

再審査報告書

平成 28 年 8 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① アクテムラ点滴静注用 200mg* ② アクテムラ点滴静注用 80mg ③ アクテムラ点滴静注用 400mg
有 効 成 分 名	トシリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	中外製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎 ○ <u>キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見（C 反応性タンパク高値、フィブリノーゲン高値、赤血球沈降速度亢進、ヘモグロビン低値、アルブミン低値、全身倦怠感）の改善。ただし、リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る。</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	○関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 4 週間隔で点滴静注する。 ○全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病 <u>通常、トシリズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 8 mg/kg を 2 週間隔で点滴静注する。なお、症状により 1 週間まで投与間隔を短縮できる。</u>
承 認 年 月 日	① <u>平成 17 年 4 月 11 日</u> ②③ <u>平成 20 年 4 月 16 日</u>
再 審 査 期 間	① <u>10 年</u> ②③ <u>①の残余期間（平成 27 年 4 月 10 日まで）</u>
備 考	*アクテムラ点滴静注用 200 から平成 19 年 9 月 10 日に名称変更

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査は、アクテムラ点滴静注用 80 mg、同点滴静注用 200 mg 及び同点滴静注用 400 mg（以下「本剤」）について、使用実態下（長期使用含む）での有害事象の発生状況、治療効果の確認、安全性及び有効性に影響を与える要因を把握することを目的に、承認条件**に基づき平成 17 年 6 月から平成 26 年 3 月までの 9 年間に全例調査として実施され、国内 270 施設から 449 例の症例が収集された。このうち同一症例と考えられる転院および再投与症例が連結された結果、合計 384 例の安全性解析対象例が得られた。

また、臨床第 II 相試験に対する継続投与試験として実施していた「本剤のキャッスルマン病に対する継続投与試験」参加症例を対象に製造販売後臨床試験（以下、「継続試験」）が実施され、平成 17 年 4 月から平成 18 年 4 月までの期間に、国内 12 施設から 31 例が収集された。さらに、この継続試験に引き続いて本剤の長期間投与における安全性、薬物動態並びに有効性の検討試験が製造販売後臨床試験（以下、「長期継続試験」）として実施され、平成 17 年 9 月から平成 21 年 3 月までの期間に国内 9 施設から 23 例が収集された。なお、使用成績調査については実施されていない。

**承認条件：「再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。」

2. 特定使用成績調査の概要

2-1.安全性

安全性については、収集された449例から、計65例（転院例65例）を連結した384例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は65.4%（251/384例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率94.3%（33/35例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「感染症および寄生虫症」35.2%（135/384例）、「臨床検査」16.4%（63/384例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」13.0%（50/384例）、「皮膚および皮下組織障害」12.2%（47/384例）、「胃腸障害」11.2%（43/384例）で、発現した主な副作用は、鼻咽頭炎47例79件、上気道の炎症29例51件、発疹24例26件、咽頭炎16例18件、気管支炎13例27件、肺炎13例17件、そう痒症13例16件、発熱12例16件、肝機能異常12例12件、下痢11例21件、インフルエンザ11例11件、口内炎10例15件、血小板数減少10例14件、高血圧10例11件、帯状疱疹10例10件、尿路感染9例12件、頭痛9例10件、口腔咽頭痛9例10件、胃腸炎9例10件、関節痛8例11件、高脂血症8例10件、白血球減少8例10件、悪心7例12件、倦怠感6例10件、腹痛5例11件であり、承認時までの試験と同様な傾向であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（15歳未満・15歳以上）、年齢（65歳未満・65歳以上）、罹病期間、既往歴、合併症、肝機能障害の合併、腎機能障害の合併、心機能障害の合併、前治療薬（化学療法剤）、本剤投与開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用、本剤投与開始時併用の副腎皮質ステロイド剤投与量、本剤投与間隔短縮（本剤投与開始後2回以上連続で投与間隔が10日以下となった症例）について検討された。その結果、腎機能障害の合併、本剤投与開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用、本剤投与開始時併用の副腎皮質ステロイド剤投与量、本剤投与間隔短縮についての解析で副作用発現率に差が認められた。これら差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

腎機能障害の合併：腎機能障害の合併を有する症例における副作用発現率は74.3%（78/105例）であり、腎機能障害の合併無し症例における副作用発現率62.0%（173/279例）と比較して高かった。一般的に、慢性腎臓病患者では、免疫能が低下し、感染症罹患リスクが高いとされていることから本調査の対象症例においても、腎機能障害を合併した患者背景が全副作用発現率に影響を与えている可能性が考えられた。

本剤投与開始時の副腎皮質ステロイド剤の併用：本剤投与開始時に副腎皮質ステロイド剤の併用が有りの症例で副作用発現率は69.8%（196/281例）であり、併用無しの症例での副作用発現率53.4%（55/103例）より高かった。本剤投与開始時に副腎皮質ステロイド剤を併用している症例は、副腎皮質ステロイド剤による易感染の状態により、「感染症発現および寄生虫症」のリスクが上昇することからも、副腎皮質ステロイド剤を併用した患者背景が全副作用発現率に影響を与えてい

る可能性が考えられた。易感染性の状態にある患者への投与については、既に使用上の注意の「慎重投与」の項に記載され注意が喚起されており、新たな対応は必要ないと考えられた。

本剤投与間隔の短縮：本剤投与間隔短縮のある症例の副作用発現率 78.1% (50/64 例) が、本剤投与間隔短縮のない症例の副作用発現率 62.8% (201/320 例) と比較して高かった。明確な原因の特定には至らなかったが、発現した副作用の種類、重篤度及び転帰に特徴的な傾向は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-2. 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 30 例（治験参加例 23 例、適応外使用等 7 例）を除いた 354 例が解析対象とされた。

キャッスルマン病に伴う臨床症状及び検査値（C 反応性タンパク（CRP）、フィブリノーゲン、赤血球沈降速度（ESR）、ヘモグロビン、アルブミン、全身状態）の改善度、腫脹リンパ節の評価、キャッスルマン病に関連した随伴症状への影響、副腎皮質ステロイド剤投与量の推移を有効性の指標として検討された。

臨床症状及び臨床検査値については、有効性解析対象症例 354 例のうち、各指標において情報が得られた症例について検討したところ、CRP については、投与開始 2 週後には平均値の低下が認められ、投与 4 週後以降は 2.0 mg/dL 未満の値で観察期間終了時（156 週）まで推移した。フィブリノーゲンについては、投与開始 12 週後には平均値の低下が認められ、その後は 400.0 mg/dL 未満の値で観察期間終了時まで推移した。ESR については、投与開始 12 週後には平均値の低下が認められ、投与開始 26 週後以降は 50.0 mm/hr 未満の値で観察期間終了時まで推移した。ヘモグロビンについては、投与開始 12 週後には平均値の増加が認められ、12.0 g/dL を超え、その後も 12.0 g/dL 以上の値で観察期間終了時まで推移した。アルブミンについては、投与開始 12 週後には平均値の増加が認められ、3.5 g/dL を超え、その後も 3.5 g/dL 以上の値で観察期間終了時まで推移した。全身状態（PS）は投与開始後、徐々に改善し、投与開始 26 週後以降は平均値で 0.30 未満の値で観察期間終了時まで推移した。

腫脹リンパ節については、本剤投与開始前後において腫脹リンパ節（短径×長径）の情報が得られた 90 例において、本剤投与開始時との比較で 26 週までの間は縮小が認められているが、その後 156 週までにはさらなる縮小は認められなかった。また、最終評価時の縮小率効果判定で、寛解率は 58.9% (53/90 例) [完全寛解（リンパ節の腫脹が消失（25 mm² 未満）したもの）15.6% (14/90 例)、部分寛解（リンパ節の腫脹が 50% 以上縮小したもの）43.3% (39/90 例)] であった。

各随伴症状の改善率は、脾臓の腫大 40.0% (58/145 例)、間質性肺炎 40.1% (59/147 例)、肝腫大 37.6% (35/93 例)、皮疹 67.9% (55/81 例)、神経症状 50.0% (11/22 例) であった。二次性アミロイドーシスの改善率は、消化管 63.6% (7/11 例)、腎臓 60.0% (3/5 例)、心臓 0% (0/3 例)、その他 100% (1/1 例) であった。観察期間中に随伴症状の悪化が認められたのは、間質性肺炎 4 例と脾臓腫大及び神経症状各 1 例であった。

血清中トシリズマブ濃度と CRP との相関、血清中トシリズマブ濃度と IL-6 濃度の相関及び両測

定値と IgE 型抗トシリズマブ抗体産生有無、抗トシリズマブ抗体（中和抗体）産生有無との関連を検討した結果、CRP が高い例で血清中トシリズマブ濃度が低い傾向が見られたが、血清中トシリズマブ濃度と IL-6 濃度の間に明らかな偏りは認められなかった。また、血清中トシリズマブ濃度低下による IgE 型抗トシリズマブ抗体発現の上昇は確認できなかった。また、抗トシリズマブ抗体（中和抗体）発現による血清中トシリズマブ濃度の低下は確認できなかった。

本剤投与開始時に副腎皮質ステロイド剤を併用していた 243 例のうち、副腎皮質ステロイド剤の投与から離脱もしくは投与量を減量できた症例は 82.7%（201/243 例）であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 3 例、腫脹リンパ節縮小の寛解率について有効性解析対象症例として 2 例が収集された。いずれも少数例での検討であり、小児患者の安全性あるいは有効性に特徴的なものは見出せなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 50 例、腫脹リンパ節縮小の寛解率について有効性解析対象症例とし 9 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 68.0%（34/50 例）であり、非高齢者の副作用発現率 65.0%（217/334 例）と同程度であった。高齢者において発現した主な副作用は、下痢 7 件（回復 7 件）、上気道の炎症 5 件（回復 4 件、軽快 1 件）、血小板数減少 5 件（回復 4 件、未回復 1 件）、尿路感染 4 件（回復 2 件、軽快 2 件）、帯状疱疹 3 件（回復 2 件、軽快 1 件）、肝機能異常 3 件（未回復 3 件）であった。また、重篤な副作用は 39 件が認められ、主な重篤な副作用は、帯状疱疹 3 件（回復 2 件、軽快 1 件）、肺炎 2 件（回復 1 件、本事象による死亡 1 件）、尿路感染 2 件（軽快 2 件）、低ナトリウム血症 2 件（回復 2 件）、うっ血性心不全 2 件（回復 1 件、軽快 1 件）であった。高齢者に特有な副作用の発現傾向は認められなかった。なお、高齢者への投与に関しては、既に使用上の注意の「高齢者への投与」の項に「一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。」と記載して注意を喚起しており、新たな対応は必要ないと考えると申請者は説明した。また、高齢者の腫脹リンパ節縮小の寛解率についての有効率は 66.7%（6/9 例）であり、非高齢者の有効率 58.0%（47/81 例）と同程度であった。

腎機能障害を有する患者：(2-1.安全性、参照)。心機能障害の副作用は、腎機能障害を有する症例での 14.3%（15/105 例）に対して、腎機能障害無し症例では 4.3%（12/279 例）と差が見られた。一般的に、慢性腎臓病は心機能障害のリスクファクターであることから、本調査の対象症例においても、腎機能障害の合併により、心機能障害副作用の発現のリスクが高くなった可能性がある」と申請者は説明した。有効性について差は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害の合併有無別において有効性及び安全性について特に差は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例のうち 2 例の妊娠が認められた。1 例は、妊娠が判明したため本剤投与を中止し、妊娠の転帰については、母子ともに経過良好であった。他の 1 例は、中絶手術を実施し、その後本剤の投与が継続された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

2-4. 重点調査項目

2-4-1. 感染症

感染症の副作用発現率は、35.2%（135/384 例、272 件）であり、重篤な感染症の副作用発現率は 10.9%（42/384 例、59 件）であった。感染症の発現部位別では、呼吸器が最も多く 61.8%（168/272 件）を占めた。次いで皮膚 12.5%（34/272 件）、消化器 8.5%（23/272 件）が多かった。また、重篤な感染症の副作用は 42 例 59 件であった。重篤な感染症の発現率が高い感染部位は、呼吸器で 40.7%（24/59 件）、次いで敗血症 18.6%（11/59 件）であった。

申請者は、本剤投与による感染症発現は特定の時期に発現する傾向は見られず、本剤投与中は継続的に感染症発現に注意が必要であると考えたと説明した。

重篤な細菌性肺炎（細菌性肺炎、肺炎、異型肺炎、ブドウ球菌性肺炎、ヘモフィルス性肺炎）を発現した症例 16 例中 12 例で発現時に副腎皮質ステロイド剤を併用していた。重篤な細菌性肺炎 18 件の転帰は、回復 10 件、軽快 3 件、本事象による死亡 2 件、本事象によらない死亡 2 件、不明 1 件であった。重篤な敗血症（敗血症、敗血症性ショック、菌血症、ブドウ球菌性敗血症）を発現した症例 9 例中 7 例で発現時に副腎皮質ステロイド剤を併用していた。重篤な敗血症 11 件の転帰は、回復 5 件、軽快 2 件、未回復 1 件、本事象による死亡 2 件、不明 1 件であった。

2-4-2. 心機能障害

心機能障害発現率は、7.0%（27/384 例）であり、重篤な心機能障害の副作用は、うっ血性心不全 2 例、急性心筋梗塞、不整脈、徐脈、心筋症、右室不全、心室性頻脈及び末梢性浮腫各 1 例であった。また、安全性解析対象例 384 例のうち心機能障害の合併を有する 53 例のうち 50 例で心電図検査を実施しており、このうち、心電図に異常所見が見られた症例は 34 例であった。重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

急性心筋梗塞の 1 例は 50 歳代の男性で、本剤投与開始 437 日目に心電図異常が認められ、急性心筋梗塞と診断された。本剤の投与を中止し、発現から 15 日目に軽快した。本剤以外に考えられた要因として、心機能低下、肥満、高脂血症の合併、副腎皮質ステロイド剤の併用、急性腸炎による脱水等が挙げられていた。

心室性頻脈の 1 例は 40 歳代の女性で、本剤投与開始時より完全右脚ブロックを合併しており、また、本剤投与開始前の心電図検査で左軸偏位が見られた。本剤投与開始後に心電図波形変化があり、左脚前枝ブロック、心室二段脈、心室性期外収縮等の所見が認められた。本剤投与開始 32 日目に間質性肺疾患の悪化が認められた。本剤投与開始 71 日目に心室頻拍が発現し、間質性肺炎増悪、心室頻拍、心電図波形変化いずれも改善が認められないまま本剤投与開始 80 日目に死亡し

た。心室頻拍に至る詳細な情報は得られなかった。

不整脈の1例は60歳の男性で、本剤投与開始前に心アミロイドーシスを合併していると判断された。本剤投与開始3日目に意識消失、呼吸停止、瞳孔散大しているのを発見され、その後死亡した。担当医により、本剤の関与は完全には否定できないが、直接死因として心アミロイドーシスによる致死的不整脈が強く疑われると報告された。

末梢性浮腫の1例は70歳の男性で、本剤投与開始964日目に末梢性浮腫を発現したが、担当医のコメントとして、蜂窩織炎等の感染による炎症と考えるとの記載があり、心機能障害ではないと考えられた。

本剤投与の心機能障害への影響が明らかな症例はなかったものの、引き続き、心疾患を合併している患者に本剤を投与する際は、定期的に心電図検査を行いその変化に注意する必要があると考えられた。

2-4-3. 臨床検査値

IL-6作用の抑制による影響が否定できない検査項目として、白血球数、好中球数、リンパ球数、血小板数、脂質（総コレステロール、トリグリセリド）、免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）の推移が検討された。IgG、IgM以外の項目は、本剤投与開始12週後から最長観察期間の終了時（156週）にかけて正常範囲内を推移した。IgGは、本剤投与後に低下したが、最長観察期間の終了時（156週）まで2,000 mg/dL以上の値を推移した。IgMも、本剤投与後に低下したが、最長観察期間の終了時（156週）まで150 mg/dL以上の値を推移した。各検査項目の推移について、IL-6作用の抑制による影響はあるものの、本剤投与期間を通じて大きな異常変動は認められなかった。

2-4-4. 悪性リンパ腫

悪性リンパ腫の発現率は2.9%（11/384例）であった。悪性リンパ腫発現例11例で血清中IL-6濃度が測定されており、6例において本剤投与中に5,000 pg/mLを超える血清中IL-6濃度の上昇が認められている。本剤投与開始時より悪性リンパ腫であったことが確認された症例は5例であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

本剤と悪性リンパ腫との関連性は明らかではないものの、本剤投与前にキャッスルマン病と悪性リンパ腫との鑑別を慎重に行うこと、本剤投与中にリンパ節腫脹の増悪や血中IL-6値の上昇を認めた場合には、悪性リンパ腫を疑い、本剤投与前の病理標本の再検討及びリンパ節の再生検・病理診断の実施を検討すること、悪性リンパ腫の発現を確認した場合は、投与を中止し、速やかに悪性リンパ腫に対する適切な治療を開始することについて継続的に注意喚起を行っている。

2-4-5. 死亡例

死亡症例は7.8%（30/384例）であった。主な死因は、「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）」7例、次いで、「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」が各6例であり、因果関係が否定できなかった症例は13例であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

「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）」の7例の内、3例は原疾患のキャッスルマン病による死亡であり、残り4例（胃癌、非ホジキンリンパ腫、小細胞肺癌、

神経内分泌癌)においても、本剤投与開始前には発症していたと考えられた。「感染症および寄生虫症」の6例については、肺炎3例、アスペルギルス感染、ブドウ球菌性敗血症及び敗血症性ショック各1例であり、本剤との因果関係はアスペルギルス感染1例、肺炎1例を除いて否定されなかったが、糖尿病または腎不全の合併が認められた。腎不全、糖尿病の合併のある患者等、感染のリスクが高いと考えられた患者に関して、本剤投与について慎重に判断すること、本剤を投与する場合は、感染症の発現、重篤化に注意することとしている。「呼吸器、胸郭および縦隔障害」6例については、呼吸不全3例、慢性呼吸不全、肺出血及び間質性肺疾患各1例であった。本剤との因果関係が否定されなかったものは間質性肺疾患であったが、既に使用上の注意の重大な副作用に記載され、注意喚起が行なわれている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験（継続試験）の概要

3-1. 安全性

本試験（MRA006JP）で、本剤が投与された症例は31例であり、全例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象例における副作用発現率は74.2%（23/31例、76件）であった。

主な器官別大分類別における副作用は、「感染症および寄生虫症」51.6%（16/31例）、「胃腸障害」25.8%（8/31例）、「臨床検査値」25.8%（8/31例）、「心臓障害」16.1%（5/31例）であった。治験期間中と比較して副作用及び重篤な副作用の発現率に変動は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の問題はないと判断した。

3-2. 有効性

本試験で有効性の検討は実施されていない。なお、治験期間中に認められた評価項目の改善は本試験期間中も維持されており、効果の減弱等は認められなかった。

4. 製造販売後臨床試験（長期継続試験）の概要

4.1 安全性

本試験（MRA423JP）で登録された23例から未投与例1例を除く22例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象例における副作用発現率は81.8%（18/22例、75件）であった。主な器官別大分類別における副作用は、「感染症および寄生虫症」59.1%（13/22例）、「胃腸障害」31.8%（7/22例）であった。治験期間中からの副作用及び重篤な副作用の発現率に変動は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の問題はないと判断した。

4.2 有効性

主要評価項目（CRP、フィブリノーゲン、ESR、全身倦怠感、ヘモグロビン、アルブミンの推移）及び副次的評価項目（体重、貧血、免疫グロブリンの推移）について、治験中に認められた

改善が本試験終了時まで維持されている。また、腫脹リンパ節の縮小、血清中 IL-6 濃度減少、びまん性肺病変の改善も継続していた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の有効性について現時点で特段の問題はないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された本剤のキャッスルマン病に関連する副作用・感染症報告（本剤の使用理由がキャッスルマン病及び使用理由不明である症例）は 153 例 280 件であった。報告された重篤な副作用 153 例 280 件の情報源別内訳は、製造販売後臨床試験 5 例 6 件、特定使用成績調査 96 例 189 件、自発報告 52 例 85 件であった。主な重篤な副作用は、「肺炎」13 例 16 件（5.7%）、「敗血症」10 例 11 件（3.9%）、「白血球数減少」7 例 9 件（3.2%）、「尿路感染」6 例 6 件（2.1%）であった。重篤な副作用の転帰別内訳は、回復 69 例 101 件、軽快 43 例 57 件、未回復 27 例 36 件、後遺症 3 例 5 件、死亡 24 例 35 件及び不明 33 例 46 件であった。

副作用により死亡に至った事象は 24 例 35 件で、「使用上の注意」から予測できない死亡事象は 17 例 26 件、「使用上の注意」から予測できる死亡事象は 9 例 9 件であった。死亡事象の情報源別内訳は、製造販売後臨床試験 1 例 1 件、特定使用成績調査 16 例 24 件、自発報告 7 例 10 件であった。主な死亡事象は、「肺炎」3 例 3 件（8.6%）、「敗血症」、「キャッスルマン病」、「心肺停止」、「死亡」、「多臓器不全」各 2 例 2 件（5.7%）であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 75 例 118 件で、情報源別の内訳は、製造販売後臨床試験 3 例 4 件、特定使用成績調査 45 例 71 件、自発報告 27 例 43 件であった。主な「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、「深部静脈血栓症」4 例 4 件（3.4%）、「ホジキン病」、「キャッスルマン病」、「腹水」、「多臓器不全」各 3 例 3 件（2.5%）であった。転帰別の内訳は、回復 25 例 30 件、軽快 22 例 23 件、未回復 14 例 18 件、後遺症 2 例 4 件、死亡 17 例 26 件及び不明 13 例 17 件であった。これらの「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用については、原疾患や合併症による影響、先行する有害事象（感染症等）を契機とする発症等が考えられ、現時点での集積情報からは本剤との直接的な因果性が示唆されなかったことから、現時点では添付文書改訂等の新たな安全確保措置の必要はないと判断し、通常的安全性監視活動を継続する。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 109 例 162 件で、情報源別の内訳は、製造販売後臨床試験 2 例 2 件、特定使用成績調査 73 例 118 件、自発報告 34 例 42 件であった。主な「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は、「肺炎」13 例 16 件（9.9%）、「敗血症」10 例 11 件（6.8%）、「白血球数減少」7 例 9 件（5.6%）、「尿路感染」6 例 6 件（3.7%）、「蜂巣炎」、「带状疱疹」、「血小板数減少」各 5 例 5 件（3.1%）、「細菌性肺炎」、「好中球数減少」、「発熱」各 4 例 4 件（2.5%）であった。転帰別の内訳は、回復 53 例 71 件、軽快 27 例 34 件、未回復 16 例 18 件、後遺症 1 例 1 件、死亡 9 例 9 件及び不明 23 例 29 件であった。「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用については、いずれも問題となるような発現傾向の変化は認められなかったことから、現時点では添付文書改訂等の特段の対応は不要と判断し、通常的安全性監視活動を継続する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 相互作用

再審査期間中に収集された本剤を含む薬剤相互作用によると思われる副作用発現症例は 2 例 5 件であった。内訳は、ワルファリンカリウムとの相互作用が疑われる「心窩部不快感」、「脱水」、「心筋症」、「ショック」を発現した 1 例 4 件、エソメプラゾールマグネシウム水和物との相互作用が疑われる「無力症」が 1 例 1 件であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

ワルファリンカリウムとの相互作用が疑われた例は、40 歳代女性キャスルマン病患者での報告であった。一連の副作用の発現について、ワルファリンカリウムの効果減弱による血栓傾向があった可能性は否定できないが、ワルファリンカリウムの効果減弱に本剤が影響したかは不明であった。

エソメプラゾールマグネシウム水和物との相互作用が疑われた例は、適応症不明の女性患者での報告であったが、患者報告で情報が不足しており、本剤とエソメプラゾールマグネシウム水和物の併用による影響であるかは不明であった。

以上のように、再審査期間中に収集した本剤を含む薬剤相互作用によると考えられる副作用発現症例については、更なる対応が必要な問題点は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 5 月時点でキャスルマン病に関する効能ではインドで、関節リウマチ、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎の効能では米国、欧州、スイスの他 100 カ国以上で承認、販売されている。

再審査期間中に総合機構に報告した措置報告は 31 報で、全件が安全性に関する措置報告であった。その内訳は、製品の回収等に係る措置報告が 1 報、企業中核安全性情報（以下、「CCDS」）及び海外添付文書の重要な使用上の注意の変更等に係る措置報告が 25 報及びその他の措置報告が 5 報であった。これらについて、申請者は以下のように説明した。

回収に係る措置については、国外で保管していた保冷庫が故障し出荷を止められていた製品の一部が誤って出荷され、該当製品の回収を行ったもので、国内への影響はないことが確認されており、新たな対応は不要と判断した。

CCDS 及び海外添付文書の重要な使用上の注意の変更に係る措置のうち、11 報は CCDS 改訂に伴うもので、対応する添付文書の改訂を行った。

他の措置報告の内容については、CCDS 改訂に伴う欧米の添付文書改訂や、既に国内添付文書に記載し注意喚起を行っている内容、または本治療との明確な関連性は認められていないものであったことから、特段の対応は不要と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は1報で、英国医薬品医療製品規制庁の査察時に指摘された、安全性情報収集の不備等に対する安全性評価レポートに関する研究報告であった。本剤の安全性プロファイルに変更はなく、リスク・ベネフィット評価にも影響はないと考えられた報告であり、特段の対応は不要と申請者は判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

9. 承認条件

機構は、以上の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の成績並びに自発報告を含めた安全性情報等を踏まえ、承認条件（「再審査期間中、本薬投与症例全例を登録して、腫脹リンパ節の変化及び合併症の進行への影響も含め、有効性及び安全性について市販後調査を実施すること。その際、本薬長期投与による有効性及び安全性についても情報を収集すること。」）を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上