

1

抗悪性腫瘍薬エベロリムスによる B型肝炎ウイルスの再活性化について

成分名 販売名（会社名）	成分名 エベロリムス	販売名（会社名） アフィニトール錠5mg（ノバルティスファーマ）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬	
効能・効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 膵神経内分泌腫瘍	

1. はじめに

エベロリムス（アフィニトール錠5mg（以下、本剤））は、マクロライド系免疫抑制薬として開発されたシロリムス誘導体であり、国内においては、平成22年1月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果で承認され、平成23年12月には「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果が追加承認されています。

本剤投与によるB型肝炎ウイルス（以下、HBV）の再活性化については、承認時より添付文書等にて注意喚起が行われています。本剤投与後に、HBVの再活性化により死亡した症例が国内で報告されたことから、今回、免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うHBVの再活性化について紹介するとともに、改めて、本剤の適正使用に関する情報提供を行うことを目的として、安全対策の経緯及び症例の紹介をします。

2. 免疫抑制作用を有する医薬品の投与に伴うHBVの再活性化について

近年、がん患者に対する抗悪性腫瘍薬を用いた化学療法、肝移植や造血幹細胞移植等の移植療法、リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法の進歩に伴い、HBVの再活性化が注目されています。

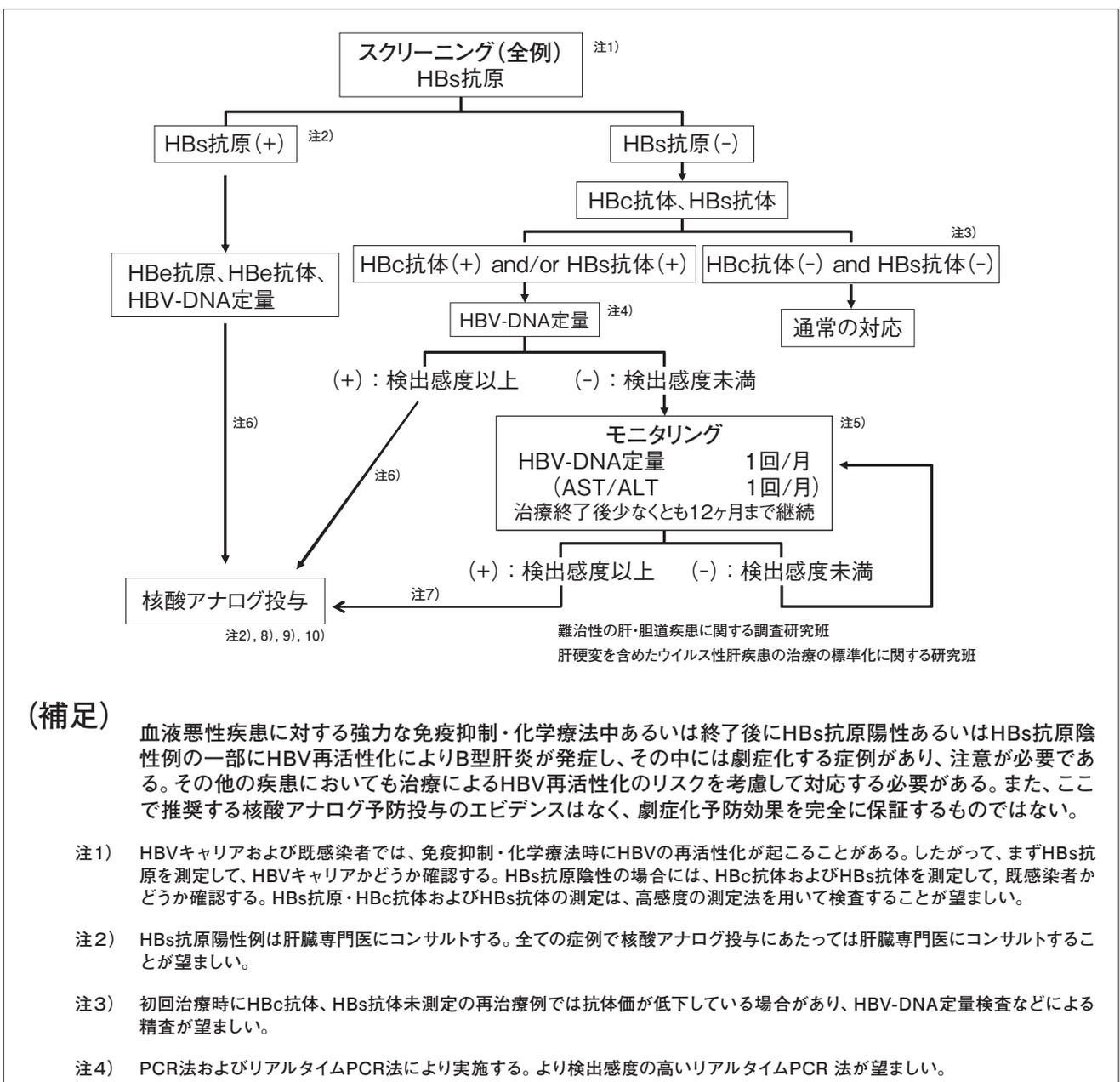
以前より、HBVキャリアの患者で、ステロイドや免疫抑制薬を使用した場合に、HBVが再活性化し、重症な肝炎が発現することが知られていました。一方、HBs抗原陰性で、HBc抗体陽性ないしHBs抗体陽性の患者は、従来、臨床的には治癒の状態と考えられてきましたが、近年では、このような臨床的治癒例と考えられてきた患者についても、低レベルながらHBV-DNAが残存しており、強力な免疫抑制作用を有する薬剤の使用により、HBVが再活性化し、重症な肝炎が発現することが報告されています¹⁻⁴⁾。

このような状況のもと、平成21年に、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および同「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」班により、「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」が作成されています¹⁾。このガイド

ラインでは、HBV再活性化の高リスク群として、CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に対する抗悪性腫瘍薬であるリツキシマブとステロイドの使用例及び造血幹細胞移植例が特記されていますが、それらに限らず免疫抑制薬や抗悪性腫瘍薬による治療も対象とされているものです。

また、厚生労働科学研究「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」班により、リツキシマブ以外の抗悪性腫瘍薬や免疫抑制薬を使用した場合のHBV再活性化に関する調査が実施されており、平成23年3月に平成22年度研究成果報告書が発表されています²⁾。その後、平成23年9月に一般社団法人日本リウマチ学会により、「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⁵⁾」が発表されています。更に、同月、厚生労働科学研究「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および同「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」班により、「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（改訂版）⁶⁾」（図1参照）が作成され、社団法人日本肝臓学会から発表されています。

図1 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（改訂版）



(補足)

血液悪性疾患に対する強力な免疫抑制・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。その他の疾患においても治療によるHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ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ない。

- 注5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例はHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始することが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中はHBV-DNA定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。
- 注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。核酸アナログ投与中は原則として1～3ヶ月に1回、HBV-DNA定量検査を行う。
- 注9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。
- スクリーニング時にHBs抗原(+)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す場合。スクリーニング時にHBc抗体(+) and/or HBs抗体(+)例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12ヶ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。(但し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。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後12ヶ月間は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定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

(2011年9月26日改定)

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）においても、平成23年10月に「PMDAからの医薬品適正使用のお願い－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－」をPMDAのウェブサイトに掲載し、抗悪性腫瘍薬、免疫抑制薬、抗リウマチ薬などの免疫抑制作用を有する医薬品を投与する場合には、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HBV増殖の徴候や症状の発現に注意して使用するよう、改めて注意喚起を行っています⁷⁾。

がん患者に対する抗悪性腫瘍薬を用いた治療においては、従来、特に血液悪性腫瘍患者の治療として、ステロイドを併用した化学療法や、造血幹細胞移植が行われており、高度な免疫抑制状態での治療が行われてきましたが、更に、リツキシマブとステロイドを併用した治療が悪性リンパ腫の治療として広く行われるようになり、キャリア例のみならず、HBs抗原陰性患者においても、HBV再活性化に対する注意の重要性が認識されてきました²⁻⁴⁾。ところが、近年、抗悪性腫瘍薬の種類は多様化してきており、血液悪性腫瘍患者のみでなく、固形がん患者に対しても、本剤を含む強力な免疫抑制作用を有する抗悪性腫瘍薬の投与が行われる機会が増えつつあり、同様の注意が必要となっています。

3. 本剤の安全対策の経緯について

本剤の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果取得時の審査段階で、隣神経内分泌腫瘍患者を対象とした臨床試験において、本剤をHBVキャリア患者に投与した後、HBVの再活性化により肝炎が発現し、死亡に至った海外症例が報告されていました⁸⁾（症例1参照）。本症例を踏まえ、本剤の販売開始時より添付文書において【警告】、【慎重投与】、【重要な基本的注意】及び【重大な副作用】の項においてHBVの再活性化に関する注意が記載されています（表1参照）。

表1

【警告】	肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。
------	---

[慎重投与]	肝炎ウイルス、結核等の既感染者〔再活性化するおそれがある。〕
[重要な基本的注意]	本剤の免疫抑制作用により、細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による感染症や日和見感染が発現又は悪化することがある。また、本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って感染の有無を確認すること。感染症に罹患している場合には、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。
[副作用 (重大な副作用)]	感染症 ：細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。

また、製造販売業者が作成した情報提供資料の「適正使用ガイド」においても、添付文書で注意喚起されている情報に加えて、前述の厚生労働科学研究班のまとめた「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」の内容及びHBVの再活性化により死亡に至った海外症例の臨床経過に関する情報が記載されています。

上述のとおり、本剤では、既に添付文書の【警告】での記載を含め、HBVの再活性化に関する注意喚起が行われている状況ですが、平成24年2月21日時点でHBVの再活性化に伴う肝炎として、重篤な副作用報告が3例PMDAに報告されており、死亡例も認められています。このうち、投与前にHBs抗原陽性であったことが確認されている2症例について、改めて本剤の適正使用に関する情報提供を行うことを目的とし、紹介します（症例2、症例3参照）。

なお、製造販売後においては、投与全症例を対象とした製造販売後調査が実施されており、平成24年2月10日時点で2,002例が登録されています⁹⁾。

4. おわりに

本剤の使用に際しては、添付文書の【警告】の項に記載されているとおり、「緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ投与すること」が必要です。加えて、本剤の添付文書や「適正使用ガイド」を熟読するとともに、B型肝炎に関する最新のガイドライン等の情報を参考にして、HBVの再活性化に注意し、本剤投与開始前及び投与開始後の検査結果や患者の状態に応じて、適切に肝臓専門医への相談を行うことを含め、慎重な対応をお願いします。

また、本剤の使用にあたっては、B型肝炎のみならず、留意すべき様々な副作用があるため、安全性プロファイルを十分に理解した上で、引き続き、適正使用へのご協力をお願いします。

症例 1) 審査時の海外死亡症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 50代	腓神経内分泌腫瘍 (HBVキャリア、 2型糖尿病、 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、 粘膜炎、胃炎、 消化性潰瘍、 腎結石)	不明 167日間	B型肝炎再燃、肝壊死 投与34日前 HBs抗原は陽性であり、IgM-HBc抗体は陰性であった。 投与開始日 本剤投与開始。 投与113日目 肝機能検査値が上昇し始めた (ALT42IU/L, AST53IU/L, 総ビリルビン6 μ mol/L (0.35mg/dL))。 投与141日目 肝機能検査値は更に上昇 (ALT74IU/L, AST97IU/L, 総ビリルビン6 μ mol/L (0.35mg/dL))。 投与167日目 (投与中止日) 本剤投与は中止となった。 中止2日後 ALT263IU/L, AST698IU/L, 総ビリルビン28 μ mol/L (1.64mg/dL) となり急性肝壊死を認める。 中止16日後 HBV負荷量は>100,000,000 IU/mLであった。 中止24日後 試験から離脱。ALT210IU/L, AST548IU/L, 総ビリルビン32 μ mol/L (1.87mg/dL)。 中止40日後 患者は急性肝不全を伴うHBVの再活性化により肝性脳症を呈し、入院。肝性脳症を合併した。 急性非代償性肝不全が疑われ、エンテカビル水和物、ラクツコース及びラミブジンによる治療が行われた。 中止45日後 ALT552IU/L, AST1730IU/L。 中止56日後 アンモニア211 μ g/dL。 中止61日後 状態が悪化したため、ICUへ搬送された。 中止63日後 死亡。剖検は実施されなかった。	
併用薬：インスリン、ランソプラゾール					

症例 2) 製造販売後の国内症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
2	女 60代	転移性腎細胞癌 (胸郭内転移、リンパ節転移、高血圧、HBVキャリア)	10mg 42日間 ↓ 5mg 128日間	B型肝炎 投与154日前 HBs抗原 >250.00 IU/mL (基準値 <0.05 IU/mL), HBs抗体, HBc抗原, HBc抗体, HBe抗原, HBe抗体, HBV-DNA定量：未測定。 投与14日前 インターフェロンアルファ中止。 投与1日前 ソラフェニブトシル酸塩中止。 投与開始日 本剤10mg/日の投与開始。 投与15日目 口内炎 (G1) が発現。 アズレンスルホン酸ナトリウム水和物うがい液4% (5回/日) にて治療 (28日間)。 投与29日目 じん麻疹 (G1) が発現。 口内炎軽快。 投与43日目 じん麻疹のため、本剤5mg/日に減量。 投与71日目 【胸腹部CT】 肝：転移は指摘できず。肝ドーム下の小結節はサイズ変りなし (播種結節の可能性)。胆・膵・脾：異常なし。 投与154日目 じん麻疹回復。 投与165日目 B型肝炎 (G3) 再燃。 投与168日目 B型肝炎再燃の症状として、食欲不振、寒気を認め、入院。消化器内科紹介。治療はビタミン点滴のみ。	

【胸腹部CT】

肝：肝表の小結節（播種疑い）に著変なし。明らかな肝転移なし。腹部リンパ節腫大なし。腹水なし。

HBs抗原：陽性，IgM-HBc抗体：陰性，HBe抗原：陰性，HBe抗体：陽性，HBV-DNA定量：8.3コピー/mL

投与170日目

(投与中止日)

中止2日後

エンテカビル水和物（PO 0.5mg/日）にて治療。（核酸アナログ投与以外の治療なし。）

中止13日後

B型肝炎軽快。HBV-DNA定量：5.3コピー/mL

中止31日後

退院。

エンテカビル水和物は投与継続。

中止34日後

HBV-DNA定量：3.9コピー/mL

中止69日後

HBV-DNA定量：3.0コピー/mL

臨床検査値

	投与 154日前	投与 14日前	投与 168日目	中止 4日後	中止 6日後	中止 10日後	中止 13日後	中止 34日後	中止 69日後
総ビリルビン (mg/dL)	—	0.8	0.4	—	—	—	0.9	—	—
直接ビリルビン (mg/dL)	—	—	—	0.3	0.3	0.3	0.4	—	—
Al-P (IU/L)	—	209	512	750	726	583	482	—	—
AST (GOT) (IU/L)	—	33	1402	1421	464	115	107	—	—
ALT (GPT) (IU/L)	—	26	1375	1515	911	320	181	—	—
γ-GTP (IU/L)	—	30	265	575	547	415	332	—	—
BUN (mg/dL)	—	8	11	—	—	—	9	—	—
クレアチニン (mg/dL)	—	0.76	0.83	—	—	—	0.66	—	—
CRP (mg/dL)	—	0.3	0.7	—	—	—	1.3	—	—
白血球数 (/mm ³)	—	2800	3600	—	—	—	7500	—	—
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	—	462	460	—	—	—	408	—	—
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	26.8	10.1	10.7	—	—	—	27.7	—	—
プロトロンビン活性値 (%)	91	—	104	—	—	—	—	—	—
HC：HCV抗体	(-)	—	(-)	—	—	—	—	—	—

併用薬：バルサルタン，アズレンスルホン酸ナトリウム水和物

症例3) 製造販売後の国内症例

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
3	男 50代	右転移性腎細胞癌 (胸郭内転移，HBVキャリア，腫瘍熱)	10mg 154日間 ↓ 休薬 18日間 ↓ 10mg 8日間	B型肝炎 投与532日前 HBs抗原：陽性 HBs抗体，HBc抗原，HBc抗体，HBe抗原，HBe抗体，HBV-DNA定量：未測定 投与331日前 インターフェロンアルファ中止。 投与86日前 ソラフェニブトシル酸塩中止。 投与14日前 スニチニブリンゴ酸塩中止。 投与開始日 本剤10mg/日の投与開始。 投与56日目 口内炎 (G1) が発現。デキサメタゾンにて治療開始 (43日間)。 投与84日目 肝機能障害 (G2) を認める。グリチルリチン・グリシン・DL-メチオニン，ウルソデオキシコール酸にて治療開始。 投与98日目 口内炎回復。 投与154日目 全身倦怠感 (G3) が発現。全身倦怠感のため本剤投与中止。 (投与中止日) 肝機能障害未回復。 胸部CT所見にて中肺野に網状線状影を認め，無気肺 (G1) と診断。

中止19日後 (再投与開始日)	全身倦怠感軽快。本剤10mg/日で投与再開。
再投与7日目	白色便を主訴に緊急受診。採血生化学検査にて重篤な肝障害にてB型肝炎急性増悪 (G4) と判定。
再投与8日目 (再投与中止日)	緊急入院。本剤投与を中止し、エンテカビル水和物0.5mg/日、ラクツロース30mL/日で治療を行ったが改善を認めず。エコー検査にて、肝実質に明らかな異常なし。脾周囲に腹水 (+)。 HBs抗原:陽性, HBs抗体:陰性, HBc抗体:陽性, HBe抗原:陰性, HBe抗体:陽性, HBV-DNA定量 \geq 9.1コピー/mL
中止1日後	新鮮凍結人血漿6U輸注。
中止2日後	新鮮凍結人血漿6U輸注。
中止4日後	維持液 (ブドウ糖加) (2) 500mL \times 4 d.i.v., ファモチジン20mg1A+生食20mL \times 2, 生食100mL+アンピシリンナトリウム1A \times 2投与開始 (4日間)。 新鮮凍結人血漿6U輸注。
中止5日後	新鮮凍結人血漿6U輸注。
中止6日後	新鮮凍結人血漿6U輸注。
中止7日後	無気肺未回復。 他の病院へ転院, 入院となる。 脳症の発現なく, 歩行可能であった。 DICについては, 転院前よりPLT低値のため疑い。PT活性29%。 肝臓の炎症を抑えるため, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム) 1000mg/日を開始 (3日間)。前医より投与されていたエンテカビル水和物継続となる。 【腹部CT】 肝は委縮し, 門脈周囲に低吸収域 (periportal collar) を認める。胆嚢も委縮し, 壁の浮腫性肥厚も認められる。劇症肝炎として矛盾しない所見である。腹水も認められる。 HBs抗原:陽性, HBs抗体:陰性, HBe抗原:陰性, HBe抗体:陽性, HBV-DNA定量:7.2コピー/mL
中止10日後	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム500mg/日に減量 (3日間)。
中止13日後	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム250mg/日に減量 (3日間)。
中止15日後	【腹部CT】 肝の委縮と門脈周囲に低吸収域 (periportal collar) を認める。胆嚢の委縮, 胆嚢液の浮腫性肥厚 (+)。
中止16日後	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム125mg/日に減量 (3日間)。
中止19日後	プレドニゾン (経口) 60mg/日に変更。 スルファメトキサゾール・トリメトプリム投与開始。
中止22日後	【腹部CT】 肝は全体にやや委縮している。実質には明らかな異常を認めない。肝嚢胞を散見するが, 明らかな腫瘍は指摘できず。胆管拡張 (-)。腹水, 全身の浮腫を認める。
日付不明	ステロイドによるせん妄を認める。
中止26日後	夜からやや不穏気味となる。
中止27日後	朝方には興奮状態となる。 CT上で肺炎所見あり。ミカファンギンナトリウム投与開始。 【腹部CT】 肝の委縮と門脈周囲に低吸収域 (periportal collar) を認める。胆嚢の委縮, 胆嚢液の浮腫性肥厚 (+)。腹水は前日より増加。

中止29日後 ミカファンギンナトリウムからアンピロキシカムに変更。
 中止30日後 HBV-DNAの上昇が続くため、インターフェロン ベータを連日投与開始。
 中止33日後 プレドニゾロン（経口）50mg/日に変更。
 総ビリルビン29.6mg/dL。血漿交換と透析を実施。
 中止35日後 血漿交換実施。
 中止37日後 【腹部CT】
 肝の委縮と門脈周囲に低吸収域（periportal collar）を認める。胆嚢の委縮，胆嚢液の浮腫性肥厚（+）。
 中止38日後 血漿交換実施。
 中止41日後 血漿交換実施。
 中止42日後 プレドニゾロン（経口）40mg/日に変更。
 死亡直前では，血圧低値のため，透析は困難となった。
 中止44日後 B型肝炎急性増悪による肝不全による肝腎症候群により死亡。
 【剖検】
 壁側胸膜と臓側胸膜の間に真菌を認めた。肝臓は委縮し，正常肝はほとんど認めなかった。副腎及び肺に転移あり。明らかな肝転移は指摘できなかった。

臨床検査値

	投与 532日前	投与 1日前	投与 84日目	投与 112日目	投与 154日目 (投与中止日)	再投与 7日目	再投与 8日目 (再投与中止日)	中止 7日後	中止 22日後	中止 38日後	中止 43日後
白血球数 (×10 ³ /μL)	7.6	4.4	6.6	7.4	7.1	6.6	6.2	6.8	21.5	14.5	14.2
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	480	389	482	449	507	574	519	541	511	436	402
血小板数 (×10 ⁴ /mm ³)	34.2	19.3	16.4	19.4	14.3	6.7	9.4	5.4	5.7	2.5	4.3
プロトロンビン時間 (%)	68.0	—	—	—	—	—	37.1	29	47	37	31
プロトロンビン比	1.32	—	—	—	—	—	1.83	1.98	1.48	1.70	1.89
プロトロンビン時間 (sec)	12.3	—	—	—	—	—	19.9	22.6	16.3	19.1	21.5
フィブリン体分解物 (μg/mL)	—	—	—	—	—	—	21.0	22.4	—	—	—
D-ダイマー (μg/mL)	—	—	—	—	—	—	14.10	9.0	—	—	—
血清アルブミン (g/dL)	3.2	2.9	3.5	3.5	2.8	2.9	2.6	3.3	—	2.6	—
総ビリルビン (mg/dL)	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	6.8	6.4	11.0	18.1	19.6	19.9
BUN (mg/dL)	14	16	14	16	14	11	12	6.1	22.2	81.5	77.6
クレアチニン (mg/dL)	0.6	0.8	1.0	1.0	1.0	1.1	0.9	1.03	0.97	4.10	3.98
アンモニア (μg/dL)	—	—	—	—	—	—	105	46	36	23	42
CRP (mg/dL)	11.0	10.24	2.98	3.95	2.56	1.15	1.26	2.09	2.31	3.95	7.27
AST (GOT) (IU/L)	40	21	63	129	83	2572	1874	1920	101	141	154
ALT (GPT) (IU/L)	43	20	71	198	106	1331	1082	878	112	67	67
Al-P (IU/L)	367	254	258	317	295	935	839	632	647	513	658
γ-GTP (IU/L)	76	—	—	—	—	—	249	149	159	96	148
コリンエステラーゼ (IU/L)	198	—	—	—	—	—	—	243	—	—	—
HC：HCV抗体	(-)	—	—	—	—	—	(-)	(-)	—	—	—
CMV-IgG抗体	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	—	—	—
CMV-IgM抗体	—	—	—	—	—	—	(-)	(-)	—	—	—
EB-IgG抗体	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	—	—	—
EB-IgM抗体	—	—	—	—	—	—	(-)	(-)	—	—	—

併用薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物，レバミピド，ナプロキセン，d-クロルフェニラミンマレイン酸塩，ヒドロコルチゾン酢酸エステル・フラジオマイシン硫酸塩・ジフェンヒドラミン塩酸塩，クエン酸第一鉄ナトリウム，ジクロフェナクナトリウム，ランソプラゾール，レボフロキサシン水和物

〈参考文献〉

- 1) 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策-厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「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」班合同報告- 肝臓:50 (1): 38-42, 2009.

- 2) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業「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」平成22年度研究成果報告書
- 3) EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. J Hepatol : 50 (2) ; 227-42, 2009.
- 4) Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines Chronic Hepatitis B : Update 2009. Hepatology : 50 (3) ; 1-36, 2009.
- 5) 一般社団法人日本リウマチ学会 日本リウマチ学会からのお知らせ 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 (改訂)
<http://www.ryumachi-jp.com/info/news110906.html>
- 6) 社団法人日本肝臓学会 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 (改訂版)
http://www.jsh.or.jp/medical/documents/HBV_Guideline_correct.pdf
- 7) PMDAからの医薬品適正使用のお願い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
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/tekisei_pmda.html
- 8) 平成21年11月19日付審査報告書 アフィニトール錠5mg
- 9) アフィニトール錠5mg医療関係者向け製品情報; ノバルティス ファーマ株式会社
<http://product.novartis.co.jp/afi/document/>