

アリケイス®の副作用マネジメント

投与初期に注意すべき 発声障害などの 呼吸器系有害事象

[監修]

長谷川 直樹 先生

慶應義塾大学医学部 感染症学教室 教授

アミノグリコシド系抗生物質製剤

薬価基準収載



アリケイス®吸入液590mg

ARIKAYCE®

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

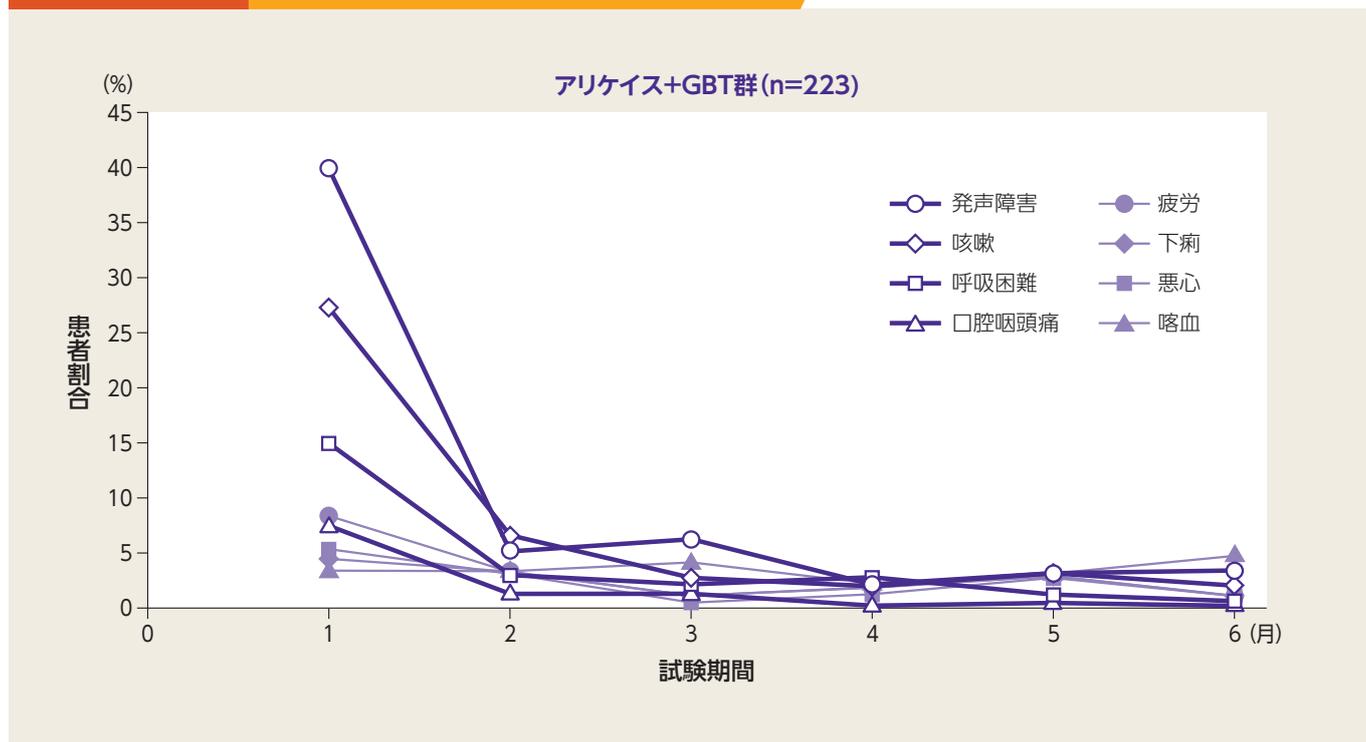
「禁忌を含む注意事項等情報」等はDIページをご参照ください。

投与初期に注意すべき

発声障害などの呼吸器系有害事象

本剤の国際共同第Ⅲ相試験(CONVERT試験)では、発声障害、咳嗽、呼吸困難が本剤投与群の20%以上に発現しました。これらの有害事象の初回発現は、投与1ヵ月目に多く認められ、治療継続への影響が懸念されるため、特に投与初期においては、患者の状態を観察し、患者から訴えがあった場合には、適切な対応を実施してください。

CONVERT試験 よくみられた有害事象の初回発現時期¹⁾



試験概要

試験デザイン: 国際共同第Ⅲ相無作為化オープンラベル並行群間比較試験

目的: GBTに追加してアリケイスを投与したときの投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化をGBT単独療法と比較し、アリケイスの有効性を評価すること

対象: 18歳以上(日本では20歳以上)のアミカシン感受性(MIC: 64μg/mL以下)の難治性^{*1}肺MAC症患者336例(日本人48例を含む)

方法: 患者はスクリーニング時の喫煙状態およびGBTによる前治療の状況(治療中または治療中止から3ヵ月以上)により層別化され、アリケイス+GBT群とGBT単独群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。全患者で前治療と同じGBTを継続し、アリケイス+GBT群ではアリケイス(アミカシンとして590mg)を1日1回、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。投与6ヵ月目までに培養陰性化(3ヵ月連続の培養陰性)を達成し再発^{*2}が認められなかった陰性化例では、最初に培養陰性を示した時点から12ヵ月間、投与を継続した(最長投与期間16ヵ月)。投与終了後は12ヵ月間の無治療観察期間とした(NTMIに対する全ての治療を中止)。投与6ヵ月目までに培養陰性化を達成しなかった非陰性化例および投与6ヵ月目までに再発^{*2}した患者では、8ヵ月目まで投与を継続したのち、8ヵ月目の来院/治療終了時の来院をもって試験を中止し、安全性延長試験(INS-312試験)への参加資格を付与した。

評価項目: 【主要評価項目】投与6ヵ月目までの培養陰性化率(1ヵ月ごとに採取された喀痰培養が3回連続陰性)。【副次評価項目】6分間歩行試験(6MWT)における歩行距離のベースラインからの変化量(投与6ヵ月目)、治療成功後3ヵ月時点の培養陰性持続率、培養陰性化までの期間など。【探索的評価項目】培養陰性化/非陰性化別の6分間歩行試験における歩行距離のベースラインからの変化量など。

解析計画: 培養陰性化率は、喫煙状態およびGBTによる前治療の状況(治療中または治療中止から3ヵ月以上)を層別因子としてCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を用いて解析した(有意水準は両側0.05)。培養陰性化までの期間はKaplan-Meier法、log-rank検定、Cox回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与6ヵ月目および8ヵ月目までの6MWT歩行距離の変化量を、対応のあるt検定および欠測値を補完した共分散分析(ANCOVA)を用いて解析した。安全性解析対象集団は、アリケイス+GBTまたはGBT単独の治療薬を少なくとも1回投与された患者とした。

試験終了日: 2019年4月3日(最後の患者の最終評価来院時)

有効性: 【主要評価項目】投与6ヵ月目までの培養陰性化率は、アリケイス+GBT群で29.0%(224例中65例)、GBT単独群で8.9%(112例中10例)であり、アリケイス+GBT群のGBT単独群に対する優越性が検証された(調整オッズ比(95% CI): 4.220(2.078-8.570)、 $p < 0.0001$ 、CMH検定)。

*1 難治性: GBTにより6ヵ月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

*2 再発: 液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、または固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義

1) Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198(12): 1559-1569.
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

CONVERT試験 有害事象の発現状況²⁾

	アリケイス+GBT群		GBT単独群	
安全性解析対象集団 症例数	223		112	
有害事象	219 (98.2)		102 (91.1)	
主な事象 (いずれかの群で10%以上に発現)	発声障害	104 (46.6)	発声障害	2 (1.8)
	咳嗽	85 (38.1)	咳嗽	17 (15.2)
	呼吸困難	48 (21.5)	呼吸困難	10 (8.9)
	咯血	41 (18.4)	咯血	16 (14.3)
	疲労	36 (16.1)	疲労	8 (7.1)
	下痢	29 (13.0)	下痢	5 (4.5)
	悪心	25 (11.2)	悪心	4 (3.6)
	口腔咽頭痛	24 (10.8)	口腔咽頭痛	2 (1.8)
重篤な有害事象	45 (20.2)		23 (20.5)	
主な事象 (いずれかの群で1%以上に発現)	肺炎	8 (3.6)	肺炎	2 (1.8)
	慢性閉塞性肺疾患	7 (3.1)	慢性閉塞性肺疾患	3 (2.7)
	咯血	6 (2.7)	咯血	5 (4.5)
	感染による気管支拡張症の増悪	5 (2.2)	感染による気管支拡張症の増悪	3 (2.7)
	呼吸困難	3 (1.3)	呼吸困難	0
	気胸	3 (1.3)	気胸	1 (0.9)
	呼吸不全	2 (0.9)	呼吸不全	2 (1.8)
	肺空洞形成	0	肺空洞形成	2 (1.8)
急性心筋梗塞	0	急性心筋梗塞	2 (1.8)	
投与中止に至った有害事象				
アリケイスの投与中止	42 (18.8)			
主な事象 (2例以上に発現)	呼吸困難	7 (3.1)	2例以上に発現した有害事象なし	
	発声障害	5 (2.2)		
	アレルギー性胞隔炎	2 (0.9)		
	慢性閉塞性肺疾患	2 (0.9)		
	咳嗽	2 (0.9)		
	咯血	2 (0.9)		
	聴力低下	2 (0.9)		
	感染による気管支拡張症の増悪	2 (0.9)		
GBTの投与中止	10 (4.5)		2 (1.8)	
主な事象 (2例以上に発現)	下痢	2 (0.9)	2例以上に発現した有害事象なし	
	悪心	2 (0.9)		
死亡に至った有害事象	6 (2.7)		8 (7.1)	
内訳	呼吸不全	2例	呼吸不全	2例
	慢性閉塞性肺疾患	1例	間質性肺疾患	1例
	肺塞栓症	1例	マイコバクテリウム・ アビウムコンプレックス感染	1例
	肺感染	1例*	肺炎	1例
	悪液質	1例	悪液質	1例
			心原性ショック	1例
		高炭酸ガス血性昏睡	1例	

MedDRA/J Ver.19.1(投与中止に至った有害事象はMedDRA Ver.22.0)

※: 治験担当医師によって、本剤との関連ありと判断された。

n(%)

2) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212試験) [承認時評価資料]



日本標準商品分類番号	876169
承認番号	30300AMX00245000
承認年月	2021年3月
薬価基準収載年月	2021年5月
販売開始年月	2021年7月
再審査期間満了年月	6年(2027年3月満了)
国際誕生年月	2018年9月

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	アリケイス吸入液 590mg
有効成分	1バイアル (8.4mL) 中にアミカシン硫酸塩をアミカシンとして590mg (力価) 含有
添加物	ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) コレステロール 水酸化ナトリウム 塩化ナトリウム

注) 本剤は専用のネブライザにより薬液8.4mLが投与できるように、1バイアル中に薬液8.9mLが充填されている。

3.2 剤形・性状

品名	アリケイス吸入液 590mg
剤形・性状	白色の乳状懸濁液
pH	6.1～7.1
その他	無菌製剤

4. 効能又は効果

適応菌種：アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)
適応症：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用は、肺MAC症に対する多剤併用療法による前治療において効果不十分な患者に限定すること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはアミカシンとして 590mg (力価) を1日1回ネブライザを用いて吸入投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を吸入する際には、専用のネブライザであるラミラネブライザシステムを使用すること。[14.1参照]
- 7.2 使用にあたっては、ガイドライン等を参照し、多剤併用療法と併用すること。
- 7.3 喀痰培養陰性化が認められた以降も、一定期間は本剤の投与を継続すること。臨床試験においては、喀痰培養陰性化が認められた以降に最大12ヵ月間、本剤の投与を継続した。[17.1.1参照]
- 7.4 投与開始後12ヵ月以内に喀痰培養陰性化が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、特に血中濃度が高くなりやすい患者（腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者等）では聴力検査を実施することが望ましい。[11.1.3参照]
- 8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 第8脳神経障害又はその疑いのある患者

第8脳神経障害が発現又は増悪するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 重症筋無力症等の神経筋障害又はその疑いのある患者

本剤は神経筋遮断作用を有するため、呼吸抑制があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では高い血中濃度が持続し、腎障害の悪化及び第8脳神経障害の副作用が強くなるおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊婦に投与すると新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤吸入投与によるヒト母乳中への移行は不明であるが、アミカシンを筋肉内投与した場合、ヒト母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続し、第8脳神経障害等の副作用が強くなるおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意

薬剤等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゾセミド 等	腎障害及び聴力障害が発現、悪化するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	機序は明確でないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン) 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが、相互作用の機序は不明。
神経筋遮断剤 麻酔剤 筋弛緩剤 ツポクラリン バンクロニウム臭化物 ペクロニウム臭化物 トルペリゾン A型ボツリヌス毒素製剤 等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。呼吸抑制があらわれた場合には必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤とも神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。
腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン アムホテリシンB 等	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤ともに腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明。

11. 副作用

11.1 重大な副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.1 過敏性肺炎 (2.7%)

11.1.2 気管支痙攣 (21.5%)

11.1.3 第8脳神経障害 (15.1%)

めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.4 急性腎障害 (3.2%)

[8.2参照]

11.1.5 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

発現率 分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系			白血球減少
心臓障害			動悸
耳及び迷路	耳鳴	耳の不快感 難聴	耳痛 めまい
眼障害			流涙低下
胃腸障害		口内乾燥 悪心 下痢	腹痛 舌炎 舌変色 嘔吐
全身障害及び 投与部位の状態	疲労	胸部不快感	悪寒 発熱 無力症
感染症及び 寄生虫症		気管支炎 喉頭炎 口腔カンジダ症	
臨床検査		体重減少	呼吸音異常
代謝及び栄養障害		食欲減退	
筋骨格系及び 結合組織障害		関節痛	胸筋骨格痛 筋肉痛
神経系障害		失声 めまい 味覚障害 頭痛	錯感覚 平衡障害
精神障害			不眠症
腎及び尿路障害		血尿	
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	咳嗽 発声障害 呼吸困難 喀血 口腔咽頭痛	喀痰を伴う咳嗽 鼻漏 唾液増加 喉の炎症 喘鳴 慢性閉塞性肺疾患	咽頭紅斑 ラ音 鼻詰まり 声帯炎症
皮膚及び 皮下組織障害		寝汗 掻痒 発疹	皮膚乾燥 多汗症

13. 過量投与

アミカシンの除去には血液透析が有用であるとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

ラミラネブライザシステムの使用方法を患者に十分に指導すること。[7.1参照]

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は使用前に室温20～25℃に戻してから使用すること。使用時にはバイアルを少なくとも10～15秒間激しく振り混ぜ、内容物が均一でよく混ざるようになるまで本剤を調製する。

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、冷蔵庫に保管 (2℃ - 8℃)。

アリケイスは、最大25℃の室温で最大4週間保存が可能である。一旦室温で保存された場合、未使用の薬剤は4週間で廃棄する必要がある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

アリケイス吸入液 590mg : 7バイアル

詳細は電子化された添付文書をご参照ください。また、電子化された添付文書の改訂にご留意ください。

2022年6月改訂 (第3版)

Insméd®, Insméd logo, インスメッド®, ARIKAYCE® and アリケイス® are registered trademarks of Insméd Incorporated. PARI® is a registered trademark of PARI GmbH. Lamira® and ラミラ® are registered trademarks of PARI Pharma GmbH. All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

製造販売元

インスメッド合同会社

東京都千代田区永田町二丁目10番3号
東急キャピタルタワー13階

<https://insmed.jp>

【文献請求先及び問い合わせ先】
メディカルインフォメーションセンター
電話 : 0120-118808



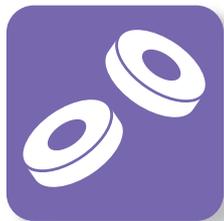
発声障害などの呼吸器系有害事象への対応について

アリケイスに特有の対処方法は確立されておりませんので、吸入治療における一般的な対処方法である、吸入後のうがいを徹底するよう、患者さんへ指導ください。

また、海外では、以下の対応で改善がみられたことが報告されています³⁾。

改善がみられた対処法

トローチ



のどを潤すために、トローチをなめる

吸入後のうがい



のどに残った薬剤を取り除くために、水や温水でうがいをする

吸入時間の変更



吸入する時間を夜に変更する

3)を元に改変

3)Swenson C, et al. Open Forum Infect Dis. 2020; 7(4): ofaa079. doi:10.1093/ofid/ofaa079.
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

アリケイス吸入治療からの脱落を防ぐために

とくに投与初期に多くみられる発声障害などの呼吸器系有害事象への対応が重要です。

長谷川 直樹 先生

慶應義塾大学医学部 感染症学教室 教授

アリケイス吸入療法は、専用のラミラネブライザシステムを用いて、患者さん自身が吸入を行います。一般に吸入による治療では、発声障害や咳嗽といった副作用が多く、患者さんの日常生活や治療継続に影響がでることが指摘されています。

アリケイスにおいても、国際共同第Ⅲ相試験 (CONVERT試験)²⁾で、発声障害、咳嗽、呼吸困難が投与1ヵ月目までに多く認められ、服薬中止の主要な原因につながっています。

そのため、アリケイスを始める前に、開始後初期にそのような有害事象が起こりうる(ありうる)ことをあらかじめ患者さんにお伝えしておくことが重要です。

また、発声障害が起こった場合への対処法として、海外では、トローチをなめる、うがいをする、吸入時間を夜に変更する、などにより、呼吸器系有害事象が改善したとの報告³⁾がありますので、参考にしてください。治療脱落を防ぎ、治療を継続できるように、適切なお対応をお願いいたします。

2)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212試験) [承認時評価資料]

3)Swenson C, et al. Open Forum Infect Dis. 2020; 7(4):ofaa079. doi:10.1093/ofid/ofaa079.
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

製造販売元

インスメッド合同会社
東京都千代田区永田町二丁目10番3号
東急キャピタルタワー13階

<https://insmed.jp>

【文献請求先及び問い合わせ先】
メディカルインフォメーションセンター
電話：0120-118808

2022年6月作成
PP-ARIK-JP-00302

© 2022 Insmed GK. All Rights Reserved.
© 2022 PARI GmbH. All Rights Reserved.