

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。

リツキサン[®] 注 10 mg/mL 安全性情報

〔製造販売元〕 全薬工業株式会社

B型肝炎ウイルスキャリアにおける劇症肝炎について

リツキサン注 10mg/mL（リツキシマブ（遺伝子組換え））によるB型肝炎再燃の副作用につきましては、2004年11月に添付文書の改訂を行い、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「B型肝炎ウイルス感染のある患者又はその疑いのある患者」への注意と「B型肝炎が再燃し、肝不全により死亡に至った例が報告されている」旨を追記して適正使用のご案内を行って参りました。

しかしながら、添付文書改訂後もB型肝炎の再燃症例が18例報告され、そのうち劇症肝炎が9例、死亡例が8例報告されたことから、「警告」の欄に「B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。」を追記するなど、B型肝炎ウイルスキャリアに対する更なる注意をお願いすることとしました（平成18年12月21日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。

なお、販売開始（2001年9月）後6か月間実施した全例の使用成績調査2,575例中、B型肝炎ウイルスキャリア等は62例（2.4%）で、うち15例（15/62=24.2%）に肝炎、肝機能障害等が発現していました。

本剤の使用にあたっては、以下の事項にご注意ください。

1. 肝機能検査値等のモニタリングを行ってください。

本剤の投与により、B型肝炎ウイルスキャリアにおいて、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全により死亡に至った症例が報告されておりますので、本剤の治療期間中のみならず、治療終了後も継続して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ってください。

なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者に対して、本剤を投与した場合においても、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されておりますのでご注意ください。

2. 異常を認めたら直ちに抗ウイルス剤を投与してください。

肝機能検査値等の異常を認め、肝炎ウイルスマーカーの検査でB型肝炎ウイルスの増殖が認められた場合は、本剤の投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行ってください。

「使用上の注意」の改訂内容及びお問合せ先に関しましては、4ページをご参照ください。

[症例概要]

患者背景		1日投与量 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	
男性 40歳代	非ホジキン リンパ腫 [HBVキャリア] [脂肪肝]	600mg 3回	<p>非ホジキンリンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma)、臨床病期：I、既往歴：45歳時 心筋梗塞にてバイパス手術施行、家族歴：母、弟、妹がHBVキャリア</p> <p>投与 38日前 右精巣腫瘍にて摘出術施行。病理結果にて右精巣悪性リンパ腫診断。</p> <p>投与 16日前 HBs抗原(+)、HBs抗体(-)、HBc抗体(+)、HBe抗原(-)、HBe抗体(+)、HBV-DNA：3.9LGE/mL。腹部USにて脂肪肝を認める。</p> <p>投与 1日前 AST:30U、ALT：114U。</p> <p>投与 1日目 リツキササン+THP-COP療法(塩酸ピラルピシン、硫酸ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン)1コース目施行。</p> <p>投与 13日目 リツキササン+THP-COP療法2コース目施行。</p> <p>投与 27日目 リツキササン+THP-COP療法3コース目施行。 AST：30U、ALT:81U。</p> <p>(本剤投与終了)</p> <p>終了 11日後 再発防止のため、左睾丸に放射線療法開始(計40Gy)。</p> <p>終了 42日後 放射線療法終了し、退院。</p> <p>終了 75日後 外来再診時、AST：55U、ALT：136U</p> <p>終了 94日後 全身倦怠感、食欲不振のため救急外来受診。 AST：2358U、ALT：3106Uと著明な肝機能異常を認め、同日入院。 B型肝炎の急性増悪による重症肝炎と診断。G-I療法、ラミブジン200mg/日投与開始。</p> <p>終了 98日後 AST：7073U、ALT：5151Uと上昇し、PT：20.5%と低値になる。 ステロイドパルス療法施行。</p> <p>終了 101日後 AST：1888U、ALT：3150Uに改善したが、肝性脳症II度出現。 劇症肝炎に移行、同日より血漿交換、CHDF開始。</p> <p>終了 106日後 死亡。 死因：劇症肝炎 剖検所見：肝萎縮と小黃白斑の壊死像をびまん性に認める。</p>	死亡

臨床検査値

項目	投与 16日前	投与 1日前	投与 27日目	終了 11日後	終了 75日後	終了 94日後	終了 95日後	終了 98日後	終了 101日後
アムピシリン(g/dL)	—	3.8	4.2	3.9	4.6	4.0	—	—	3.6
T-Bil(mg/dL)	—	0.42	—	—	—	—	—	—	—
AST(U)	—	30	30	14	55	2358	2915	7073	1888
ALT(U)	—	114	81	41	136	3106	3343	5151	3150
LDH(IU)	—	175	189	154	—	—	—	2072	—
PT(%)	—	—	—	—	—	—	—	20.5	—
HBs抗原	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—
HBs抗体	(-)	—	—	—	—	—	—	—	—
HBc抗体	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—
HBe抗原	(-)	—	—	—	—	—	(-)	—	—
HBe抗体	(+)	—	—	—	—	—	(+)	—	—
HBV-DNA(LGE/mL)	3.9	—	—	—	—	—	>8.7	—	—

併用薬：塩酸ピラルピシン、硫酸ビンクリスチン、シクロホスファミド、プレドニゾロン

患者背景		1日投与量 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		
男性 60歳代	悪性リンパ腫(MALT型) [糖尿病] [高血圧]	740mg 5回	悪性リンパ腫(MALT型)、既往歴、家族歴に肝疾患なし 投与約4年前 左涙腺MALTリンパ腫にて切除術。 投与約1年前 全身のリンパ節でのMALTリンパ腫再発のため、COP療法(シクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾロン)6コース施行。 投与 28日前 MALTリンパ腫再燃のためCHO療法(シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、硫酸ビンクリスチン)開始。 投与 25日前 HBs抗原(-)。 投与 1日目 リツキササン投与開始(R-CHO療法として)。 投与 100日目 リツキササン5回目投与。 (本剤投与終了) 終了 1日後 CHO療法6コース目施行。 終了2ヵ月後 倦怠感、食欲不振、尿の黄染が認められる。 <u>終了 65日後</u> 血液検査にて肝機能障害認める(AST:5760U、ALT:4310U、ALP:432U、T-Bil:8.7mg/dL)。 CT上明らかなMALTリンパ腫の再発はみられなかったが、HBs抗原(+)、HBs抗体(-)、HBc抗体(+)、HBe抗原(-)、HBe抗体(+)、HBV-DNA:8.6LGE/mLとHBs抗原陰性キャリアからの急性発症と判断。ラミブジン、ステロイドパルスによる治療を開始。 終了 75日後 肝機能障害が徐々に進行し、血漿交換開始。 終了 76日後 HBV-DNA:5.2LGE/mL、AST:412U、ALT:482U、T-Bil:20.1mg/dL、PT:35%、NH ₃ :76μg/dL。 終了 79日後 意識障害認める。 終了 80日後 持続透析開始したが改善見られず。 終了 85日後 死亡。 死因:劇症B型肝炎 剖検所見:肝萎縮、胆汁うっ滞があり、出血症状が散在していた。	死亡	

臨床検査値

項目	投与 25日前	投与 1日目	投与 31日目	投与 78日目	終了 20日後	終了 65日後	終了 71日後	終了 76日後	終了 80日後	終了 85日後
アルブミン (g/dL)	4.7	4.2	4.3	3.7	-	-	3.2	3.0	-	-
T-Bil (mg/dL)	0.6	0.3	0.6	0.7	0.3	8.7	13.8	20.1	15.0	23.0
AST(U)	19	14	19	21	25	5760	596	412	118	81
ALT(U)	25	19	25	19	34	4310	1267	482	114	63
Al-P(U)	132	137	132	178	211	432	576	298	246	216
LDH(IU)	161	119	161	141	155	1505	359	368	341	705
APTT(sec)	30.4	-	-	-	-	37.9	-	-	-	42.8
PT(%)	101.8	-	-	-	-	46.7	-	35.0	34.7	22.0
NH ₃ (μg/dL)	-	-	-	-	-	36	-	76	88	73
HBs 抗原	(-)	-	(-)	-	-	(+)	-	-	-	-
HBs 抗体	-	-	-	-	-	(-)	-	-	-	-
HBc 抗体	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
HBe 抗原	-	-	-	-	-	(-)	-	-	-	-
HBe 抗体	-	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
HBV-DNA (LGE/mL)	-	-	-	-	-	8.6	-	5.2	-	-

併用薬:シクロホスファミド、塩酸ドキシソルピシン、硫酸ビンクリスチン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、カンデサルタンシレキセチル、ボグリボース、メコバラミン

【警告】

3. B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。

2. 重要な基本的注意

(4) B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の投与により、劇症肝炎又は肝炎が増悪することがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して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患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止し、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎を発症し、死亡に至った症例が報告されている（「重大な副作用」の項参照）。

4. 副作用

(2) 重大な副作用

3) B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪（頻度不明）：B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全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など患者の状態を十分に観察すること（「重要な基本的注意」の項参照）。

4) 肝機能障害、黄疸（0.1～5%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、A1-P、総ビリルビン等の肝機能検査値の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

お問合せ先：全薬工業株式会社 製品開発部 学術課
〒170-0013 東京都豊島区東池袋 3-22-14
TEL 03-3986-1405
FAX 03-3986-1410