【３】リツキシマブ製剤投与後のＢ型肝炎再活性化に関連した事例

リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤（商品名：リツキサン®注 10ｍｇ／ｍＬ）は、抗悪性腫瘍剤、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体であり、ヒトＢリンパ球表面に存在する分化抗原ＣＤ２０（リンタンパク質）に結合するモノクローナル抗体であり、ＣＤ２０抗原を有する細胞に対して、①補体依存性細胞傷害作用、②抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有する。

リツキシマブはＣＤ陽性のＢ細胞性非ホジキンリンパ腫に対しての効果が認めるほか、Ｂ細胞に特化した免疫抑制の強化を目的として、肝移植、腎移植の術前に投与されることもある。このようにリツキシマブは免疫療法、化学療法に使用される代表的な薬剤である。

しかし、リツキシマブは、化学療法や移植時の免疫抑制の強化の際に広く活用され、がん患者や移植患者の治療に貢献している現状がある一方で、重大な副作用の可能性があり、緊急時に十分に対応できる医療機関で、十分な経験と知識を持った医師のもとで投与を開始することが重要である。

リツキシマブの重大な副作用を次に示す。

＜重大な副作用＞

１）アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等
２）腫瘍崩壊症候群
３）Ｂ型肝炎ウイルスによる劇症肝炎、肝炎の増悪
４）肝機能障害、黄疸
５）皮膚粘膜症状等
６）汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少
７）感染症
８）進行性多巣性白質脳症（ＰＭＬ）
９）間質性肺炎
１０）心障害
１１）腎障害
１２）消化管穿孔・閉塞
１３）血圧下降
１４）可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状

本事業の医療事故報告には、これまでにリツキシマブ投与後のＢ型肝炎再活性化に関連した事例が報告されており、その内容には背景・要因として、診療科間の情報伝達やアラートシステムについて、より安全な対策を構築する必要性を分析しているものがあった。リツキシマブ投与後のＢ型肝炎再活性化は、単一の医療機関でしばしば経験する事例ではないが、警鐘的事例と考えられるため、本報告書において分析テーマとして取り上げることとした。

なお、本事業は医療安全の推進を目的として行っているため、本事業でいう事故には、過誤及び過誤を伴わない事故の両方が含まれる。また、ご報告いただく事例の範囲には、誤った医療または管理を行ったことが明らかである事例や、予期していたものを上回る処置や治療を要した事例のほかに、

医療機関内における事故の発生の予防及び再発の防止に資すると認める事例が含まれている。そのため、医療機関で発生する多様な事例を全国的に共有することができる仕組みとなっている。

（１）発生状況

リツキシマブ製剤投与後のＢ型肝炎再活性化に関連した事例は、事業開始（平成１６年１０月）～本報告書分析対象期間（平成２５年４月１日～６月３０日）において４件の報告があった。そのうち本報告書分析対象期間に報告された事例は２件であった。

（２）事例概要

リツキシマブ製剤投与後のＢ型肝炎再活性化に関連した事例４件の概要を以下に示す。

事例１

【内容】

患者は血液型適合生体腎移植術を受けた。免疫学的ハイリスク症例〔ＦＣＸＭ（フローサイトメトリークロスマッチ検査）Ｔ（＋），Ｂ（＋）〕であり、減感作療法として術前血漿交換およびリツキサン２００ｍｇ投与を行っている。免疫抑制剤は手術２週間前から開始した。グラセプター、セルセプト、メドロール、シムレクトで導入した。術前は、ＨＢｓ抗原（－）、抗ＨＢｃ抗体（＋）、ＨＢＶ-ＤＮＡ（－）であった。移植後の経過は良好で、退院とした。術後はグラセプター、セルセプト、メドロール３剤で維持免疫抑制療法を行った。

４ヵ月後まで１週間毎に外来受診して頂き、毎回採血検査を行い腎機能および全身状態の評価を行った。外来での経過は良好で、５ヵ月後より２週間毎の外来受診とした。８ヵ月後、当科定期受診日の検査でＡＳＴ ７９、ＡＬＴ １０４と上昇を認めたため、追加検査を行ったところＨＢｓ抗原陽性、抗ＨＢｃ抗体陽性であり、移植後Ｂ型肝炎ウイルスの再活性化と診断し、即日入院加療を開始した。

【背景・要因】

- 免疫抑制剤内服に伴うＢ型肝炎の再活性化症例である。
- 肝臓の専門領域においては、２０１１年９月２６日に“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）”が出されているものの、他の領域においては周知が十分に行われていない状況である。
- また、リツキサンを使用しないこともまたリスクが高いと考えるため、リツキサン使用の是非を問うことは困難である。

事例２

【内容】

肺癌の疑いで呼吸器内科外来を受診した際、ＨＢｓ抗原（－）を確認した。２ヶ月後針生検で悪性リンパ腫と診断され血液腫瘍科に転科し、約５カ月の化学療法（Ｒ-ＣＨＯＰ療法８コース）を受け寛解した。

化学療法初回の１週間後にＢ型肝炎ウィルス検査が不十分であることに気付き、外来担当医が

ＨＢｓ抗体とＨＢｃ抗体の追加検査を行った。さらにＨＢｅ抗体検査も追加した際、電子カルテの操作を誤りＨＢｅ抗体のみが指示され､前もって入力していた２項目の検査が削除されてしまった。その後も結果が出ていなかった事に気付かず、月１回のＨＢＶ-ＤＮＡ定量検査によるモニタリングも行われていなかった事が分かった。

その後、肝酵素が上昇、黄疸、倦怠感、食欲低下出現し、診察の結果、Ｔ-Ｂｉｌｌ １６．９ｍｇ／ｄｌ、ＡＳＴ １１３３ ＩＵ／Ｌ、ＡＬＴ １２６０ ＩＵ／Ｌ と著明に上昇。ＨＢｓ抗原１５０．０ＣＯＩ＜と陽転化あり劇症Ｂ型肝炎と診断した。すぐに肝炎治療の専門医に指示を仰ぎ、治療を開始した。

【背景・要因】

・当該科では初診時にＢ型肝炎に関する検査を必ず実施している。当該患者は他科からの転科で実施済みと思い込んだ連携不足があった。
・他科の検査状況を不足と認識し、追加したはずの検査結果を確認し忘れていた。
・決められた通りの追加入力ができていれば指示した検査項目が失われることはなかったが、他の操作をしてしまった事に気付かず、追加項目だけが入力された。アラート表示も誤解を招き易い表現だった。
・通常は化学療法開始直前に肝炎に関する検査が行われているか肝胆膵内科医師が確認し、不足時は指示入力していたので漏れがなかったが、その後、各担当医が実施するよう医師に周知したが、未実施のものがあり、ルールの周知不足があった。
・リツキシマブ治療開始前のＨＢｓ抗体・ＨＢｃ抗体検査漏れに対するセイフティネット構築が不十分であった。

事例３

【内容】

当院耳鼻咽喉科・頭頸部外科受診し生検にてマントル細胞リンパ腫と診断が確定した後、血液内科に紹介され、化学療法を実施することになった。

ＣＨＯＰ療法を開始し腫瘍の縮小は認めたが効果は不十分であり、リツキサンの併用投与を試みた。しかし、副作用が非常に強くリツキサンの継続投与ができなかったためＣＨＯＰ療法のみ実施し、一定の小康状態を保つことができた。その後、患者の一番の苦痛であった外痔核の手術を実施したが、この間に、扁桃・頸部腫瘤の増大、呼吸困難が出現し、ベンダムスチン・リツキサン治療を開始、４コース目の途中で劇症肝炎を発症した。

初回化学療法前には、「ＨＢｓ抗原陰性」であることを確認していたが、その後の追加検査（ＨＢＣ抗体、ＨＢｓ抗体）を実施せずに化学療法を開始し、患者が肝障害を発症するまで、Ｂ型肝炎の再活性化について察知することが出来なかった。

【背景・要因】

・血液内科では、「免疫抑制剤・化学療法により発症するＢ型肝炎治療ガイドライン」については十分認識しており、当事者も加わり当該科で作成したＲ-ＣＨＯＰ療法クリニカルパスにも治療前確認事項として「初回治療時に全症例に対して、ＨＢｓ抗原、ＨＢｃ抗体、ＨＢｓ抗体測定」と明記している。しかし、耳鼻咽喉科・頭頸部外科から当該患者の治療を引き

受けた時には、患者のリンパ腫は進行しており、一刻も早く化学療法の開始が必要とされた。そのような経過から、本来初回治療時に実施すべきＨＢＶ検査を失念してしまった。

・当院では該当薬剤処方時のアラートや検査未実施であることについてのアラート機能は設置されておらず、検査未実施に気づくことができなかった。

事例４

【内容】

悪性リンパ腫の患者。ＨＢｓ抗体陽性 / 抗原陰性のＢ型肝炎の既感染パターンで、Ｂ型肝炎ウイルス量は陰性であったが、Ｒ - ＣＨＯＰ療法後にＢ型肝炎ウイルス再活性化が確認された。

【背景・要因】

・化学療法の施行に伴い免疫が抑制されたことによってＢ型肝炎ウイルスの再活性化が起こったと考えられる。

（３）リツキシマブの重要な副作用等に関する注意喚起

厚生労働省は平成１９年２月、医薬品・医療機器等安全性情報（No.233）[3] において、改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、平成１６年１１月４日から１８年１２月１１日の間に、死亡例５例を含む６例の症例の概要等を紹介した。症例の中には劇症肝炎や、死亡例１例を含む３例の消化管穿孔の症例の概要等に関する情報が掲載されている。添付文書の「医薬品の使用上の注意」の改訂内容は次のとおりである。

＜＜厚生労働省＜医薬品・医療機器等安全情報 No. ２３３＞抜粋＞＞

1 リツキシマブ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	リツキサン注10mg/mL（全薬工業）
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能効果	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫

《**使用上の注意**（下線部追加改訂部分）》

［警　　告］

警告

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）。

［重要な基本的注意］

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）。

本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ，治療終了後も持続すること，また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど，免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性があるので，患者の状態を十分観察すること。感染症が生じた場合は適切な治療を行うこと。

［副作用（重大な副作用）］

B型肝炎ウイルスによる劇症肝炎，肝炎の増悪：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）。

肝機能障害，黄疸：AST（GOT），ALT（GPT），Al-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。

消化管穿孔：消化管穿孔があらわれることがあるので，消化管穿孔の初期症状としての腹痛，腹部膨満感，下血，吐血，貧血等の観察を十分に行い，異常が認められた場合は，直ちにX線，CT検査等を実施して出血部位，穿孔所見の有無を確認し，適切な処置を行うこと。

〈参　　考〉

直近約２年間（平成16年11月４日～平成18年12月11日）の副作用報告（因果関係が否定できないもの）の件数

・劇症肝炎：６例（うち死亡５例）

・消化管穿孔：３例（うち死亡１例）

関係企業が推計したおおよその年間使用者数：約１万6000人（平成17年11月～平成18年10月）

販売開始：平成13年９月

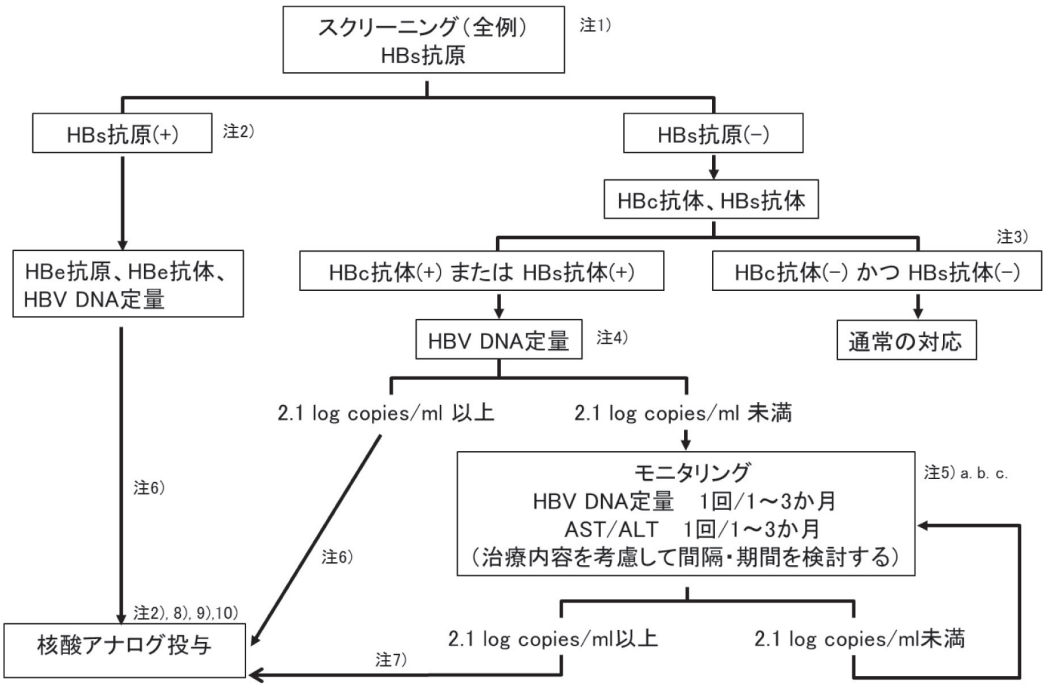
（４）Ｂ型肝炎治療ガイドラインについて

以前より、免疫抑制・化学療法の際に、ＨＢＶキャリアの患者にＨＢＶ再活性化による、重症肝炎が惹起されることは指摘されていた。その後、ＨＢｓ抗原陰性で、かつＨＢｃ抗体またはＨＢｓ抗体陽性例においても、リツキシマブなど強力な抗悪性腫瘍剤の使用により、ＨＢＶ再活性化により重症肝炎が発症することがあることから、厚生労働省「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」班及び「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の両研究班は早急なＨＢＶ再活性化対策が必要として、合同でワーキンググループを設立した。そして平成１９年に「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」を作成し、平成２４年５月日本肝臓学会は、それにさらに改訂を加えた「Ｂ型肝炎治療ガイドライン（第１．１版）」[4] を作成、公表した。

当該ガイドラインに示されている免疫抑制・化学療法を施行する際に実施するＨＢＶ感染のスクリーニング及び治療の流れを次に示す。

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 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免疫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。

注 2）HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては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、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植例は、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.　通常の化学療法においても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、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においても、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。6 か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注 6）免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注 7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNA が 2.1 log copies/ml 以上になった時点で直ちに投与を開始する。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せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注 8）核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。

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よい。

スクリーニング時にHBs抗原陽性例では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 抗体陽性または HBs 抗体陽性例では、

(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。（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 が 2.1 log copies/ml 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

※（Ｂ型肝炎治療ガイドライン（第１．１版）図７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より転載）

また同ガイドラインでは、添付文書上、Ｂ型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤を掲載し、広く注意喚起を行っているので、その一覧を次に示す。自施設において使用されている医薬品の有無を検索したり、院内に周知する際の参考となる。

添付文書上 B 型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤

薬効分類	一般名	商品名
免疫抑制剤	アザチオプリン	アザニン錠 50mg、イムラン錠 50mg
	エベロリムス	サーティカン錠 0.25mg、0.5mg、0.75mg
	シクロスポリン	サンディミュン点滴静注用 250mg
		ネオーラル内用液 10%
		ネオーラルカプセル 10mg、25mg
	タクロリムス水和物	グラセプターカプセル 0.5mg、1mg、5mg
		プログラフカプセル 0.5mg、1mg、5mg
		プログラフ顆粒 0.2mg、1mg
		プログラフ注射液 2ｍｇ、5mg
	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル 250
	ミゾリビン	ブレディニン錠 25、50
	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用 25mg
	グスペリムス塩酸塩	スパニジン点滴静注用 100mg
	バシリキシマブ（遺伝子組換え）	シムレクト静注用 20mg
		シムレクト小児用静注用 10mg
副腎皮質ホルモン剤	コルチゾン酢酸エステル	コートン錠 25mg
	デキサメタゾン	デカドロン錠 0.5mg
		レナデックス錠 4mg
		デカドロンエリキシル 0.01%
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	リメタゾン静注 2.5mg
	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム	メサドロン注 2mg、3mg
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	デカドロン注射液 1.65mg、6.6mg
		デキサート注射液 1.65mg
	トリアムシノロン	レダコート錠 4mg
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルト -A 皮内用関節腔内用水懸注 50mg/5ml
		ケナコルト -A 筋注用関節腔内用水懸注 40mg/1ml
	フルドロコルチゾン酢酸エステル錠	フロリネフ錠 0.1mg
	プレドニゾロン	プレドニゾロン錠 1mg、5mg
		プレドニゾロン散
	プレドニゾロンリン酸エステルナトリウム	プレドネマ注腸 20mg
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	水溶性プレドニン 10mg、20mg
	ベタメタゾン	リンデロン錠 0.5mg、リンデロン散 0.1%、リンデロンシロップ 0.01%
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	リンデロン注 2mg、4mg（0.4%）
	ベタメタゾン・d- クロルフェニラミンマレイン酸塩	セレスタミン配合錠
		セレスタミン配合シロップ

薬効分類	一般名	商品名
副腎皮質ホルモン剤	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配合	リンデロン懸濁注
	ヒドロコルチゾン	コートリル錠 10mg
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・コーテフ注射用 100mg
	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム	水溶性ハイドロコートン注射液 100mg
		ステロネマ注腸 3mg、1.5mg
	メチルプレドニゾロン	メドロール錠 2mg、4mg
	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用 125mg、500mg
		注射用プリドール 40、125、1000
		デポ・メドロール水懸注 20mg、40mg
抗悪性腫瘍剤	エベロリムス	アフィニトール錠 5mg
	テムシロリムス	トーリセル点滴静注液 25mg
	テモゾロミド	テモダールカプセル 20mg、100mg
		テモダール点滴静注用 100mg
	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ錠 10mg
		フルダラ静注用 50mg
	ベンダムスチン塩酸塩	トレアキシン点滴静注用 100mg
	メトトレキサート	メソトレキセート錠 2.5mg
		メソトレキセート点滴静注液 200mg
		注射用メソトレキセート 5mg、50mg
	モガムリズマブ（遺伝子組換え）	ポテリジオ点滴静注 20mg
	リツキシマブ（遺伝子組換え）	リツキサン注 10mg/ml (100mg/10ml)
抗リウマチ剤	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8ml、20mg シリンジ 0.4ml
	アバタセプト（遺伝子組換え）製剤	オレンシア点滴静注用 250mg
	レフルノミド製剤	アラバ錠 10mg、20mg、100mg
	インフリキシマブ（遺伝子組換え）	レミケード点滴静注用 100
	エタネルセプト（遺伝子組換え）製剤	エンブレル皮下注 25mg シリンジ 0.5ml、バイアル
	ゴリムマブ（遺伝子組換え）製剤	シンポニー皮下注 50mg シリンジ $
	トシリズマブ（遺伝子組換え）	アクテムラ点滴静注用 80mg、200mg、400mg
	メトトレキサート	リウマトレックスカプセル 2mg

※（Ｂ型肝炎治療ガイドライン（第１．１版）表１６添付文書上Ｂ型肝炎ウイルス再燃の注意喚起のある薬剤より転載）

（５）事例が発生した医療機関の改善策について

事例が発生した医療機関の改善策を整理し、以下に示す。

１）リツキシマブ投与開始時、アラートが現れるシステムの検討

・電子カルテに何らかの表示ができないか検討する。

・オーダリングシステム上の患者個人情報画面へ感染症表示方法の工夫を行う予定である。

・必ず治療前に検査するシステムを構築する。

2）診療科間の連携の強化

・全体に向けて化学療法によるＢ型肝炎ウィルスの再活性化に関するガイドラインついて研修会を開く。さらに内科ミーティングで周知する。

・ＨＢＶの再活性化問題に関する医療改善委員会を設置する。

・腎移植の適応等について、内科を含め委員会を設置し、検討する。

・ガイドラインに準じた免疫抑制剤・化学療法実施前のＢ型肝炎スクリーニング検査を確実に行えるシステムの構築を行うための調整を開始した。

3）わかりやすいマニュアルの作成など

・マニュアルへのよりわかりやすい記載と、定期的な注意喚起を行っていく

4）情報の共有

・全体に向けて化学療法によるＢ型肝炎ウィルスの再活性化に関するガイドラインついて研修会を開く。

・内科ミーティングで周知する。

・電子カルテの不易性について医師にメールで周知し、検査指示後の結果確認を周知した。

・院内会議、リスクマネージャー会議での周知を行った。

5）教育

・中途採用者・新採用者にもオリエンテーションできるようにする。（ガイドラインを渡す等）

・医師、薬剤師、看護師を対象に「Ｂ型肝炎再活性化問題に関する講演会」を開催した。

（6）まとめ

リツキシマブは、化学療法や移植の免疫抑制の強化の際に使用される有用な薬剤であるが同時に、製剤投与後のＢ型肝炎再活性化などの重大な副作用の可能性があり、本事業にも事例が報告された。リツキシマブ投与後のＢ型肝炎再活性化は、単一の医療機関でしばしば経験する事例ではなく、また警鐘事例と考えられるため、事例の内容や背景・要因、報告された改善策のほか、医薬品・医療機器等安全性情報（No. ２３３）や日本肝臓学会が作成･公表した「Ｂ型肝炎治療ガイドライン（第１．１版）」を紹介した。今後の免疫抑制療法や化学療法の実施にあたり、参考にしていただきたい。

（7）参考文献

１．リツキサン®注１０ｍｇ／ｍＬ添付文書 . 全薬工業株式会社・中外製薬株式会社２０１３年６月改訂（第１７版）.

２．リツキサン®注１０ｍｇ／ｍＬ添付文書 . 全薬工業株式会社 . ２０１３年６月改訂（第１５版）.

３．厚生労働省 . 医薬品・医療機器等安全性情報 . Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information No.233（Online）,available from <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/02/h0222-2.html>（last accessed 013-07-9）

４．Ｂ型肝炎治療ガイドライン（第１．１版）一般社団法人日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 . 肝臓 Vol. ５４（２０１３）No. ６ Ｐ４０２-４７２.２０１３年７月１日 .（Online),available from <http://dx.doi.org/10.2957/kanzo.54.402 >（last accessed 013-09-05）