

# リツキサン投与後の B型肝炎ウイルス再活性化について

## 監修

名古屋市立大学大学院医学研究科  
血液・腫瘍内科学 准教授  
楠本 茂

名古屋市立大学大学院医学研究科  
病態医科学 教授  
肝疾患センター・中央臨床検査部 部長  
田中 靖人

リツキサン点滴静注 100mg・500mg（一般名：リツキシマブ（遺伝子組換え）、以下「リツキシマブ」という。）投与後の B 型肝炎ウイルス（HBV）再活性化は、致命的な転帰に至る可能性のある最も注意すべき副作用の 1 つです。免疫抑制・化学療法による HBV 再活性化対策として、2009 年 1 月に厚生労働省研究班にて、また 2013 年 5 月に日本肝臓学会にてガイドラインが作成されており、その最新版が同学会ホームページ上に公開されています。



（[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)）

リツキシマブの治療を行う場合においても、これらのガイドラインに従い、投与前に必要な HBV マーカー検査を実施して、HBV 再活性化のリスクをあらかじめ評価し、そのリスクに応じて抗ウイルス薬の予防投与や定期的な HBV-DNA モニタリングを行うことにより、HBV 再活性化による肝炎の重篤化を最小限に留めることができると考えられています。

本冊子では、発売後集積されてきた、リツキシマブ投与後の重篤な HBV 再活性化 269 例の詳細なデータと、厚生労働省研究班及び日本肝臓学会で作成されたガイドラインに基づき、HBV 再活性化対策に必要な検査と対処法について纏めました。

本冊子が本剤を使用する際の HBV 再活性化対策を考える上で、先生方の一助になれば幸いです。

製造販売元  
 **全薬工業株式会社**

発売元  **中外製薬株式会社**  
東京都中央区日本橋室町2-1-1  
 ロシュグループ

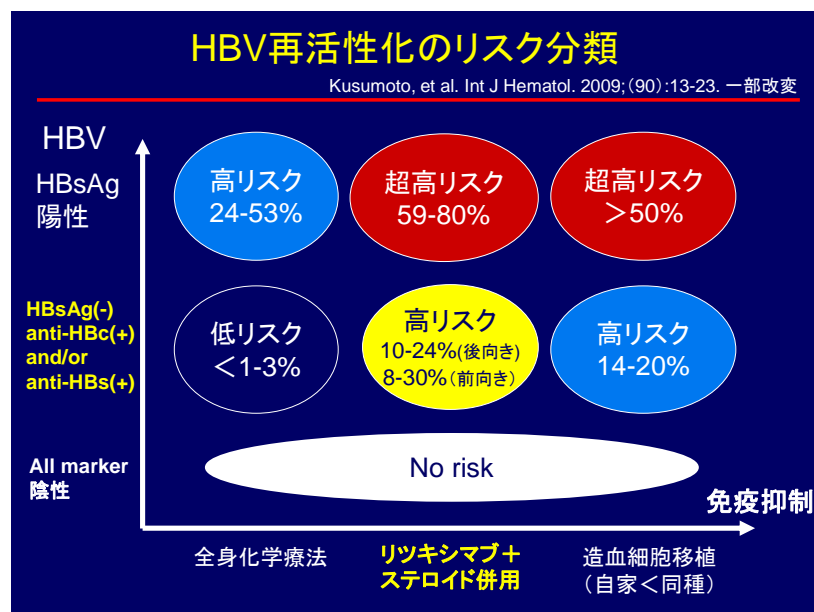
本剤との関連が疑われる副作用等が認められた場合には、速やかに弊社医薬情報担当者にご連絡いただきますようお願い申し上げます。

## リツキシマブ投与によるHBV再活性化のリスクと de novo B型肝炎

HBs 抗原陽性の B 型肝炎ウイルス (HBV) キャリアに合併した悪性腫瘍患者に対し、全身化学療法を施行した場合、HBV の急激な増殖 (HBV 再活性化) により致死的な肝炎が発症することが以前より報告されてきました。このような HBV キャリアに対する化学療法時には、肝臓専門医にコンサルトした上で、抗ウイルス薬の予防投与が推奨されています。

一方、HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性ないし HBs 抗体陽性例は HBV 既往感染とされ、臨床的治癒の状態と考えられていましたが、造血細胞移植や臓器移植などの強い免疫抑制により、既往感染例からも HBV 再活性化 (de novo B 型肝炎) が起こることが報告されてきました。また、この de novo B 型肝炎は通常の B 型肝炎に比して劇症化する頻度が高率で、死亡率も高いことが明らかになっています。特に近年になりリツキシマブ併用化学療法が悪性リンパ腫に対する標準的治療法となってから通常の化学療法において HBV 再活性化の報告が増加し、その治療レジメンを解析した結果、リツキシマブとステロイドの併用化学療法が de novo B 型肝炎のリスクファクターであることが示されました (下図参照<sup>1) -7)</sup>。

このような経緯から、HBV 再活性化への対策が必要となり、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に対する調査研究」班及び同肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班による「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」(以下、厚生労働省ガイドライン) が作成され、2017 年にはこれを改訂した日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドライン第 3 版が公表されています<sup>8) 9)</sup>。



- 1) Lok AS, et al. Gastroenterology. 1991;100(1):182-188.
- 2) Hui CK, et al. Gastroenterology. 2006;131(1):59-68.
- 3) Yeo W, et al. J Clin Oncol. 2009;27(4):605-611.
- 4) Kim SJ, et al. Eur J Cancer. 2013;49(16):3486-3496.
- 5) Hsu C, et al. Hepatology. 2014;59(6):2092-2100.
- 6) Seto WK, et al. J Clin Oncol. 2014;32(33):3736-3743.
- 7) Kusumoto S, et al. Clin Infect Dis. 2015;61(5):719-729.
- 8) Oketani M, et al. Hepatol Res. 2012;42(7):627-636.
- 9) [https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b)

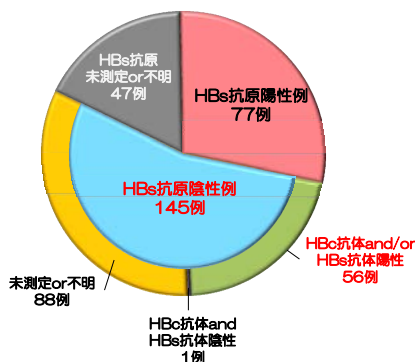
# 重篤な HBV 再活性化 269 例の発現状況

国内において、リツキシマブとの関連が否定できない重篤な HBV 再活性化が、269 例報告されています（集計対象期間：2001 年 9 月 4 日～2018 年 5 月 31 日、医療機関からの自発報告の他、文献/学会で公表された症例を含みます）。

## 1) リツキシマブ投与前の HBV マーカー

HBV 再活性化 269 例の投与前 HBV マーカーの内訳を示しました。HBs 抗原陽性である HBV キャリアからの発現が 77 例、HBs 抗原陰性からの発現が 145 例でした。投与前 HBs 抗原陰性からの

投与前 HBV マーカーの内訳(269 例)



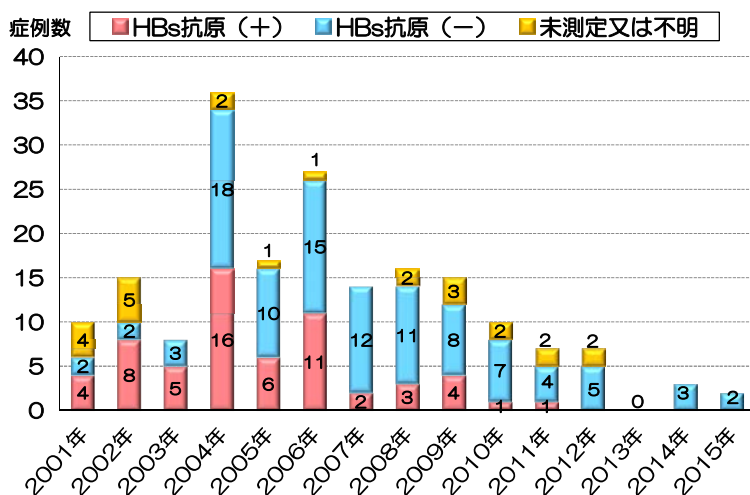
発現例 145 例の内、HBc 抗体あるいは HBs 抗体のいずれかの抗体で陽性を確認できた症例は 56 例でした。

56 例の内、両抗体が測定されているのは 35 例で、残りの 21 例はどちらか一方の抗体の測定データのみが得られている症例でした。

なお、HBc 抗体、HBs 抗体の両方が陰性の 1 例は、化学療法期間中に感染の可能性が推定された症例でした。その他 88 例は両抗体もしくはいずれかの抗体が未測定、あるいは測定の有無が確認できなかった症例でした。

## 2) HBV 再活性化症例のリツキシマブ投与前年次推移

HBV 再活性化症例のリツキシマブ投与前年次推移(187 例)



HBV 再活性化 187 例（投与前開始時期不明の 82 例を除く）について、リツキシマブ投与前開始の時期を投与前 HBs 抗原別に示しました。

リツキシマブ投与前後の劇症 B 型肝炎についてのブルーレターが発出された 2006 年 12 月以降は減少しており、厚生労働省ガイドラインが公表された 2009 年 1 月以降は、さらに減少していることがわかりました。

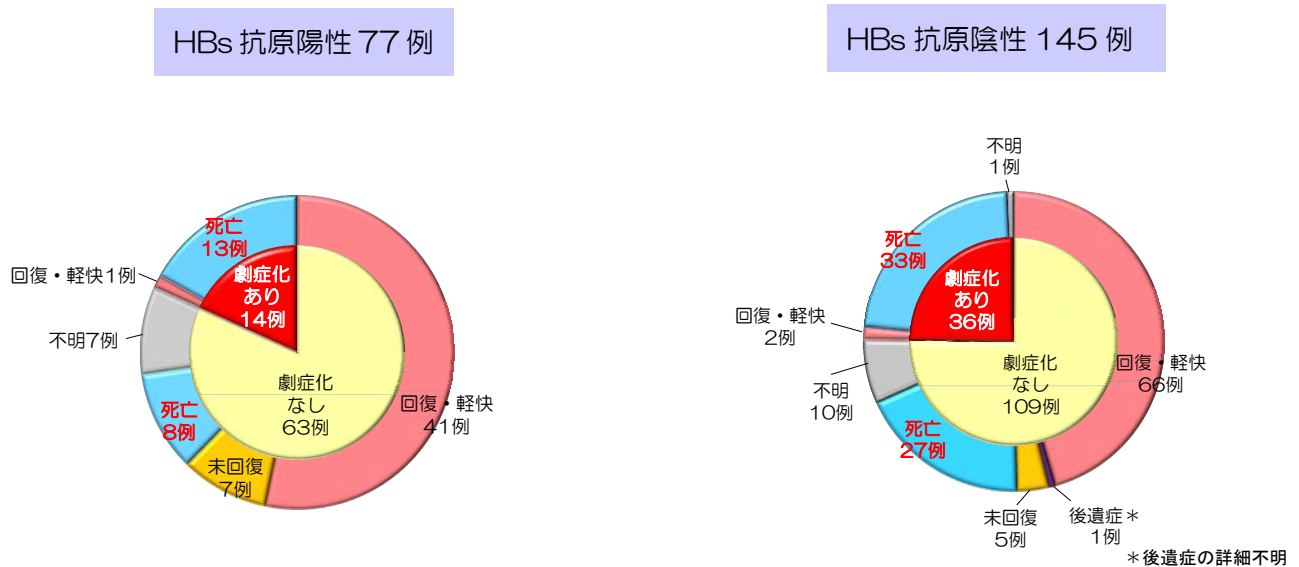
投与前開始時期不明の 82 例が除かれていることや報告された重篤な肝炎症例に限定されているため、バイアスを考慮する必要があります。

### 3) HBs 抗原陽性/陰性別の転帰

HBV 再活性化 269 例の転帰をみると、128 例（47.6%）は回復・軽快していますが、一方で 98 例（36.4%）が死亡に至っています。また、269 例中 62 例で劇症肝炎を発症し、そのうち 56 例（90.3%）が死亡していました。

HBs 抗原陰性例の劇症化割合（24.8%、36/145 例）、死亡割合（41.4%、60/145 例）は、HBs 抗原陽性例の劇症化割合（18.2%、14/77 例）、死亡割合（27.3%、21/77 例）に比べて、ともに高いことがわかりました。HBs 抗原陰性例における死亡例や劇症化例が多いことについては、明確な理由は不明ですが、リツキシマブによる HBV 再活性化が広く知られる前に発現した症例が多く含まれていること、また、HBc 抗体及び HBs 抗体測定的重要性が十分認識されていなかったこと、de novo B 型肝炎が予後不良であることが十分にわかっていなかったことなど、HBV 再活性化の診断及び治療開始に遅れが生じた可能性が考えられます。

一方、ウイルス因子（遺伝子型やウイルス変異）や宿主における免疫反応の違いも要因として考えられますが、現時点では明確にされていません。



#### HBs 抗原別転帰の内訳

	HBs 抗原	発現例	回復・軽快	後遺症	未回復	死亡	不明
HBV 再活性化 269 例	(+)	77(14)	42 (1)	0	7	21 (13)	7
	(-)	145(36)	68 (2)	1	5	60 (33)	11 (1)
	未測定	2	1	0	1	0	0
	不明	45(12)	17	0	2 (1)	17 (10)	9 (1)

( ) は発現の内、劇症肝炎となった症例数

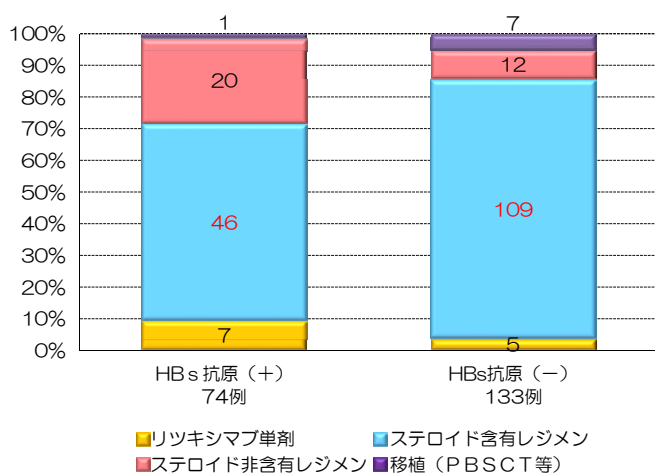
## 4) 併用療法

HBV 再活性化 244 例（併用療法の有無が不明の 25 例を除く）の併用レジメンの内訳は、リツキシマブ+ステロイド含有レジメン投与例が 244 例中 179 例と 73.4%を占めていました。

### 併用レジメン内訳

	併用	併用療法	例数	主なレジメン
HBV 再活性化 269 例	なし	—	13	3 例前治療あり
	あり	ステロイド含有レジメン	179	CHOP : 127、THP-COP : 22
		ステロイド非含有レジメン	36	CHO (P) : 12、THP-CO (P) : 2
		移植	13	PBSCT : 10、腎移植（適応外使用） : 3
		薬剤不明	3	—
不明	—	25	—	

### HBs 抗原陽性・陰性別併用レジメン内訳



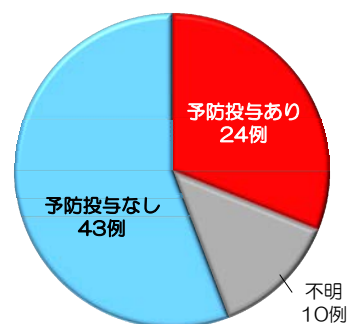
\* 併用療法の有無不明（薬剤不明例を含む）、HBs 抗原未測定 or 不明な例計 62 例を除く

投与前 HBs 抗原別にみると、ステロイド含有レジメンを投与した割合は、HBs 抗原陽性が 62.2% (46/74 例) に対し、HBs 抗原陰性例では 82.0% (109/133 例) と、HBs 抗原陰性の方が高くなっています。また、HBs 抗原陰性 133 例の内、リツキシマブ単剤治療及びステロイド非含有レジメンでの HBV 再活性化がそれぞれ 5 例と 12 例が報告されています。

### 予防投与有無の内訳

	HBs 抗原	発現例	予防投与あり	予防投与なし	不明
HBV 再活性化 269 例	(+)	77	24	43	10
	(-)	145	3	107	35
	未測定	2	1	1	0
	不明	45	5	18	22

### HBs 抗原陽性 77 例への予防投与の有無



ガイドラインでは、HBs 抗原陽性患者に対する肝炎予防のための核酸アナログ製剤投与は、化学療法開始前より実施することが推奨されておりますが、今回の集積症例において実施されていたのは HBs 抗原陽性で 77 例中 24 例と、約 30%でした。HBV 再活性化発現時期は、予防投与終了後だけでなく、投与中の肝炎例 (breakthrough hepatitis) も含まれていました。



## 5) HBV 再活性化発現までの期間

HBV 再活性化 161 例（HBs 抗原が未測定又は不明な例、リツキシマブ最終投与日又は HBV 再活性化発現日不明な例、計 108 例を除く）について、リツキシマブ又は化学療法終了日から HBV 再活性化発現までの期間の分布を以下に示しました。

HBV 再活性化発現までの期間をみると、HBs 抗原の陽性、陰性にかかわらず、約 95%の症例が治療終了 1 年以内に発現し、約 80%が半年以内に発現していました。161 例のうち、治療終了後 1 年以上経過後に発現した症例が 7 例（\*注）報告されています。また、発現までの期間中央値は、HBs 抗原陽性例 6.8 週に対し、HBs 抗原陰性例は 10.4 週でした。HBs 抗原陽性例では化学療法中の発現が約 17%であるのに対し、陰性例では約 5%（約 95%が化学療法完了後の発現）でした。

### リツキシマブ又は化学療法終了日から HBV 再活性化発現までの期間

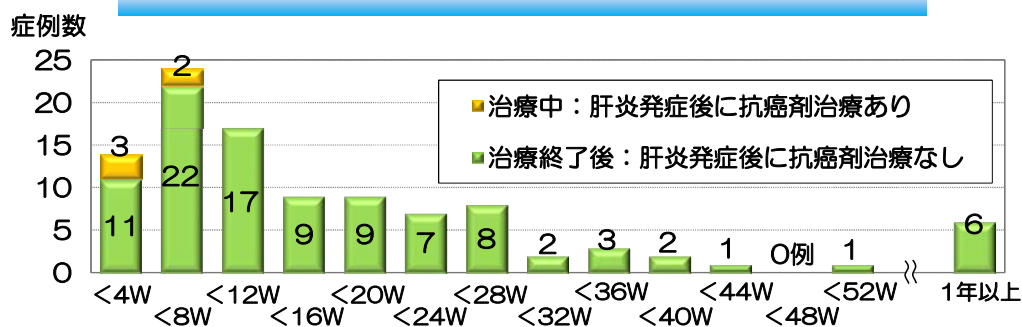
\*最も HBV 再活性化発現日に近い日付で計算

リツキシマブ最終投与日又は HBV 再活性化発現日不明は集計から除外

HBs 抗原 (+) : 58 例 (中央値 : 6.8 週 [0~189.4 週])



HBs 抗原 (-) : 103 例 (中央値 : 10.4 週 [0~191.1 週])



(\*注) 治療前に HBs 抗原陰性が確認されていた症例から、治療終了後 1 年以上経過後に HBV 再活性化が発現した症例の経過は、以下の通り報告されております。

症例 1 : R-CHOP 8 コース後、原疾患は寛解を得ていましたが、19 ヶ月後に再活性化を認めています<sup>10)</sup>。  
詳細は不明ですが、リンパ腫治療後に別疾患に対する少量ステロイド治療が施行されており、再活性化に影響を及ぼした可能性が示唆されています。

症例 2 : R-CHOP 6 コース後、リツキシマブ+フルダラビン療法を 4 コース投与され、原疾患については寛解が得られていましたが、投与終了の 21 ヶ月後に再活性化を認めています<sup>11)</sup>。

症例 3 : R-CHOP 8 コース後、3 年 8 ヶ月後に再活性化を認めています<sup>12)</sup>。

10) 永井 他 : 日本消化器病学会九州支部例会、2008 年 11 月 21 日

11) 本田 他 : 日本消化器病学会九州支部例会、日本消化器内視鏡学会九州支部例会、2011 年 6 月 24 日

12) 川西 他 : 日本消化器学会関東支部例会、2015 年 2 月 28 日

## 必要な検査と対処法

### (リツキシマブ治療開始前)

治療開始前には、まずスクリーニング検査として、全例でHBs 抗原を測定して下さい。

HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体及びHBs 抗体の測定を行って下さい。

これらの検査により、HBV キャリアあるいは既往感染を判定します。

HBs 抗原陽性	HBs 抗原陰性	
HBV キャリア	既往感染例 HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性	HBV 血清マーカー全て陰性 HBc 抗体陰性/HBs 抗体陰性
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 原疾患の治療開始前できるだけ早期に核酸アナログ製剤（ETV、TDF、TAF）の投与を開始することが推奨されています。</li> <li>▶ 肝臓専門医にコンサルトし、核酸アナログ製剤を投与して下さい。</li> </ul> <p>ETV：エンテカビル TDF：テノホビル・ジソプロピルアミン塩 TAF：テノホビル・アラフィナミド</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 治療開始前にリアルタイム PCR 法により HBV-DNA 定量を行ってください。</li> <li>パターン①：20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上だった場合は、肝臓専門医にコンサルトし、核酸アナログ製剤を投与して下さい。</li> <li>パターン②：20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満（検出せずを含む）だった場合は、HBV-DNA モニタリングを行って下さい。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 通常通りの対応とします。</li> </ul>

### (リツキシマブ治療中・治療終了後)

	HBs 抗原陽性	HBs 抗原陰性	
	HBV キャリア	既往感染例 HBV-DNA 定量 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上	既往感染例 HBV-DNA 定量 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満 (検出せずを含む)
治療中	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 既往感染例で、治療中に HBV-DNA 定量 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上となった場合は、核酸アナログ製剤の投与を開始して下さい。</li> <li>▶ 核酸アナログ製剤投与中は、1 ヶ月に 1 回、HBV-DNA 定量、AST、ALT を測定して下さい。</li> <li>▶ 核酸アナログ製剤を中止する場合は、必ず肝臓専門医にコンサルトして下さい。また、核酸アナログ製剤中止後、少なくとも 12 ヶ月間は HBV-DNA モニタリングを継続します。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 定期的 (1 回/月) HBV-DNA 定量を行って下さい。</li> <li>パターン①：20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上だった場合は、肝臓専門医にコンサルトし、核酸アナログ製剤を投与して下さい。</li> <li>パターン②：20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満（検出せずを含む）だった場合は、HBV-DNA モニタリングを継続します。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 定期的 (1 回/月) HBV-DNA 定量を行って下さい。</li> <li>パターン①：20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上だった場合は、肝臓専門医にコンサルトし、核酸アナログ製剤を投与して下さい。</li> <li>パターン②：20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 未満（検出せずを含む）だった場合は、HBV-DNA モニタリングを継続します。</li> </ul>
治療終了後	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 既往感染例で、治療中に HBV-DNA 定量 20 IU/mL (1.3 Log IU/mL) 以上となった場合は、核酸アナログ製剤の投与を開始して下さい。</li> <li>▶ 核酸アナログ製剤投与中は、1 ヶ月に 1 回、HBV-DNA 定量、AST、ALT を測定して下さい。</li> <li>▶ 核酸アナログ製剤を中止する場合は、必ず肝臓専門医にコンサルトして下さい。また、核酸アナログ製剤中止後、少なくとも 12 ヶ月間は HBV-DNA モニタリングを継続します。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 治療終了後少なくとも 12 ヶ月間までは、HBV-DNA モニタリングを継続します。HBV-DNA 定量とともに、AST、ALT を測定して下さい。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 治療終了後少なくとも 12 ヶ月間までは、HBV-DNA モニタリングを継続します。HBV-DNA 定量とともに、AST、ALT を測定して下さい。</li> </ul>

### (発症時)

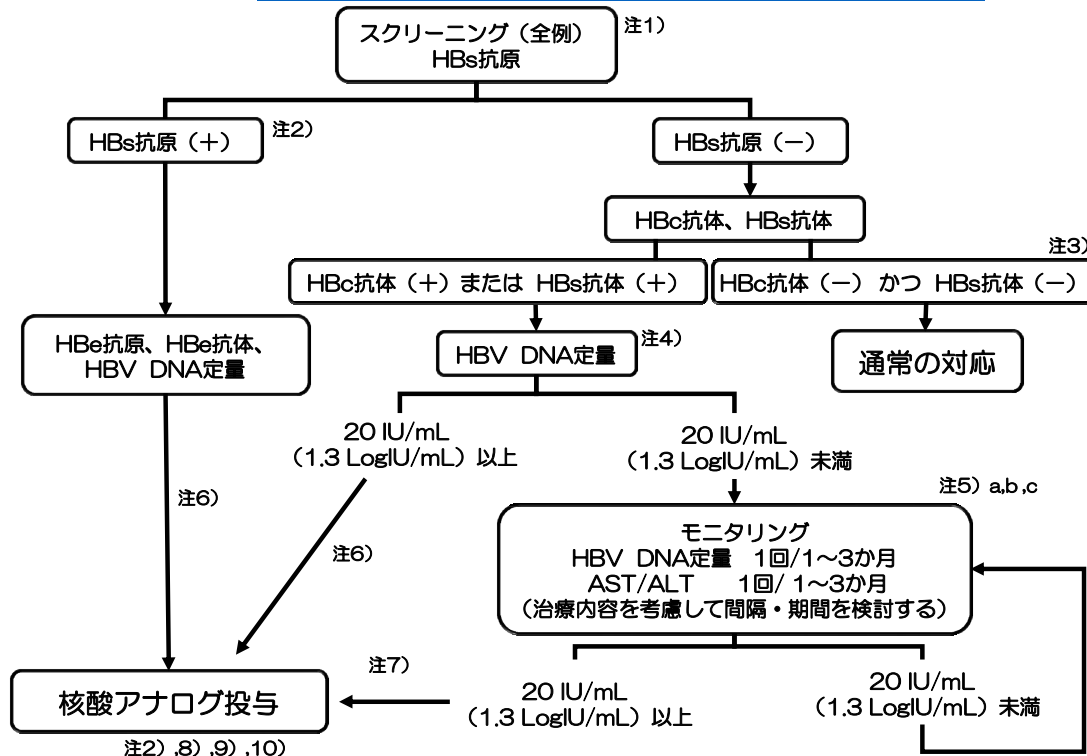
1. 治療中又は終了後に HBV 再活性化もしくは de novo B 型肝炎を認めた場合：直ちに核酸アナログ製剤の投与を開始するとともに、肝臓専門医にコンサルトして下さい。
2. 原疾患治療の中止と再開のタイミング：原疾患治療の継続又は中止、再開のタイミングは、肝炎の状態について肝臓専門医にコンサルトした後、検討して下さい。

ここで推奨している核酸アナログ製剤の予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではありません。

# <参考>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

日本肝臓学会編「B型肝炎治療ガイドライン（第3版）」2017年8月 P.78-80 より引用

[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b) (2018年9月参照)



<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抗原陽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抗体未測定の場合の再治療例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（±ステロイド）、フルタ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。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防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イ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型慢性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。