

B型肝炎ウイルス再活性化に対する注意のお願い

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

ヒト型抗ヒトTNF α モノクローナル抗体製剤

ヒュミラ[®]

<皮下注射用アダリムマブ(遺伝子組換え)製剤>

HUMIRA

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

〈効能共通〉

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、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。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2、1.3、2.1、2.2、2.4、8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、9.1.4、11.1.1、11.1.2、11.1.4、15.1.5 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(胸膜、リンパ節等)を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認

すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]

1.3 脱髄疾患(多発性硬化症等)の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。[1.1、2.4、9.1.4、11.1.4 参照]

1.4 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。[5.1、5.3、5.4、5.6-5.10、5.12 参照]

〈関節リウマチを除く効能〉

1.5 本剤の治療を行う前に、適応疾患の既存治療を十分勘案すること。[5.2、5.4、5.6-5.10、5.12 参照]

〈関節リウマチ〉

1.6 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。[5.1 参照]

〈尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬〉

1.7 本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもとで使用すること。[5.4 参照]

〈非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎〉

1.8 本剤について十分な知識をもつ内科等の医師と診断及び治療に対して十分な連携をとり使用すること。[5.12 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2.2 活動性結核の患者[症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.2 参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [11.1.5 参照]

2.4 脱髄疾患(多発性硬化症等)及びその既往歴のある患者[症状の再燃及び悪化のおそれがある。] [1.1、1.3、9.1.4、11.1.4 参照]

2.5 うっ血性心不全の患者 [15.1.4 参照]

詳細は添付文書を参照してください。また、添付文書の改訂にご留意ください。

B型肝炎ウイルス再活性化に対する注意のお願い

ヒュミラ®(以下、本剤という)は、2008年4月16日に製造販売承認を取得し、同年6月18日の販売以来、2014年6月までにB型肝炎ウイルスの再活性化が疑われる症例が13例報告されています。これらの症例の中には、既往感染者においてde novo肝炎が発現した症例も含まれています。

つきましては、本剤投与前にはB型肝炎ウイルス感染、及び既往感染を確認する検査を必ず実施していただき、B型肝炎ウイルスキャリアの患者、及びB型肝炎ウイルス既往感染者に本剤を投与する場合には、日本肝臓学会「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン*」をご参照の上、HBV-DNA、肝機能検査などをモニタリングして、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や肝炎の症状発現に十分注意するようお願い致します。

なお、本剤投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化が疑われた場合には、本剤の投与継続または中止については、肝臓専門医師と連携し、対応を検討してください。

本剤「使用上の注意」には、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者への投与に関しては、重要な基本的注意として次のように記載しています。

http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b
「日本肝臓学会 B型肝炎治療ガイドライン(第3版)2017年8月(p78-80)」

■ 使用上の注意<抜粋>

8.4 本剤を含む抗TNF製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3、11.1.8参照]

本剤の適正使用の推進にご協力いただきますよう、何卒宜しくお願い申し上げます。

■ B型肝炎ウイルス再活性化が疑われる症例リスト

No	年齢	性別	適応疾患	キャリア/既往感染	肝炎* 症状	報告副作用名 (MedDRA PT)	重篤性	転帰	本剤の 処置	HBV関連検査		臨床症状・肝機能検査 (発現時)
										(投与前～発現前)	(発現時～発現後)	
1	50歳代	男性	RA	キャリア	あり	劇症肝炎	重篤	死亡	中止	HBs-Ag: + HBV DNA:3.1	HBs-Ag: + HBc-Ab: + HBV DNA:8.8	食欲不振 上腹部痛、発熱 AST:1050,ALT:2482
2	70歳代	女性	RA	キャリア	あり	B型肝炎	重篤	死亡	中止	HBs-Ag: +	HBs-Ag: + HBs-Ab: - HBc-Ab: + HBV DNA:6.9	全身倦怠感 AST:214,ALT:214
						肝不全	重篤					
3	40歳代	女性	RA	キャリア	なし	B型肝炎	重篤	軽快	中止	HBV DNA:4.2	HBV DNA:5.8	臨床症状なし AST:52,ALT:59
4	30歳代	女性	CD	キャリア	なし	B型肝炎	非重篤	回復	継続	HBs-Ag: + HBs-Ab: - HBc-Ab: + HBV DNA: -	HBV DNA:2.6	臨床症状なし AST:35,ALT:35
5	70歳代	女性	RA	既往感染	あり	劇症肝炎	重篤	死亡	中止	HBs-Ag: - HBs-Ab: +	HBs-Ag: + HBs-Ab: - HBc-Ab: + HBV DNA:9.0	全身倦怠感 AST:563,ALT:361
						B型肝炎	重篤					
						肝不全	重篤					
6	40歳代	女性	CD	既往感染	あり	B型肝炎	重篤	回復	中止	HBs-Ag: -	HBs-Ag: + IgM HBc-Ab: + HBV DNA:>9.0	全身倦怠感 AST:322,ALT:527
7	60歳代	女性	RA	既往感染	あり	B型肝炎	重篤	軽快	中止	HBs-Ag: - HBs-Ab: - HBc-Ab: +	HBs-Ag: + HBs-Ab: - HBc-Ab: + HBV DNA:6.6	全身倦怠感 AST:739,ALT:598
8	70歳代	女性	RA	既往感染	なし	B型肝炎	重篤	回復	中止	HBs-Ag: - HBV DNA: -	HBs-Ag: - HBs-Ab: - HBc-Ab: + HBV DNA:2.6	皮膚黄染 AST:4362,ALT:2078
9	60歳代	男性	PS	既往感染	なし	B型肝炎DNA 増加	非重篤	回復	継続	HBs-Ag: - HBs-Ab: + HBc-Ab: + HBV DNA: -	HBV DNA:2.2	臨床症状なし AST:26,ALT:35
10	60歳代	男性	PS	既往感染	なし	B型肝炎	非重篤	軽快	継続	HBs-Ag: - HBc-Ab: +	HBV DNA:2.3	臨床症状なし AST:21,ALT:14
11	60歳代	女性	RA	既往感染	なし	B型肝炎DNA 増加	非重篤	軽快	継続	HBs-Ag: - HBs-Ab: - HBc-Ab: + HBV DNA: -	HBV DNA:2.4	臨床症状なし
12	60歳代	男性	PS	既往感染	なし	B型肝炎DNA 測定値陽性	非重篤	回復	中止	HBs-Ag: - HBs-Ab: + HBc-Ab: + HBV DNA: -	HBV DNA:<2.1	臨床症状なし AST:40,ALT:48
13	80歳代	女性	RA	既往感染	なし	B型肝炎	非重篤	回復	継続	HBs-Ag: - HBc-Ab: +	HBV DNA:<2.1	臨床症状なし AST:22,ALT:19

※:肝炎症状「なし」は、再活性化(HBV-DNAの陽転・上昇)のみが認められた症例
表内のHBV DNAの値は、log copies/mLで記載

■ 症例紹介

【症例 No.9】 : B型肝炎ウイルス既往感染からウイルス再活性化のみが認められた症例(肝炎症状なし)

患者		投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 60歳代	乾癬 (脳梗塞)	80mg/2週 1回 40mg/2週 2年4ヵ月	HBV-DNA陽転化(非重篤)		回復
			投与2ヵ月前	HBs抗原:陰性、HBs抗体:陽性	
			投与1.5ヵ月前	HBc抗体:陽性、HBV-DNA:陰性。HBV既往感染例と考え、HBV-DNA量の定期的モニタリングを実施。	
			投与開始日	本剤投与開始。	
			投与869日目 (発現日)	HBV-DNA陽転化(2.2 log copies/mL)に陽転、AST/ALT:26/35、その後の臨床症状は特になし。	
			発現57日目	HBV-DNAは検出せず、回復。	
			発現60日目	本剤投与を継続した上で、日本肝臓学会肝臓専門医に紹介し、エンテカビルを開始。	
			発現68日目	肝炎症状も認めず。	

<併用薬> ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル、マキサカルシトール

(社内資料:アప్పి社内安全性データ)

[症例 No.5] : B型肝炎ウイルス既往感染からde novo B型肝炎を発現した症例

患者		投与量 投与期間	副作用		転帰	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
女 70歳代	関節 リウマチ (なし)	40mg/2週 11ヵ月間	劇症肝炎(重篤)、B型肝炎(重篤)、肝不全(重篤)		死亡	
			投与5年前	他病院でHBs抗原定量検査を実施し、低力価のため判定保留。		
			投与1年4ヵ月前	インフリキシマブ開始。HBs抗原:陰性、HBs抗体:陽性、肝機能検査値は正常。		
			投与2ヵ月前	インフリキシマブ中止。		
			投与開始日	AST/ALT:32/21		
			投与127日目	AST/ALT:49/47		
			投与225日目	AST/ALT:68/65 全身倦怠感を自覚。		
			投与10ヵ月目	全身倦怠感が徐々に増強。血液検査で肝機能検査値上昇		
			投与323日目 (発現日)	(AST/ALT:563/361)を認め、薬剤性肝障害を疑い、グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L-システイン塩酸塩水和物配合剤投与。本剤投与中止。プレドニゾロン5mg/日に増量。 黄疸著明で、著明な肝機能検査値上昇と血小板減少およびPT低下(10%)。急性肝炎重症型と考えられ、転院。		
			発現 16日目	血漿交換+濾過透析、インターフェロン ベータ、エンテカビル水和物にて加療開始。		
発現 18日目	メチルプレドニゾロン1g/日でステロイドパルス開始。					
発現 22日目	夜より呼吸苦・SpO2の低下。心房細動、頻脈(心拍数:150)出現。利尿剤、ジルチアゼム持続投与開始したが、呼吸苦改善なし。					
発現 23日目	5-10mL/hrと尿量著明に減少。腎不全、代謝性アシドーシスを認めた。敗血症の可能性を考え、メロペネム+バンコマイシン開始。せん妄あり、肝性昏睡Ⅲ度。					
発現 24日目	状態悪化傾向で、酸素化はリザーバマスクMaxにて保たれるも無尿続き、徐々に浅呼吸となり永眠。					
<p><併用薬>メトトレキサート10mg/週(被疑薬)、プレドニゾロン2.5mg/日(被疑薬)、葉酸、プロチゾラム、テプレノン、ファモチジン、アルファカルシドール</p>						

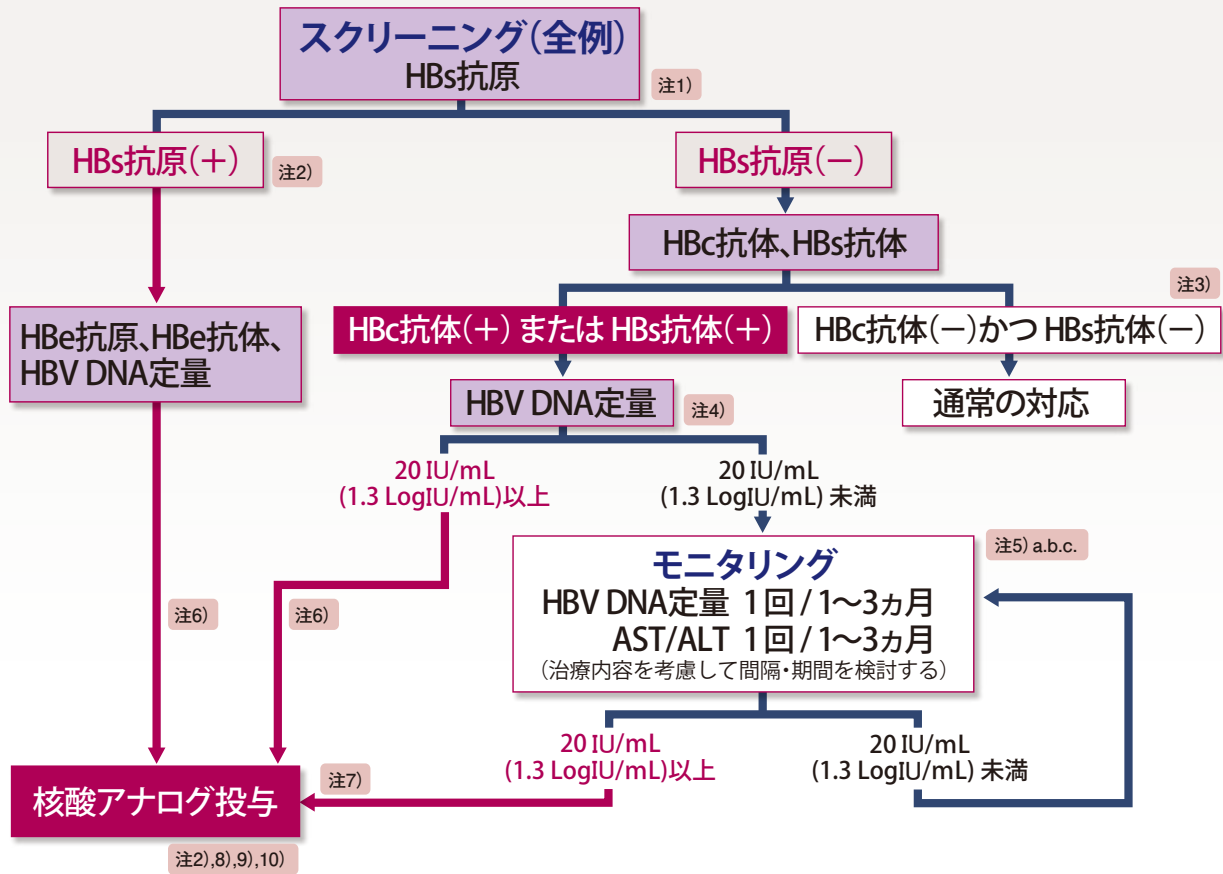
(社内資料:アッヴィ社内安全性データ)

[症例 No.6] : B型肝炎ウイルス既往感染からde novo B型肝炎を発現した症例

患者		投与量 投与期間	副作用		転帰	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
女 40歳代	クローン病 (なし)	160mg/2週 1回 80mg/2週 1回	de novo B型肝炎(重篤)		回復	
			投与4年前	大腸型クローン病発症。インフリキシマブ投与開始。HBs抗原:陰性、HBs抗体及びHBc抗体:未測定。		
			投与2ヵ月前	インフリキシマブ投与中止。AST/ALT:16/21。		
			投与開始日	本剤投与開始直前、AST/ALT:61/54。初めて肝機能障害が顕在化した。原因が明確でなかったため、本剤(160mg)投与開始。経過観察とした。		
			投与15日目	肝機能検査値上昇していたが、本剤(80mg)投与。		
			投与33日目 (発現日)	肝機能検査値上昇AST/ALT:322/527のため入院。全身倦怠感あり。HBV-DNA:>9.0 log copies/mL、HCV抗体:陰性。発症前にHBV-DNA及びHBc抗体を測定していなかったが、経過よりde novo B型肝炎と診断。エンテカビル(0.5mg/日)投与開始。クローン病に対しては、本剤投与中止し、GCAPで寛解維持に努めた。		
			発現15日目	退院。症状改善。		
			発現113日目 発現127日目	de novo B型肝炎回復。HBV-DNA:<2.1 log copies/mL、AST/ALT:22/14。本剤投与再開。B型肝炎もクローン病も沈静化。		
<p><前治療薬>インフリキシマブ5mg/kg(被疑薬) <併用薬>メルカプトプリン水和物、メサラジン</p>						

(社内資料:アッヴィ社内安全性データ)

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足

血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

- 注1)** 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうか確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2)** HBs抗原陰性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3)** 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の場合および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4)** 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5)** a. リツキシマブ(土ステロイド)、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。
- 注6)** 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ウィルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウィルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7)** 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8)** 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9)** 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。
②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、
(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10)** 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

出典：日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会、B型肝炎治療ガイドライン(第3版)2017年8月(p78-80) <http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b>