

アリケイス吸入液 590mg に係る

医薬品リスク管理計画書

インスメッド合同会社

アリケイス 吸入液 590mg に係る
医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	アリケイス 吸入液 590mg	有効成分	アミカシン硫酸塩
製造販売業者	インスメッド合同会社	薬効分類	616 主として抗酸菌に作用するもの
提出年月		令和5年6月27日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
過敏性肺臓炎	神経筋伝達障害	該当なし
第8脳神経障害		
急性腎障害		
気管支痙攣		
ショック、アナフィラキシー		
1.2. 有効性に関する検討事項		
薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査(肺 MAC 症に対する 併用療法)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

インスメッド合同会社

品目の概要			
承認年月日	2021年3月23日	薬効分類	616 主として抗酸菌に作用するもの
再審査期間	6年	承認番号	30300AMX00245000
国際誕生日	2018年9月28日		
販売名	アリケイス 吸入液 590mg		
有効成分	アミカシン硫酸塩		
含量及び剤形	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、白色の乳状懸濁液		
用法及び用量	通常、成人にはアミカシンとして 590 mg(力価)を1日1回ネブライザを用いて吸入投与する。		
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		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日:令和4年 5月24日

変更内容の概要:

1. 特定使用成績調査の調査期間の延長

変更理由:

1. 特定使用成績調査の登録目標症例数を調査期間内に達成するため

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
過敏性肺臓炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>NTM肺疾患を対象としたアライケイスの臨床試験において、アライケイスで治療された被験者で過敏性肺臓炎の発現が報告された割合は3.2%(13例/404例)であり、これは同じ試験においてアライケイスで治療されなかった被験者の割合(1.3%; 2例/157例)よりも高かった。また、アライケイス投与群の曝露量で補正した過敏性肺臓炎の発現率も対照群よりも高かった(100人年あたり4.0例/100人年あたり2.3例)。アライケイス投与群で過敏性肺臓炎が報告された13例のうち9例が重篤であり、半数以上(8例)が重度(CTCAE (有害事象共通用語規準)グレード3以上)であった。致死例はなかった。回復例は9例、部分回復例は1例、未回復例は3例であった。日本人患者での発現率は2.1%であった。</p> <p>過敏性肺臓炎は、肺NTM症のような呼吸器病変を有する集団においては呼吸負荷を増大させる可能性があるため、重要な安全性の懸念と考えられる。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下での過敏性肺臓炎の発現状況について情報を収集するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由:</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 医療従事者向け資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
第8脳神経障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由:</p> <p>第8脳神経障害は全てのアミノグリコシド系抗生物質に共通する安全性上の懸念である。本剤は吸入投与であるため、吸入されたリポソームアミカシンの全身曝露が、低く抑えられていたとしても、このリスクを特定されたリスクとして仮定することは妥当と考えられる。また、医療現場ではアミノグリコシド系抗生物質による第8脳神経障害の管理は診療の中に組み込まれている。NTM肺疾患を対象としたアライケイスの臨床試験において、第8脳神経障害の発現率を対照群と比較した結果、第8脳神経障害と考えられる有害事象(難聴、浮動性めまい、失神寸前の状</p>

	<p>態、耳鳴、めまいを含む)は、アライケイス投与群404例中72例(17.8%)に対し、対照群では157例中16例(10.2%)であった。発現率は、アライケイス投与群では100人年あたり22.0例(95% CI - 17.2、27.8)、対照群では100人年あたり18.5例(95% CI - 10.6、30.0)であり、曝露量で補正した場合、発現率の差は小さく、アライケイス投与群と対照群の発現率の信頼区間は重複していたものの、アライケイス投与群では対照群よりも発現頻度が高く、市販後における第8脳神経障害の発現リスクは否定できないと考えられることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下での第8脳神経障害の発現状況について情報を収集するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、特定の背景を有する患者に関する注意、重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 <p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
急性腎障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 急性腎障害は、すべてのアミノグリコシド系抗生物質に共通する安全性上の懸念であり、医療現場では既にアミノグリコシド系抗生物質による急性腎障害の管理は診療の中に組み込まれていると考えられる。</p> <p>NTM肺疾患を対象としたアライケイスの臨床試験では、アライケイス投与群404例中、特定されたリスクである急性腎障害とそれに含まれると考えられる有害事象は、血尿、タンパク尿、腎不全、血中クレアチニン増加、クレアチニン腎クリアランス増加、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、赤血球尿陽性、尿円柱陽性、白血球尿である。急性腎障害は、アライケイス投与群では404例中17例(4.2%)で報告されたのに対し、対照群では157例中4例(2.5%)であった。これらの事象のうち、重篤と報告されたものはなかった。曝露期間(すなわち、曝露期間で調整された100人年あたりの発現例数)を考慮に入れた発現率は、アライケイス投与群では100人年あたり5.2例(95% CI - 3.0、8.3)、対照群では100人年あたり4.6例(95% CI - 1.3、11.8)であった。曝露量で補正した発現率の差は小さく、アライケイス投与群と対照群での発現率の信頼区間は重なっていた。</p> <p>これらのデータからアライケイス投与群では急性腎障害の全体的な発現率が高いように見えるが、この発現率の差は臨床試験の曝露期間の差によって説明することができる。</p> <p>アライケイスに起因する急性腎障害のリスクは、対照群の薬剤に起因するリスクよりもわずかに</p>

	<p>大きいに過ぎないようであるものの、本邦における市販後でのアライケイスの急性腎障害のリスクは小さくないと考えられるため設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下での急性腎障害の発現状況について情報を収集するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 <p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
気管支痙攣	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： NTM肺疾患を対象としたアライケイスの臨床試験において、アライケイス投与群で気管支痙攣の発現が報告された割合は27.2%(110例/404例)であり、これは対照群の割合(10.8%; 17例/157例)よりも高かった。また、アライケイス投与群の曝露量で補正した気管支痙攣の発現率も対照群よりも高かった(100人年あたり33.7例/100人年あたり19.7例)。アライケイス投与群で気管支痙攣の発現が報告された110例のうちほとんどは非重篤であり、重篤な症例は4例のみであった。アライケイス投与群で対照群よりも気管支痙攣の発現率が高かったことから、<u>気管支痙攣を特定されたリスクとして設定することとした。</u></p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】 使用実態下での気管支痙攣の発現状況について情報を収集するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>ショック、アナフィラキシー</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ショック、アナフィラキシーはアミノグリコシド系抗生物質における特定されたリスクである。NTM肺疾患を対象としたアリケイスの臨床試験においてショック、アナフィラキシーの副作用報告はなかった。米国での市販後報告に基づいて、アナフィラキシーを含む重篤かつ死亡につながるおそれのある過敏症反応が、本剤を服用している患者で報告されている。米国での市販後報告からショックの報告はない。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下でのショック、アナフィラキシーの発現状況について情報を収集するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>	
<p style="text-align: center;">重要な潜在的リスク</p>	
<p>神経筋伝達障害</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>神経筋伝達障害は、すべてのアミノグリコシド系抗生物質に共通する安全性上の懸念である。しかし、アリケイスの治験時にはアリケイス投与群、対照群の両群において、ともに1例のみの報告であり、アリケイス投与群の曝露量で補正された発現率は対照群よりも低かった。以上より、神経筋伝達障害については重要な潜在的リスクとして設定した。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 	

	<p>1. 特定使用成績調査</p> <p>【選択理由】 使用実態下での神経筋伝達障害の発現状況について情報を収集するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材の作成と配布 <p>【選択理由】 医療関係者に対し情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

薬剤耐性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>承認申請時まで、本剤適応菌種に対する本剤の抗菌活性に経年変化を示す傾向は認められていないが、感受性に関する情報は本剤の有効性に関わる重要な情報であることから、本剤適応菌種の本剤に対する耐性化状況及び感受性の低下が本剤併用レジメンの有効性に与える影響を確認する。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>特定使用成績調査(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 (NTM症) (以下、肺MAC症) に対する併用療法)</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>本剤の適応菌種であるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)の本剤に対する耐性化状況及び感受性の低下が本剤併用レジメンの有効性に与える影響を確認する。</p>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要: 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】 過敏性肺臓炎、第 8 脳神経障害、急性腎障害、気管支痙攣、ショック、アナフィラキシー、神経筋伝達障害</p> <p>【目的】 製造販売後の使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況の把握及び安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を検討する。また、本剤の適応菌種であるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)の本剤に対する耐性化状況を確認する。</p> <p>【実施計画】 目標症例数:300 例(安全性解析対象) 本剤に対する耐性化状況確認のための目標菌株数:各年 50 株以上、3 年間収集する 調査期間:2022 年 1 月～2026 年 12 月(5 年) 本剤適応菌種の耐性化確認のためのデータ収集期間:2022 年 1 月～2024 年 12 月(3 年) 本剤適応菌種の耐性化状況確認のための投与開始前の感受性データのみを収集する症例登録期間:2024 年 7 月～2024 年 12 月(調査としての登録期間終了後 6 ヶ月) 調査方法:中央登録方式 観察期間:本剤投与開始日から最長 21 ヶ月 治療Ⅰ期:投与開始から 3 回連続で喀痰培養陰性化が確認できた時点まで、または投与開始から 6 ヶ月後まで 治療Ⅱ期:治療Ⅰ期終了後(陰性化症例は喀痰培養陰性化確認後、非陰性化症例については投与開始 6 ヶ月後)から 12 ヶ月 フォローアップ期:投与中止または完了の場合、投与終了後 3 ヶ月 対象患者:他の抗生剤で十分な効果が認められないマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)を起因菌とする肺非結核性抗酸菌(NTM)症患者</p> <p>【実施計画の根拠】 国際共同治験において、日本人症例数が少なく、副作用の発現状況の把握が不十分であった可能性もあることから、製造販売後の使用実態下での副作用等の発現状況を確認する必要があると考え計画した。</p> <p>[観察期間]:承認申請時の評価資料として使用した試験において、6 ヶ月目までに採取したすべての喀痰培養結果が判明した後の最初の来院である 8 ヶ月目に喀痰での菌の陰性化の評価を行い、陰性化が認められた被検者については、その後 12 ヶ月間の継続投与を行った。その後、投与中止から追跡調査期間(3 ヶ月、12 ヶ月)を設定していた。本使用成績調査では臨床試験との比較が可能となるよう投与開始から投与終了 3 ヶ月後までと設定した。</p>	

【目標症例数】：国際共同第Ⅲ相臨床試験(日本人患者 48 例を含む)における過敏性肺臓炎の副作用発現率は 3.2%であり、対照群での発現率は 1.3%であった。本剤投与後の過敏性肺臓炎の副作用発現率を 3.2%とすると仮定して本有害事象の市販後での発現頻度の確認には 100 例以上を設定した。また、1.0%以上の頻度で発現する他の未知な副作用を 95 %の信頼度で少なくとも 1 件検出可能な症例数 300 例を収集し日本人患者での安全性の評価を行う予定である。本使用成績調査は本剤の適応となる患者数が限られることより、調査の実施可能性を勘案し、症例数を設定した。本剤適応菌種の耐性化状況確認のための目標菌株数は、実施可能性を考慮して設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 安全性定期報告時及び調査終了時：安全情報について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 副作用の発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、添付文書の改訂要否を検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査(肺 MAC 症に対する併用療法)	
	1.2 有効性に関する検討事項 及び 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項 特定使用成績調査参照

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布	
<p>【安全性検討事項】 過敏性肺臓炎、第8脳神経障害、急性腎障害、気管支痙攣、ショック、アナフィラキシー、神経筋伝達障害</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療について情報提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者への直接的な資材配布 ・ 企業ホームページへの掲載 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>	

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	2022年1月	2022年1月18日終了	2022年3月18日報告済み
特定使用成績調査	300例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	実施中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

追加の医薬品安全性監視活動				
有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数/目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
特定使用成績調査	300例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	実施中	調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書、患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	2022年1月	2022年1月18日終了
医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と配布	安全性定期報告時	実施中