



# 静注用抗 HBs 人免疫グロブリン (ヘブスブリン<sup>®</sup> IH 静注 1000 単位) の B 型肝炎関連肝移植患者を対象とした 製造販売後調査結果

一般社団法人 日本血液製剤機構

浦田智弘<sup>1)</sup> / 村井活史<sup>2)</sup> / 辰田武司<sup>1)</sup> / 嶽本尚文<sup>2)</sup>

## Result of Post-marketing Surveillance Study of Anti-HBs Human Immune Globulin in Liver Transplantation Related to Hepatitis B Virus

Tomohiro URATA<sup>1)</sup> / Katsushi MURAI<sup>2)</sup> / Takeshi TATSUTA<sup>1)</sup> / Naofumi TAKEMOTO<sup>2)</sup>

1) Post-Marketing Study Department, Japan Blood Products Organization

2) Pharmacovigilance Department, Japan Blood Products Organization

### ● 要旨

**目的**：静注用の抗 HBs 人免疫グロブリンであるポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン（ヘブスブリン<sup>®</sup> IH 静注 1000 単位）の B 型肝炎関連肝移植患者を対象とした効能・効果は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて承認を取得したことから、臨床試験を実施していない。これらの患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する目的で、製造販売後調査を行った。

**方法**：2008 年 2 月～2013 年 8 月までに登録された患者を対象に、肝移植後最長 5 年間の観察期間を設けて調査を実施した。

**結果**：全国 34 施設（35 診療科）より 214 例が登録され、212 例の調査票を収集した。収集した全例を安全性解析対象として、対象疾患外の 3 例を除いた 209 例を有効性解析対象とした。また、死亡例等を含め 38 例を除いた 171 例を追跡対象とした。副作用発現率は 1.4%（3/212 例）5 件であった。そのうち、重篤な副作用は感染、急性腎障害の 2 例であった。

有効性の指標である再発・発症率は、全体で 5.7%（12/209 例）で 12 例に再発・発症を認めた。抗ウイルス剤との併用効果は、いずれの効能・効果でも抗ウイルス剤との併用により再発・発症率は軽減した。

**結論**：本剤の安全性には特段の問題はなかった。また、再発・発症に関しても、これまでの報告と同様な結果であり、再発・発症を抑制するには、十分な抗体価の維持や抗ウイルス剤との併用を検討する必要性が示唆された。

**Key word**：ポリエチレングリコール処理抗 HBs 人免疫グロブリン, HBIG, 肝移植, 再発, 発症

## はじめに

B型肝炎ウイルス(以下、「HBV」と略す)による肝疾患を有する患者に対して肝移植を行った場合、ほとんどの症例で移植後早期にHBVの感染が生じ、その後、移植肝は急激に肝硬変に進展することが知られている。また、HBs抗原陰性ではあるが、HBc抗体陽性のドナーからHBs抗原陰性のレシピエントへの移植の場合でも、HBc抗体陽性者の肝臓にはHBVが高率に存在していることから、肝移植を行うとレシピエントにB型肝炎が発症する可能性が高いことが報告されている。これらのことから、肝移植を行う際には、B型肝炎の再発・発症を予防する必要があると考えられている。

本邦では肝移植に際してB型肝炎の再発・発症の予防に関連する効能を取得している薬剤はなかったものの、「HBs抗原陽性血液の汚染事故後のB型肝炎発症予防」の効能・効果を取得している抗HBs人免疫グロブリン製剤のうちで、唯一の静注用製剤であるポリエチレングリコール処理抗HBs人免疫グロブリン製剤(販売名:ヘブスブリン®IH

静注1000単位、以下、「本剤」と略す)が実態として使用されていた。

しかし、本剤は、肝移植時のB型肝炎の再発・発症の予防の効能・効果を有していなかったことから、臓器移植患者団体連合会からの保険適応を認めることの要望書及び日本肝移植研究会からの効能追加の要望書を受けて、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて一部変更承認申請を行い、承認を取得した。

本剤は効能追加に際して臨床試験を実施していないことから、承認審査の過程において、本剤の安全性及び有効性を確認するための製造販売後調査が必要と判断され、2008年2月より使用実態下における製造販売後調査を行った。

## 対象及び方法

## 1. 対象患者

本剤の効能・効果であるHBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制(以下、「効能①B型肝炎再発抑制」と略す)、HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにお

表1 市販後調査計画の概要

	使用成績調査	特定使用成績調査
調査の目的	B型肝炎ウイルス関連の肝移植症例に対する、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とする。	B型肝炎ウイルス関連の肝移植症例に対する、退院後の使用実態下における本剤の長期投与における安全性及び有効性を確認することを目的とする。
重点調査項目	① 小児レシピエント(18歳未満)での安全性及び有効性 ② B型肝炎の再発及び発症抑制 ③ 腎機能障害の発現状況	① B型肝炎の再発及び発症抑制 ② 腎機能障害の発現状況
調査対象疾患及び用法・用量	<b>効能①</b> : HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制 通常、成人には、無肝期に5,000～10,000単位(25～50mL)、術後初期に1日当たり2,000～10,000単位(10～50mL)を投与する。小児には、無肝期に100～200単位(0.5～1mL)/kg体重、術後初期に1日当たり40～200単位(0.2～1mL)/kg体重を投与する。術後初期の投与は7日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中HBs抗体価200～1,000単位/L以上を維持するように投与する。  <b>効能②</b> : HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制 通常、成人には、無肝期に10,000単位(50mL)、術後初期に1日当たり10,000単位(50mL)を投与する。小児には、無肝期に200単位(1mL)/kg体重、術後初期に1日当たり200単位(1mL)/kg体重を投与する。術後初期の投与は7日間以内とする。その後、患者の状態に応じ血中HBs抗体価200単位/L以上を維持するように投与する。	
調査方法	中央登録方式	
調査予定例数	調査対象症例の全例	使用成績調査の対象となった症例のうち、維持治療を受ける全例
調査実施予定期間	登録期間:平成20年2月29日～平成25年8月末 調査期間:平成20年2月29日～平成27年2月末	登録期間:平成20年2月29日～平成25年8月末 調査期間:平成20年2月29日～平成28年8月末
観察期間	肝移植手術日から退院日まで	3年とするが、調査可能な限り最長5年



図 1 症例構成

る B 型肝炎発症抑制（以下、「効能 ② B 型肝炎発症抑制」と略す）に投与した全ての患者を対象とした。

## 2. 調査方法

本剤が投与された症例に対して、中央登録方式にて本調査を行った。移植から退院までを使用成績調査とし、また、肝移植後最長 5 年間で特定使用成績調査とした。

なお、両調査の目的及び対象患者は共通であることから、本稿では、使用成績調査と特定使用成績調査（以下、2 調査を「本調査」と略す）を合せて記載した。

本剤の市販後調査計画の概要を表 1 に示す。

## 3. 調査項目

性別、年齢、体重、血液型、肝移植適応疾患等の患者背景に関する項目、本剤の投与状況、HBs 抗体価、併用薬、再発・発症の有無、腎機能障害発現の有無、観察期間中に発現した有害事象等について調査した。

## 4. 安全性

臨床検査値異常を含む副作用は ICH 国際医薬用

語集日本語版 (MedDRA/J) に基づき分類し、重篤性判定は、医薬品医療機器施行規則\*による重篤性の定義に従い、また、生存率は Kaplan-Meier 法を用いて次の検討を行った。

\* : 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性確保等に関する法律施行規則第 228 の 20

- 1) 副作用の種類別発現状況
- 2) 重篤な有害事象の発現状況
- 3) 腎機能障害の発現状況
- 4) 生存率

## 5. 有効性

肝移植後の再発・発症率を有効性の指標として、次の検討を行った。

- 1) 効能・効果別の再発・発症率
- 2) 抗ウイルス剤併用有無別の再発・発症率

## 6. 統計解析

統計解析は、統計ソフト SAS Ver.9.1.3 を使用し、有意水準は両側 5% とした。検定は Fisher の直接確率法を用いた。

表2 患者背景 (レシピエント)

要 因		合 計		効能①* <sup>1</sup>		効能②* <sup>1</sup>		その他		
		症例数	構成比率 (%)	症例数	構成比率 (%)	症例数* <sup>2</sup>	構成比率 (%)	症例数	構成比率 (%)	
性 別	男	136	64.2	110	75.9	24	36.9	2	100.0	
	女	76	35.8	35	24.1	41	63.1	0	0.0	
年 齢 (歳)	n	212		145		65		2		
	Mean ± S.D.	48.5 ± 16.3		52.9 ± 8.8		38.9 ± 23.7		44.5 ± 14.8		
	Min. ~ Max.	0.08 ~ 69.00		29.00 ~ 68.00		0.08 ~ 69.00		34.00 ~ 55.00		
	Median	53.5		54		50		44.5		
血 液 型	A型	86	40.6	62	42.8	22	33.8	2	100.0	
	B型	46	21.7	34	23.4	12	18.5	0	0.0	
	O型	54	25.5	31	21.4	23	35.4	0	0.0	
	AB型	26	12.3	18	12.4	8	12.3	0	0.0	
肝移植適応疾患 (重複集計)	ウイルス性肝硬変	136	64.2	118	81.4	18	27.7	0	0.0	
	肝癌	68	32.1	62	42.8	6	9.2	0	0.0	
	その他* <sup>3</sup>	67	31.6	19	13.1	46	70.8	2	100.0	
併存症/腎障害の有無	無	200	94.3	137	94.5	61	93.8	2	100.0	
	有	12	5.7	8	5.5	4	6.2	0	0.0	
既往歴有無	無	138	65.1	86	59.3	51	78.5	1	50.0	
	有	74	34.9	59	40.7	14	21.5	1	50.0	
医薬品副作用歴有無	無	202	95.3	138	95.2	62	95.4	2	100.0	
	有	10	4.7	7	4.8	3	4.6	0	0.0	
アレルギー歴有無	無	201	94.8	137	94.5	62	95.4	2	100.0	
	有	11	5.2	8	5.5	3	4.6	0	0.0	
前治療薬	免疫抑制剤有無	無	178	84.0	127	87.6	49	75.4	2	100.0
		有	34	16.0	18	12.4	16	24.6	0	0.0
	ステロイド剤有無	無	203	95.8	138	95.2	63	96.9	2	100.0
有	9	4.2	7	4.8	2	3.1	0	0.0		
B型肝炎治療に関連する 抗ウイルス剤有無	無	159	75.0	93	64.1	64	98.5	2	100.0	
	有	53	25.0	52	35.9	1	1.5	0	0.0	
併用薬剤	免疫抑制剤有無	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
		有	212	100.0	145	100.0	65	100.0	2	100.0
	ステロイド剤有無	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
有		212	100.0	145	100.0	65	100.0	2	100.0	
B型肝炎治療に関連する 抗ウイルス剤有無	無	66	31.1	18	12.4	46	70.8	2	100.0	
	有	146	68.9	127	87.6	19	29.2	0	0.0	

\*<sup>1</sup> 効能①: HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制

効能②: HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制

\*<sup>2</sup> 投与開始後, 脳死ドナーのHBc抗体陰性が確認された1例を含む\*<sup>3</sup> 肝硬変18例(原発性胆汁性肝硬変9例, アルコール性肝硬変5例等), 劇症肝炎17例, 胆道閉鎖症13例, 劇症肝不全2例等

## 結果及び考察

### 1. 症例構成及び患者背景

#### 1) 症例構成

本調査の症例構成(レシピエント)を図1に示す。調査期間に34施設(35診療科)から214例が

登録され, 収集ができなかった2例を除く212例の調査票を収集した。収集した212例全てを安全性解析対象とし, 効能外使用で登録された2例(HBe抗体陽性ドナーからの肝移植1例及びHBs抗体陽性ドナーからの肝移植1例)及び投与開始後に脳死ドナーのHBc抗体の陰性が確認された1例を除いた209例を有効性解析対象とした。

表3 ドナーとレシピエントとの続柄

レシピエントとの続柄	全 体		18歳未満		18歳以上	
	症例数	構成比率 (%)	症例数	構成比率 (%)	症例数	構成比率 (%)
親	26	12.3	13	72.2	13	6.7
子	63	29.7	0	0.0	63	32.5
兄弟姉妹	22	10.4	0	0.0	22	11.3
配偶者	69	32.5	0	0.0	69	35.6
その他親族	16	7.5	3	16.7	13	6.7
脳死ドナー	14	6.6	2	11.1	12	6.2
ドミノ	2	0.9	0	0.0	2	1.0
計	212	100.0	18	100.0	194	100.0

表4 ドナーの年齢

ドナーの年齢	症例数	構成比率 (%)
10歳以上20歳未満	1	0.5
20歳以上30歳未満	49	23.1
30歳以上40歳未満	45	21.2
40歳以上50歳未満	36	17.0
50歳以上60歳未満	49	23.1
60歳以上	24	11.3
不明・未記載	8*	3.8
n	204	
Mean ± S.D.	41.9 ± 13.6	
Min. ~ Max.	19.0 ~ 65.0	
Median	42	

\*7名脳死ドナー

表5 ドナーとレシピエントのABO血液型

血液型	ドナー				
	A型	B型	O型	AB型	不明・未記載*
レシピエント					
A型	58	8	19	0	1
B型	4	24	16	2	0
O型	6	5	42	1	0
AB型	9	3	6	8	0

□: 血液型一致

■: 血液型適合

□: 血液型不適合, または不明・未記載

\* 脳死ドナー

有効性解析対象 209 例のうち死亡退院の 23 例, 本剤の投与が中止された 5 例, 使用成績調査から特定使用成績調査への移行に係る協力が得られなかった 2 例, 転院予定先に患者が来院しなかった 7 例及び転院先の協力が得られなかった 1 例の計 38 例を除く 171 例を追跡調査の対象とした。

2) 患者背景及び併用状況

安全性解析対象 212 例の登録時の患者背景 (レシピエント) を表 2 に示す。性別は, 全体では男性が 64.2% と多かったが, 効能・効果別にみると「効能 ② B 型肝炎発症抑制」では女性の方が 63.1% と多かった。年齢は 48.5 ± 16.3 歳 (平均値 ± 標準偏差), 最年少は 1 ヶ月, 最高齢は 69 歳であった。また, 小児 (18 歳未満) は 18 例で, 効能・効果は全て「効能 ② B 型肝炎発症抑制」であった。

本剤投与開始以降の B 型肝炎に関する抗ウイル

表6 ドナーとレシピエントのABO血液型適合度

血液型適合度	症例数	構成比率 (%)*
一致	132	62.6
適合	53	25.1
不適合	26	12.3
合計	211	100.0

\* 血液型不明・未記載の 1 例を除く

ス剤の併用状況は, 「効能 ① B 型肝炎再発抑制」では約 9 割に使用されていたのに対して, 「効能 ② B 型肝炎発症抑制」では約 3 割程度であった。これは, HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植の場合, 肝臓中の HBV は極めて微量であること, 小児全例が「効能 ② B 型肝炎発症抑制」の対象であり, 抗ウイルス剤の長期使用による耐性株の出現を懸念した結果であると考えられる。

次にドナーとレシピエントとの続柄を表 3 に示す。

表7 国内主要肝移植施設におけるHBs抗原陽性レシピエントへの肝移植での用法・用量

時期	A大学	B大学	C大学	D大学	E大学	F大学	G大学	H大学	I大学	J大学	K大学
無肝期	血中HBs 抗体測定回数	測定せず	測定せず	ほとんど 測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず
	用法・用量 (単位)	10,000	5,000～10,000	10,000	10,000～20,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	10,000
術後初期 (術後1週間以内)	血中HBs 抗体測定回数	2～4回	毎日	1～2回	4～5回	1～2回	2～4回	毎日	2～3回	毎日	1～2回
	維持抗体価	500単位/L以上	500単位/L以上	1,000単位/L以上	1,000単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	500単位/L以上	500単位/L以上	500単位/L以上
I 術後8日 ～退院	用法・用量 (単位)	2,000～10,000 数日	5,000～10,000 7日間	10,000 5～7日間	5,000～10,000 数日	10,000 2～3日間	10,000 3～7日間	10,000 2日間	5,000 数日	3,000 数日	吻合終了時：5,000 術後2日間：10,000
	維持抗体価	2日～1週間毎	1～3週間毎	1週間毎	2～3日毎	1週間毎	1～3週間毎	1週間毎	1週間毎	1週間毎	2～3日毎
II 外来開始 ～術後6ヵ月	血中HBs 抗体測定回数	500単位/L以上	500単位/L以上	500単位/L以上	1,000単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	200単位/L以上	500単位/L以上	200単位/L以上
	維持抗体価	500単位/L以上	500単位/L以上	500単位/L以上	1,000単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	200単位/L以上
III 術後7ヵ月 ～1年	用法・用量 (単位)	2,000～5,000 数日	5,000 1～3週間毎	1,000～2,000 数日	1,000～5,000 数日	5,000～10,000 数日	2,000 1～3週間毎	1,000～5,000 1週間	2,000～5,000 1週間	2,000～4,000 数日	1,000～4,000 1～3週間毎
	維持抗体価	2,000～5,000	5,000	1,000～2,000	1,000～5,000	5,000～10,000	2,000	1,000～5,000	2,000～5,000	2,000～4,000	1,000～4,000
IV 術後1年以上以降	血中HBs 抗体測定回数	1～2ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	1ヵ月毎	1～3週間毎	1ヵ月毎
	維持抗体価	1～2ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	2週間～1ヵ月毎	1ヵ月毎	1～3週間毎	1ヵ月毎
維持期	血中HBs 抗体測定回数	200単位/L以上	200単位/L以上	500単位/L以上	1,000単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	200単位/L以上
	維持抗体価	200単位/L以上	200単位/L以上	500単位/L以上	1,000単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	100単位/L以上	500単位/L以上	200単位/L以上
III 術後7ヵ月 ～1年	用法・用量 (単位)	1,000～3,000 1ヵ月	2,000～5,000 1ヵ月	3,000 1ヵ月	1,000～5,000 1ヵ月	5,000 1～3ヵ月	2,000 4～6ヵ月	1,000～2,000 1ヵ月	1,000～2,000 1ヵ月	2,000～4,000 2週間～1ヵ月	2,000～4,000 2週間～1ヵ月
	維持抗体価	1,000～3,000	2,000～5,000	3,000	1,000～5,000	5,000	2,000	1,000～2,000	1,000～2,000	2,000～4,000	2,000～4,000
IV 術後1年以上以降	血中HBs 抗体測定回数	1～2ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	1～2ヵ月毎	2～3ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	2～6週間毎	•HBIG使用せず •ラミブジン単独 投与
	維持抗体価	1～2ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	1～2ヵ月毎	2～3ヵ月毎	1ヵ月毎	1ヵ月毎	2～6週間毎	•HBIG使用せず •ラミブジン単独 投与
維持期	用法・用量 (単位)	1,000～3,000 1～2ヵ月	2,000～5,000 1ヵ月	2,000 1ヵ月	1,000～2,000 1ヵ月	3,000～5,000 1～4ヵ月	2,000 4～6ヵ月	1,000～2,000 1ヵ月	1,000～2,000 1ヵ月	2,000～4,000 2～6週間	2,000～4,000 2～6週間
	維持抗体価	1,000～3,000	2,000～5,000	2,000	1,000～2,000	3,000～5,000	2,000	1,000～2,000	1,000～2,000	2,000～4,000	2,000～4,000

表8 国内主要肝移植施設におけるHBc抗体陽性ドナーを用いた肝移植での用法・用量

時 期		A 大学 (成人)	B 大学	C 大学	E 大学	I 大学	J 大学	K 大学	
無 肝 期	血中 HBs 抗体価測定回数	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	測定せず	
	用法・用量 (単位)	10,000	5,000 ~ 10,000	10,000	10,000	10,000	10,000	5,000	
術後初期 (術後1週間以内)	血中 HBs 抗体価測定回数	2 ~ 4 回	毎日	2 ~ 3 回	1 ~ 2 回	2 ~ 3 回	毎日	1 ~ 2 回	
	維持抗体価	200 単位 /L 以上	500 単位 /L 以上	300 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	500 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上	500 単位 /L 以上	
	用法・用量 (単位)	1,000 ~ 10,000 数日	5,000 ~ 10,000 7日間	1,000 ~ 2,000 数日	2,000 5 ~ 7日間	5,000 数日	2,000 数日	吻合終了時: 5,000 術後2日間: 10,000	
維 持 期	I 術後8日 ~退院	血中 HBs 抗体価測定回数	1 週間毎	・HBIG 使用せず ・ラミブジン単独 投与	1 週間毎	1 週間毎	1 週間毎	2 ~ 3 日毎	1 ~ 3 週間毎
		維持抗体価	200 単位 /L 以上		300 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上
		用法・用量 (単位)	2 週間 ~ 1 ヶ月毎 2,000 ~ 5,000		数日毎 1,000 ~ 2,000	1 週間 ~ 1 ヶ月毎 2,000	1 週間毎 2,000 ~ 5,000	1 週間毎 2,000	1 ~ 3 週間毎 1,000 ~ 4,000
	II 外来開始 ~術後6 ヶ月	血中 HBs 抗体価測定回数	1 週間 ~ 1 ヶ月毎		2 週間 ~ 1 ヶ月毎	1 ~ 3 ヶ月毎	1 ヶ月毎	1 ~ 3 週間毎	1 ヶ月毎
		維持抗体価	200 単位 /L 以上		300 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上
		用法・用量 (単位)	2 週間 ~ 2 ヶ月毎 2,000 ~ 5,000		2 週間 ~ 1 ヶ月毎 2,000	2 ~ 3 ヶ月毎 2,000	1 ヶ月毎 1,000 ~ 2,000	2 週間 ~ 1 ヶ月毎 2,000	1 ヶ月毎 2,000 ~ 4,000
	III 術後7 ヶ月 ~1年	血中 HBs 抗体価測定回数	2 週間 ~ 2 ヶ月毎		1 ヶ月毎	1 ~ 3 ヶ月毎	1 ヶ月毎	2 週間 ~ 1 ヶ月毎	1 ヶ月毎
		維持抗体価	200 単位 /L 以上		300 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上
		用法・用量 (単位)	1 ~ 2 ヶ月毎 2,000 ~ 4,000		1 ヶ月毎 2,000	2 ~ 3 ヶ月毎 2,000	1 ヶ月毎 1,000 ~ 2,000	2 週間 ~ 1 ヶ月毎 2,000	1 ヶ月毎 2,000 ~ 4,000
	IV 術後1年以降	血中 HBs 抗体価測定回数	1 ~ 3 ヶ月毎		1 ヶ月毎	1 ヶ月毎	1 ヶ月毎	2 ~ 6 週間毎	・HBIG 使用せず ・ラミブジン単独 投与
		維持抗体価	200 単位 /L 以上		100 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	100 単位 /L 以上	200 単位 /L 以上	
		用法・用量 (単位)	1 ~ 3 ヶ月毎 3,000 ~ 4,000		1 ヶ月毎 1,000	2 ~ 3 ヶ月毎 2,000	1 ヶ月毎 1,000 ~ 2,000	2 ~ 6 週間毎 2,000	

表9 本剤の用法・用量

効能・効果	HBs 抗原陽性のレシピエントにおける 肝移植後の B 型肝炎再発抑制 (効能 ①)		HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の レシピエントにおける B 型肝炎発症抑制 (効能 ②)	
	成人	小 児	成人	小 児
無 肝 期	5,000 ~ 10,000 単位 (25 ~ 50 mL)	100 ~ 200 単位 (0.5 ~ 1 mL)/kg 体重	10,000 単位 (50 mL)	200 単位 (1 mL)/kg 体重
術後初期 (7日間以内)	2,000 ~ 10,000 単位 / 日 (10 ~ 50 mL) / 日	40 ~ 200 単位 (0.2 ~ 1 mL)/kg 体重 / 日	10,000 単位 (50 mL) / 日	200 単位 (1 mL)/kg 体重 / 日
維 持 期	血中 HBs 抗体価 200 ~ 1,000 単位 /L 以上を維持		血中 HBs 抗体価 200 単位 /L 以上を維持	

ドナーは配偶者、子、親、兄弟姉妹の順に多く、小児では大部分が親であった。ドナーの年齢は、最年少19歳、最高齢65歳で、年齢分布は20歳台及び50歳台がいずれも23.1% (49/212例)、30歳台21.2% (45/212例)であった(表4)。

また、血液型が不明・未記載の1例を除く、211

例におけるドナーと患者の ABO 血液型は表5に示す通りで、一致62.6% (132/211例)、適合25.1% (53/211例)、不適合12.3% (26/211例)であった(表6)。

表10 使用実態下における1日平均投与量(単位)

効能・効果		HBs 抗原陽性のレシピエントにおける 肝移植後のB型肝炎再発抑制(効能①)		HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の レシピエントにおけるB型肝炎発症抑制(効能②)	
		成人		成人	小児
無肝期	n	134		44	13
	Mean ± S.D.	9460 ± 2570		8820 ± 2900	165.5 ± 55.6
	Min. ~ Max.	1000 ~ 20000		3000 ~ 20000	98.0 ~ 263.2
	Median	10000		10000	151.5
術後初期 (7日間以内)	n	134		35	14
	Mean ± S.D.	6000 ± 2750		4650 ± 2650	121.3 ± 68.1
	Min. ~ Max.	1000 ~ 10000		2000 ~ 10000	9.9 ~ 263.2
	Median	5000		4000	107.8

## 3) 本剤の投与状況

本剤の用法・用量は海外等のガイドラインや国内主要施設での用法・用量を参考<sup>1)</sup>に、設定された(表7, 8)。無肝期及び術後初期(7日間以内)までは、具体的に用法・用量を設定したが、維持期については、患者の状態に応じてHBs抗体価を200単位/L以上を維持するように投与することとしている。また、小児については、成人用量からの体重換算(成人体重を50kgと想定)した用量となっている(表9)。

使用実態下における無肝期及び術後初期の投与状況は次の通りであった。

成人における投与量は、無肝期では「効能① B型肝炎再発抑制」は9460 ± 2570単位、「効能② B型肝炎発症抑制」は8820 ± 2900単位とほぼ同様であった。術後初期では「効能① B型肝炎再発抑制」は、6000 ± 2750単位に対して、「効能② B型肝炎発症抑制」は4650 ± 2650単位と少なかったものの、中央値ではほぼ同様であった(表10)。

また、「効能① B型肝炎再発抑制」においては、無肝期及び術後初期とも本剤の用量の5,000 ~ 10,000単位及び2,000 ~ 10,000単位の範囲内であった。一方、「効能② B型肝炎発症抑制」においては、無肝期は本剤の用量の10,000単位と概ね同様な投与量であった。術後初期では、本剤の用量の10,000単位を下回っていたが、表8にも示したように主要肝移植施設での用量と概ね同程度であったことから、患者の状況を確認しながら各施設でのプロトコルに則って治療が行われていたことが窺えた。

小児における投与量は、無肝期では165.5 ± 55.6

表11 副作用の発現状況

	安全性評価 対象症例
① 調査施設数	39
② 調査症例数	212
③ 副作用等の発現症例数	3
④ 副作用等の発現件数	5
⑤ 副作用等の発現症例率(③/②×100)	1.4%
副作用等の種類	副作用等の 種類別発現症例 (件数)率(%)
感染症および寄生虫症	1 (0.5)
感染	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.5)
急性腎障害	1 (0.5)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.5)
稽留流産	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)
注射部位紅斑	1 (0.5)
注入部位血管外漏出	1 (0.5)

(MedDRA Ver20.1によりコーディング)

単位、術後初期では121.3 ± 68.1単位であり、概ね成人用量からの体重換算(成人体重50kgと想定)の1日平均投与量であった。

## 2. 安全性

## 1) 副作用の発現状況

副作用の種類別発現状況を表11に示す。安全性解析対象212例中3例(1.4%)に5件の副作用を認めた。副作用の内訳は、感染(重篤)、急性腎障

表 12 副作用の発現症例一覧

症例	性別	年齢	肝移植適応疾患	事象 (PT)	重篤性	転帰	因果関係	本剤以外の発現要因
1	男性	60歳代	急性肝不全	感染	重篤	死亡	不明	不明
2	女性	20歳代	急性肝炎 劇症肝炎	急性腎障害	重篤	軽快	不明	・手術侵襲 ・原疾患からの一連の病態
				稽留流産	非重篤	軽快	不明	不明
3	男性	40歳代	肝 癌	注射部位紅斑	非重篤	回復	不明	物理的刺激
				注入部位血管外漏出	非重篤	回復	不明	物理的刺激

表 13-1 重篤な有害事象の発現状況

時 期	退院まで	～6ヵ月	～1年	～1年半	～2年	～2年半	～3年	～3年半	～4年	～4年半	～5年
① 調査施設数	33	34	33	33	33	32	31	25	24	23	23
② 調査症例数	212	171	159	149	139	133	127	96	90	82	78
③ 有害事象の発現症例数*	34	8	5	2	2	1	1	1	1	1	2
④ 有害事象の発現件数	57	13	5	4	2	1	1	1	1	1	2
⑤ 有害事象の発現症例率 (③/②)×100	16.0%	4.7%	3.1%	1.3%	1.4%	0.8%	0.8%	1.0%	1.1%	1.2%	2.6%
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例 (件数) 率 (%)										
感染症および寄生虫症	13 (6.1)	2 (1.2)	1 (0.6)	—	1 (0.7)	—	—	—	—	—	2 (2.6)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
サイトメガロウイルス感染	3 (1.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
真菌感染	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ウイルス性胃腸炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1.3)
C型肝炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1.3)
感染	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝膿瘍	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肺炎	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
敗血症	7 (3.3)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B型肝炎再活性化	—	1 (0.6)	—	—	1 (0.7)	—	—	—	—	—	—
細菌性肺炎	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
細菌性腹膜炎	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
耳帯状疱疹	—	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—
処置後感染	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	—	2 (1.2)	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.7)	—	1 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	—	—
肝癌第4期	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝癌	—	—	—	1 (0.7)	—	—	—	—	—	—	—
再発肝癌	—	—	2 (1.3)	1 (0.7)	—	—	1 (0.8)	—	1 (1.1)	—	—
肝細胞癌	—	1 (0.6)	—	—	1 (0.7)	—	—	1 (1.0)	—	—	—
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血栓性微小血管症	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
免疫系障害	2 (0.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝移植拒絶反応	2 (0.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
代謝および栄養障害	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
高尿酸血症	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
神経系障害	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
脳出血	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心臓障害	—	—	1 (0.6)	1 (0.7)	—	—	—	—	—	—	—
急性心筋梗塞	—	—	—	1 (0.7)	—	—	—	—	—	—	—
うっ血性心不全	—	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—
血管障害	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
高血圧	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—

\* 3例の重複を含む

(MedDRA Ver20.1によりコーディング)

表 13-2 重篤な有害事象の発現状況 (つづき)

時 期	退院まで	～6ヵ月	～1年	～1年半	～2年	～2年半	～3年	～3年半	～4年	～4年半	～5年
有害事象の種類	有害事象の種類別発現症例(件数)率(%)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (4.2)	2 (1.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
急性呼吸窮迫症候群	3 (1.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
間質性肺疾患	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胸水	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
誤嚥性肺炎	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肺出血	2 (0.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
呼吸障害	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
呼吸不全	1 (0.5)	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
痰貯留	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胃腸障害	5 (2.4)	1 (0.6)	—	—	—	1 (0.8)	—	—	—	—	—
腹部膨満	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腹水	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
下痢	—	—	—	—	—	1 (0.8)	—	—	—	—	—
胃腸出血	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
食道静脈瘤出血	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胃静脈瘤出血	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腹腔内出血	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝胆道系障害	9 (4.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	1 (0.7)	—	—	—	—	—	1 (1.2)	—
胆管炎	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
急性胆管炎	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝不全	4 (1.9)	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—
肝機能異常	3 (1.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
急性肝炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1.2)	—
胆汁うっ滞性肝炎	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
肝障害	—	—	—	1 (0.7)	—	—	—	—	—	—	—
門脈血栓症	—	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
慢性胆管炎	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腎および尿路障害	6 (2.8)	2 (1.2)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腎障害	2 (0.9)	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
腎機能障害	1 (0.5)	1 (0.6)	—	—	—	—	—	—	—	—	—
急性腎障害	3 (1.4)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
多臓器機能不全症候群	4 (1.9)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
胆管吻合合併症	1 (0.5)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(MedDRA Ver20.1によりコーディング)

表 14 腎機能障害の発現状況

効能・効果*	腎機能障害に関連する有害事象発現の有無				Fisher 直接確率法
	合計	無	有	有害事象 発現症例率 (%)	
効能①	145	133	12	8.3	p = 0.402
効能②	65	62	3	4.6	
その他	2	2	0	0	
合計	212	197	15	7.1	

\* 効能①：HBs抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後のB型肝炎再発抑制

効能②：HBc抗体陽性ドナーからの肝移植後のレシピエントにおけるB型肝炎発症抑制

表 15 腎障害合併の有無別における重篤な有害事象の発現状況

	腎障害合併の有無		Fisher 直接確率法
	無	有	
調査症例数	200	12	
有害事象の発現症例数	7	1	
有害事象の発現件数	7	1	
有害事象の種類	有害事象の種類別 発現症例率(%)		p = 0.378
腎障害	3 (1.5)	—	
腎機能障害	2 (1.0)	—	
急性腎障害	2 (1.0)	1 (8.3)	

(MedDRA Ver20.1によりコーディング)

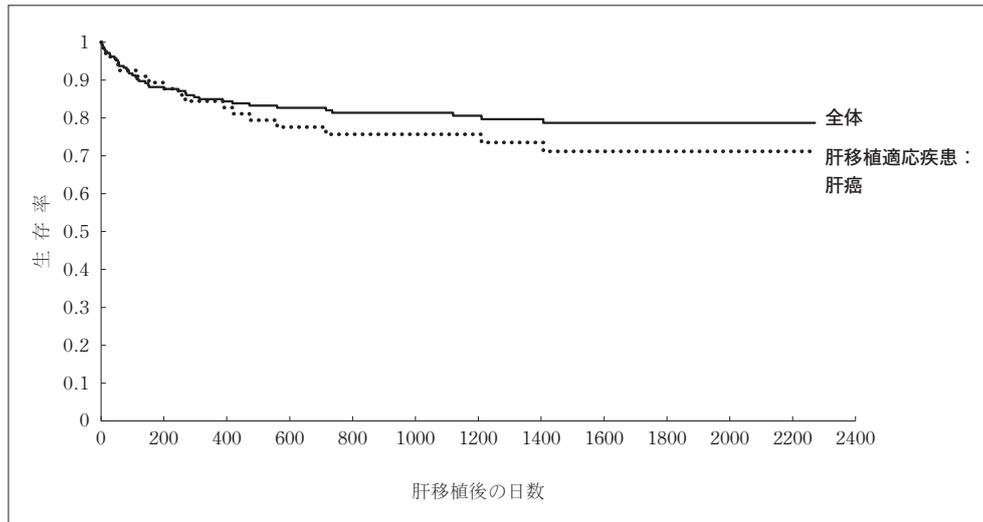


図2 肝移植後の生存時間曲線

害(重篤)・稽留流産, 注射部位紅斑・注入部位血管外漏出各1例であった(表12)。なお, 副作用発現例はいずれも成人で, 小児では副作用を認めなかった。

#### 2) 重篤な有害事象の発現状況

重篤な有害事象の時期別発現状況を表13に示す。本調査において55例\*88件の重篤な有害事象が報告されたが, 感染, 急性腎障害の各1例を除き, 本剤との関連性は否定された。

また, 肝移植手術～退院までと退院後6ヵ月単位で見ると, 肝移植から退院までの発現例が多かった。入院期間中に発現した有害事象は, 感染症, 肝胆道系障害・拒絶反応, 呼吸器障害などの術後合併症が多く, 退院後は肝癌の再発, 悪化による死亡例が多かった。

\*: 複数の時期に発現を認めた症例が3例あった。

#### 3) 腎機能障害の発現状況

腎機能障害の発現状況を表14に示す。腎機能障害に関連する有害事象は, 212例中15例(7.1%)15件に認め, いずれも成人での発現であった。効能・効果別にみると, 「効能①B型肝炎再発抑制」8.3%(12/145例), 「効能②B型肝炎発症抑制」4.6%(3/65例)で, 有意な差は認められなかった( $p=0.402$ )。腎障害合併の有無別での重篤な有害事象発現率でも, 腎障害「無」3.5%(7/200例), 「有」8.3%(1/12例)で有意な差は認められなかつ

た( $p=0.378$ , 表15)。これらのうち, 腎障害を合併していない症例で1例に因果関係が否定されなかった急性腎障害の発現を認めた。本事象は免疫複合体形成の可能性を示唆するものはなく, 手術侵襲及び原疾患からの一連の病態として発現したと報告されたが, 本剤との因果関係は否定されなかった。なお, 転帰は軽快であった。

#### 4) 生存率について

安全性解析対象212例における肝移植後のKaplan-Meier法による生存時間曲線を図2に示す。

観察期間(中央値)は1111.5日で, 死亡例39例(成人37例, 小児2例)における肝移植から死亡までの日数(中央値)は113日であった。肝移植後生存率は全体81.6%(173/212例), 成人80.9%(157/194例), 小児88.9%(16/18例)であった。なお, 日本肝移植研究会の生体肝移植におけるレシピエントの3年生存率は成人73.2%, 小児86.9%と報告<sup>2)</sup>されている。また, 死亡の原因は敗血症などの感染症が最も多く, 次いで拒絶反応や多臓器不全が多いと報告<sup>3)</sup>されており, 本調査においても, 敗血症7例を含めた感染症が11例と最も多く, 次いで多臓器不全が6例とこれまでに報告された結果とほぼ同様な傾向であった。

一方, 退院後の死亡14例中10例の死因は肝癌の再発であった(効能①B型肝炎再発抑制:9例, 効能②B型肝炎発症抑制:1例)。効能・効果別の死亡例をみると, HBs抗原陽性レシピエントにお

表 16 再発・発症率

効能・効果	有効性解析対象症例				観察期間が30日未満の症例を除いた場合				
	再発・発症		再発・発症率 (%)	Fisher 直接確率法	再発・発症		再発・発症率 (%)	Fisher 直接確率法	
	無	有			無	有			
HBs 抗原陽性のレシピエントにおける肝移植後の B 型肝炎再発抑制 (効能 ①)	139	6	4.1	p = 0.194	134	6	4.3	p = 0.194	
HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の レシピエントにおける B 型肝炎発症抑制 (効能 ②)	58	6	9.4		56	6	9.7		
	年 齢	小 児	15	2	11.8	15	2	11.8	p = 0.662
		成 人	43	4	8.5	41	4	8.9	

ける肝移植において退院後の死亡例が多かった。これは、肝移植適応疾患に占める肝癌の割合は HBs 抗原陽性レシピエントにおける肝移植では 42.8% (62/145 例) であり、HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植の 9.2% (6/65 例) に比べ多かった (表 2)。このことが、「効能 ① B 型肝炎発症抑制」で退院後の死亡例が多くなった一因と考える。

### 3. 有効性

#### 1) 再発・発症抑制について

効能・効果、年齢別における再発・発症率について検討した結果を表 16 に示す。B 型肝炎の再発・発症例は有効性解析対象症例 209 例中 12 例で、再発・発症率は 5.7% であった。また、術後合併症等による早期死亡例の影響を排除する為、移植から 30 日未満\*で死亡した 7 例を除いて集計を行った。その結果、再発・発症率は、5.9% (12/202 例) と全体と同様な結果であった。

効能・効果別の再発・発症症例の内訳は、「効能 ① B 型肝炎再発抑制」4.1% (6/145 例)、「効能 ② B 型肝炎発症抑制」9.4% (6/64 例) と「効能 ② B 型肝炎発症抑制」の方が再発・発症率は高かったものの、効能・効果別の再発・発症率に有意な差はなかった ( $p = 0.194$ )。

なお、観察期間が 30 日未満の症例を除いても「効能 ① B 型肝炎再発抑制」4.3% (6/140 例)、「効能 ② B 型肝炎発症抑制」9.7% (6/62 例) と、同様な結果であった ( $p = 0.194$ )。

また、小児への使用例がみられた「効能 ② B 型肝炎発症抑制」における成人と小児の発症率では、

有効性解析対象症例 64 例及び観察期間が 30 日未満の症例を除いた 62 例においても、有意な差はなかった ( $p = 0.652$ ,  $p = 0.662$ )。

\*: HBIG による受動免疫を行わなかった症例、また、無肝期だけに受動免疫を行った HBs 抗原陽性のレシピエントにおいて、移植 1 ヶ月後に再発を認めたとの報告<sup>4)</sup>を踏まえて、観察期間を 30 日以上と設定した。

#### 2) 抗ウイルス剤との併用効果について

抗ウイルス剤併用有無別の再発・発症率について検討した結果を表 17 に示す。有効性解析対象症例 209 例のうち、抗ウイルス剤併用「無」の再発・発症率は 14.9% (10/67 例)、併用「有」1.4% (2/142 例) で、「有」の再発・発症率が有意に低かった ( $p < 0.001$ )。また、観察期間が 30 日未満の症例を除いても同様に、抗ウイルス剤併用「有」の再発・発症率が有意に低かった ( $p < 0.001$ )。

効能・効果別では、「効能 ① B 型肝炎再発抑制」における抗ウイルス剤併用「無」18.2% (4/22 例)、併用「有」1.6% (2/123 例) であり、併用「有」が有意に低かった ( $p = 0.005$ )。また、観察期間が 30 日未満の症例を除いても同様に、抗ウイルス剤併用「有」の再発率が有意に低かった ( $p = 0.006$ )。

2010 年に Katz ら<sup>5)</sup> が報告した meta-analysis の結果では、HBIG 単独投与群では再発率に幅はあるもの 3.2 ~ 90%、抗ウイルス剤との併用群では 0 ~ 17.6% の再発率であった。それ以降も核酸アナログ製剤と高用量 HBIG との併用効果が多数報告され、HBsAg 陽性例に対する肝移植後再発率は

表 17 抗ウイルス剤の併用による再発・発症率

効能・効果	抗ウイルス剤 併用有無	有効性解析対象症例			観察期間が30日未満の 症例を除いた場合				
		再発・発症*		再発・ 発症率 (%)	Fisher 直接確率法	再発・発症*		再発・ 発症率 (%)	Fisher 直接確率法
		無	有			無	有		
合 計	無	57	10	14.9	p < 0.001	55	10	15.4	p < 0.001
	有	140	2	1.4		135	2	1.5	
HBs 抗原陽性のレシピエントにおける 肝移植後の B 型肝炎再発抑制 (効能 ①)	無	18	4	18.2	p = 0.005	18	4	18.2	p = 0.006
	有	121	2	1.6		116	2	1.7	
HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後の レシピエントにおける B 型肝炎発症抑制 (効能 ②)	無	39	6	13.3	p = 0.167	37	6	14.0	p = 0.165
	有	19	0	0.0		19	0	0.0	

\* 再発・発症例は、再発・発症時点での併用状況を基に算出した。

HBIG 単独投与群では 30%，抗ウイルス剤との併用群ではラミブジンとの併用で 10%以下，エンテカビルでは 1%の再発率で，高用量 HBIG との併用により再発の制御が可能で，再発は劇的に改善してきている<sup>6)</sup>。本調査においても同様に，抗ウイルス剤との併用により明らかに再発率は抑制された結果であった。

「効能 ② B 型肝炎発症抑制」においても抗ウイルス剤併用「無」13.3% (6/45 例) に対して，「有」では発症は認めず (0/19 例)，「効能 ① B 型肝炎再発抑制」と同様に，有意ではなかったものの抗ウイルス剤併用「有」の発症率が「無」に比べ低かった。

「効能 ② B 型肝炎発症抑制」に対する肝移植については，European Medicines Agency のガイドライン<sup>7)</sup>に記載はなく，また，「効能 ① B 型肝炎再発抑制」に比べ報告は少ない状況であるが，HBc 抗体陽性ドナーからの肝移植後再発率は HBIG 単独群では 6.3%，併用群での発症例は認められなかったなどの報告<sup>6)</sup>もあり，本調査においても同様な傾向であった。「効能 ② B 型肝炎発症抑制」においても，抗ウイルス剤との併用により発症が抑えられる可能性を示していたと考える。

また，観察期間が 30 日未満の症例を除いても抗ウイルス剤併用「無」14.0% (6/43 例) に対して，併用「有」では発症を認めず，同様の結果であった。これらのことから，抗ウイルス剤の併用が B 型肝炎の再発・発症抑制に有用であると考えられる。

### 3) 抗体価測定回数，維持血中 HBs 抗体価，投与回数，1 日平均投与量について

有効性解析対象症例 209 例のうち，観察期間が 30 日未満の 7 症例を除いた 202 例を対象に，効能・効果別に抗体価測定回数，維持血中 HBs 抗体価，投与日数，1 日平均投与量を成人・小児に分けて時期別に検討した。

その結果，成人における「効能 ① B 型肝炎再発抑制」では，維持血中 HBs 抗体価以外は，再発の有無にかかわらずほぼ同様な結果（中央値）であった（表 18）。維持血中 HBs 抗体価においては，術後 6 ヶ月の維持期まではいずれも 200 単位/L 以上を維持（中央値）していたが，6 ヶ月以降では 200 単位/L を下回っており，再発例は非再発例に比し維持抗体価は低かった。

「効能 ② B 型肝炎発症抑制」においても，維持血中 HBs 抗体価以外はほぼ同様な結果（中央値）であった（表 19）。また，維持血中 HBs 抗体価においても同様に，術後 6 ヶ月の維持期まではいずれも 200 単位/L 以上を維持（中央値）していたが，6 ヶ月以降では 200 単位/L を下回っており，発症例は非発症例に比し，抗体価は低かった。

小児では，発症例が少ないことから明確な事は言えないが，抗体価測定回数，投与日数，1 日平均投与量は維持期（～24 ヶ月）までは成人同様に，再発・発症の有無にかかわらず同様な結果（中央値）であった。また，維持期（～30 ヶ月）以降は抗体価測定回数，1 日平均投与量が増加していることから患者の状態を確認しながら，血中 HBs 抗体価を

表 18 時期別における1回平均投与量, 投与回数及び測定回数の要約統計量(成人)～効能①B型肝炎再発抑制～

		抗体価測定回数		維持血中HBs抗体価		投与日数		1日平均投与量	
		再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり
無肝期	n	9	0	9	0	124	6	124	6
	Mean ± S.D.	1.0 ± 0.0	—	112.8 ± 209.1	—	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	9451.6 ± 2636.1	9166.7 ± 2041.2
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 1.0	—	0.1 ~ 586.2	—	1.0 ~ 1.0	1.0 ~ 1.0	1000.0 ~ 20000.0	5000.0 ~ 10000.0
	Median	1	—	0.6	—	1	1	10000	10000
術後初期 (移植から7日)	n	127	5	127	5	124	5	124	5
	Mean ± S.D.	3.4 ± 1.9	2.8 ± 1.6	906.1 ± 567.2	962.9 ± 117.9	3.5 ± 2.0	4.0 ± 2.1	5965.7 ± 2795.5	6933.3 ± 2126.6
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 7.0	1.0 ~ 5.0	41.3 ~ 3218.5	825.8 ~ 1140.0	1.0 ~ 7.0	1.0 ~ 6.0	1000.0 ~ 10000.0	5000.0 ~ 10000.0
	Median	3	2	798.2	947.9	3	4	5000	6666.7
維持期 (~6ヵ月後)	n	118	6	118	6	113	6	113	6
	Mean ± S.D.	8.0 ± 3.9	11.5 ± 7.3	330.9 ± 540.6	319.4 ± 250.6	4.4 ± 2.3	4.8 ± 3.7	2635.9 ± 1242.9	3388.9 ± 1356.7
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 23.0	4.0 ~ 23.0	10.0 ~ 5836.2	25.0 ~ 698.8	1.0 ~ 11.0	2.0 ~ 12.0	1000.0 ~ 5400.0	2000.0 ~ 5000.0
	Median	7	8.5	247.4	281.4	4	3.5	2000	3166.7
維持期 (~12ヵ月)	n	111	5	111	5	107	5	107	5
	Mean ± S.D.	5.4 ± 2.6	5.6 ± 2.7	180.5 ± 117.1	235.9 ± 162.1	4.0 ± 1.9	2.4 ± 0.9	2700.4 ± 1260.5	3400.0 ± 1516.6
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 13.0	1.0 ~ 8.0	33.1 ~ 557.6	105.2 ~ 509.2	1.0 ~ 11.0	1.0 ~ 3.0	1000.0 ~ 5000.0	2000.0 ~ 5000.0
	Median	6	6	152.8	163.5	4	3	2555.6	3000
維持期 (~18ヵ月)	n	104	4	104	4	99	4	99	4
	Mean ± S.D.	4.8 ± 2.3	5.0 ± 1.2	144.1 ± 89.4	114.5 ± 57.2	3.4 ± 1.6	2.5 ± 1.3	2704.5 ± 1287.0	3000.0 ± 1414.2
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 14.0	4.0 ~ 6.0	0.6 ~ 385.5	64.1 ~ 164.6	1.0 ~ 7.0	1.0 ~ 4.0	1000.0 ~ 5000.0	2000.0 ~ 5000.0
	Median	5	5	135.1	114.7	3	2.5	2000	2500
維持期 (~24ヵ月)	n	96	4	96	4	92	4	92	4
	Mean ± S.D.	4.7 ± 2.0	6.0 ± 4.1	142.7 ± 91.5	112.0 ± 97.9	3.6 ± 1.7	2.5 ± 1.3	2639.6 ± 1471.2	3000.0 ± 1414.2
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 10.0	3.0 ~ 12.0	0.4 ~ 401.0	49.7 ~ 258.0	1.0 ~ 7.0	1.0 ~ 4.0	1000.0 ~ 10000.0	2000.0 ~ 5000.0
	Median	5	4.5	129	70.1	3	2.5	2000	2500
維持期 (~30ヵ月)	n	93	4	93	4	88	4	88	4
	Mean ± S.D.	4.3 ± 1.7	4.3 ± 1.0	141.7 ± 86.6	83.6 ± 76.2	3.5 ± 1.6	2.3 ± 1.5	2685.4 ± 1489.3	3000.0 ± 1414.2
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 7.0	3.0 ~ 5.0	5.9 ~ 456.6	6.4 ~ 186.8	1.0 ~ 6.0	1.0 ~ 4.0	1000.0 ~ 10000.0	2000.0 ~ 5000.0
	Median	5	4.5	129	70.6	3	2	2000	2500
維持期 (~36ヵ月)	n	91	3	91	3	85	2	85	2
	Mean ± S.D.	4.2 ± 1.8	5.3 ± 2.5	150.2 ± 85.2	142.5 ± 140.3	3.2 ± 1.5	4.0 ± 4.2	2681.0 ± 1465.8	2500.0 ± 707.1
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 8.0	3.0 ~ 8.0	10.2 ~ 362.2	44.7 ~ 303.3	1.0 ~ 7.0	1.0 ~ 7.0	1000.0 ~ 10000.0	2000.0 ~ 3000.0
	Median	4	5	129.7	79.6	3	4	2000	2500
維持期 (~42ヵ月)	n	77	3	77	3	71	2	71	2
	Mean ± S.D.	3.9 ± 1.9	3.7 ± 0.6	140.9 ± 105.5	62.7 ± 66.0	2.8 ± 1.3	2.5 ± 2.1	2731.9 ± 1513.0	2500.0 ± 707.1
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 8.0	3.0 ~ 4.0	8.0 ~ 725.9	0.8 ~ 132.2	1.0 ~ 6.0	1.0 ~ 4.0	1000.0 ~ 10000.0	2000.0 ~ 3000.0
	Median	3	4	121.7	55	2	2.5	2000	2500
維持期 (~48ヵ月)	n	72	2	72	2	71	0	71	0
	Mean ± S.D.	4.0 ± 2.0	3.5 ± 0.7	134.0 ± 91.5	4.2 ± 5.4	2.9 ± 1.5	—	2611.1 ± 1519.1	—
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 10.0	3.0 ~ 4.0	6.0 ~ 542.0	0.4 ~ 8.0	1.0 ~ 7.0	—	1000.0 ~ 10000.0	—
	Median	4	3.5	122	4.2	2	—	2000	—
維持期 (~54ヵ月)	n	68	1	68	1	64	1	64	1
	Mean ± S.D.	3.7 ± 1.8	2.0 ± —	128.2 ± 109.9	7.3 ± —	2.7 ± 1.4	1.0 ± —	2593.8 ± 1243.6	2000.0 ± —
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 7.0	—	6.2 ~ 732.6	—	1.0 ~ 7.0	—	1000.0 ~ 5000.0	—
	Median	3	—	104.9	—	2	—	2000	—
維持期 (~60ヵ月)	n	62	0	62	0	61	0	61	0
	Mean ± S.D.	4.1 ± 2.2	—	110.5 ± 79.4	—	3.2 ± 2.2	—	2497.3 ± 1141.6	—
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 11.0	—	2.7 ~ 446.2	—	1.0 ~ 12.0	—	1000.0 ~ 5000.0	—
	Median	3.5	—	99.5	—	3	—	2000	—

表 19 時期別における1回平均投与量, 投与回数及び測定回数の要約統計量 (成人)～効能 ② B型肝炎発症抑制～

		抗体価測定回数		維持血中 HBs 抗体価		投与日数		1日平均投与量	
		再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり
無肝期	n	3	0	3	0	40	4	40	4
	Mean ± S.D.	1.0 ± 0.0	—	51.0 ± 48.8	—	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	8950.0 ± 2908.4	7500.0 ± 2886.8
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 1.0	—	0.8 ~ 98.2	—	1.0 ~ 1.0	1.0 ~ 1.0	3000.0 ~ 20000.0	5000.0 ~ 10000.0
	Median	1	—	53.9	—	1	1	10000	7500
術後初期 (移植から7日)	n	36	4	36	4	30	3	30	3
	Mean ± S.D.	3.1 ± 1.5	5.0 ± 1.4	901.6 ± 848.1	633.5 ± 111.0	2.9 ± 2.1	3.0 ± 2.6	4493.7 ± 2414.3	2666.7 ± 577.4
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 7.0	3.0 ~ 6.0	137.6 ~ 5262.0	495.1 ~ 764.7	1.0 ~ 7.0	1.0 ~ 6.0	2000.0 ~ 10000.0	2000.0 ~ 3000.0
	Median	3	5.5	828.9	637.2	2	2	4500	3000
維持期 (~6ヵ月後)	n	25	4	25	4	21	4	21	4
	Mean ± S.D.	6.6 ± 5.0	9.8 ± 3.5	250.8 ± 122.2	221.7 ± 67.7	4.4 ± 2.4	4.5 ± 1.7	1797.6 ± 492.0	2428.6 ± 670.1
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 26.0	6.0 ~ 14.0	73.4 ~ 592.2	156.5 ~ 314.3	1.0 ~ 8.0	3.0 ~ 7.0	1000.0 ~ 3000.0	1714.3 ~ 3000.0
	Median	6	9.5	243.9	207.9	4	4	2000	2500
維持期 (~12ヵ月)	n	24	4	24	4	22	4	22	4
	Mean ± S.D.	5.4 ± 2.4	5.3 ± 3.6	176.3 ± 96.9	140.8 ± 98.3	4.8 ± 1.7	2.3 ± 1.9	2015.5 ± 908.0	2750.0 ± 500.0
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 11.0	2.0 ~ 10.0	0.1 ~ 389.9	23.7 ~ 224.0	2.0 ~ 8.0	1.0 ~ 5.0	1000.0 ~ 5000.0	2000.0 ~ 3000.0
	Median	5.5	4.5	158.9	157.8	5	1.5	2000	3000
維持期 (~18ヵ月)	n	23	3	23	3	23	3	23	3
	Mean ± S.D.	5.2 ± 3.6	4.7 ± 2.1	164.7 ± 77.4	131.0 ± 91.0	4.3 ± 2.2	3.3 ± 2.5	2187.3 ± 1117.5	3222.2 ± 2036.7
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 19.0	3.0 ~ 7.0	24.8 ~ 300.3	57.2 ~ 232.7	1.0 ~ 9.0	1.0 ~ 6.0	1000.0 ~ 5500.0	1000.0 ~ 5000.0
	Median	5	4	158.6	103.2	5	3	2000	3666.7
維持期 (~24ヵ月)	n	20	1	20	1	21	1	21	1
	Mean ± S.D.	5.0 ± 2.0	2.0 ± —	198.9 ± 96.0	43.8 ± —	4.3 ± 1.8	1.0 ± —	2184.1 ± 1048.4	2000.0 ± —
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 8.0	—	79.4 ~ 424.5	—	1.0 ~ 8.0	—	1000.0 ~ 5000.0	—
	Median	6	—	176.2	—	4	—	2000	—
維持期 (~30ヵ月)	n	19	0	19	0	21	0	21	0
	Mean ± S.D.	4.6 ± 1.7	—	153.9 ± 57.9	—	4.0 ± 1.5	—	1960.3 ± 875.4	—
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 8.0	—	45.2 ~ 248.6	—	2.0 ~ 6.0	—	1000.0 ~ 5000.0	—
	Median	5	—	163	—	4	—	2000	—
維持期 (~36ヵ月)	n	19	0	19	0	20	0	20	0
	Mean ± S.D.	4.3 ± 1.4	—	158.3 ± 59.8	—	4.0 ± 1.4	—	2036.7 ± 866.9	—
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 6.0	—	68.9 ~ 280.3	—	2.0 ~ 6.0	—	1000.0 ~ 5000.0	—
	Median	5	—	156.1	—	4	—	2000	—
維持期 (~42ヵ月)	n	12	0	12	0	13	0	13	0
	Mean ± S.D.	4.4 ± 2.0	—	154.0 ± 74.4	—	3.7 ± 1.8	—	1923.1 ± 493.5	—
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 7.0	—	65.3 ~ 279.6	—	1.0 ~ 6.0	—	1000.0 ~ 3000.0	—
	Median	5	—	158.5	—	4	—	2000	—
維持期 (~48ヵ月)	n	11	0	11	0	12	0	12	0
	Mean ± S.D.	4.8 ± 2.9	—	163.3 ± 79.8	—	3.8 ± 1.8	—	1866.7 ± 534.8	—
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 10.0	—	51.3 ~ 267.2	—	1.0 ~ 7.0	—	1000.0 ~ 3000.0	—
	Median	5	—	187.1	—	4	—	2000	—
維持期 (~54ヵ月)	n	9	0	9	0	10	0	10	0
	Mean ± S.D.	5.8 ± 2.3	—	141.6 ± 63.3	—	4.3 ± 1.6	—	1783.3 ± 657.6	—
	Min. ~ Max.	2.0 ~ 10.0	—	57.9 ~ 210.1	—	2.0 ~ 7.0	—	1000.0 ~ 3000.0	—
	Median	5	—	152.1	—	4.5	—	2000	—
維持期 (~60ヵ月)	n	10	0	10	0	10	0	10	0
	Mean ± S.D.	4.6 ± 1.5	—	121.1 ± 68.0	—	4.5 ± 1.4	—	1750.0 ± 634.6	—
	Min. ~ Max.	2.0 ~ 6.0	—	47.8 ~ 255.3	—	2.0 ~ 6.0	—	1000.0 ~ 3000.0	—
	Median	5	—	118.7	—	5	—	2000	—

表20 時期別における1回平均投与量, 投与回数及び測定回数の要約統計量(小児)～効能②B型肝炎発症抑制～

		抗体価測定回数		維持血中HBs抗体価		投与日数		1日平均投与量	
		再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり	再発・発症なし	再発・発症あり
無肝期	n	2	0	2	0	11	2	11	2
	Mean ± S.D.	1.0 ± 0.0	—	83.6 ± 116.5	—	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	165.0 ± 60.3	168.7 ± 24.3
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 1.0	—	1.2 ~ 166.0	—	1.0 ~ 1.0	1.0 ~ 1.0	98.0 ~ 263.2	151.5 ~ 185.9
	Median	1	—	83.6	—	1	1	135.1	168.7
術後初期 (移植から7日)	n	14	2	14	2	12	2	12	2
	Mean ± S.D.	2.9 ± 2.2	5.5 ± 2.1	647.3 ± 301.3	493.6 ± 439.3	2.9 ± 2.6	2.5 ± 0.7	128.0 ± 65.0	80.7 ± 100.1
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 7.0	4.0 ~ 7.0	64.0 ~ 1186.7	183.0 ~ 804.3	1.0 ~ 7.0	2.0 ~ 3.0	38.5 ~ 263.2	9.9 ~ 151.5
	Median	2	5.5	681.6	493.6	1	2.5	107.8	80.7
維持期 (~6ヵ月後)	n	13	2	13	2	11	2	11	2
	Mean ± S.D.	6.2 ± 3.8	4.5 ± 2.1	317.5 ± 239.6	483.5 ± 125.6	3.6 ± 2.0	3.0 ± 1.4	105.6 ± 65.7	122.6 ± 94.5
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 13.0	3.0 ~ 6.0	7.0 ~ 838.5	394.7 ~ 572.3	1.0 ~ 7.0	2.0 ~ 4.0	44.0 ~ 263.2	55.8 ~ 189.4
	Median	6	4.5	319.5	483.5	3	3	98	122.6
維持期 (~12ヵ月)	n	12	2	12	2	8	2	8	2
	Mean ± S.D.	4.8 ± 2.7	5.0 ± 0.0	189.8 ± 137.9	248.2 ± 7.3	3.4 ± 1.4	3.5 ± 2.1	119.5 ± 73.7	94.3 ± 80.9
	Min. ~ Max.	2.0 ~ 10.0	5.0 ~ 5.0	1.5 ~ 477.4	243.1 ~ 253.4	1.0 ~ 5.0	2.0 ~ 5.0	46.2 ~ 263.2	37.2 ~ 151.5
	Median	4	5	156.2	248.2	3.5	3.5	94.5	94.3
維持期 (~18ヵ月)	n	11	2	11	2	9	2	9	2
	Mean ± S.D.	3.8 ± 1.5	6.0 ± 1.4	166.7 ± 124.4	184.6 ± 78.0	2.7 ± 1.2	4.0 ± 1.4	127.8 ± 72.9	94.3 ± 80.9
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 6.0	5.0 ~ 7.0	3.4 ~ 434.4	129.4 ~ 239.7	1.0 ~ 4.0	3.0 ~ 5.0	47.6 ~ 263.2	37.2 ~ 151.5
	Median	4	6	145	184.6	3	4	98	94.3
維持期 (~24ヵ月)	n	9	2	9	2	6	2	6	2
	Mean ± S.D.	3.3 ± 1.2	5.0 ± 1.4	236.0 ± 319.3	94.7 ± 101.8	2.3 ± 1.5	3.5 ± 0.7	116.1 ± 78.3	112.9 ± 54.6
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 5.0	4.0 ~ 6.0	9.1 ~ 1000.0	22.8 ~ 166.7	1.0 ~ 5.0	3.0 ~ 4.0	47.6 ~ 263.2	74.3 ~ 151.5
	Median	4	5	111.7	94.7	2	3.5	94.5	112.9
維持期 (~30ヵ月)	n	9	1	9	1	5	1	5	1
	Mean ± S.D.	2.8 ± 1.3	6.0 ± —	246.3 ± 309.4	118.6 ± —	2.2 ± 0.8	3.0 ± —	99.7 ± 48.9	151.5 ± —
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 5.0	—	8.0 ~ 1000.0	—	1.0 ~ 3.0	—	47.6 ~ 163.4	—
	Median	3	—	165.7	—	2	—	90.9	—
維持期 (~36ヵ月)	n	9	1	9	1	5	1	5	1
	Mean ± S.D.	3.0 ± 1.4	5.0 ± —	311.2 ± 269.1	161.8 ± —	2.6 ± 1.7	3.0 ± —	106.3 ± 60.4	151.5 ± —
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 5.0	—	14.8 ~ 800.1	—	1.0 ~ 5.0	—	47.6 ~ 196.1	—
	Median	3	—	338.3	—	3	—	90.9	—
維持期 (~42ヵ月)	n	6	1	6	1	3	1	3	1
	Mean ± S.D.	2.2 ± 1.6	6.0 ± —	147.1 ± 230.8	230.4 ± —	1.3 ± 0.6	3.0 ± —	126.3 ± 74.6	151.5 ± —
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 5.0	—	12.4 ~ 609.4	—	1.0 ~ 2.0	—	47.6 ~ 196.1	—
	Median	1.5	—	40.6	—	1	—	135.1	—
維持期 (~48ヵ月)	n	2	1	2	1	2	1	2	1
	Mean ± S.D.	1.5 ± 0.7	6.0 ± —	96.3 ± 69.6	216.5 ± —	1.5 ± 0.7	3.0 ± —	91.4 ± 61.9	151.5 ± —
	Min. ~ Max.	1.0 ~ 2.0	—	47.1 ~ 145.5	—	1.0 ~ 2.0	—	47.6 ~ 135.1	—
	Median	1.5	—	96.3	—	1.5	—	91.4	—
維持期 (~54ヵ月)	n	2	0	2	0	2	0	2	0
	Mean ± S.D.	3.0 ± 1.4	—	54.2 ± 70.4	—	2.5 ± 0.7	—	87.4 ± 67.5	—
	Min. ~ Max.	2.0 ~ 4.0	—	4.5 ~ 104.0	—	2.0 ~ 3.0	—	39.7 ~ 135.1	—
	Median	3	—	54.2	—	2.5	—	87.4	—
維持期 (~60ヵ月)	n	2	0	2	0	2	0	2	0
	Mean ± S.D.	3.5 ± 0.7	—	63.6 ± 77.5	—	2.5 ± 0.7	—	91.4 ± 61.9	—
	Min. ~ Max.	3.0 ~ 4.0	—	8.8 ~ 118.4	—	2.0 ~ 3.0	—	47.6 ~ 135.1	—
	Median	3.5	—	63.6	—	2.5	—	91.4	—

表 21 再発・発症例を認めた 12 例の概要

効能・効果	症例	性別	年齢	肝移植適応疾患	報告医の見解
HBs 抗原陽性の レシピエントにおける 肝移植後の B 型肝炎再発抑制 (効能 ①)	1	女	40 歳代	ウイルス性肝硬変 肝癌	ネフローゼのため本剤を投与してもすぐに排泄されることから、本剤の投与を中止した。
	2	男	40 歳代	ウイルス性肝硬変 肝癌	肝癌の再発を認め抗癌剤の投与を開始した。抗癌剤投与により再発を認めた。
	3	男	40 歳代	ウイルス性肝硬変 肝癌	本剤投与開始 117 日後に肝癌の再発及び全身多発転移による全身不良のため、本剤の投与を中止した。本剤投与中止後、HBs-Ag 陽転化により再発を認めた。再発の要因は、抗体価の低値が可能性と考えられる。
	4	男	40 歳代	肝癌	本剤投与開始 563 日後に肝癌の再発を認め、休業していたステロイド剤、免疫抑制を再開。再開後、HBs-Ag が陽転化した。肝癌の進行もしくはステロイド剤投与による免疫能の変化が再発の要因と考えられる。
	5	男	40 歳代	ウイルス性肝硬変	HBsAg 陰性化、コア関連抗原陰性化を認めたことから、エンテカピルの投与を中止した。エンテカビル投与中止後に HBs-Ag 陽転化により再発を認めた。
	6	男	50 歳代	ウイルス性肝硬変 肝癌	エンテカビル及び本剤投与中止後、HBs-Ag 陽転化により再発を認めた。
HBc 抗体陽性ドナーからの 肝移植後のレシピエントにおける B 型肝炎発症抑制 (効能 ②)	7	女	1 歳未満	先天性胆道閉鎖症	HBs-Ag 陽転化により発症を確認、同日、本剤の投与を中止しエンテカピルの投与を開始した。本剤投与中止 119 日後に HBV-DNA が陰性化した。
	8	女	10 歳代	原発性胆汁性肝硬変	発症の要因は、HBs 抗体価が低めの可能性があったと考えられる。
	9	女	50 歳代	肝硬変 (原因不明)	発症後、エンテカピルの投与を開始し、本剤の投与を中止した。発症の要因はエスケープミュータントの可能性が考えられる。
	10	男	50 歳代	胆道閉鎖症	発症後、本剤の投与を中止した。発症の要因は、HBs 抗体価の維持が不十分であった可能性が考えられる。
	11	女	30 歳代	原発性硬化性胆管炎	発症の要因は本剤の投与が不十分であったと考えられる。また、発症後本剤の再投与により再陰性化を認めたが、抗原が陽転化し、本剤の投与を中止した。エスケープミュータント発現の可能性はあるが、不明。
	12	男	50 歳代	アルコール性肝硬変	発症の要因は、エスケープミュータント出現の可能性が考えられる。

調整していたことが推察された (表 20)。

今後、詳細な検討は必要ではあるが、少なくとも再発・発症の抑制には十分な血中 HBs 抗体価を継続的に維持しておくことが必要であると考ええる。

#### 4) 再発・発症例の概要

再発・発症を認めた 12 例の症例の概要を表 21 に示す。再発・発症の原因は、「効能 ① B 型肝炎再発抑制」では、HBV 再活性化のリスクファクターとされる肝癌の再発に伴うもの 3 例、ネフローゼ発症による本剤投与の中止 1 例、抗ウイルス剤の投与中止 2 例であった。

また、「効能 ② B 型肝炎発症抑制」では、本剤の投与不十分による維持抗体価低値が 3 例、エスケープミュータントの出現が 2 例であり、その他、詳細

不明な症例が 1 例であった。

### ま と め

本剤の安全性には特段の問題はなく、また、再発・発症に関しても、これまでの報告と同様な結果であることから問題はないものとする。更に、十分な抗体価の維持や抗ウイルス剤の併用により再発・発症が抑制されることが示唆された。

今回の報告が、肝移植に携わる先生方の参考になれば幸いである。

### 謝 辞

本調査にご協力頂きました医療機関の先生方に深謝致します。

## 文 献

- 1) 医薬品医療機器総合機構：2008年1月16日付け審査報告書（静注用ヘブスブリン-IH）。[http://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700063/700158000\\_21300AMZ00393000\\_A100\\_1.pdf](http://www.pmda.go.jp/drugs/2007/P200700063/700158000_21300AMZ00393000_A100_1.pdf)（2018年11月閲覧）
  - 2) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告。移植2017；**52**：134-46.
  - 3) Kaido T, Egawa H, Tsuji H, et al: In-hospital mortality in adult recipients of living donor liver transplantation: experience of 576 consecutive cases at a single center. *Liver Transpl* 2009; **15**: 1420-5.
  - 4) McGory RW, Ishitani MB, Oliveira WM, et al: Improved outcome of orthotopic liver transplantation for chronic hepatitis B cirrhosis with aggressive passive immunization. *Transplantation* 1996; **61**: 1358-64.
  - 5) Katz LH, Paul M, Guy DG, et al: Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis* 2010; **12**: 292-308.
  - 6) 吉住朋晴, 伊藤心二, 内山秀昭, 他：肝移植後のHBV再感染予防。肝胆膵2015；**71**：1162-8.
  - 7) EMEA: Guideline on the core SPC for human plasma derived hepatitis-B immunoglobulin for intravenous use (CPMP/BPWG/4027/02). Posology and method of administration. Prevention of hepatitis B re-infection after liver transplantation for hepatitis B induced liver failure. 2006: 3.
-