

## PMDAからの医薬品適正使用のお願い

(独) 医薬品医療機器総合機構



No. 3 2011年 10月

### 免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴う B型肝炎ウイルス増殖について

免疫抑制剤、抗悪性腫瘍剤、抗リウマチ剤などの免疫抑制作用を有する医薬品については、B型肝炎ウイルス感染のある患者(HBs抗原(-)含む)に投与した場合、ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがあるので、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うよう注意喚起されています。しかしながら、副作用報告において、B型肝炎ウイルス増殖が報告されており、中には劇症化した症例も報告されています。



これらの医薬品を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなどB型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意して使用して下さい。

#### 「具体的な副作用報告例」

(症例1) 20歳代、女性、骨髄異形性症候群。

幹細胞移植前の抗HBs抗体は10000mIU/mL。幹細胞移植後、免疫抑制剤としてシクロスポリンとメトトレキサートを15ヵ月間投与。免疫抑制剤投与終了1ヵ月後に、抗HBs抗体は10mIU/mL未満となり、免疫抑制剤投与終了2ヵ月後に、HBV-DNA量は4.4Log copy/mL、ASTは最高207U/Lまで上昇し、B型肝炎が発現した。

(症例2) 40歳代、男性、非ホジキンリンパ腫。

抗悪性腫瘍剤による治療開始前の検査結果は、HBs抗原(+)、HBs抗体(-)、HBc抗体(+)、HBe抗原(-)、HBe抗体(+)、HBV-DNA量は3.9LGE/mL。リツキシマブとTHP-COP療法の併用による治療を3コース実施。リツキシマブの終了から94日後に全身倦怠感、食欲不振発現、検査の結果、AST:2358U、ALT:3106Uと著明な肝機能障害を認め入院。B型肝炎の急性増悪による重症肝炎と診断され、G-I療法、ラミブジン投与開始。リツキシマブ終了から95日後の検査ではHBV-DNA量は8.7LGE/mL以上。その後、劇症肝炎へ移行し、リツキシマブ終了から106日目に劇症肝炎により死亡。

(リツキサン注10mg/mL安全性情報(ブルーレター)2006年12月より引用、一部改変)

(症例3) 50歳代、男性、関節リウマチ。

HBs抗原(+)、HBe抗原(-)、HBe抗体(+)、HBV-DNA量は3.1Log copy/mLであった。アダリムマブ投与前にエタネルセプト、トシリズマブ投与経験あり。アダリムマブ投与開始時、プレドニゾロン、サラゾスルファピリジン併用あり。アダリムマブ投与開始167日後よりタクロリムス及びメトトレキサートを併用し、279日後に全ての抗リウマチ薬投与終了。投与終了8日後より食欲不振、上腹部痛、発熱が発現し、13日後より劇症肝炎が発現(AST:1257 IU/L、ALT:2594 IU/L)。16日後の検査ではHBe抗原(s/co値):0.5未満、HBe抗体:99%、HBc抗体(s/co値):7.55。黄疸、PT延長のため入院し持続的血液濾過透析、血漿交換、ステロイドパルス療法、エンテカビルを投与したが肝機能は回復せず、抗リウマチ薬投与終了33日後に死亡。

※ 具体的な副作用報告症例を紹介した上記3医薬品以外の免疫抑制作用を有する有効成分についても同様の報告があることから、注意して下さい。

免疫抑制作用を有する医薬品では**B型肝炎以外の感染症も発症、再燃、増悪する恐れ**がありますので、注意して下さい。

### 「関連情報」

- 厚生労働省科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業では「免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立」について報告書が公開されています。報告書は厚生労働科学研究成果データベースより検索可能です。( <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIST00.do> )
- 日本リウマチ学会より「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」が発出されています。( <http://www.ryumachi-jp.com/info/news110906.html> )



### 本情報の留意点

- \* 「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、薬事法に基づき報告された副作用感染症症例等の中から、既に添付文書等で注意喚起しているものの、同様の報告の減少が見られない事例などについて、医薬品の適正使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- \* この情報の作成に当たり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- \* この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課すものではなく、医薬品の適正使用を推進するための情報として作成したものです。

## 「免疫抑制作用を有する有効成分」

(添付文書上にB型肝炎ウイルスの増殖が注意喚起されているもの)

(2011年9月現在)

	一般名		一般名
免疫抑制剤	<a href="#">アザチオプリン</a>	ステロイド	<a href="#">コルチゾン酢酸エステル</a>
	<a href="#">エベロリムス</a>		<a href="#">デキサメタゾン</a>
	<a href="#">グスペリムス塩酸塩</a>		<a href="#">メタスルホ安息香酸デキサメタゾンナトリウム</a>
	<a href="#">抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン</a>		<a href="#">デキサメタゾンパルミチン酸エステル</a>
	<a href="#">シクロスポリン</a>		<a href="#">デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム</a>
	<a href="#">タクロリムス水和物</a>		<a href="#">トリアムシノロンアセトニド</a>
	<a href="#">バシリキシマブ(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">トリアムシロン</a>
	<a href="#">ミコフェノール酸 モフェチル</a>		<a href="#">ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム</a>
	<a href="#">ミゾリビン</a>		<a href="#">ヒドロコルチゾン</a>
	<a href="#">ムロモナブ-CD3</a>		<a href="#">ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム</a>
抗悪性腫瘍剤	<a href="#">エベロリムス</a>		<a href="#">フルドロコルチゾン酢酸エステル</a>
	<a href="#">フルダラビンリン酸エステル</a>		<a href="#">プレドニゾン</a>
	<a href="#">メトレキサート</a>		<a href="#">プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム</a>
	<a href="#">リツキシマブ(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">プレドニゾンリン酸エステルナトリウム</a>
抗リウマチ剤	<a href="#">アダリムマブ(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">ベタメタゾン・α-クロルフェニラミンマレイン酸塩</a>
	<a href="#">アバタセプト(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム</a>
	<a href="#">インフリキシマブ(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム</a>
	<a href="#">エタネルセプト(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">ベタメタゾン</a>
	<a href="#">ゴリムマブ(遺伝子組換え)</a>		<a href="#">メチルプレドニゾン</a>
	<a href="#">メトレキサート</a>		<a href="#">メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム</a>
		<a href="#">メチルプレドニゾン酢酸エステル</a>	

※上記リストでは、各有効成分の代表的な医薬品添付文書にリンクしております。

※上記以外の免疫抑制作用を有する有効成分につきましても、同様の症例を経験された場合には医薬品医療機器等安全性情報報告制度へご報告ください。

免疫抑制作用を有する各有効成分の医薬品添付文書はPMDAホームページにて掲載しております。

[http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)