菌剤投与。この日をもって抗菌剤の投与はすべて終了。無菌室から精神科病棟へ移室
143日目 (投与中止43日後)	血球数が回復	緊急時被験者搬送先医療機関を退院し、原疾患治療のため治験実施医療機関へ帰院

*G-CSF 製剤の投与は保険適用外

[臨床経過]



参考文献

1)	臼杵 憲祐 他：臨床医, 30(増刊号)：1134-1135, 2004
2)	倉田 明子 他：精神科, 2(1)：72-76, 2003
3)	Lee GR, et al(ed): Wintrobe's Clinical Hematology, 10th edition, Williams & Wilkins, p.1862-1888, 1999
4)	小池 正：日本医師会雑誌, 124(8)：S182-S183, 2000
5)	臼杵 憲祐 他：クリニカ, 30(5)：330-339, 2003
6)	田中 輝明 他：臨床精神医学, 32(5)：529-537, 2003
7)	今村 展隆：medicina (増刊), 32(12)：346-348, 1995
8)	厚生労働省重篤副作用疾患総合対策事業：無顆粒球症．重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集, 日本医薬情報センター, 2007
9)	Andrès E, et al: Clin Lab Haem 24(2): 99-106, 2002
10)	古沢 新平：無顆粒球症．最新内科学大系 19 血液造血器疾患 2 白血病(山村 雄一 他監修/井村 裕夫 他編), 中山書店, p.302-312, 1992
11)	ノバルティス ファーマ社 社内資料(ノバルティス ファーマ社が1990年1月5日～2008年10月31日までに収集・分析したデータ)
12)	Alvir JMJ, et al: N Engl J Med, 329(3): 162-167, 1993
13)	Gerson SL, et al: Drug Saf, 7(Suppl.1): 17-25, 1992
14)	Gardner I, et al: Mol Pharmacol, 53: 991-998, 1998
15)	Utrecht JP: Drug Saf, 7(Suppl.1): 51-56, 1992
16)	Alvir JMJ, et al: Psychopharmacol Bull, 31(2): 311-314, 1995
17)	Lambertenghi Delilieri G: Haematologica, 85(3): 233-237, 2000
18)	Copolov DL, et al: Med J Aust, 168: 495-497, 1998
19)	Cho HS, et al: Schizophr Res, 36: 274-275, 1999
20)	Krupp P, et al: Br J Psychiatry, 160 (Suppl.17): 38-40, 1992
21)	Munro J, et al: Br J Psychiatry, 175: 576-580, 1999
22)	Manfredi, R et al: Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 16: 1285-1289, 2007

23)	Loeffler S, et al: Pharmacopsychiatry, 36: 37-41, 2003
24)	Myles N, et al: Acta Psychiatr Scand, 138(2): 101-109, 2018
25)	Li XH, et al: Psychol Med, 50(4): 583-594, 2020
26)	Wiciński M, et al: Curr Opin Hematol, 25(1): 22-28, 2018
27)	貴島 敏彦 他：精神科治療学, 16(9)：921-927, 2001
28)	各製剤添付文書
29)	猪狩 淳：病原体をより正しく把握できるような検体のとりかた, 感染症と抗生物質の使いかた (島田 馨 編), 改訂新版, 文光堂, p. 8-11, 1990
30)	高木 省治郎：感染症の予防と治療, 白血病・リンパ腫・骨髄腫—今日の診断と治療(押味 和夫 編著), 第3版, 中外医学社, p.309-322, 2004
31)	Uzun O, et al: Blood, 86(6): 2063-2072, 1995
32)	Hughes WT, et al: Clin Infect Dis, 34(6): 730-751, 2002
33)	野村 武夫 他編：図解血球—生理・病態・臨床 白血球, 中外医学社, p. 2, 1994
34)	List AF, et al: Blood, 98(12): 3212-3220, 2001
35)	Löwenberg B, et al: N Engl J Med, 349(8): 743-752, 2003
36)	Wada JC: Hematol Oncol Clin North Am, 7(1): 293-315, 1993
37)	Hughes WT, et al: J Infect Dis, 161(3): 381-396, 1990
38)	Hughes WT, et al: Clin Infect Dis, 25(3): 551-573, 1997

クロザピン(クロザリル[®])による 好中球減少症／無顆粒球症対処マニュアル

2009年 6月27日 第1版 発行

2021年 10月18日 改訂第8版 発行

編集：山口 博樹・猪口 孝一

監修：日本臨床精神神経薬理学会 クロザピン(クロザリル)委員会

作成協力：ノバルティス ファーマ株式会社

制作：株式会社 協和企画

