

平成29年5月吉日

医療関係者の皆様

中外製薬株式会社

アクテムラ®点滴静注用80mg、200mg、400mg

再審査結果・承認条件解除のご報告及び
安全対策の継続へのご協力のお願い

ーキャッスルマン病ー

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

日頃より、アクテムラ®点滴静注用、アクテムラ®皮下注をはじめ、弊社製品につきましてご愛顧を賜り誠にありがとうございます。

さて、アクテムラ®点滴静注用の「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。」の効能・効果につき、再審査期間中に実施致しました特定使用成績調査等の製造販売後調査結果を基に、平成27年7月に再審査申請しておりましたところ、この度、平成28年9月30日付にて厚生労働省より「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」との再審査結果が通知されました。

この結果、効能・効果、用法・用量についての変更は無く、引き続きこれまでと同様にご使用いただけますこと、また、承認時に付与されました製造販売後調査の実施に関する承認条件「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。」について、解除されることとなりましたことをご報告申し上げます。

なお、本剤のご使用に際しましては、適正使用の推進と患者さんの安全確保の観点より納入前に本剤のご使用に関する事前のご説明を引き続き実施させていただきます。これまでの長期にわたる特定使用成績調査をはじめとした皆様のご協力に対し改めて御礼申し上げますとともに、今後とも本剤の安全対策にご理解とご協力を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

謹白

承認条件に基づき実施した特定使用成績調査につきまして、今回は安全性の結果についてのみ概要をご報告いたします。

1 調査の概要

目的：使用実態下（長期使用含む）での有害事象の発現状況、治療効果の確認、安全性及び有効性に影響を与える因子を把握する。

対象：本剤を使用する全てのキャッスルマン病の患者

観察期間：本剤投与開始から最長3年間（156週）の投与期間

調査実施期間：2005年6月～2014年6月

2 症例構成

調査票回収症例数：449例

重複登録症例（転院・再投与）：65例

安全性解析対象症例数：384例

内訳：

本調査より初めて投与開始された 本剤適応となるキャッスルマン病症例	343例
本剤承認前に投与されていた症例 (治験参加例および治験外提供例)	24例
リンパ節の病理組織診断結果がない症例	10例
本剤投与後にキャッスルマン病でないと診断された症例	7例

- 本剤を投与された患者さんの中には、リンパ節の病理組織診断がない症例のほか、本剤投与後に悪性リンパ腫や自己免疫疾患と診断され、キャッスルマン病が否定された症例が確認されました。

キャッスルマン病の診断は、臨床症状（臨床検査値異常を含む）と腫脹リンパ節の病理組織像の両者を併せて実施されます。病理組織診断の実施されていない症例は確定診断が出来ません。病理組織像を確認のうえ、感染症、自己免疫疾患並びに悪性腫瘍等のスクリーニングを実施し本剤投与の可否をご判断ください。

特に注意すべき事象：悪性リンパ腫

- 本調査における悪性リンパ腫の発現率（本剤との因果関係が否定された症例も含む）は2.9%（11/384例）でした。
- 悪性リンパ腫発現後に再度、本剤投与前の病理標本を検討したところ、本剤投与前より悪性リンパ腫細胞が少なくとも5例で認められました。

キャッスルマン病と悪性リンパ腫との鑑別は難しいため、本剤投与前には、必ず臨床所見と病理所見の両面から慎重に鑑別を行ってください。

- 本剤投与中にリンパ節腫脹の増悪や血中IL-6値*の急激な上昇を含む検査値の異常を認めた場合には、悪性リンパ腫を疑い、本剤投与前の病理標本の再検討およびリンパ節の再生検・病理組織診断の実施を検討してください。
- 悪性リンパ腫の発現を確認した場合は、本剤の投与を中止し、悪性リンパ腫に対する適切な治療を速やかに開始してください。

*：IL-6の測定は保険適応外です。

以降は、本調査にて本剤が投与された全症例 384 例（安全性解析対象症例）に関する情報です。この中にはキャスルマン病と診断されいながら本剤投与開始後に悪性リンパ腫や自己免疫疾患と診断された本剤適応とならない 17 例も含まれます。

3 患者背景

- 性別：男性が58.9%（226例）、女性が41.1%（158例）でした。
- 年齢：平均年齢は49.0歳で、高齢者（65歳以上）に該当する症例は13.0%（50例）でした。
- 罹病期間：平均罹病期間は5.8年でした。
- キャスルマン病の家族歴を有している症例はありませんでした。
- 合併症を有している症例は75.8%（291/384例）でした。

項目		n=384
性別	男性	226 (58.9%)
	女性	158 (41.1%)
年齢 (歳)	n	384
	Mean±S.D.	49.0±13.6
	Median (Min-Max)	48.0 (3-84)
	15歳未満	3 (0.8%)
	15歳～64歳	331 (86.2%)
65歳以上	50 (13.0%)	
体重 (kg)	n	357
	Mean±S.D.	58.0±11.8
	Median (Min-Max)	57.0 (13.0-104.0)
	不明	27
家族歴	無	374 (97.4%)
	有	0 (0.0%)
	不明	10 (2.6%)

要約統計量のnは、集計項目の母数を記載しています。
不明は、未記載を含んでいます。

項目		n=384
罹病期間 (年)	n	315
	Mean±S.D.	5.8±5.8
	Median (Min-Max)	4.0 (0.0-30.3)
	不明	69
	1年未満	74 (19.3%)
	1年以上3年未満	49 (12.8%)
合併症*	3年以上5年未満	57 (14.8%)
	5年以上	135 (35.2%)
	不明	69 (18.0%)
	無	93 (24.2%)
有	291 (75.8%)	

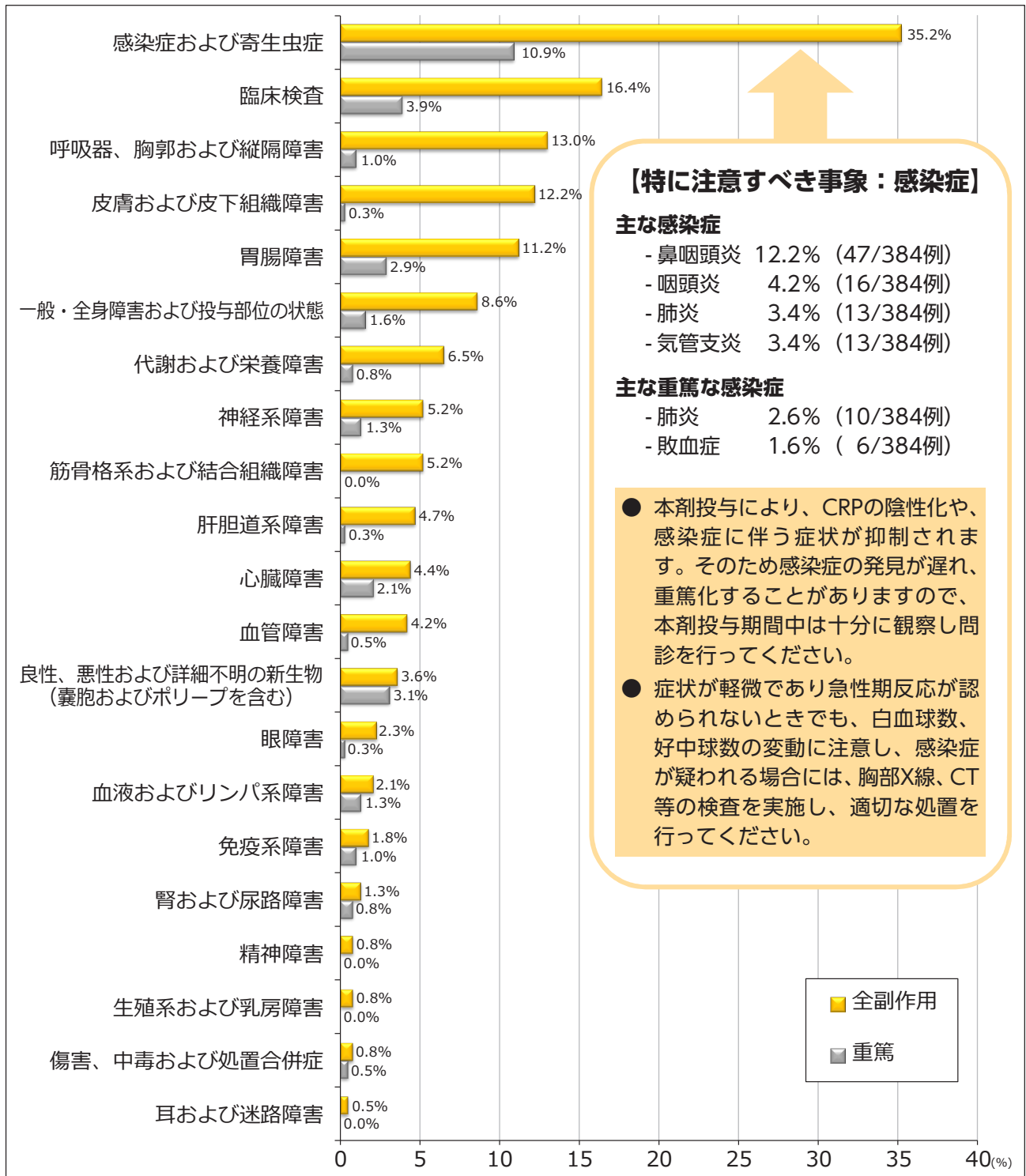
*：合併症には、キャスルマン病関連症状も一部含まれます。

4 本剤の投与状況

- 安全性解析対象症例384例のうち、31ヵ月以上投与を継続した症例は70.8%（272/384例）でした。

5 副作用発現状況

- 安全性解析対象症例における副作用発現率は65.4% (251/384例)、総発現件数は851件でした。器官別大分類 (SOC) では、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が最も多く35.2% (135/384例) であり、次いで、「臨床検査」が16.4% (63/384例) でした。
- 重篤な副作用の発現率は22.4% (86/384例)、総発現件数は153件でした。器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」に分類される副作用が最も多く、10.9% (42/384例) でした。



注1) MedDRA/J (国際医学用語集の一つ) Ver17.1の器官別大分類 (SOC) による集計です。

器官別大分類 (SOC) 別の副作用発現率 (n=384)