

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

アミノグリコシド系抗生物質製剤 アミカシン硫酸塩 吸入用製剤	
アリケイス® 吸入液 590mg ARIKAYCE® (amikacin liposome inhalation suspension) 590mg/8.4mL	
剤形	吸入液剤
製剤の規制区分	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
規格・含量	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 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。
一般名	和名：アミカシン硫酸塩（JAN） 洋名：Amikacin sulfate（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年3月23日 薬価基準収載年月日：2021年5月19日 販売開始年月日：2021年7月19日
製造販売（輸入） 提携・販売会社名	製造販売元：インスメッド合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	インスメッド合同会社 メディカルインフォメーションセンター フリーダイヤル：0120-118808 受付時間：9：00～17：30（土、日、祝日および当社休業日を除く） アリケイス.jp：https://arikayce.jp

本 IF は 2024 年 7 月時点の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで
確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	7
1. 開発の経緯.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	7
2. 製品の治療学的特性.....	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	7
3. 製品の製剤学的特性.....	3	9. 溶出性.....	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	10. 容器・包装.....	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報.....	7
(1) 承認条件.....	3	(2) 包装.....	7
(2) 流通・使用上の制限事項.....	3	(3) 予備容量.....	7
6. RMP の概要.....	3	(4) 容器の材質.....	7
II. 名称に関する項目	4	11. 別途提供される資材類.....	7
1. 販売名.....	4	12. その他.....	7
(1) 和名.....	4	V. 治療に関する項目	8
(2) 洋名.....	4	1. 効能又は効果.....	8
(3) 名称の由来.....	4	2. 効能又は効果に関連する注意.....	8
2. 一般名.....	4	3. 用法及び用量.....	8
(1) 和名（命名法）.....	4	(1) 用法及び用量の解説.....	8
(2) 洋名（命名法）.....	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	8
(3) ステム（stem）.....	4	4. 用法及び用量に関連する注意.....	9
3. 構造式又は示性式.....	4	5. 臨床成績.....	10
4. 分子式及び分子量.....	4	(1) 臨床データパッケージ.....	10
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	(2) 臨床薬理試験.....	13
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	4	(3) 用量反応探索試験.....	13
III. 有効成分に関する項目	5	(4) 検証的試験.....	13
1. 物理化学的性質.....	5	(5) 患者・病態別試験.....	19
(1) 外観・性状.....	5	(6) 治療的使用.....	19
(2) 溶解性.....	5	(7) その他.....	19
(3) 吸湿性.....	5	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群.....	23
(5) 酸塩基解離定数.....	5	2. 薬理作用.....	23
(6) 分配係数.....	5	(1) 作用部位・作用機序.....	23
(7) その他の主な示性値.....	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	(3) 作用発現時間・持続時間.....	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	29
IV. 製剤に関する項目	6	1. 血中濃度の推移.....	29
1. 剤形.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度.....	29
(1) 剤形の区別.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	29
(2) 製剤の外観及び性状.....	6	(3) 中毒域.....	29
(3) 識別コード.....	6	(4) 食事・併用薬の影響.....	29
(4) 製剤の物性.....	6	2. 薬物速度論的パラメータ.....	29
(5) その他.....	6	(1) 解析方法.....	29
2. 製剤の組成.....	6	(2) 吸収速度定数.....	29
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤.....	6	(3) 消失速度定数.....	29
(2) 電解質等の濃度.....	6	(4) クリアランス.....	30
(3) 熱量.....	6	(5) 分布容積.....	30
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	(6) その他.....	30
4. 力価.....	7		
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7		

3. 母集団（ポピュレーション）解析	30	IX. 非臨床試験に関する項目	41
(1) 解析方法	30	1. 薬理試験	41
(2) パラメータ変動要因	30	(1) 薬効薬理試験	41
4. 吸収	30	(2) 安全性薬理試験	41
5. 分布	30	(3) その他の薬理試験	41
(1) 血液－脳関門通過性	30	2. 毒性試験	41
(2) 血液－胎盤関門通過性	30	(1) 単回投与毒性試験	41
(3) 乳汁への移行性	30	(2) 反復投与毒性試験	41
(4) 髄液への移行性	30	(3) 遺伝毒性試験	44
(5) その他の組織への移行性	31	(4) がん原性試験	44
(6) 血漿蛋白結合率	31	(5) 生殖発生毒性試験	44
6. 代謝	32	(6) 局所刺激性試験	44
(1) 代謝部位及び代謝経路	32	(7) その他の特殊毒性	45
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等） の分子種、寄与率	32	X. 管理的事項に関する項目	46
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32	1. 規制区分	46
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	32	2. 有効期間	46
7. 排泄	32	3. 包装状態での貯法	46
8. トランスポーターに関する情報	32	4. 取扱い上の注意	46
9. 透析等による除去率	32	5. 患者向け資材	46
10. 特定の背景を有する患者	32	6. 同一成分・同効薬	46
11. その他	33	7. 国際誕生年月日	46
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	46
1. 警告内容とその理由	34	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	46
2. 禁忌内容とその理由	34	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	46
3. 効能又は効果に関連する注意と その理由	34	11. 再審査期間	46
4. 用法及び用量に関連する注意と その理由	34	12. 投薬期間制限に関する情報	46
5. 重要な基本的注意とその理由	34	13. 各種コード	47
6. 特定の背景を有する患者に関する 注意	34	14. 保険給付上の注意	47
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34	XI. 文献	48
(2) 腎機能障害患者	35	1. 引用文献	48
(3) 肝機能障害患者	35	2. その他の参考文献	48
(4) 生殖能を有する者	35	XII. 参考資料	49
(5) 妊婦	35	1. 主な外国での発売状況	49
(6) 授乳婦	35	2. 海外における臨床支援情報	50
(7) 小児等	35	XIII. 備考	53
(8) 高齢者	35	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	53
7. 相互作用	36	(1) 粉碎	53
(1) 併用禁忌とその理由	36	(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	53
(2) 併用注意とその理由	36	2. その他の関連資料	53
8. 副作用	37		
(1) 重大な副作用と初期症状	37		
(2) その他の副作用	38		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	40		
10. 過量投与	40		
11. 適用上の注意	40		
12. その他の注意	40		
(1) 臨床使用に基づく情報	40		
(2) 非臨床試験に基づく情報	40		

略語表

略語	内容
6MWT	6-minute walk test : 6 分間歩行試験
ALIS	amikacin liposome inhalation suspension : アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
ANCOVA	analysis of covariance : 共分散分析
ATS/IDSA	American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America : 米国胸部学会/米国感染症学会
BAL	bronchoalveolar lavage : 気管支肺胞洗浄
BID	twice daily : 1 日 2 回
BMD	broth microdilution : 微量液体希釈法
CF	cystic fibrosis : 嚢胞性線維症
CFU	colony forming units : コロニー形成単位
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute : 臨床・検査標準協会
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
DPPC	dipalmitoylphosphatidylcholine : ジパルミトイルホスファチジルコリン
ELC	empty liposomes control : 空リポソーム対照
EOT	end of treatment : 投与終了時
FA	free amikacin : 遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)
FEV ₁	forced expiratory volume in 1 second : 努力肺活量の 1 秒量
GBT	Guideline-Based Therapy : ガイドラインに基づく多剤併用療法
ITT	intent-to treat : 無作為割付けされたすべての被験者
LS	least square : 最小二乗
<i>M. abscessus</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>M. avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex
mITT	modified intent-to-treat : 無作為割付け後に治験薬を 1 回でも投与されたすべての被験者
NOAEL	no observed adverse effect level : 無毒性量
NTM	nontuberculous mycobacteria : 非結核性抗酸菌
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 緑膿菌
PP	per-protocol : 治験実施計画書に適合した
Q2D	every other day : 隔日
QD (Q1D)	once daily : 1 日 1 回
RRT	relative retention time : 相対保持時間
RSSQ	Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire : 呼吸器系及び全身性症状に関する問診
SD	Sprague Dawley
SGRQ	St. George's respiratory questionnaire : St. George 呼吸器質問票
SOC	system organ class : 器官別大分類
SQS	semi-quantitative scale : 半定量スケール
TEAE	treatment-emergent adverse event : 試験治療下で発現した有害事象
TOBI	inhaled tobramycin : トービイ、トブラマイシン吸入液又は吸入トブラマイシン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

Mycobacterium avium complex (MAC) による肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症 (以下、肺 MAC 症) は、*Mycobacterium avium* (*M. avium*) 及び又は *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) を主な感染種とする肺 NTM 症の一種で、本邦で報告された肺 NTM 症の 80~90%超を占める^{1,2)}。MAC は、環境中に存在し、人間の体内に取り込まれて感染症を発症させるため、免疫力が低下した人のみならず、健康な人にも感染すると考えられている³⁾。

肺 MAC 症の徴候や症状は、無症状あるいは多様かつ非特異的であり、難治性咳嗽、多量の痰の分泌、喀血及び疲労などが含まれる。低頻度の徴候及び症状としては、倦怠感、呼吸困難、発熱、及び体重減少が挙げられる。肺 MAC 症は、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び嚢胞性線維症 (CF) などの衰弱性肺疾患と合併していることがあり、合併症の症状により肺 MAC 症の診断評価が困難となる。本邦では、基礎疾患が認められない非喫煙の中老年女性に肺 MAC 症の発現頻度の増加が報告されている⁴⁾。肺 MAC 症の進行はおおむね緩徐であり、数年から十数年かけて進行するが、多くの患者が最終的に重度の呼吸不全を発症し、最終的には死亡に至る場合がある困難な疾患である。

本邦でのアンケート調査結果によると、肺 NTM 症の推定罹患率 (2014 年) は 14.7 人/10 万人年と算出され、2007 年の全国調査と比較して約 2.6 倍に増加し、肺結核よりも高くなっていることが明らかになった¹⁾。肺 NTM 症患者のうち肺 MAC 症の割合が 90%と報告されたため²⁾ 肺 MAC 症の患者数は 13 万人と推定された。

本邦では、肺 MAC 症に対して、臨床試験で有効性及び安全性が確認されて承認を受けている治療薬はなく、肺 MAC 症の治療法は、リファンピシン、エタンブトール及びクラリスロマイシン (必要であればストレプトマイシン又はカナマイシン) の多剤併用療法に基づいているが、治療の選択肢が限られており、副作用や耐性化により治療が難しくなっている。

アミカシンについては、肺 MAC 症に対する使用は承認されていないが、2019 年 2 月、厚生労働省により、肺 MAC 症に対するアミカシンの処方が国民健康保険の保険診療対象となる旨の通達が行われた (保医発 0225 第 8 号 平成 31 年)。しかしながら、アミカシンの静注製剤は、化学的性質としてアミカシンの肺への浸透性が低く、そのため肺 NTM 症の治療に対する使用は限定的である。また、アミカシンの静脈内投与には重大な全身的な副作用のリスクが伴うため、アミカシンを静脈内投与する患者は、注意深い観察下におかれなければならない。

このような状況の中、インスメッド社は、難治性肺 MAC 症を治療する、より効果的で、より安全性が確認された治療を求めるアンメットメディカルニーズに応えるため、アミカシンの全身曝露を最小に抑えつつ、肺及び肺胞マクロファージに高濃度のアミカシンを到達させることを目的として、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension : ALIS、以下、本剤) を開発した。

本剤は、アミカシン硫酸塩をリポソーム粒子に封入した吸入液剤であり、専用のラミラ®ネブライザシステムを用いて投与される。ラミラ®ネブライザシステムについては、2020 年 6 月に一般医療機器として製造販売届出が行われた。

本剤の臨床開発計画には、MAC 又は *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) による肺 NTM 症患者を対象とした試験に加え、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) による慢性肺疾患を合併する CF 患者及び非 CF 気管支拡張症患者を対象とした試験も含まれる。

注意：本剤の承認されている効能又は効果は下記の通りである。

適応菌種：アミカシンに感性的な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

本剤は、米国において、2013年3月に肺NTM症の治療薬として希少疾病用医薬品指定を受け、2018年9月に代替治療選択肢が限られている又は治療選択肢のない成人患者に対する抗生物質併用療法の一部として、肺MAC症治療に対する承認を受けた。また、欧州では、緑膿菌による肺感染症を有するCF患者の管理（2006年7月）及び肺NTM症の治療（2014年4月）に対して希少疾病用医薬品指定を受け、2020年10月にCFを有さず、治療選択肢が限られている成人患者に対するMACによる肺NTM症の治療薬として承認を受けた。

本邦では、多剤併用療法にもかかわらずMAC菌陽性が確認される肺MAC症患者を対象とした、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（INS-212試験）及び日本人を含む国際共同第Ⅲ相長期投与試験（INS-312試験：INS-212試験の延長試験）並びに海外無作為化プラセボ対照二重盲検及び非盲検第Ⅱ相試験（TR02-112試験）の結果から有効性及び安全性が評価され、「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」を適応症として2021年3月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 喀痰培養陰性化率

ガイドラインに基づく多剤併用療法（GBT）中のMACによる難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症患者を対象とした、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（INS-212試験）では、投与6ヵ月目までに喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合は、GBT単独群 [8.9% (10/112例)] に比べて、本剤+GBT群 [29.0% (65/224例)] で有意に高く [p<0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定]、臨床的に重要なベネフィットが認められた。（喀痰培養陰性化の定義：治験開始後6ヵ月以内に、1ヵ月に1回の喀痰培養で3ヵ月連続してMAC陰性を示すこと）

また、喀痰培養陰性化の達成は、INS-212試験の延長試験である国際共同第Ⅲ相長期投与試験（INS-312試験）においても示された。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 1）有効性検証試験及び2）安全性試験」の項参照）

(2) 喀痰培養陰性化の持続性

INS-212試験では、喀痰培養陰性化の開始から投与12ヵ月目まで培養陰性化が持続した被験者の割合は、GBT単独群 [2.7% (3/112例)] に比べて本剤+GBT群 [18.3% (41/224例)] で有意に高かった (p<0.0001、CMH検定)。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 1）有効性検証試験」の項参照）

(3) 治療終了後の喀痰培養陰性化の持続

INS-212試験では、菌陰性化後12ヵ月投与を継続した後、すべての肺MAC症治療を終了した。投与終了3ヵ月後まで喀痰培養陰性化の持続が認められた被験者の割合は、投与6ヵ月目時点での陰性化状態に関わらず、GBT単独群 (0/112例) に比べて、本剤+GBT群 [16.1% (36/224例)] で有意に高かった (p<0.0001、CMH検定)。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 1）有効性検証試験」の項参照）

(4) バイオフィルム透過及び肺胞マクロファージへの取り込み

本剤はアミカシンのリポソーム化製剤であるため、遊離アミカシンに比べてマクロファージへの取り込みが増加し、バイオフィルムに浸透することができる。*In vivo*試験において、本剤は、遊離アミカシンの吸入に比べてアミカシンの肺胞マクロファージへの取り込みを5~8倍増加させた。また、本剤は、培養ヒトマクロファージ内で生存するMAC分離株に対して、遊離アミカシンに比べて、より強い殺菌効果を示した。（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用（1）作用部位・作用機序及び（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(5) 重大な副作用

重大な副作用として、過敏性肺臓炎、気管支痙攣、第8脳神経障害、急性腎障害、ショック及びアナフィラキシーがあらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

本剤は、アミカシン硫酸塩をリポソーム粒子に封入した吸入液剤であり、専用のラミラ®ネブライザシステムを用いて投与する。

この新規製剤及び投与経路により、アミカシンの全身曝露を最小に抑えつつ、肺及び肺胞マクロファージに高濃度のアミカシンを到達させることが可能となった。

（「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移（2）臨床試験で確認された血中濃度、5. 分布（5）その他の組織への移行性」及び「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療関係者向け資料（適正使用ガイド）（「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発 0518 第 3 号 令和 3 年 5 月 18 日）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。（「I. 概要に関する項目 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. RMP の概要

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 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	該当なし
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

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
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
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

リスク最小化計画の概要
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
医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成と配布

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アリケイス®吸入液 590mg

(2) 洋名

ARIKAYCE® (amikacin liposome inhalation suspension) 590mg/8.4mL

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アミカシン硫酸塩 (JAN)

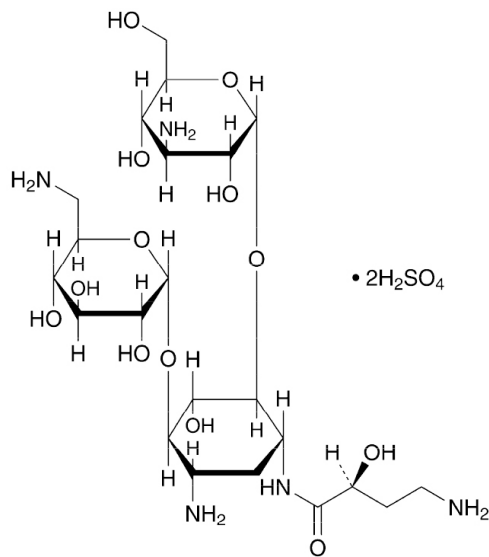
(2) 洋名 (命名法)

Amikacin sulfate (JAN、INN)

(3) ステム (stem)

Streptomyces kanamyceticus が産生するカナマイシン及びベカナマイシン系抗生物質：-kacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_{13} \cdot 2\text{H}_2\text{SO}_4$

分子量：781.76

5. 化学名 (命名法) 又は本質

3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[6-amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine disulfate (JP)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ALIS、LAI、ARIKAYCE™、Arikayce™、SLIT™

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アミカシン硫酸塩は白色～黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、アセトン及びエタノール（96%）にほとんど溶けない。
アミカシン硫酸塩の異なる液性（pH）での溶解度は以下の通りである。

異なる液性（pH）での溶解度

pH	溶解度（g/mL）	pH（溶解後）
1	0.51	1.06
5	0.34	2.96
7.3	0.34	5.31
8	0.34	5.55

遊離酸又は塩基の溶解度：該当資料なし。

(3) 吸湿性

該当資料なし。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし。

(5) 酸塩基解離定数

pKa=8.1

(6) 分配係数

該当資料なし。

(7) その他の主な示性値

該当資料なし。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験・加速試験

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2°C/60±5%RH	低密度ポリエチレン製のバッグ+アルミ袋	60 ヶ月	規格内
加速試験	40±2°C/75±5%RH	低密度ポリエチレン製のバッグ+アルミ袋	6 ヶ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー
- (3) 硫酸塩の定性反応

定量法：

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

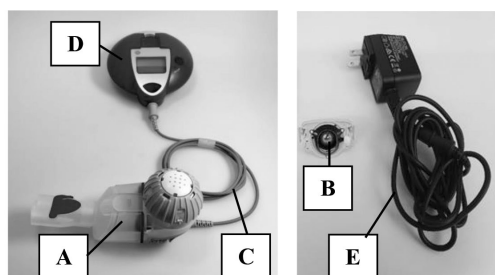
(1) 剤形の区別

ガラスバイアルに充填された吸入用懸濁液で、本剤専用の吸入用器具を用いて吸入投与する。

(2) 製剤の外観及び性状

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

本剤専用のラミラ®ネブライザシステム（下図）を使用し、機械的振動により発生させたエアロゾル化した薬液を吸入する。



記号	構成品名称
A	ネブライザハンドセット
B	エアロゾルヘッド
C	接続コード
D	コントローラ
E	ACアダプター

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

浸透圧：470～505mOsmol/kg

(5) その他

該当しない。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

本剤は、1バイアル（8.4mL）中にアミカシンを590mg（力価）含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

アミカシン硫酸塩由来不純物、DPPC由来不純物、コレステロール由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	36ヵ月	バイアル 正立	規格内
加速試験	25±2℃/ 60%RH	6ヵ月		脂質由来分解物の増加傾向がみられたが、 その他の項目を含め、すべて規格内
光安定性試験	総照度：120万lx・h以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 以上			規格内

測定項目：性状、pH、分解物、溶出性、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

9. 溶出性

パドル法（毎分150回転）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

容器のキャップは、器具を使わずに簡単にキャップを剥ぎ取れるアルミニウム製フリップオフ・ティアオフ・キャップを使用している。

(2) 包装

アリケイス®吸入液590mg：7バイアル

(3) 予備容量

「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照。

(4) 容器の材質

11. 別途提供される資材類

ラミラ®ネブライザシステム添付文書

アリケイス®とラミラ®吸入器の指導マニュアル 自宅でできる新しい吸入療法

バイアルの開け方の指導用空バイアル

ラミラ®の使い方動画等の患者視聴用ビデオブック

請求先：インスメッド合同会社 メディカルインフォメーションセンター

フリーダイヤル：0120-118808

アリケイス.jp：<https://arikayce.jp>

12. その他

該当しない。

V. 治療に関する項目

1. 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

（解説）

本剤は、吸入用に製剤化されたアミカシンのリポソーム懸濁液である。本剤の有効成分であるアミカシン硫酸塩の MAC に対する *in vitro* 活性は既に立証されており、適応菌種として設定した。

ガイドラインに基づく標準的な多剤併用療法にもかかわらず MAC 菌陽性が確認される肺 MAC 症患者を対象とした、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）並びに補足的臨床試験である海外無作為化プラセボ対照二重盲検第Ⅱ相試験（TR02-112 試験）及び日本人を含む国際共同第Ⅲ相長期投与試験（INS-312 試験：INS-212 試験の延長試験）の結果から有効性及び安全性が確認され、本剤の適応症を「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」と設定した。（「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（4）検証的試験 1）有効性検証試験、2）安全性試験及び（7）その他」の項参照）

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

（解説）

本剤の臨床試験で評価された患者集団は、ガイドライン等に基づく標準治療で効果不十分な患者であることを考慮し、かつ標的患者集団は難治性患者であることを明確にするため、設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

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。

（解説）

本剤は、アミカシンを封入したリポソーム吸入用懸濁液であり、アミカシンの濃度が 70mg/mL になるように調整され、1 バイアル（8.4mL）当たりアミカシンとして 590mg（力価）を含有する。本剤 1 バイアル、アミカシンとして 590mg（力価）を、専用の吸入用器具（ラミラ®ネブライザシステム）を用いて 1 日 1 回吸入投与する。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照）

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、肺 NTM 症患者を対象とした臨床プログラムと嚢胞性線維症患者を対象とした臨床プログラムにおいて認められた有効性及び安全性プロファイル、並びに本剤の開発プログラムの全試験における薬物動態（PK）プロファイルに基づいて決定した。

肺 NTM 症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（TR02-112 試験）における本剤の用量 [本剤 590mg 1 日 1 回（QD）投与] は、安全性リスクを最小限に抑えながら、適切な肺曝露を確実にするため、*in vitro* 試験及び嚢胞性線維症（CF）患者を対象とした臨床試験で得られたデータと、MAC に対するアミカシンの最小発育阻止濃度（MIC）のデータ、そして本剤吸入投与後の喀痰中アミカシン濃度に基づいて選択した。MAC の 450 を超える連続的臨床分離株に対するアミカシンの MIC の *in vitro* 評価によると、約 50% の分離株に対するアミカシンの MIC は 8 µg/mL、86% の分離株に対する MIC は 16 µg/mL 以下であった⁵⁾。CF 患者に本剤を 70、90、140、270、280、500、560 及び 590mg 吸入投与した各臨床試験のデータより、本剤によるアミカシンの全身曝露量は極端に少ないのに対して、感染部位である肺でのアミカシン濃度が高いことが示された。喀痰中濃度の変動が大きいこと、安全性プロファイルは許容可能なものであること、全身曝露量が少ないことに基づき、分離株に対する MIC を十分上回るアミカシン濃度が達成されることを確実にするために、CF 患者を対象とした臨床試験で評価した最高用量の 590mg を TR02-112 試験で選択した。

日本人を含むピボタル国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）のための用量は、TR02-112 試験において認められた有効性シグナル及び安全性プロファイル、CF 患者を対象とした臨床プログラムにおいて

認められた安全性プロファイル、並びに本剤臨床開発プログラムの全試験に基づく PK プロファイルに基づいて選択した。希少菌類への感染者を対象として広範囲な用量設定評価を行うことに限界があり、かつ感染に対する有効性が得られる用量設定について検討するにあたって健康被験者を対象とすることができないことも考慮すると、これらの情報から、INS-212 試験で用いた 590mg 用量が妥当と判断された。また、CF 患者を対象とした試験では、28 日間の投与期間と 28 日間の休薬期間からなる周期的投与が行われたが、肺 NTM 症治療の目的は抗酸菌の除菌であるため、1 日 1 回の継続投与が選択された。TR02-112 試験でのシンチグラフィのサブ試験では、肺の中央及び末梢コンパートメントの沈着量は、本剤投与後 24 時間でも投与直後の半分を超える量が残存していた。この結果、590mg1 日 1 回投与が肺における適切な薬物曝露の維持に妥当と判断された。

INS-212 試験において、6 ヶ月までの喀痰培養陰性化率が GBT 単独群で 8.9%であったのに対し、本剤+GBT 群では 29.0%であったことから、本剤 590mg QD の有効性が裏付けられた。国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (INS-312 試験) では、GBT 単独投与を受けた INS-212 試験の終了後に本剤上乗せ療法を開始した被験者において、6 ヶ月までの喀痰培養陰性化率 (26.7%) に同様のパターンがみられた。INS-212 試験における培養陰性化は 12 ヶ月の投与期間及び 3 ヶ月の休薬期間を通して持続的であり、培養陰性化が認められた被験者の割合は本剤+GBT 群が GBT 単独群に比べて有意に高かった (P<0.0001)。また、INS-212 試験では、TEAE の発現率が GBT 単独群よりも本剤+GBT 群で高く、大多数が呼吸器系の事象で、軽度から中等度であった。重篤な TEAE の発現率は 2 群とも同程度であった。INS-312 試験における重篤な TEAE の発現率は、先行する INS-212 試験の本剤+GBT 群と GBT 単独群との間で変わらなかった。

徹底した系統的な安全性解析に基づき、本剤 590mg QD の安全性プロファイルの特徴は十分に明らかにされており、この安全性プロファイルは、本疾患の重大なリスクと実証済みの有効性の観点から、許容可能なものであると言える。人口統計学的及び他の基準値の特性や PK プロファイルは日本人被験者と ITT 解析対象集団との間で類似していることから、国内向けの本剤の用法及び用量を海外で承認されているものと同様に、「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」と設定した。

注意：本剤の承認されている効能又は効果は下記の通りである。

適応菌種：アミカシンに感性的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

4. 用法及び用量に関連する注意

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 ヶ月間、本剤の投与を継続した。[17.1.1 参照]
- 7.4 投与開始後 12 ヶ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。

(解説)

- 7.1 ラミラ®ネブライザは本剤投与のために最適化されたネブライザであり、本剤専用のネブライザを使用する必要があるため、設定した。ラミラ®ネブライザシステムは本剤の主要な臨床試験で使用されており、本剤の安全性と有効性はこのネブライザシステムで証明されている。ラミラ®以外のネブライザを使用した場合、リポソームが破壊され、期待される十分な効果が得られない可能性がある。(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照)
- 7.2 臨床試験において本剤の有効性及び安全性は多剤併用療法との併用で評価されており、本剤も含めた多剤併用療法が標準的な治療方法であるため、設定した。(「Ⅴ. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験及び 2) 安全性試験」の項参照)
- 7.3 喀痰培養陰性化後も一定期間治療を継続することが標準的な治療方法であることを明確化するため、設定した。
- 7.4 漫然と投与を継続することがないように設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ 評価資料

試験の相 試験番号	実施国・ 地域	試験の 目的	試験デザイン	対象	治験薬・用量・ 用法・投与期間
海外第Ⅱ相 TR02-112 ^{6, 7)}	米国 カナダ	有効性、 安全性/ 忍容性 PK (サブ 試験)	多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 期、同試験に 続く非盲検 延長期、さら に治験薬最 終投与から 12 ヶ月間の 安全性追跡 調査期	安定的な GBT 継続中の 難治性肺 NTM 症患者計 90 例 (投与 89 例) ・本剤群 45 例 (投与 44 例) ・プラセボ群 45 例 (投 与 45 例)	アミカシン 70mg/mL 又 はプラセボ、ネブライ ザ吸入 二重盲検期： 本剤 590mg QD+GBT 又 はプラセボ QD+GBT 84 日間 非盲検期： 本剤 590mg QD+GBT 84 日間
国際共同 第Ⅲ相 INS-212 ^{a 8, 9)}	日本を 含む 18 カ国	有効性、 安全性/ 忍容性 PK (サブ 試験)	多施設共同 無作為化 非盲検	安定的な GBT 継続中の 難治性肺 NTM 症患者計 336 例 (日本人 48 例) (投与 335 例) ・本剤+GBT 群 224 例 (日本人 34 例) (投 与 223 例) ・GBT 単独群 112 例 (日 本人 14 例) (投与 112 例)	アミカシン 70mg/mL、 ネブライザ吸入 無作為化非盲検期： 本剤 590mg QD+GBT 又 は GBT 単独 最長 8 ヶ月間 (非陰性 化例) 又は 16 ヶ月間 (陰性化例) 無治療観察期： 12 ヶ月間
国際共同 第Ⅲ相 INS-312 ^{a 10)}	日本を 含む 16 カ国	長期安 全性/ 忍容性 有効性	多施設共同 非盲検 INS-212 試験 の延長試験	INS-212 試験で非陰性 化例と判定された、安 定的な GBT 継続中の難 治性肺 NTM 症患者計 163 例 (日本人 30 例) ・前本剤群 73 例 (日本人 17 例) ・前 GBT 単独群 90 例 (日本人 13 例)	アミカシン 70mg/mL、 ネブライザ吸入 本剤 590mg QD+GBT 最長 12 ヶ月間

^a TR02-108 試験より以前の試験では、1 回 560mg の用量を投与するためには、280mg 含有の 4mL バイアルを 2 本用意する必要があった。被験者の利便性向上のため、CF 患者を対象とした最初の第Ⅲ相試験 (TR02-108) からは、10mL バイアルを 1 本用いた。本剤が 10mL バイアルからネブライザに送達される容量の平均値は 8.43mL であり、この送達された 590mg の用量は、第Ⅲ相 CF 試験の 2 試験 (TR02-108 試験及び TR02-110 試験) 及びすべての肺非結核性抗酸菌症試験 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験) で評価された製剤の用量を正確に反映するものであった。

CF=嚢胞性線維症、GBT=ガイドラインに基づく多剤併用療法、NTM=非結核性抗酸菌、PK=薬物動態、QD=1 日 1 回

多剤併用療法：2007 年の米国胸部学会/米国感染症学会ガイドライン、又は各国/地域のガイドラインに基づき、2 剤以上の抗生物質による抗マイコバクテリア療法 (例：アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クロファジミン、エタンブトール、エチオナミド、リファブチン、リファンピシン等)。

参考資料

試験の相 試験番号	実施国・ 地域	試験の 目的	試験デザイン	対象	治験薬・用量・ 用法・投与期間
海外第 I 相 RD201/23924	英国	肺沈着 クリアラ ンス 安全性	非盲検 単回投与	健康被験者 6 例（投与 6 例）	放射性標識リポソ ムアミカシン 120mg、 ネブライザ吸入 単回投与
海外第 I a 相 TR02-101	オランダ	安全性/ 忍容性 PK	二重盲検 プラセボ対照 単回投与用 量漸増	慢性緑膿菌感染症を 合併する CF 患者 18 例 （本剤群 12 例、プラ セボ群 6 例）	アミカシン又はプラセ ボ、ネブライザ吸入 本剤 90mg、270mg 及び 500mg 単回投与（被験 者 6 例には 2 回目の投 与も実施）
海外第 I b/ II a 相 TR02-103	ハンガリ ー、セルビ ア	安全性/ 忍容性 PK 有効性	非盲検 反復投与	慢性緑膿菌感染症を 合併する CF 患者 13 例 （投与 13 例）	アミカシン 50mg/mL、 ネブライザ吸入 本剤 500mg QD 14 日間
海外第 I b/ II a 相 TR02-104	ベルギー	安全性/ 忍容性 PK 有効性	非盲検 反復投与	慢性緑膿菌感染症を 合併する CF 患者 11 例 （投与 11 例）	アミカシン 50mg/mL、 ネブライザ吸入 本剤 500mg QD 14 日間
海外第 II a 相 TR02-105	7 カ国： ベルギー、 ハンガリ ー、マケド ニア、ポー ランド、セ ルビア、ス ロバキア、 ウクライナ	安全性/ 忍容性 PK 有効性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	慢性緑膿菌感染症を 合併する CF 患者 計 66 例（投与 64 例） 本剤群 44 例（投与 42 例） プラセボ群 22 例（投 与 22 例）	アミカシン 70mg/mL 又 はプラセボ、ネブライ ザ吸入 コホート 1： 本剤 280mg QD 又はプラ セボ 28 日間 コホート 2： 本剤 560mg QD 又はプラ セボ 28 日間
海外第 II a 相 TR02-105EXT	6 カ国： ハンガリ ー、マケド ニア、ポー ランド、セ ルビア、ス ロバキア、 ウクライナ	安全性/ 忍容性 有効性	非盲検 TR02-105 試験 の延長試験	慢性緑膿菌感染症を 合併する CF 患者 計 49 例（投与 49 例） （TR02-105 試験の本 剤群 33 例及びプラセ ボ群 16 例）	アミカシン 70mg/mL、ネ ブライザ吸入 本剤 500mg QD 18 ヶ月 間—最長 6 サイクル （28 日間投与、その後 56 日間休薬）
海外第 I b/ II a 相 TR02-106	米国	安全性/ 忍容性 PK 有効性	FEV ₁ % 予 測 値 に 基 づ く 層 別無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	慢性緑膿菌感染症を 合併する CF 患者 計 46 例（投与 41 例） 本剤群 30 例（投与 27 例） プラセボ群 16 例（投 与 14 例）	アミカシン 70mg/mL 又 はプラセボ、ネブライ ザ吸入 コホート 1 及び 2： 本剤 70mg QD、140mg QD 又はプラセボ（1： 1：1）28 日間 コホート 3： 本剤 560mg QD 又はプ ラセボ（2：1）28 日間
海外第 II 相 TR02-107	6 カ国： ブルガリ ア、ギリシ ャ、ハンガ リー、イン ド、セルビ ア、ウクラ イナ	安全性/ 忍容性 PK 有効性	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間	慢性緑膿菌感染症を 合併する気管支拡張 症患者 計 64 例（投与 62 例） 本剤群 44 例（投与 43 例） プラセボ群 22 例（投 与 19 例）	アミカシン 70mg/mL 又 はプラセボ、ネブライ ザ吸入 コホート 1： 本剤 280mg QD 又はプ ラセボ（2：1）28 日間 コホート 2： 本剤 560mg QD 又はプ ラセボ（2：1）28 日間

試験の相 試験番号	実施国・ 地域	試験の 目的	試験デザイン	対象	治験薬・用量・ 用法・投与期間
海外第Ⅲ相 TR02-108 ^a	18カ国： オーストリア、ベルギー、ブルガリア、デンマーク、仏、独、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、伊、オランダ、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、英国、カナダ	有効性 安全性/ 忍容性 PK (サブ 試験)	年齢及び FEV ₁ 予測値 に基づく層 別無作為化 非盲検 実薬対象	慢性緑膿菌感染症を 合併するCF患者 計302例(投与294例) 本剤群152例(投与148 例) TOBI150例(投与146例)	アミカシン 70mg/mL 又 は TOBI、ネブライザ吸 入 本剤 590mg QD 又は TOBI300mg BID 3 サイクル (28 日間投 薬及び 28 日間休薬)
海外第Ⅲ相 TR02-110 ^a	17カ国： オーストリア、ベルギー、ブルガリア、デンマーク、仏、独、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、伊、オランダ、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、英国、カナダ	長期安 全性/ 忍容性 有効性	非盲検 TR02-108 試験 の延長試験	慢性緑膿菌感染症を 合併するCF患者 206例 (投与 206例)	アミカシン 70mg/mL、ネ ブライザ吸入 本剤 590mg QD 最長 12 サイクル (28 日間投与、28 日間休 薬)

^a TR02-108 試験より以前の試験では、1回 560mg の用量を投与するためには、280mg 含有の 4mL パイアルを2本用意する必要があった。被験者の利便性向上のため、CF患者を対象とした最初の第Ⅲ相試験 (TR02-108) からは、10mL パイアルを1本用いた。本剤が 10mL パイアルからネブライザに送達される容量の平均値は 8.43mL であり、この送達された 590mg の用量は、第Ⅲ相 CF 試験の2試験 (TR02-108 試験及び TR02-110 試験) 及びすべての肺非結核性抗酸菌症試験 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験) で評価された製剤の用量を正確に反映するものであった。

BID=1日2回、CF=嚢胞性線維症、FEV₁=努力肺活量の1秒量、PK=薬物動態、QD=1日1回、TOBI=トブラマイシン吸入液

注意：本剤の承認されている効能又は効果、用法及び用量は下記の通りである。

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

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。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験
該当資料なし。

2) 薬力学的試験
該当資料なし。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし。(「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量 (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠及び5. 臨床成績 (7) その他」の項参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212)^{8, 9)}

MACによる難治性肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の日本人を含む成人患者を対象に、ガイドラインに基づく多剤併用療法 (GBT) に本剤を追加投与したときの有効性を GBT 単独と比較した無作為化非盲検試験を行った。

目的	投与 6 ヶ月までの培養陰性化の達成 (1 ヶ月ごとの喀痰培養検査で 3 回連続で陰性) について、ガイドラインに基づく多剤併用療法 (GBT) に本剤 590mg 1 日 1 回 (QD) を追加投与したときの有効性を GBT 単独と比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検試験
対象	安定的な GBT 継続中の難治性肺 NTM 症患者計 336 例 (日本人 48 例) (投与 335 例) ・ 本剤+GBT 群 224 例 (日本人 34 例) (投与 223 例) ・ GBT 単独群 112 例 (日本人 14 例) (投与 112 例)
主な組み入れ基準	1. 18 歳以上 (本邦では 20 歳以上) の男性又は女性患者 2. GBT (2 剤以上の抗生物質) で最低 6 ヶ月間連続して治療しても喀痰培養で MAC 陽性の患者。GBT は、継続中、又は中止していてもスクリーニング前 12 ヶ月以内であることとした (ただし、安全性や忍容性の問題により、ガイドラインで推奨されている用量又は投与頻度を下回る連続 6 ヶ月間の GBT 及び/又は短期的に治療が中断された場合は許容する)。 3. 2 回以上の培養陽性 (MAC 又は MAC が優占種) であることが確認された MAC 肺感染症で、そのうち 1 回以上がスクリーニング前 6 ヶ月以内に培養陽性であり、スクリーニング時に培養陽性である患者 (培養は最低 1 ヶ月の間隔で実施されたもの)。培養検体は喀痰又は気管支鏡で採取した。 4. スクリーニング時に MAC 陽性の喀痰を有する患者 5. 治験期間中、GBT を継続する意思がある患者 6. 微生物学的検査のため約 3mL の喀痰を喀出できる、又は約 3mL の喀痰を誘発して採取することに同意する患者
主な除外基準	1. 嚢胞性線維症を有する患者 2. 活動性肺結核を有する患者 3. 免疫不全症候群を有する患者 4. アミカシン MIC (最小発育阻止濃度) >64 µg/mL の MAC 分離株を有する患者 5. スクリーニング前 1 年以内に活動性肺悪性腫瘍を有する患者

<p>試験方法</p>	<p>被験者を、本剤 590mg QD+GBT 群、又は GBT 単独群に 2 : 1 の割合で無作為割付し、最低でも 8 ヶ月間の投与を行うこととした。スクリーニング時の喫煙状態（現在喫煙者又は非喫煙者）及び GBT 使用状況（治療中又は 3 ヶ月以上無治療）によって被験者を層別化した。</p> <p>本剤は、1 日 1 回、空腹時又は食後のなるべく同時刻に PARI® eFlow®ネブライザを用いて吸入投与した。</p> <p>投与 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、投与 8 ヶ月目（-28~+7 日）時点で、被験者を培養陰性化例又は培養非陰性化例と判定した。</p> <p>治験開始後 6 ヶ月以内に、1 ヶ月に 1 回の喀痰培養で 3 ヶ月連続して MAC 陰性を示す被験者を培養陰性化例と定義した。すべての培養陰性化例は本治験を継続し、培養陰性を示した 1 回目の時点から 12 ヶ月間の投与を継続することとした。培養陰性化を達成し、12 ヶ月間の投与を完了した被験者は、投与終了時に NTM 治療をすべて終了した。治験薬投与を終了した（EOT）培養陰性化例は、無治療期間の安全性追跡調査のため、EOT 後 28 日、3 ヶ月、6 ヶ月及び 12 ヶ月目に来院した。EOT 後 12 ヶ月目の安全性追跡調査来院をもって治験終了とした。無治療期間中に NTM 治療は実施しなかった。</p> <p>培養陰性化を達成した後、液体培地を用いた喀痰培養で 3 ヶ月以上連続して MAC 陽性（寒天培地で陰性）、又は寒天培地での喀痰培養の結果が少なくとも 1 回 MAC 陽性（寒天培地で陽性）を示した場合を「再燃又は再感染」と定義した。再燃又は再感染が認められた被験者は、投与 8 ヶ月目の時点で治験を中止した。</p> <p>治験開始後 6 ヶ月以内に、1 ヶ月に 1 回の喀痰培養で 3 回連続して MAC 陰性を示さなかった被験者を、培養非陰性化例と定義した。培養非陰性化例の被験者は、投与 8 ヶ月目の時点で治験を中止した。</p> <p>治験期間中にレスキュー薬を必要とした被験者はすべて治験を中止した。</p> <p><u>GBT</u></p> <p>2007 年の米国胸部学会/米国感染症学会ガイドライン、又は各国/地域のガイドラインに基づく、2 剤以上の抗生物質による抗マイコバクテリア療法（例：アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クロファジミン、エタンブトール、エチオナミド、リファブチン、リファンピシン等）。</p> <p><u>再燃</u></p> <p>スクリーニング/ベースラインで分離されたものと同じ種及び遺伝子型（コピー数及び対立遺伝子数）であった培養陰性化を達成した後の喀痰培養陽性と定義した。</p> <p><u>再感染</u></p> <p>スクリーニング/ベースラインで分離されたものとは異なる種、又はスクリーニング/ベースラインで分離されたものとは異なる遺伝子型（異なるコピー数及び/又は対立遺伝子数）のいずれかであった培養陰性化後の培養陽性と定義した。</p>
<p>主要評価項目</p>	<p>投与 6 ヶ月目までの培養陰性化達成 （1 ヶ月ごとの喀痰培養検査で 3 回連続して陰性）</p>
<p>主な副次評価項目</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 投与 6 ヶ月時点の 6 分間歩行試験（6MWT） 2. 投与終了 3 ヶ月目までの培養陰性化 3. 培養陰性化までの期間 4. 投与 12 ヶ月目までの培養陰性化の持続 5. 投与 6 ヶ月時点のセントジョージの呼吸器質問票（SGRQ）の変化

解析方法		<p>有効性の主要評価項目の主解析は、両側有意水準 0.05 で、喫煙状況及び GBT の状況（治療中又は 3 ヶ月以上無治療）で層別化した CMH 検定を用いて無作為割付された被験者（ITT 解析対象集団）を対象に実施した。帰無仮説は、投与 6 ヶ月目までの培養陰性化は治験薬投与とは関連がないと仮定し、対立仮説は、投与 6 ヶ月目までの培養陰性化は治験薬投与との関連があると仮定した。喀痰培養検査が欠測のため培養陰性化を評価できなかった被験者は、培養非陰性化例とみなした。</p> <p>有効性の副次評価項目の主解析は、ITT 解析対象集団のすべての被験者で実施した。</p> <p><u>投与 6 ヶ月時点の 6MWT</u></p> <p>6MWT 実測値及びベースラインからの歩行距離の変化量を来院ごとに要約した。各投与群内で対応のある t 検定を行った。ベースラインから投与 6 ヶ月目までの変化量における補完されたデータを用いて、無作為化割付の層別及び投与群を固定効果とし、ベースライン時の 6MWT 歩行距離を共変量として共分散分析（ANCOVA）を実施した。調整した投与群間差（本剤+GBT-GBT 単独）、その 95%信頼区間、投与群間差検定の p 値を示した。</p> <p><u>投与終了 3 ヶ月目までの培養陰性化</u></p> <p>CMH 検定（喫煙状況及び GBT の状況で層別化）を用い、3 ヶ月無治療期間までの培養陰性化が持続した被験者の割合を求めた。調整オッズ比（OR）、OR の 95%信頼区間及び p 値を示した。</p> <p><u>培養陰性化までの期間</u></p> <p>各投与群について、陰性化までの期間の Kaplan-Meier 推定値を示した。投与群ごとに、陰性化までの期間の中央値を 25 パーセントイル及び 75 パーセントイル並びに 95%信頼区間とともに示し、ログランク検定の p 値を示した。陰性化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図で示した。</p> <p>また、陰性化までの期間は Cox 回帰モデルを用いて解析し、2 つの層別因子（喫煙状況及び GBT 使用状況）で調整した治療効果（ハザード比）を推定した。ハザード比を 95%信頼区間及び p 値とともに示した。</p> <p><u>投与 12 ヶ月までの培養陰性化の持続</u></p> <p>投与 12 ヶ月目までの培養陰性化の持続について、有効性の主解析と同様の方法で解析した。</p> <p><u>投与 6 ヶ月時点の SGRQ の変化</u></p> <p>SGRQ は、ベースライン、投与 3 ヶ月目、6 ヶ月目、8 ヶ月目、12 ヶ月目及び EOT 時点で実施した。培養陰性化し治験を継続した被験者については、3 ヶ月目の追跡調査来院時にも SGRQ を収集した。投与 6 ヶ月目の SGRQ のベースラインからの合計スコアの変化について、投与 3 ヶ月目から 6 ヶ月目にかけて SAS MIXED 手法により実施した無構造共分散行列を持つ反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。ITT 及び治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団について、ベースラインから投与 6 ヶ月目までの最小二乗（LS）平均の投与群間の差、真の投与群間の差の 95%信頼区間、及び p 値を示した。</p>
結果	被験者	<p>合計 336 例の被験者を無作為化した（ITT 解析対象集団）。</p> <p>224 例の被験者を本剤+GBT 群に、112 例の被験者を GBT 単独群に割り付けた。本剤+GBT 群に無作為化された 1 例の被験者は、併用禁止薬（マクロライド系抗生物質）の投与を受けたため、治験担当医師の判断で治験薬投与を受けなかった。そのため、1 回以上治験薬を投与した被験者（安全性解析対象集団）は、本剤+GBT 群で 223 例、GBT 単独群で 112 例であった。</p> <p><u>治療期間</u></p> <p>18 ヶ月から 24 ヶ月の登録期間を設け、各被験者に最長 16 ヶ月間（スクリーニング期及び無治療期の追跡調査を除く）投与した。約 2.5 ヶ月間のスクリーニング期、最長 16 ヶ月間の無作為化非盲検治療期、及び 12 ヶ月間の無治療期を合わせ、被験者は最長 31 ヶ月間にわたり治験に参加した。</p>

結果	有効性	<p>主要評価</p> <p>投与 6 ヶ月目までの培養陰性化</p> <p>投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合は、GBT 単独群に比べ本剤+GBT 群のほうが高く、それぞれ 8.9% (10/112 例) 及び 29.0% (65/224 例) であり、統計学的に有意であった (調整 OR : 4.220、95%信頼区間 : 2.078, 8.570、$p < 0.0001$、CMH 検定)。</p> <p>投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者の累積割合 (ITT)</p> <table border="1"> <caption>被験者の累積割合 (%)</caption> <thead> <tr> <th>時間</th> <th>本剤+GBT 群 (N=224)</th> <th>GBT 単独群 (N=112)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン</td> <td>11 (4.9%)</td> <td>6 (5.4%)</td> </tr> <tr> <td>1 ヵ月</td> <td>34 (15.2%)</td> <td>9 (8.0%)</td> </tr> <tr> <td>2 ヵ月</td> <td>53 (23.7%)</td> <td>10 (8.9%)</td> </tr> <tr> <td>3 ヵ月</td> <td>61 (27.2%)</td> <td>10 (8.9%)</td> </tr> <tr> <td>4 ヵ月</td> <td>65 (29.0%)</td> <td>10 (8.9%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>これら投与 6 ヶ月後までに喀痰培養陰性化を達成した被験者は、さらに 12 ヶ月投与を継続したが、12 ヶ月継続投与後まで培養陰性化が持続した被験者の割合は、本剤+GBT 群で 18.3% (41/224 例)、GBT 単独群で 2.7% (3/112 例) であった ($p < 0.0001$、CMH 検定)。</p> <p><補足：再発（再燃又は再感染）></p> <p>投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者 75 例において、試験期間中に再燃/再感染を経験した被験者は、本剤+GBT 群 65 例のうち、13 例 (20.0%) であった。7 例がスクリーニング/ベースラインと同じ菌による再燃、6 例が新たな菌による再感染であった。GBT 単独群では、10 例のうち 4 例 (40.0%) が再燃/再感染を経験した。3 例の被験者が再燃、1 例が再感染であった。</p> <p>副次評価</p> <ol style="list-style-type: none"> 投与 6 ヶ月時点の 6MWT <p>6MWT 歩行距離のベースラインから投与 6 ヶ月目までの変化量に、本剤+GBT 群と GBT 単独群との間で統計学的有意差は認められなかった。LS 平均差 (本剤+GBT 群-GBT 単独群) 及び標準誤差は、-2.7 (9.75)メートルであった (95%信頼区間 : -21.8, 16.4、$p = 0.7804$、ANCOVA)。</p> 投与終了 3 ヶ月目までの培養陰性化 <p>ITT 解析では、投与終了 3 ヶ月後の追跡調査来院時に、本剤+GBT 群の 224 例のうち 36 例 (16.1%) が培養陰性化の持続を達成した。GBT 単独群では、112 例中、培養陰性化の持続を達成した被験者はいなかった ($p < 0.0001$、CMH 検定)。投与 6 ヶ月目までに培養陰性化した被験者 (本剤+GBT 群 : 65 例、GBT 単独群 : 10 例) を対象に解析した場合、投与終了 3 ヶ月後の追跡調査来院時に、本剤+GBT 群では 65 例中 36 例 (55.4%) が培養陰性化の持続を達成した。GBT 単独群では、10 例中、培養陰性化の持続を達成した被験者はいなかった ($p = 0.0017$)。培養陰性化の持続は、すべての抗生物質中止後の喀痰培養陰性の持続と定義した。</p> 培養陰性化までの期間 <p>投与 6 ヶ月目までの培養陰性化までの期間の中央値 (Kaplan-Meier 推定値) は算出できなかった。ハザード比 3.92 (Cox 比例ハザードモデルを用いた) は、本剤+GBT 群の被験者は、GBT 単独群の被験者と比較して、投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成する可能性が高いことが示唆された。</p> 	時間	本剤+GBT 群 (N=224)	GBT 単独群 (N=112)	ベースライン	11 (4.9%)	6 (5.4%)	1 ヵ月	34 (15.2%)	9 (8.0%)	2 ヵ月	53 (23.7%)	10 (8.9%)	3 ヵ月	61 (27.2%)	10 (8.9%)	4 ヵ月	65 (29.0%)	10 (8.9%)
		時間	本剤+GBT 群 (N=224)	GBT 単独群 (N=112)																
ベースライン	11 (4.9%)	6 (5.4%)																		
1 ヵ月	34 (15.2%)	9 (8.0%)																		
2 ヵ月	53 (23.7%)	10 (8.9%)																		
3 ヵ月	61 (27.2%)	10 (8.9%)																		
4 ヵ月	65 (29.0%)	10 (8.9%)																		
16																				

結果	有効性	<p>4. 投与 12 ヶ月までの培養陰性化の持続 培養陰性化の開始から投与 12 ヶ月目まで培養陰性化が持続した被験者の割合は、本剤+GBT 群 [41 例 (18.3%)] の方が GBT 単独群 [3 例 (2.7%)] と比較して有意に高かった ($p < 0.0001$, CMH 検定)。また、投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者 (本剤+GBT 群 65 例、GBT 単独群 10 例) を基に解析した場合でも、本剤+GBT 群 [41/65 例 (63.1%)] の方が GBT 単独群 [3/10 例 (30.0%)] に比べて高かったが、有意差はなかった。</p> <p>5. 投与 6 ヶ月時点の SGRQ の変化 SGRQ のベースラインから投与 6 ヶ月目までの変化は、本剤+GBT 群に比べ GBT 単独群のほうが大きかったものの、両群間の差は、他の呼吸器疾患で確立されている臨床的に意味のある最小重要差 4 には達しなかった [LS 平均差 (標準誤差) : 3.156 (1.5635)、95%信頼区間 : 0.077, 6.234、$p = 0.0446$、MMRM]。</p> <p><u>日本人集団</u> 投与 6 ヶ月目までの培養陰性化 投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した日本人被験者の割合は、本剤+GBT 群で 26.5% (9/34 例)、GBT 単独群では 0% (0/14 例) であった。</p> <p><補足：再発 (再燃又は再感染) > 投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した日本人被験者 9 例では、4 例が再燃した。このうち、3 例は投与期間中、1 例は 12 ヶ月目の経過観察来院時に認められた。</p> <p>投与 6 ヶ月時点の 6MWT 6MWT 歩行距離のベースラインから投与 6 ヶ月目までの変化に、本剤+GBT 群と GBT 単独群の日本人被験者間で有意な差は認められなかった ($p = 0.2228$)。</p> <p>投与終了 3 ヶ月目までの培養陰性化 投与終了 3 ヶ月後に培養陰性化の持続がみとめられた日本人被験者の割合は、本剤+GBT 群で 11.8% (4/34 例)、GBT 単独群で 0% (0/14 例) であった。</p> <p>培養陰性化までの期間 日本人被験者の培養陰性化までの期間のハザード比は、日本人被験者の GBT 単独群でイベントがなかったため、推定できなかった。</p> <p>投与 12 ヶ月までの培養陰性化の持続 培養陰性化の開始から投与 12 ヶ月目まで培養陰性化が持続した日本人被験者の割合は、本剤+GBT 群で 44.4% (4/9 例)、GBT 単独群が 0% (0/14 例) であった。</p> <p>投与 6 ヶ月時点の SGRQ の変化 日本人被験者における 6 ヶ月時点の SGRQ のベースラインからの変化量は、GBT 単独群と比較して本剤+GBT 群で数値的な差異が示された [LS 平均差 (標準誤差) : -3.247 (3.3181)、95%信頼区間 : -9.958, 3.465]。ただし、これは本試験の日本人被験者の症例数が少なかつたためと考えられる。</p>
----	-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

結果	安全性	<p>本剤+GBT 群の 223 例中、本剤との因果関係が否定できない TEAE は 185 例 (83.0%) で報告された。最も発現頻度の高かった本剤との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[163 例 (73.1%)] で、発声障害 [99 例 (44.4%)], 咳嗽 [74 例 (33.2%)], 呼吸困難 [38 例 (17.0%)], 咯血 [25 例 (11.2%)], 疲労 [20 例 (9.0%)], 口腔咽頭痛 [19 例 (8.5%)], 頭痛 [15 例 (6.7%)], 耳鳴 [15 例 (6.7%)], 下痢 [13 例 (5.8%)] 及び悪心 [12 例 (5.4%)] などが報告された。</p> <p>重篤な TEAE が各投与群の被験者に同程度の割合で報告され [本剤+GBT 群: 45 例 (20.2%)、GBT 単独群: 23 例 (20.5%)], それらの大半 [39 例 (11.6%)] は呼吸器系に関連する TEAE [SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、本剤+GBT 群: 26 例 (11.7%)、GBT 単独群: 13 例 (11.6%)] であった。</p> <p>本剤の投与中止に至った TEAE は、本剤+GBT 群 42 例 (18.8%) で報告され、そのうち 25 例 (11.2%) で SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の TEAE が報告された。</p> <p>死亡に至った TEAE が両投与群で報告された [本剤+GBT 群: 6 例 (2.7%)、GBT 単独群: 8 例 (7.1%)]. 本剤+GBT 群 1 例 (0.3%) の死亡に至った TEAE (肺感染) は、治験担当医師によって、本剤との関連ありと判断された。</p> <p><u>日本人集団</u></p> <p>日本人被験者 (48 例) では、本剤+GBT 群の 34 例中、本剤との因果関係が否定できない TEAE は 30 例 (88.2%) で報告された。最も発現頻度の高かった本剤との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[27 例 (79.4%)] で、発声障害 [20 例 (58.8%)], 咳嗽 [9 例 (26.5%)] などが報告された。</p> <p>重篤な TEAE は、本剤+GBT 群 11 例 (32.4%)、GBT 単独群 1 例 (7.1%) に報告された。このうち、本剤+GBT 群で 2 例以上に発現した重篤な TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の咯血 [2 例 (5.9%)] 及び肺炎 [2 例 (5.9%)], SOC「感染症および寄生虫症」の肺炎 [2 例 (5.9%)] であった。</p> <p>本剤の投与中止に至った TEAE は本剤+GBT 群 3 例 (8.8%) で報告された。日本人被験者では、死亡に至った TEAE は報告されなかった。</p>
----	-----	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

2) 安全性試験

国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (INS-312 試験)¹⁰⁾

本試験は、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212 試験) において投与群にかかわらず喀痰培養陰性化を達成しなかった、又は投与 6 ヶ月目までに再燃又は再感染した肺 MAC 症被験者を対象とした INS-212 試験の非盲検安全性延長試験であった。すべての被験者に対して多剤併用療法に上乗せして本剤 590mg を 1 日 1 回 (QD) 最長 12 ヶ月間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価した。被験者は、最長で計 13 ヶ月にわたり本試験を継続した (最長 12 ヶ月の本剤投与期間+本剤投与終了後 1 ヶ月間の安全性追跡調査期間)。

163 例の被験者 [INS-212 試験で本剤+GBT が投与された被験者 (以降、前本剤群): 73 例、GBT のみが投与された被験者 (以降、前 GBT 単独群): 90 例] が組み入れられ、本剤の投与を 1 回以上受けた。安全性解析対象集団に含めた合計 163 例のうち、30 例が日本人であった (前本剤群: 17 例、前 GBT 単独群: 13 例)。

ベースラインから投与終了までの投与期間の中央値は 11.6 ヶ月で、全体での平均投与期間は 9.4 ヶ月であった。本剤の平均投与期間は、前本剤群では 9.5 ヶ月、前 GBT 単独群では 9.3 ヶ月であった。

被験者全体で、105 例 (64.4%) に本剤との因果関係が否定できない TEAE が報告された [前本剤群: 31 例 (42.5%)、前 GBT 単独群: 74 例 (82.2%)]. 本剤との因果関係が否定できない TEAE で最も発現頻度の高かったのは、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[全体: 81 例 (49.7%)、前本剤群: 15 例 (20.5%)、前 GBT 単独群: 66 例 (73.3%)], 及び「耳および迷路障害」[被験者全体: 19 例 (11.7%)、前本剤群: 7 例 (9.6%)、前 GBT 単独群: 12 例 (13.3%)] で、発声障害 (43 例、26.4%)、咳嗽 (32 例、19.6%)、呼吸困難 (16 例、9.8%)、咯血 (9 例、5.5%) であった。

重篤な TEAE が 52 例 (31.9%) に報告された [前本剤群: 20 例 (27.4%)、前 GBT 単独群: 32 例 (35.6%)]. 最も多く報告された重篤な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」並び

に「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。死亡に至った TEAE が 6 例の被験者に報告された [前本剤群：2 例 (慢性閉塞性肺疾患、下気道感染)、前 GBT 単独群：4 例 (慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、気胸、及び肺線維症)] が、これらの TEAE はいずれも本剤との因果関係が否定された。

日本人被験者では、本剤との因果関係が否定できない TEAE は 17 例 (56.7%) に報告された [前本剤群：7 例 (41.2%)、前 GBT 単独群：10 例 (76.9%)]。本剤との因果関係が否定できない TEAE で最も発現頻度の高かったのは、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[日本人被験者全体：12 例 (40.0%)、前本剤群：3 例 (17.6%)、前 GBT 単独群：9 例 (69.2%)] であった。

日本人被験者では、重篤な TEAE が 10 例 (33.3%) に報告された [前本剤群：5 例 (29.4%)、前 GBT 単独群：5 例 (38.5%)]。最も多く報告された重篤な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」であった。日本人被験者の死亡例はなかった。

有効性については、全体として、31 例の被験者 (19.0%) が投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成し、40 例の被験者 (24.5%) が投与 12 ヶ月目までに培養陰性化を達成した。培養陰性化を達成した被験者の割合は、前 GBT 単独群のほうが前本剤群よりも高かった [投与 6 ヶ月目まで：前 GBT 単独群 26.7%例 (24/90 例)、前本剤群 9.6% (7/73 例)、投与 12 ヶ月目まで：前 GBT 単独群 33.3%例 (30/90 例)、前本剤群 13.7% (10/73 例)]。

日本人被験者では、全 30 例中 2 例 (6.7%) が投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成し [前 GBT 単独群 13 例中 2 例 (15.4%)、前本剤群 17 例中 0 例]、全 30 例中 4 例 (13.3%) が投与 12 ヶ月目までに培養陰性化を達成した [前 GBT 単独群 13 例中 3 例 (23.1%)、前本剤群 17 例中 1 例 (5.9%)]。

TEAE：treatment-emergent adverse event (試験治療下で発現した有害事象。本剤の初回投与日又はそれ以降、及び本剤の最終投与から 28 日以内に発現した有害事象と定義した。)

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査

他の抗生剤で十分な効果が認められない MAC を起因菌とする肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症患者を対象に特定使用成績調査を実施し、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ると考えられる要因を検討する。また、本剤の適応菌種である MAC の本剤に対する耐性化状況を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

「I. 概要に関する項目 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 (1) 承認条件」の項参照。

(7) その他

1) 海外第 II 相試験 (TR02-112 試験)^{6, 7)} (外国人データ)

肺の基礎疾患 [嚢胞性線維症 (CF) を含む] を有する MAC 又は *M. abscessus* を原因とする難治性 NTM 症の患者を対象に、プラセボを対照薬とする無作為化二重盲検試験、同試験に続く非盲検延長試験、さらに治験薬最終投与から 12 ヶ月間の安全性追跡調査を行った。

目的	難治性肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症の患者を対象に、本剤の安全性、忍容性及び有効性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験及び非盲検延長期の安全性追加試験
対象	安定的な GBT 継続中の難治性肺 NTM 症患者計 90 例 (投与 89 例) ・本剤群 45 例 (投与 44 例) ・プラセボ群 45 例 (投与 45 例)

主な組み入れ基準	<ol style="list-style-type: none"> 18歳から85歳の男性又は女性 過去2年間に少なくとも2回の培養陽性の記録を有する慢性感染症の既往があり、そのうちの少なくとも1回はスクリーニング前6ヵ月以内のMAC又は<i>M. abscessus</i>感染、又は両菌種の混合感染であること。 スクリーニング前に最低6ヵ月間米国胸部学会/米国感染症学会(ATS/IDSA)ガイドラインに基づくGBTを受けても持続的にマイコバクテリア培養陽性を示す患者 微生物学的検査のために最低3.0mLの喀痰を自然喀出又は誘発により喀出できる患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 現在喫煙者 FEV₁が30%未満 臨床的に重要な心疾患、肺疾患、肝疾患、又は腎疾患、全身性免疫不全、及び悪性腫瘍を有する患者
試験方法	<p>ベースライン時の囊胞性線維症(CF)の有無及び感染優占種(<i>M. abscessus</i>又はMAC)によって被験者を層別化し、ブロックランダム化により、二重盲検期の本剤群又はプラセボ群に1:1の割合で割り付けた。</p> <p>二重盲検期は、ATS/IDSAのガイドラインに従ったGBTに加え、被験者にPARI® eFlow®ネブライザを用いて本剤590mg QD又はプラセボQDを84日間吸入投与した。</p> <p>二重盲検期終了時に、非盲検期で継続投与することに同意した被験者は、さらに84日間、PARI® eFlow®ネブライザを用いて本剤590mg QDを吸入投与した。</p>
主要評価項目	<p>Day84におけるマイコバクテリア培養半定量スケール(SQS)のベースラインからの変化</p> <p>培養陰性化(Step1)、液体培地でのみ増殖(Step2)、固形培地で陽性(1~49コロニー; Step3)、1+ (50~100コロニー; Step4)、2+ (>100~200コロニー; Step5)、3+ (>200~500コロニー; Step6)、4+ (>500コロニー; Step7)の7段階で結果を示した。</p>
主な副次評価項目	<ol style="list-style-type: none"> Day84にNTM培養陰性を示した被験者の割合 84日間の二重盲検期におけるNTM培養陰性化までの時間 Day84におけるマイコバクテリア培養SQSの順序応答 Day84におけるRSSQスコアのベースラインからの変化 Day84におけるGlobal Rating of Healthのベースラインからの変化 84日間の二重盲検期における、抗酸菌に対するその他のレスキュー薬使用までの時間
解析方法	<p>有効性の主解析は、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての無作為化された被験者であるmodified intent to treat(mITT)を対象に層別化Wilcoxon順位和検定を用い、無作為割付時の層(CFの有無及びMAC又は<i>M. abscessus</i>)で調整した両側有意水準0.05で投与群間の比較を行った。</p> <p>主な副次的評価項目は、層別化CMH検定、Kaplan-Meier推定法、Cox比例ハザードモデル、順序ロジスティック回帰モデル、層別化Wilcoxonの順位和検定を用いて解析した。</p>
結果	<p>被験者</p> <p>90例の被験者が二重盲検期に無作為割付された。プラセボ群に割り付けられた被験者1例は、割付後に除外基準17(Day1前28日以内に慢性NTMに対するGBTを変更)に抵触したため、治験薬の投与を受けなかった。したがって、二重盲検期のmITT/安全性解析対象集団は、89例であった。</p> <p>二重盲検期の治験薬投与を完了した被験者80例のうち、78例の被験者が非盲検期のmITT集団に組み入れられた。非盲検期への参加を辞退した2例は、いずれも二重盲検期のプラセボ群に割り付けられた被験者であった。</p> <p>計59例の被験者[本剤群:26/27例(96.3%)、プラセボ群:31/32例(96.9%)]が、12ヵ月長期安全性追跡調査期への参加に合意した。</p>

結果	有効性	<p>主要評価 Day84におけるマイコバクテリア培養半定量スケール（SQS）のベースラインからの変化</p> <p>ベースラインでのマイコバクテリア培養 SQS は、本剤群では Step3（1～49 コロニー）の比率がプラセボ群に比べて高く [38.6%（17/44 例）]、プラセボ群では Step7（>500 コロニー）の比率が本剤群に比べて高かった [42.2%（19/45 例）]。Day84 で SQS にベースラインからの変化が認められなかった被験者は、本剤群では 52.3%（23/44 例）、プラセボ群では 51.1%（23/45 例）であった。統計学的有意差は認められなかった（$p=0.072$、層別化 Wilcoxon 順位和検定）が、プラセボ群と比較して、本剤群で数値的に優れる傾向が示された。</p> <p>副次評価</p> <ol style="list-style-type: none"> Day84 に NTM 培養陰性を示した被験者の割合 Day84 に NTM 培養陰性であった被験者の割合は、本剤群 [34.1%（14/41 例）] のほうがプラセボ群 [8.9%（4/45 例）] よりも高かった（$p=0.003$、CMH 検定）。NTM 培養陰性であった被験者の群間差は、Day56 でも認められた（$p=0.038$、CMH 検定）。 84 日間の二重盲検期における NTM 培養陰性化までの時間 mITT 集団において、NTM 培養陰性化までの時間は、プラセボ群と比較して、本剤群では短く、統計学的有意差が認められた。[培養陰性化した被験者：本剤群；11 例、プラセボ群；2 例、$p=0.0244$、ハザード比（本剤：プラセボ）：5.68、95%信頼区間：1.25、25.79、Cox 比例ハザードモデル]。NTM 培養陰性化までの時間の中央値は、いずれの投与群についても推定できなかった。 Day84 におけるマイコバクテリア培養 SQS の順序応答 Day84 では、本剤群：20/41 例（48.8%）、プラセボ群：23/45 例（51.1%）でマイコバクテリア培養 SQS に変化が認められなかった。SQS の 1 段階以上減少（改善）がプラセボ群 [11/45 例（24.4%）] と比較して本剤群 [16/41 例（39.0%）] で多く認められ、SQS の 1 段階以上増加（悪化）は本剤群と比較してプラセボ群で多く認められた [本剤群：5/41 例（12.2%）、プラセボ群：11/45 例（24.4%）、$p=0.077$、順序ロジスティック回帰モデル]。 Day84 における RSSQ スコアのベースラインからの変化 Day84 での RSSQ スコアのベースラインからの累積的变化量の平均は、本剤群で -0.80、プラセボ群で -0.60 であり、両群ともベースラインからの改善が認められた（$p=0.4545$、層別化 Wilcoxon 順位和検定）。 Day84 における Global Rating of Health のベースラインからの変化 過半数の被験者（55.7%）がベースライン時の健康状態を good（良好）であると評価し、その他の被験者は健康状態を excellent（大変良い）（8.0%）、fair（普通）（31.8%）又は poor（不健康）（4.5%）と評価した。ベースライン時の健康状態を excellent（大変良い）と評価した被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤群のほうが多く（本剤群：11.6%、プラセボ群：4.4%）、poor（不健康）と評価した被験者の割合についても同様であった（本剤群：7.0%、プラセボ群：2.2%）。二重盲検期を通して、被験者の健康状態の評価に注目すべき傾向は認められなかった。 84 日間の二重盲検期における、抗酸菌に対するその他のレスキュー薬使用までの時間 84 日間の二重盲検期で、何らかのレスキュー薬の初回使用までの時間（最終確認日又は非盲検期の本剤投与開始時で打ち切り）は、プラセボ群と比較して、本剤群では長く、投与群間で統計学的有意差が認められた（レスキュー薬使用した被験者：本剤群；21 例、プラセボ群；11 例、$p=0.0088$、Cox 比例ハザードモデル）。
----	-----	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

結果	安全性	<p><u>二重盲検期</u></p> <p>二重盲検期の期間中、両群とも大半の被験者が TEAE を少なくとも 1 回発現し、各群の TEAE の発現頻度は同程度であった [本剤群：93.2% (41/44 例)、プラセボ群：88.9% (40/45 例)]。</p> <p>治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、本剤群の方がプラセボ群よりも高かった [本剤群：72.7% (32/44 例)、プラセボ群：37.8% (17/45 例)]。最もよく発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE (発現頻度が被験者の 10%以上) は、本剤群では発声障害 [本剤群：36.4% (16/44 例)、プラセボ群 8.9% (4/45 例)]、咳嗽 [本剤群：27.3% (12/44 例)、プラセボ群：6.7% (3/45 例)]、口腔咽頭痛 [本剤群：15.9% (7/44 例)、プラセボ群：0]、感染による気管支拡張症の増悪 [本剤群：11.4% (5/44 例)、プラセボ群：0] であった。</p> <p>重篤な TEAE は、プラセボ群よりも本剤群で多く発現した [本剤群：18.2% (8/44 例)、プラセボ群：8.9% (4/45 例)]。最も頻度が高かったのは、感染による気管支拡張症の増悪 [本剤群：4.5% (2/44 例)、プラセボ群：2.2% (1/45 例)] 及び肺炎 [本剤群：2.3% (1/44 例)、プラセボ群：4.4% (2/45 例)] であった。</p> <p>死亡例は、本剤群で 1 例 (肺炎及び急性呼吸窮迫症候群) 報告されたが、治験担当医師は治験薬との関連があるとは判断しなかった。</p> <p><u>非盲検期</u></p> <p>非盲検期の期間中に TEAE を発現した被験者の割合は、二重盲検期でプラセボ投与を受けた群 (前プラセボ群) [97.7% (42/43 例)] より二重盲検期で本剤投与を受けた群 (前本剤群) [88.6% (31/35 例)] の方が低かった。治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE の発現頻度は、前本剤群において前プラセボ群よりも低かった [前本剤群：48.6% (17/35 例)、前プラセボ群：60.5% (26/43 例)]。最もよく発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE (発現頻度が被験者の 10%以上) は、前本剤群では咯血 [前本剤群：11.4% (4/35 例)、前プラセボ群：7.0% (3/43 例)] で、前プラセボ群では発声障害 [前本剤群：8.6% (3/35 例)、前プラセボ群：25.6% (11/43 例)] 及び咳嗽 [前本剤群：5.7% (2/35 例)、前プラセボ群：14.0% (6/43 例)] であった。</p> <p>重篤な TEAE は、前本剤群 14.3% (5/35 例) 及び前プラセボ群 11.6% (5/43 例) であり、発現頻度は両群で同程度であった。最も頻度が高かったのは CF における肺感染増悪 [前本剤投群：5.7% (2/35 例)、前プラセボ群：7.0% (3/43 例)] 及び肺臓炎 [前本剤群：2.9% (1/35 例)、前プラセボ群：2.3% (1/43 例)] であった。</p> <p>死亡例は、前本剤群で 1 例 (多臓器不全、腸管虚血及び尿路性敗血症) 報告されたが、治験担当医師は治験薬との関連があるとは判断しなかった。</p> <p><u>12 ヶ月間の安全性追跡調査期</u></p> <p>12 ヶ月間長期安全性追跡調査期に 7 例の死亡が報告された。このうち 6 例は、本治験のいずれの投与期間中でも培養陰性化を達成できなかった。これらの死亡については治験担当医師によって治験薬との因果関係は否定された。</p>
----	-----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

注意：本剤の承認されている効能又は効果は下記の通りである。

適応菌種：アミカシンに感性的な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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アミノグリコシド系抗生物質

一般名：ゲンタマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩、トブラマイシン、ストレプトマイシン硫酸塩 等

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アミカシンは、ポリカチオン性、半合成アミノグリコシド系抗生物質であり、細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害することにより抗菌活性を示す。

リボソーム化製剤である本剤はヒトの喀痰を透過し、バイオフィルムに浸透することができる。培養ヒトマクロファージにおいて、本剤は、アミカシンのマクロファージへの取り込みを増加させ、遊離アミカシンよりも本剤による細胞内マイコバクテリアの死滅数が多かった^{11,12)}。

1) 本邦における分離株に対するアミカシンの活性

微量液体希釈法（BMD）を用いて難治性肺 MAC 症患者から得た 31 の分離株が評価された報告では、アミカシンの MIC₅₀ は 8µg/mL、MIC₉₀ は 32µg/mL であった¹³⁾。

微量液体希釈法（BMD）を用いた別の報告¹⁴⁾では、治療前の肺結核及び肺 NTM 症の患者から得た 34 の MAC 分離株（28 株の *M. avium* 及び 5 株の *M. intracellulare*）並びに、クラリスロマイシンの単剤長期療法下の MAC 肺疾患患者から得た 1 株の *M. avium* が評価された。

M. avium に対するアミカシンの MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 4 及び 8µg/mL、*M. intracellulare* に対してはそれぞれ 1 及び 8µg/mL であった。

また、多剤療法を受けたものの喀痰培養陽性であった肺 MAC 症患者 48 例から分離した、39 株の *M. avium* 及び 9 株の *M. intracellulare* が評価された報告¹⁵⁾では、アミカシンの MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 4 及び 16µg/mL であった。

Broth MIC NTM 法を用いて 6 株の *M. avium* 及び 6 株の *M. intracellulare* が評価された報告¹⁶⁾では、*M. avium* に対するアミカシンの MIC₅₀ は 8µg/mL、MIC₉₀ は 8µg/mL、*M. intracellulare* に対するアミカシンの MIC₅₀ は 1µg/mL、MIC₉₀ は 8µg/mL であった。

さらに、寒天平板希釈法を使用して 11 株の *M. avium* 及び 12 株の *M. intracellulare* が評価された報告¹⁷⁾では、アミカシンの MIC₅₀、MIC₉₀ は、ともに高値であった（それぞれ 64µg/mL、64µg/mL）。これは、寒天平板希釈法が標準的な液体培地希釈法と比較して MIC 値が高値になることが知られているため、感受性の差よりも試験方法の違いを反映している可能性が高い^{18,19)}。

本邦における MAC 分離株について、アミカシン MIC を指標とする感受性は、海外における報告と類似していることが示された。

本邦における分離株に対するアミカシンの活性

菌種	試験法	年	分離株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	引用文献
MAC	BMD	2010 ~ 2017	31	1~>64	8	32	13)
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	BMD	2008 ~ 2011	29 5	1~8 1~8	4 1	8 8	14)
MAC (<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>)	BMD	NA	48 (39、9)	0.5~16	4	16	15)
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	BMD (Broth MIC NTM)	2003 ~ 2004	6 6	2~8 ≤0.5~8	8 1	8 8	16)
<i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	寒天平板 希釈法	NA	11 12	16~128 8~>1024	64 64	64 64	17)

BMD=微量液体希釈法、Broth MIC NTM=微量液体希釈で測定できる市販のマイクロプレート、MIC=最小発育阻止濃度、NA=該当せず

2) 耐性の機序⁹⁾

マイコバクテリアのアミカシンに対する耐性のメカニズムは、リボソームの 16S rRNA をコードする *rrs* 遺伝子の変異に関連している。*rrs* 遺伝子に突然変異が起きると、16S rRNA の変化に伴いアミノグリコシド系抗生物質のリボソーム A 部位への結合が阻害される。国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212 試験) では、ベースライン後に 64μg/mL を超えるアミカシン MIC (最小発育阻止濃度) を示す MAC 分離株が 7.7% (26/336 例) に認められ、本剤+GBT 群では、GBT 群よりも高い割合で観察された [本剤+GBT 群: 10.3% (23/224 例)、GBT 群: 2.7% (3/112 例)]。

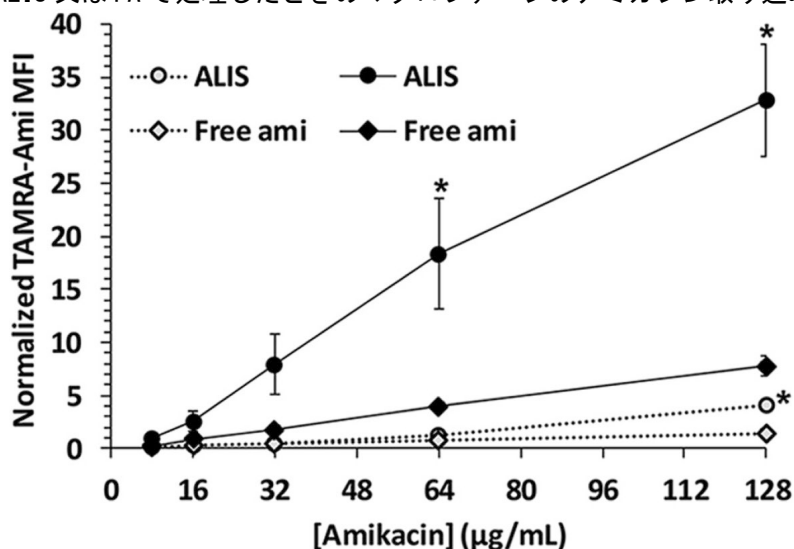
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ALIS のマクロファージへの取り込み²⁰⁾

・ *In vitro* での検討

ヒトマクロファージによるアミカシン取り込み能を ALIS 及び遊離型アミカシン (リボソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液) (FA) を用いて *in vitro* で検討した。テトラメチルローダミン (TAMRA) 標識アミカシンを含有する ALIS を、ALIS の製造工程と同様の封入法を用いて作製し、非標識アミカシン含有の ALIS と同様の粒子径、組成を有するアミカシン封入体を得た。ヒト単球系 THP-1 細胞を phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 刺激によりマクロファージへと分化させ、8~128μg/mL の ALIS 及び FA と 4 又は 24 時間インキュベートした後、フローサイトメトリー法により細胞内へのアミカシン取り込み量を測定した。質量分析法を用いた予備的検討において、TAMRA 標識はマクロファージのアミカシン取り込み能に影響を及ぼさないことが確認されている。ALIS 処置では FA 処置と比較してアミカシン取り込み量が高値を示し、24 時間インキュベート後の標識アミカシン取り込み量は FA の約 4 倍であった。また、蛍光顕微鏡を用いた評価においても、FA と比較して ALIS とインキュベートしたマクロファージでより多くの TAMRA 由来蛍光が確認された。以上のことから、検討した濃度範囲において、ヒトマクロファージによるアミカシンの取り込みは、FA とインキュベートした場合より、リボソーム化した製剤である ALIS とインキュベートした方が高くなることが示された。

ALIS 又は FA で処理したときのマクロファージのアミカシン取り込み (*in vitro*)



MFI=mean fluorescence intensity.

*p < 0.05 vs. Free ami (Tukey post-test)

—○—、—◇— : 4 時間インキュベート —●—、—◆— : 24 時間インキュベート

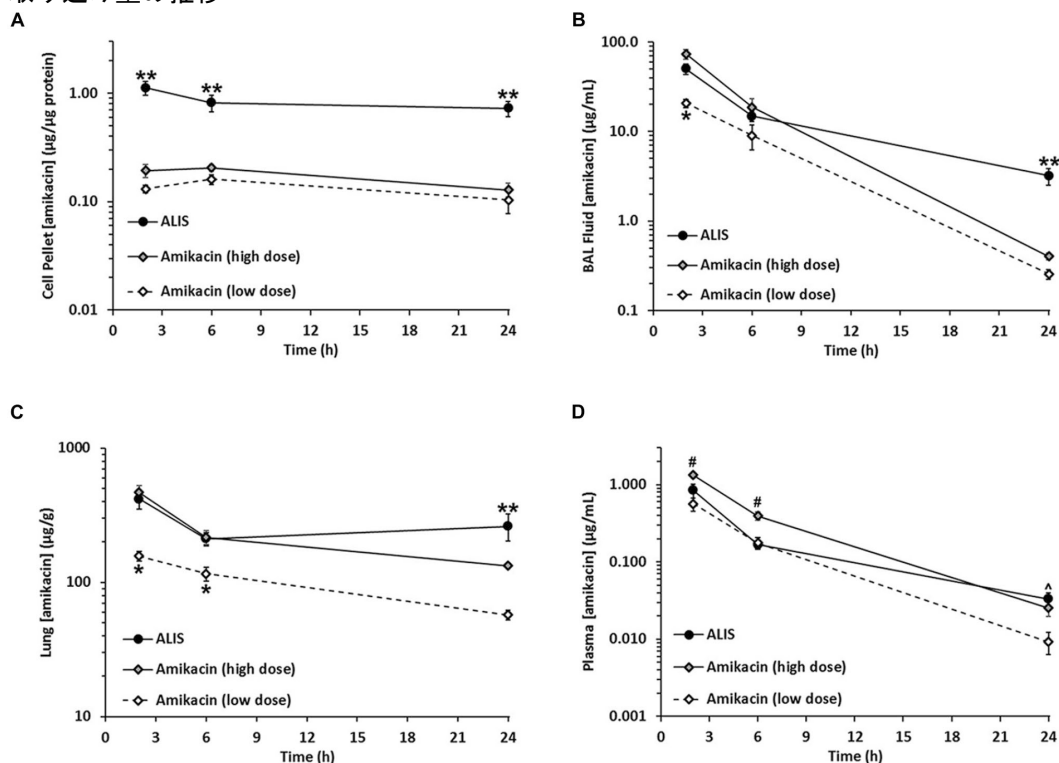
ALIS=アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、Free ami=遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)

・ *In vivo* での検討²⁰⁾

ラットにネブライザを用いて ALIS (アミカシンとして 53.4mg/mL を 40mL) 及び FA (低用量群: アミカシンとして 20.0mg/mL を 40mL、高用量群: アミカシンとして 53.4mg/mL を 40mL) を吸入投与したときの、肺胞マクロファージによるアミカシン取り込み量を比較検討した。BAL 細胞中のマクロファージの割合は 80%以上であった。ALIS 投与群と FA 低用量群との比較では、肺沈着量は両群間で有意差はみられなかった [ALIS 投与群: 977±106 (µg/g lung)、FA 低用量群: 507±64 (µg/g lung)] にもかかわらず、ALIS 投与 2、6 及び 24 時間後の BAL 細胞内アミカシン濃度は、FA 低用量群と比較して 5~8 倍高かった。また、FA 高用量群との比較では、ALIS 投与群の肺沈着量は 1/2 程度であった [ALIS 投与群: 977±106 (µg/g lung)、FA 高用量群: 2283±308 (µg/g lung)] にもかかわらず、BAL 細胞内アミカシン濃度は 4~6 倍高かった。ALIS 投与 24 時間後の肺組織及び BAL 液中アミカシン濃度も FA 低用量群及び高用量群と比較して高かった。

以上のことから、*in vivo* において、ALIS の吸入投与では FA の吸入投与と比較して肺胞マクロファージへのアミカシン取り込みが高くなることが示された。

ラットに ALIS 又は FA を吸入投与した際の BAL 細胞、BAL 液、肺及び血漿中アミカシン取り込み量の推移



n=8 匹/群

*p<0.05 vs. FA 高用量群及び ALIS 群、**p<0.05 vs. FA 低用量及び FA 高用量群、

#p<0.05 vs. ALIS 群及び FA 低用量群、^p<0.05 vs. FA 低用量群

(いずれも Tukey post-test)

ALIS=アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA=遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)

2) *M. avium* 及び *M. abscessus* 感染マクロファージに対する ALIS の *in vitro* 殺菌作用¹²⁾

マクロファージに感染している NTM に対する ALIS の殺菌作用について、THP-1 細胞を用いて検討した。PMA 刺激によりマクロファージに分化させた THP-1 細胞に 3 種の *M. avium* 株 (MAC 104、A5、及び MAC 3388) 又は 2 種の *M. abscessus* 株 (Ma 26 及び Ma 36) を感染 (1 時間共培養) させ、翌日から細胞を ALIS (1~10µg/mL アミカシン)、FA (10µg/mL) 又は空リポソーム (ELC ; 脂質濃度 6.4µg/mL) で 4 日間処置した。5 日目に細胞中に生存する生菌数を測定した。

その結果、ALIS は使用したすべての *M. avium* 株及び *M. abscessus* 株に対して濃度依存的な殺菌作用又は顕著な増殖抑制作用を示した。ALIS (10µg/mL) は、いずれの *M. avium* 株に対しても同濃度の FA と比較してより強力な殺菌作用を示した (5 日目の生菌数は、MAC 104 では FA の約 2/3、A5 では FA の約 1/6 及び MAC 3388 では FA の約 1/2 に減少)。同様に、*M. abscessus* 株 (2 種) に対しても ALIS (10µg/mL) は、FA と比較してより強力な作用を示した。なお、ALIS は THP-1 細胞に対し細胞毒性を示さなかった。

以上、ALIS は *M. avium* 又は *M. abscessus* 感染マクロファージにおいて FA よりも強い *in vitro* 殺菌作用を示した。

M. avium 感染マクロファージに ALIS、FA 又は空リポソームを 4 日間作用させた時の *in vitro* 殺菌作用

<i>M. avium</i> 株	被験物質	アミカシン濃度 ($\mu\text{g/mL}$) ^a	回収された 平均生菌数 ($\times 10^4$) ^c
MAC 104	対照 (培地)	0	260 \pm 20
	空リポソーム	0	250 \pm 60
	FA	10	6.7 \pm 0.5
	ALIS	10	4.6 \pm 0.6
A5	対照 (培地)	0	310 \pm 30
	空リポソーム	0	320 \pm 10
	FA	10	12 \pm 2
	ALIS	10	2.1 \pm 0.4 ^b
MAC 3388	対照 (培地)	0	210 \pm 20
	空リポソーム	0	190 \pm 30
	FA	10	9.2 \pm 0.4
	ALIS	10	4.4 \pm 0.3 ^b

a アミカシン濃度は 10 $\mu\text{g/mL}$ のみ記載 (ALIS、FA)

b FA と比較して有意差あり ($p < 0.05$, Mann-Whitney non-parametric test)

c 平均値 \pm 標準偏差

ALIS=アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA=遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)

3) 肺 *M. avium* 感染マウス (C57Bl/6 系) に対する ALIS 反復吸入投与の効果 (*in vivo*)²¹⁾

M. avium の臨床分離株 (strain 104) を鼻腔内に注入し、肺感染症を惹起した雌性マウスにおける ALIS (70mg/mL アミカシン) の殺菌効果を、FA を腹腔内投与したときの殺菌効果と比較した。抗酸菌注入から 21 日後、投与開始前の肺内 *M. avium* 数は $0.7 \times 10^5 \text{CFU/肺}$ であった。感染 3 週間後から 5 群 (12 匹/群) のマウスに、1.5%食塩水もしくは ALIS を吸入により、又は FA を腹腔内に投与した。(各群の試験デザインは、下表に記載)

ALIS の総投与量は、アミカシンとして 2128mg/kg に統一し、対照群のアミカシン総投与量は 2800mg/kg であった (ALIS 群より 32%高い用量)。試験開始後 28 日目に、すべてのマウスを安楽死させ、各マウスの肺あたりの細菌数を測定した。投与後、すべての群で 1.5%食塩水群との間に有意差 ($P \leq 0.0002$, Dunn の多重比較検定) が認められた。

投与後、第 1、2、3、4 及び 5 群の肺内 *M. avium* 数はそれぞれ 48.4%、99.5%、99.3%、99.8%及び 88.8%減少した。完全除菌が認められた動物の割合は、第 1、2、3、4 及び 5 群でそれぞれ 0%、17%、0%、42%及び 25%であった。

以上、ALIS は、*M. avium* 肺感染モデルマウスにおいて殺菌作用を示した。

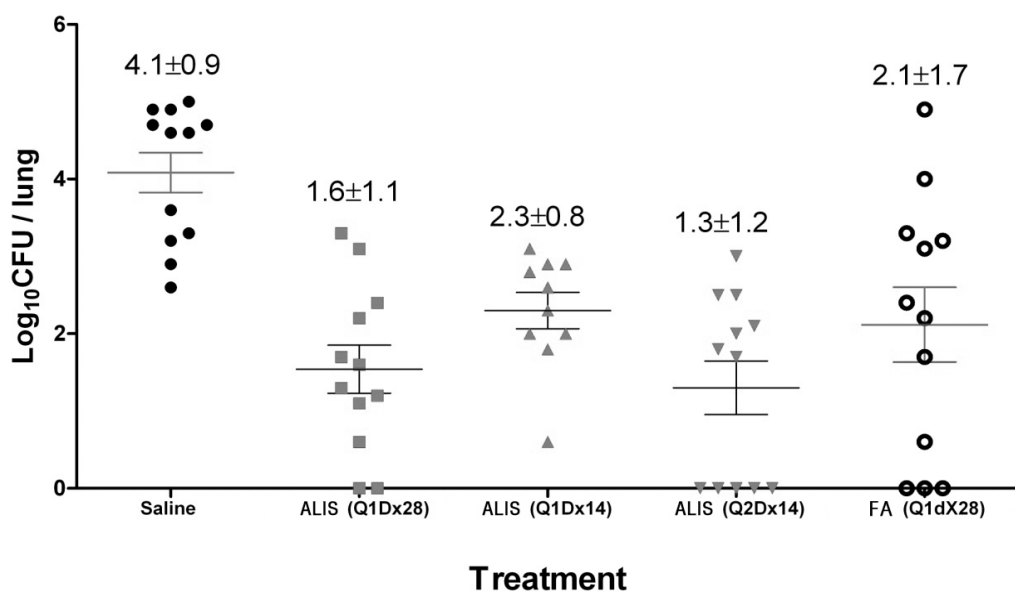
肺 *M. avium* 感染マウスに対する ALIS 反復吸入及びアミカシン腹腔内投与の効果 (試験デザイン)

群	被験物質	投与スケジュール	一日 アミカシン 投与量 (mg/kg)	全 アミカシン 投与量 (mg/kg)	投与後 期間
1	1.5%食塩水	1 日 1 回吸入 \times 1h \times 28 日間	NA	NA	NA
2	ALIS	1 日 1 回吸入 \times 1h \times 28 日間	76	2128	NA
3	ALIS	1 日 1 回吸入 \times 2h \times 14 日間 14 日間休薬	152	2128	14 日間
4	ALIS	隔日吸入 \times 2h \times 14 日間	152	2128	NA
5	FA	1 日 1 回腹腔内投与 \times 28 日間	100	2800	NA

NA=該当しない

ALIS=アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA=遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)

肺 *M. avium* 感染マウスに ALIS 反復吸入又はアミカシン腹腔内投与後の肺内生菌数 (Log₁₀CFUs)



CFU=コロニー形成単位

平均値±標準偏差 (水平線と垂直線は、平均と標準偏差を示す。)

ALIS=アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、FA=遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液)、Q1D=1日1回、Q2D=隔日

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし。

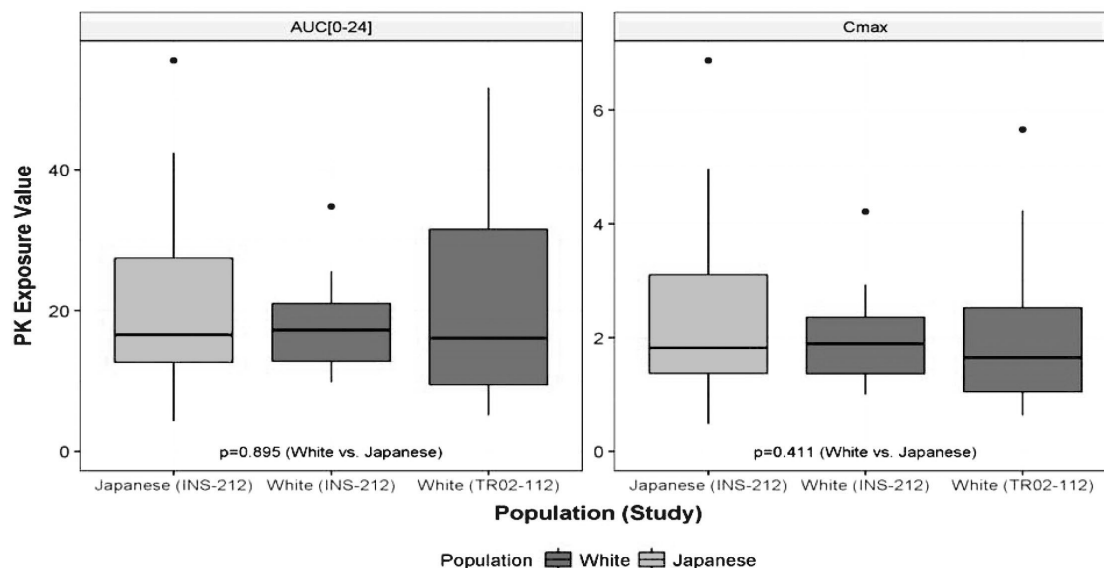
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

血清濃度（反復投与時）

肺 MAC 症患者（53 例、日本人 28 例を含む）に本剤 590mg 1 日 1 回吸入反復投与したときの血清中アミカシン濃度データ（53 例、418 点）及び尿中アミカシン濃度データ（14 例、23 点）を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、平均血清 AUC_{0-24} は $20.4\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ （範囲：4.3～55.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）、平均血清 C_{max} は $2.27\mu\text{g/mL}$ （範囲：0.48～6.87 $\mu\text{g/mL}$ ）、平均血清 C_{min} は $0.16\mu\text{g/mL}$ （範囲：0.02～0.84 $\mu\text{g/mL}$ ）であり、平均血清消失半減期は 5.70 時間（範囲：3.29～14.0）であった。

海外第Ⅱ相試験（TR02-112 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）の母集団薬物動態（PPK）モデルから得た血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の分布は、日本人被験者と白人被験者間で一致した。

NTM 日本人被験者及び白人被験者における血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の分布を示す箱ひげ図（TR02-112 試験及び INS-212 試験）



AUC_{0-24} =0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積、 C_{max} =最高濃度
本解析では、日本人以外の被験者はすべて白人であった。

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス
該当資料なし。

(5) 分布容積
本剤投与後の平均の総見かけ分布容積は約 5.0L/kg である²²⁾。

(6) その他
該当資料なし。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

肺からの 0 次の吸入投与、肺からの 1 次線形吸収過程、及び線形排泄過程を含む 3 コンパートメントモデル [吸収（肺）コンパートメント、中央（血清）コンパートメント、及び尿コンパートメント] により算出した。

(2) パラメータ変動要因

肺 NTM 症患者を対象とした海外第 II 相試験（TR02-112 試験）における 14 例の被験者（すべて白人女性）及び国際共同第 III 相試験（INS-212 試験）における全 39 例の被験者（女性 31 例/男性 8 例、白人 11 例/日本人 28 例）を併合し、PK 解析対象集団（n=53）とした。

最終モデルを用いて推定された母集団薬物動態パラメータは、見かけの全身血清クリアランス（CL_r/F）が 34.29（L/h）、見かけの中央コンパートメント分布容積（V_d/F）が 272.6（L）、吸収速度定数（K_a）が 1.866（h⁻¹）、腎クリアランス（CL_r）が 1.990（L/h）であった。

4. 吸収

肺 NTM 症患者を対象とした海外第 II 相試験（TR02-112 試験）及び国際共同第 III 相試験（INS-212 試験）において、PK 解析対象部分集団の被験者（53 例、日本人 28 例を含む）より血清を採取し、アミカシン濃度を測定した。その結果、アミカシンの血清中 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、投与 1 日目と定常状態とで同程度であった [TR02-112 試験；C_{max} 平均値（μg/mL）：1.91（投与 1 日目）、2.12（定常状態）、AUC₀₋₂₄ 平均値（μg・h/mL）：19.0（投与 1 日目）、21.6（定常状態）、INS-212 試験；C_{max} 平均値（μg/mL）：2.21（投与 1 日目）、2.32（定常状態）、AUC₀₋₂₄ 平均値（μg・h/mL）：19.0（投与 1 日目）、20.0（定常状態）] ことから、血清中にアミカシンはほとんど蓄積せず、本剤投与による全身曝露量が最小限であることが示された。さらに、TR02-112 試験において、本剤投与終了後 24 時間までのアミカシンの累積尿中排泄率はアミカシン投与量の 7.42%であった（「VII. 薬物動態に関する項目 7. 排泄」の項参照）ことから、本剤投与によるアミカシンの全身バイオアベイラビリティは低いことが示された。なお、本剤のバイオアベイラビリティは、主に吸入送達効率の個人差及び患者の気道病変状態の違いにより異なることが予想される。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし。

(2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし。

(3) 乳汁への移行性
該当資料なし。

(4) 髄液への移行性
該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

喀痰濃度（反復投与時）（外国人データを含む）

肺 MAC 症患者に対する本剤の 1 日 1 回の吸入において、吸入後 1～4 時間の喀痰濃度は、1、3、6 ヶ月でそれぞれ 1720、884、1300 $\mu\text{g/g}$ で、アミカシン濃度の高い変動を認めた (CV% > 100%)。吸入 48～72 時間後、アミカシン喀痰濃度は吸入 1～4 時間後の濃度の約 5% に低下した²²⁾。

来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度 ($\mu\text{g/g}$) (N=59)

来院日 ^a	規定の採痰時間	N	平均値 (CV%)
投与前			
1 ヶ月	投与前 0～1 時間	38	20.8 (24.7)
3 ヶ月	投与前 0～1 時間	31	17.6 (180)
6 ヶ月	投与前 0～1 時間	30	69.7 (294)
投与後			
1 ヶ月	投与後 1～4 時間	36	1720 (183)
3 ヶ月	投与後 1～4 時間	30	884 (152)
6 ヶ月	投与後 1～4 時間	30	1300 (132)
6 ヶ月	投与後 72 時間	21	44.5 (133)

^a 6 ヶ月の検体採取は、検体採取前に 2 日間の投与中断後に実施した。

CV=変動係数

海外第 II 相試験 (TR02-112 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (INS-212 試験) に組み入れられ、本剤 590mg 1 日 1 回の投与を受けた肺 NTM 症被験者 (53 例、日本人 28 例を含む) における最終投与以降の喀痰中アミカシン濃度の時間経過は、日本人被験者と白人被験者間で同様であり、試験間でも同様であった。

ラットにおける吸入投与試験

雌の Sprague-Dawley ラットに本剤 (75mg/mL のアミカシン、脂質対アミカシン比は 0.6～0.7 : 1 [w/w]) を、60mg/kg の用量で鼻腔内のみ単回吸入投与したとき、気道以外の組織 (腎臓及び脳) への分布は限定的であった。

ラットに ALIS を吸入投与した後のアミカシンの回収量

器官/血清	アミカシンの回収量	
	投与直後	投与 6 時間後
肺	1029 \pm 182	590 \pm 59
腎臓	19 \pm 7	44 \pm 5
血清	134 \pm 31	37 \pm 10
尿	32 \pm 37	399 \pm 283
脳	5 \pm 3	3 \pm 2

アミカシン回収量は器官又は血清中の総量 (μg) である。(n=3)

(6) 血漿蛋白結合率

アミカシンは血清タンパク質に 10% 以下で結合している (外国人データ)²³⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アミカシンは著しい代謝を受けない²⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

本剤投与後、全身に吸収されたアミカシンは、主に糸球体ろ過により排泄される。肺 MAC 症患者に本剤 590mg 1 日 1 回反復吸入投与したときの投与終了後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄率の平均値 (n=14) は 7.42% (範囲: 0.72~22.6%) であった (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

該当資料なし。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 10. 過量投与」の項参照)

10. 特定の背景を有する患者

内因性又は外因性の要因 (例えば、腎機能障害や薬物相互作用) に基づいて潜在的な薬物動態の違いを評価するための試験は実施しなかった。

・腎機能障害

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あらわれるおそれがある。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。(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者」の項参照)

11. その他

薬物動態/薬力学的相関

肺 NTM 症患者を対象とした海外第 II 相試験 (TR02-112 試験) 及び国際共同第 III 相試験 (INS-212 試験) において、 C_{max} と AUC_{0-24} は、投与 1 日目と定常状態で同様であった。このことは、アミカシンの血清中での蓄積はほとんど又は全くないことを示しており、本剤 590mg を 1 日 1 回吸入投与することにより、全身曝露量は最小限に抑えられることを示していた。したがって、血清曝露量は本剤の効果とは関係がなかった。

本剤の吸入投与及びアミカシンの静注^(注)投与後の、血清中及び喀痰中におけるアミカシン曝露量の推定値を比較したところ、アミカシンの静注投与では血清中曝露量が比較的高かったのに対して喀痰中濃度は低く、肺でのアミカシン濃度が低いことが示された。一方、本剤の吸入投与では全身曝露量が低く、感染部位である肺での濃度が比較的高かった。

注) 本剤の承認された剤形は吸入液剤である。

定常状態でのアミカシンの平均血清中曝露量と喀痰中曝露量の比較 (外国人データを含む)

	肺 NTM 症被験者における 本剤の 1 日 1 回吸入投与			CF 被験者における アミカシンの 1 日 1 回静脈内投与	
	TR02-112 試験 ²²⁾ 590mg	INS-212 試験 ²²⁾ 590mg	PPK ^{a 22)} 590mg	Canis F, et al. ²⁵⁾ 35mg/kg	Byl B, et al. ²⁶⁾ 30mg/kg
血清					
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	N=14 21.6 (69.9)	N=39 ^b 20.0 (55.2)	N=53 ^b 20.4 (59.3)	N=18 ~250	N=12 235±110
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.12 (71.8)	2.32 (59.7)	2.27 (62.2)	121±37.5	116±37
喀痰	—	N=59	—	N=13	N=12
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	—	—	—	—	83.7±43.4
C_{max} [本剤試験 ($\mu\text{g/g}$)] [アミカシン試験 ($\mu\text{g/mL}$)]	—	1720 (183) ^c	—	10.9 (7.5)	5.9±2.7

a PPK 解析では TR02-112 試験と INS-212 試験のデータを用いた。

b 日本人 28 例を含む。

c 投与 1 ヶ月目の投与後 1~4 時間 (最高濃度) における平均値 (CV%)

注: データは平均値、平均値±標準偏差又は平均値 (CV%) として示した

CF=嚢胞性線維症、CV=変動係数、NTM=非結核性抗酸菌、PPK=母集団薬物動態

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

安全性に関する一般的配慮により設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

（解説）

類薬の添付文書での記載状況より同様に設定した。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

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。

（解説）

9.1.1 類薬の添付文書での記載状況より同様に設定した。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1.2 重症筋無力症の患者は臨床試験には組み入れられなかったものの、重症筋無力症の患者では、アミノグリコシド系抗生物質は神経筋接合部でのアセチルコリンの遊離を遮断し、筋力低下を悪化させるおそれがあるため、設定した。

(2) 腎機能障害患者

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あらわれるおそれがある。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]

(解説)

類薬の添付文書での記載状況より同様に設定した。「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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。

(解説)

アミノ配糖体は、妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。本剤を含むアミノ配糖体は、子宮内で曝露された小児患者において、不可逆的な両側性先天性難聴を引き起こす可能性があるため、設定した。

(6) 授乳婦

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。

(解説)

本剤のヒト乳汁中への移行は非臨床試験の情報からは得られていない。アミカシンの他の投与経路に関する公表データからは、筋肉内注射後にアミカシンがヒト乳汁中に移行することが報告されているが極めて微量である。吸入剤である本剤ではその濃度は低いと予想されるが、アミカシンの乳児への影響は既知の事象であるため、設定した。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等における本剤の安全性及び有効性は確立していない。

(8) 高齢者

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あらわれるおそれがある。

(解説)

高齢者の安全性に関する一般的配慮により設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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ので、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ので、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 ツボクラリン パンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 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。

(解説)

アミカシンのよく知られている毒性を増強させる薬剤について類薬の添付文書をもとに設定した。

8. 副作用

本剤の副作用は、肺 NTM 症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（TR02-112 試験）、日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）、及び国際共同第Ⅲ相長期投与試験（INS-312 試験）に組み入れられた本剤群 404 例の併合解析結果をもとに設定した。なお、日本人被験者は、INS-212 試験及び INS-312 試験に組み入れられた本剤群 47 例（日本人安全性解析対象集団）が含まれた。

(1) 重大な副作用と初期症状

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 過敏性肺臓炎（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]

(解説)

アミノグリコシド系抗生物質の副作用としてすでに知られている副作用の中から設定した。

11.1.1 本剤の臨床試験において、過敏性肺臓炎が報告された被験者は、404 例中 11 例（2.7%）であり、肺臓炎 5 例、アレルギー性胸膈炎 4 例及び間質性肺疾患、呼吸障害が各 1 例であった。過敏性肺臓炎は、肺 MAC 症のような重大な呼吸器疾患を有する患者において重要な安全上の懸念事項であることから記載した。

11.1.2 本剤の臨床試験において、気管支痙攣が報告された被験者は、404 例中 87 例（21.5%）であり、呼吸困難 57 例、喘鳴 14 例、気管支痙攣 9 例、喘息、労作性呼吸困難が各 2 例及び努力呼気量減少、気管支障害、咽喉絞扼感が各 1 例であった。

11.1.3 第 8 脳神経障害は、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。本剤の臨床試験では、第 8 脳神経障害と考えられる副作用が報告された被験者は、404 例中 61 例（15.1%）であり、耳鳴 21 例、聴力低下 10 例、難聴、めまいが各 8 例、回転性めまい、平衡障害が各 4 例、感音性難聴 3 例、片耳難聴 2 例及び失神 1 例であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

11.1.4 急性腎障害は、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。本剤の臨床試験中に急性腎障害とそれに含まれると考えられる副作用が報告された被験者は、404 例中 13 例（3.2%）であり、血尿 4 例、腎不全 3 例、白血球尿 2 例及び血中クレアチニン増加、糸球体濾過率異常、糸球体濾過率減少、蛋白尿が各 1 例であった。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

11.1.5 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。本剤の臨床試験において、ショック、アナフィラキシーは報告されていない。米国では市販後に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報告されていることから記載した。（「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
発現率	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満
分類			
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 味覚不全 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 搔痒 発疹	皮膚乾燥 多汗症

(解説)

本剤の臨床試験（TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験）で発現した副作用のうち、3 例以上に発現した非重篤な副作用を記載した。

ただし、添付文書の「11.1 重大な副作用」に記載した副作用については本項から除外した。

副作用頻度一覧表

TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の肺 NTM 症と診断された併合 NTM 解析集団において、本剤群で 3 例以上認められた副作用について集計した。

SOC 基本語	肺 NTM 症	
	本剤群 N=404 例数 (%)	対照群 N=157 例数 (%)
いずれかの事象を 1 件以上発現	330 (81.7)	35 (22.3)
血液およびリンパ系障害	5 (1.2)	1 (0.6)
白血球減少症	3 (0.7)	1 (0.6)
心臓障害	6 (1.5)	3 (1.9)
動悸	3 (0.7)	0
耳および迷路障害	49 (12.1)	4 (2.5)
難聴	8 (2.0)	0
感音性難聴	3 (0.7)	0
耳不快感	4 (1.0)	0
耳痛	3 (0.7)	0
聴力低下	10 (2.5)	2 (1.3)
耳鳴	21 (5.2)	1 (0.6)
回転性めまい	4 (1.0)	1 (0.6)
眼障害	11 (2.7)	0
流涙増加	3 (0.7)	0
胃腸障害	63 (15.6)	7 (4.5)
腹痛	3 (0.7)	0
下痢	20 (5.0)	1 (0.6)
口内乾燥	10 (2.5)	0
舌炎	3 (0.7)	0
悪心	18 (4.5)	1 (0.6)
舌変色	3 (0.7)	0
嘔吐	4 (1.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (14.4)	1 (0.6)
無力症	4 (1.0)	0
胸部不快感	12 (3.0)	0
悪寒	3 (0.7)	0
疲労	29 (7.2)	1 (0.6)
発熱	3 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	71 (17.6)	3 (1.9)
気管支炎	5 (1.2)	0
感染による気管支拡張症の増悪	25 (6.2)	0
嚢胞性線維症における肺感染増悪	3 (0.7)	0
喉頭炎	14 (3.5)	0
口腔カンジダ症	12 (3.0)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7)	1 (0.6)
臨床検査	16 (4.0)	3 (1.9)
呼吸音異常	3 (0.7)	0
体重減少	4 (1.0)	0
代謝および栄養障害	10 (2.5)	3 (1.9)
食欲減退	8 (2.0)	3 (1.9)

SOC 基本語	肺 NTM 症	
	本剤群 N=404 例数 (%)	対照群 N=157 例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	18 (4.5)	2 (1.3)
関節痛	7 (1.7)	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	3 (0.7)	0
筋肉痛	4 (1.0)	0
神経系障害	49 (12.1)	2 (1.3)
失声症	12 (3.0)	0
平衡障害	4 (1.0)	0
浮動性めまい	8 (2.0)	1 (0.6)
味覚異常	8 (2.0)	0
頭痛	19 (4.7)	1 (0.6)
錯感覚	3 (0.7)	0
精神障害	10 (2.5)	0
不眠症	3 (0.7)	0
腎および尿路障害	7 (1.7)	0
血尿	4 (1.0)	0
腎機能障害	3 (0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	277 (68.6)	12 (7.6)
アレルギー性胞隔炎	4 (1.0)	0
気管支痙攣	9 (2.2)	2 (1.3)
慢性閉塞性肺疾患	12 (3.0)	1 (0.6)
咳嗽	125 (30.9)	3 (1.9)
発声障害	172 (42.6)	3 (1.9)
呼吸困難	57 (14.1)	1 (0.6)
喀血	42 (10.4)	1 (0.6)
口腔咽頭痛	37 (9.2)	0
咽頭紅斑	3 (0.7)	0
肺臓炎	5 (1.2)	0
湿性咳嗽	14 (3.5)	0
う音	3 (0.7)	0
鼻漏	5 (1.2)	0
副鼻腔うっ血	3 (0.7)	0
喀痰増加	13 (3.2)	0
咽喉刺激感	5 (1.2)	1 (0.6)
声帯の炎症	4 (1.0)	0
喘鳴	14 (3.5)	0
皮膚および皮下組織障害	22 (5.4)	4 (2.5)
皮膚乾燥	3 (0.7)	1 (0.6)
多汗症	3 (0.7)	0
寝汗	4 (1.0)	0
そう痒症	4 (1.0)	2 (1.3)
発疹	5 (1.2)	0

MedDRA/J ver19.1

本剤群：いずれの試験においても本剤+GBTを投与した。

対照群：TR02-112 試験では、GBTに加えて空リポソームを投与し、INS-212 試験では、GBTを単独投与した。

GBT=ガイドラインに基づく多剤併用療法、NTM=非結核性抗酸菌、SOC=器官別大分類

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

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。

(解説)

アミカシン注射薬において過量投与時の対応とされていることから同様の記載とした。

11. 適用上の注意

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。

(解説)

14.1 ラミラ®ネブライザシステムは、本剤専用のネブライザであり、本剤に期待される有効性・安全性を得るためにはネブライザが適切に使用される必要があり、これを周知徹底するため、設定した。(V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意)の項参照)

14.2 本剤は、リポソーム製剤の懸濁液であり、患者に全量投与されるように、薬物含量が均一になるまで振り混ぜる必要がある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、ALIS の心血管系、呼吸系に及ぼす影響について、イヌを用いた 1 ヶ月反復投与毒性試験の中で評価したところ、最大 31mg/kg/日投与しても、心拍数、心電図データ (PR、QRS、QT、QTc)、呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量に対する影響は認められなかった。なお、ALIS 反復投与毒性試験において気道以外の器官に対して影響がみられなかったことから、さらなる動物種を用いた安全性薬理試験は不要と考え、追加の安全性薬理試験は実施しなかった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理作用

嚢胞性線維症患者由来喀痰サンプルに対するリポソーム浸透能²⁷⁾

嚢胞性線維症患者から採取した喀痰サンプルへの ALIS 類似リポソームの浸透能について検討した。トランスウェルプレート (ポアサイズ 8 μ m) の上層に約 1mm 厚の喀痰層を作成し、ALIS リポソーム (約 0.2 μ m) と同じ脂質組成でほぼ同サイズの蛍光標識リポソーム及び 0.2 μ m 又は 1 μ m の蛍光ポリスチレンビーズを含有する培養液を添加した。24 時間インキュベートした後、下層の蛍光量を測定して喀痰層を通過した蛍光体量を測定した。また、インキュベーション終了 30 分後に喀痰層を鏡検し、リポソーム及びビーズの浸透度を観察した。

その結果、喀痰層を通過した 1 μ m ビーズは少なかったが、ほとんどのリポソーム及び 0.2 μ m ビーズは喀痰層を通過した。鏡検によっても、30 分のインキュベーションで 1 μ m ビーズよりも喀痰層の深い位置までの浸透が確認された。

以上の結果より、ALIS リポソームは生理学的に意義があると考えられる時間で、ヒト喀痰内に浸透することが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし。

ALIS の単回吸入毒性試験は実施しなかった。

ALIS の反復吸入毒性試験の初回投与日のデータ、すなわち、マウスを用いた 3 ヶ月吸入毒性試験の 90mg/kg/日、ラットを用いた 3 日間吸入毒性試験 (小核試験) の 135mg/kg/日、並びにイヌを用いた 3 ヶ月間吸入毒性試験及び 9 ヶ月間吸入毒性試験の 30mg/kg/日において、ALIS の忍容性は良好であることが示された (注: ALIS の単回投与後の病理組織学的評価は実施しなかった)。

(2) 反復投与毒性試験²⁸⁾

1) ラットを用いた 30 日間吸入毒性試験

1 群雌雄各 10 匹のラット [Sprague Dawley (SD)] 3 群に、ALIS をアミカシンとして 10、30 及び 100mg/kg/日の目標用量で 1 日 1 回最長 140 分間の鼻部曝露により 1 ヶ月間投与し、さらに対照群のラットに、空気、1.5%NaCl 又は空リポソーム (ELC) を高用量群と同時間、吸入投与した。別のラットの群に遊離型アミカシン (リポソーム非封入型アミカシン硫酸塩水溶液) (FA) を高用量群と同様に 140 分間吸入投与した。

本試験では、被験物質投与に関連すると考えられる生存中の変化は認められなかった。肺重量は FA 群並びに中用量及び高用量群で増加した。1 ヶ月間の回復期間後、肺重量の増加について完全な回復が認められた。組織病理学的評価により、投薬群すべてにびらん性肺胞泡沫マクロファージの集簇が認められた。重症度は、低用量群で軽微～軽度、FA 群及び中用量群で軽度～中等度、高用量群で中等度であった。本試験では、すべての ALIS 群で気管支クララ細胞の肥大が認められた (注: この所見はラットを用いた最大 2 年間の長期試験ではみられなかった)。重症度は軽微～中等度であった。ELC 群のラットにも軽微/軽度な限局性泡沫肺胞マクロファージの集簇が認められた。肺の脂質染色は、リン脂質の過剰な集簇を示すものではなく、むしろ中性脂肪を示すものであった。FA 群及びすべての ALIS 群に上気道の刺激のエビデンス (鼻腔、喉頭及び気管) が認められ、ラットを用いた鼻部吸入試験 (被験物質の範囲) でみられることの多い非特異的な局所刺激性を反映したものと考えられた。投与後 1 ヶ月の回復期間後、すべての所見は回復又は回復傾向を示した。本試験の無毒性量 (NOAEL) は 100mg/kg/日と判断された。

2) ラットを用いた6ヵ月間吸入毒性試験

ALISを1群雌雄各30匹のラット(SD)3群に、アミカシン目標用量10、30及び90mg/kg/日で1日1回鼻部吸入を介して最大240分間、最長6ヵ月間投与した。さらに、対照群のラットに1.5%NaClを高用量群と同時間、吸入投与した。各群雌雄10匹を中間検査群として3ヵ月間投与後の中間評価用とし、雌雄各5匹を12週間の回復期間終了時の評価用とした。本試験では、検討したすべての用量で忍容性は概ね良好であった。

10mg/kg/日以上群において上気道の刺激、10mg/kg/日以上群での炎症及び/又は肺胞上皮過形成を伴う肺のマクロファージの集簇、並びに90mg/kg/日群での腎臓における腎症が認められた。上気道の変化に対するNOAELは10mg/kg/日未満と判断された。肺のマクロファージの集簇はALIS投与に対して想定される適応性変化であり、毒性所見とは判断されなかった。しかし、マクロファージの浸潤を伴う炎症及び過形成の変化が認められることから、肺のNOAELは10mg/kg/日未満と判断された。腎症に対するNOAELは30mg/kg/日であった。3ヵ月の回復期間後、すべての変化は回復又は回復傾向を示した。

3) イヌを用いた30日間吸入毒性試験

1群雌雄各6匹から成るイヌ(ビーグル)3群に対し、口腔咽頭チューブを装着した密閉型フェイスマスクを使用して、ALISをアミカシン5、15及び50mg/kg/日の目標用量で1日1回最長60分間1ヵ月間吸入投与した。対照群のイヌには、1.5%NaCl溶液又はELCを高用量群と同時間、吸入投与した。さらに、別の群として、FA50mg/kg/日を高用量群と同時間投与した。1群当たり雌雄各6匹のうち各2匹を、投与期間終了1ヵ月後にさらに評価した。

本試験期間を通して投与されたアミカシンの用量は、目標用量未満(FA及びALIS5、15及び50mg/kg/日群それぞれで38、4、10及び31mg/kg/日)であった。したがって本試験の結果は、実際に投与した用量を用いて記載した。

本試験では、アミカシンのすべての用量で忍容性は良好であった。本試験のDay30に高用量群のイヌ1匹が死亡した。消化管の病理組織学的評価により、死因は急性出血性腸炎であることが判明した。このイヌの腸には、クロストリジウム菌様のグラム陽性菌コロニーが異常に多く存在したことから、腸内毒素血症は、クロストリジウムの異常増殖による二次的な症状の可能性が考えられた。この動物はDay29に実施した最終生存性確認(確認時を含む)まで毒性所見は観察されなかった。この用量のアミカシンを1日1回最長3ヵ月間又は9ヵ月間吸入投与したイヌ24匹に死亡は発生しなかった。生存中の所見として、すべての群で投与中及び/又は投与直後の流延(アミカシン群のほうで発現率が高かった)、FA群の雄及び高用量群の雌雄双方における血清中トリグリセリドの軽微な増加、及びFA群及び高用量群の雌における血清中リンの軽微な高値が認められた(注:これらの変化のいずれもイヌを用いたALISの長期投与試験では発現しなかったため、本試験の投与に対する関連性は不明である)。ALIS中用量及び高用量群の肺重量は対照群よりも高値であった。病理組織学的検査では、ALISを投与したイヌの肺に肺胞及び間質泡沫マクロファージの用量依存的な集簇が認められた。低用量では重症度は軽微であり、中用量及び高用量では軽度~重度であった。マクロファージは細胞質の空胞化を特徴とし、高用量群では特に、小型の不規則な好塩基性含有物が観察された。脂肪染色では、マクロファージの大部分が染色されないか、又は中性脂肪が染色された。関連する所見として、高用量群に流入気管リンパ節での泡沫マクロファージの増加、中用量及び高用量群で肺の血管周囲/細気管支周囲のリンパ様細胞の浸潤が認められた。また、高用量群のイヌ2匹に喉頭に軽微な限局性びらんが認められたが、毒性学的意義は不明と判断された。

投与後1ヵ月間経過後、生存中にみられた所見及び肺重量の増加は回復し、マクロファージの集簇は回復傾向を示した。ALIS群でのNOAELは31mg/kg/日と判断された。

4) イヌを用いた3ヵ月間吸入毒性試験

1群雌雄各6匹から成るイヌ（ビーグル）3群に対し、フェイスマスクを介した吸入により、ALISをアミカシン5、10及び30mg/kg/日の目標用量で1日1回最長90分間、3ヵ月間投与した。対照群のイヌには、1.5%NaClを高用量群と同様の時間、吸入投与した。また、1群当たり雄6匹中2匹及び雌6匹中2匹を投与終了2ヵ月後にさらに評価した。

本試験でALISのすべての用量の忍容性は良好であり、投与に関連した生存中又は剖検時の肉眼所見は認められなかった。1ヵ月間試験と同様に、すべてのALIS群で肺中に泡沫肺胞マクロファージが認められ、重症度は、5、10、30mg/kg/日群でそれぞれ軽微～軽度、軽度～中等度、重度であった。当該マクロファージは、高頻度に細胞質に好塩基性顆粒を含む空胞化を呈することを特徴とした。30mg/kg/日群では、マクロファージの集簇が、肺重量の増加と関連していた。泡沫マクロファージは、雄はすべての用量で、雌は10mg/kg/日以上で、縦隔及び気管支リンパ節にも認められ、肺の異物排除の結果である可能性が高かった。さらに、30mg/kg/日群で、イヌ8匹中1匹に喉頭の潰瘍（ALISの吸入の二次的変化であったが、げっ歯類と同様に、非特異的な反応と考えられた）及び近位尿細管の軽微～軽度の好酸球物質の沈着増加が観察された。2ヵ月間の回復期間終了後、全用量群において、投与に関連した肺の変化の回復は部分的であったが、一方でリンパ節、腎臓及び喉頭の変化は完全に回復した。肺のマクロファージの集簇は、ALISの投与に対する予測される適応性反応と考えられた。したがって、肺及び流入リンパ節における変化に対するNOAELは30mg/kg/日と判断された。腎臓の変化に対するNOAELは、30mg/kg/日で好酸球物質の沈着増加が認められことに基づき、10mg/kg/日と判断された。2ヵ月の回復期間後、すべての変化は回復性又は回復傾向を示した。

5) イヌを用いた9ヵ月間吸入毒性試験

1群雌雄各6匹から成るイヌ（ビーグル）3群に対し、ALISをアミカシンとして5、10及び30mg/kg/日の目標用量で、フェイスマスクを用いて1日1回最長90分9ヵ月間吸入投与した。対照群のイヌには、1.5%NaCl又はELCを高用量群と同時間吸入投与した。また、1.5%NaCl群、ELC群及び高用量群の雄6匹中2匹及び雌6匹中2匹を投与終了3ヵ月後にさらに評価した。

本試験で検討した用量は、イヌを用いたALISの3ヵ月間試験で検討した用量と同等であり、投与期間を延長しても忍容性は良好であった。イヌを用いたALISの他の反復投与試験と一致して、肺及び腎臓が標的器官であった。主な所見は、泡沫肺胞マクロファージの集簇及び腎臓の近位尿細管での細胞質内の褐色色素の増加であった。マクロファージの集簇は、アミカシン/リボソーム製剤からの吸入粒子を排除するための肺の適応性変化と考えられた。重要なことは、マクロファージの集簇が、肺組織の壊死、扁平上皮化生又は増殖性/腫瘍性変性を伴っていなかったことであった。肺所見の発現頻度及び重症度は、3ヵ月間の投与期間終了時点と同等であった。以上から、ALISを連日反復投与しても、イヌでのALIS投与に関連した肺の変化はそれ以上進行しないと考えられた。本試験における腎臓の近位尿細管の所見は、3ヵ月間の反復投与試験と異なるものであった（9ヵ月間試験では細胞質内褐色色素であったが、3ヵ月間試験では好酸性物質の沈着）。本試験ではすべての用量で腎臓に所見が認められたが、3ヵ月試験で腎臓所見がみられたのは30mg/kg/日群のみであった。しかし、重症度は両試験で同様（軽微～軽度）であり、解剖学的分布も同様であった。褐色色素と他の細胞変化（炎症、上皮変性/壊死、又は細胞増殖等）、又は関連する血液生化学検査のパラメータ上昇との関連が認められなかったことから、褐色色素が腎機能に影響を及ぼす可能性は低く、したがって褐色色素は毒性変化ではないと判断された。ALIS投与に関連して認められたその他の変化は、鼻甲介の変性及び気管分岐部の塩基性顆粒であった。これらの変化は、ALISを3ヵ月間吸入投与したイヌでは認められず、長期投与による影響を示している可能性がある。鼻甲介の変化は局所刺激性と一致した²⁹⁾。ALISは、（イヌではフェイスマスクを用いた吸入投与であるのに対して）ヒトではネブライザによる吸入投与であることから、鼻甲介で認められた変化の臨床的意義は不明である。ALIS投与イヌの大部分で認められた二次性変化は、全用量群における肺の主な流入リンパ節中のマクロファージの増加である。当該所見の発現率及び重症度は、9ヵ月間試験では3ヵ月間試験に比べて増加した。気管支の変化は完全に回復したが、肺、肺の流入リンパ節、鼻甲介及び気管分岐部の変化については、回復傾向が示された。腎所見は完全に回復した。

以上、肺におけるマクロファージの集簇は、ALIS投与に対する適応性反応と考えられた。したがって、肺及び流入リンパ節の変化に対するNOAELは30mg/kg/日と判断された。腎臓における変化に対するNOAELも、変化が非毒性かつ回復可能であったため30mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験³⁰⁾

ネズミチフス菌（ヒスチジン）試験株 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌（トリプトファン）試験株 WP2uvrA を用いた復帰突然変異試験（S9 活性下/非活性）で変異原性を示さず、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株におけるチミジンキナーゼ試験（S9 活性下/非活性）において突然変異誘発性に対して陰性であることが示された。さらに、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた染色体異常試験（S9 活性下/非活性）において染色体構造異常を引き起こさなかった。

(*in vitro*)

また、ラットを用いた小核試験において ALIS は染色体異常誘発性を示さなかった。(*in vivo*)

(4) がん原性試験

ラットを用いた 2 年間吸入投与がん原性試験³¹⁾

1 群雌雄各 60 匹のラット（SD）に ALIS をアミカシンとして 5、15 及び 45mg/kg/日の目標用量で、最長 170 分間の鼻部曝露により最大 24 ヶ月投与した。

ALIS の投与に直接関連すると考えられる腫瘍性病変は、45mg/kg/日群の肺に限定されたが、この濃度は肺重量に基づき補正した場合、ヒトで臨床使用される用量の 6 倍高いものであった。高用量群の雌 2 匹に扁平上皮癌が認められた。これらの腫瘍は剖検時に肉眼で明らかであった。扁平上皮癌は SD 系ラットでは極めて稀であり、試験実施施設において自然発生性病変としてこれまでに認められていないことから、ALIS との関連性ありと判断された。これらの腫瘍は、ほぼ 2 年間の投与後の剖検時に観察されたため、この 2 匹のラットの死因ではなかった。高用量群の雌 1 匹には角化型肺嚢胞も認められ、雌 2 匹の肺胞上皮に極小の扁平上皮化生が認められた。高用量群の雄 1 匹（剖検時に肉眼で明らか）及び雌 1 匹に細気管支/肺胞腺腫が認められたが、これらはハンティンドン・ライフサイエンス（HLS）社の背景値の範囲内の発現頻度であることから、ALIS 投与との関連性は不明と判断された。

ALIS を投与したラットにおける他の腫瘍性病変として、5mg/kg/日群の雌雄各 1 匹及び 45mg/kg/日群の雄 1 匹の口蓋の扁平上皮癌（本試験の最終報告書では咽頭組織下と記載されている）が認められ、これらのラットの死因であった。これらの腫瘍の発現頻度は統計学的に有意ではなく、明らかな用量依存性は認められなかった。したがって、ALIS との関連性は不明と判断された。また、45mg/kg/日群の雄に膵内分泌組織（膵島細胞がん及び膵島細胞腺腫と膵島細胞がんの複合体）の腫瘍発現頻度の増加が認められた。これらの腫瘍の発現頻度は統計学的に有意な増加を示さず、HLS 社の背景値の範囲内であった。したがって、これらの腫瘍も ALIS との関連性は不明と判断された。

以上、ラットを用いた 2 年間吸入試験において ALIS の忍容性は概ね良好であったが、高用量群の雌 60 匹中 2 匹に、扁平上皮細胞がんから成る肺腫瘍が認められた。肺の腫瘍性病変は、肺に対して粒子高負荷となる吸入粒子（薬剤/脂質）の長期曝露に起因する変化であり、非げっ歯類と比較してげっ歯類で顕著な事象と考えられる。ALIS を投与したラットで認められた腫瘍のヒトへの関連性は不明であるが、肺に対する同等以上の粒子高負荷によりイヌでは肺の毒性変化が認められていないことから、ラット特異的な変化であると考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし。

(6) 局所刺激性試験

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験³²⁾

・ 14 日間反復吸入投与による肺胞マクロファージの機能に関する試験

各群 12 匹のラット (SD) に ALIS の初期製剤 (19.9mg/mL アミカシン含有)、FA (15.6mg/mL)、0.9%NaCl (すべての投与群の溶媒) 又は ELC を 1 日 1 回 (4 時間) 14 日間吸入投与した場合、マクロファージの食食能及びその一酸化窒素及び TNF- α を産生する能力は、ALIS 吸入に影響されなかった。

・ 3 サイクル吸入投与による肺胞マクロファージの機能に関する 6 ヶ月間試験

1 群雌雄各 6 匹の 6 群のラット (SD) に 1.5%NaCl (対照群) を、1 群雌雄各 6 匹の 9 群のラットに ALIS (70mg/mL アミカシン含有) を 90mg/kg/日の用量で吸入投与し、30 日間の投与期間を 1 サイクルとして 1、2 又は 3 サイクル行い、それぞれのサイクルに 30 日間の回復期間を設けた。各 30 日間の投与期間及び各 30 日間の回復期間終了後、対照群及び投薬群の各群から雌雄各 6 匹を評価した (被験物質を投与したラットは投与後 24 時間及び 72 時間の双方の時点で評価した)。

ALIS は、30 日投与+30 日休薬を 1 サイクルとして 3 サイクル投与した場合、肺胞マクロファージの正常な細胞機能を阻害せず、変化させなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：アミカシン硫酸塩

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

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。

（解説）

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

アリケイス®治療ガイド、ラミラ®ネブライザシステム取扱説明書、ラミラ®吸入器使い方ガイド、ラミラ®吸入器使い方クイックガイド、保冷剤付きリュック（アリケイス運搬用）、メンテナンス用品入手方法案内リーフ、ラミラ®吸入器準備マット、バイアルオープナー、バイアルオープナー使い方ガイド、アリケアサポート（患者サポートプログラム）のご紹介
（インスメッド合同会社 アリケイス.jp：<https://arikayce.jp> 参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：アミカシン硫酸塩注射液 100mg/注射液 200mg/注射用 100mg/注射用 200mg 等

同効薬：アミノグリコシド系抗生物質

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 28 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2021 年 3 月 23 日	30300AMX00245000	2021 年 5 月 19 日	2021 年 7 月 19 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

6 年：2021 年 3 月 23 日～2027 年 3 月 22 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
6169700G1025	6169700G1025	1286731010101	622867301

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（保医発 0518 第 3 号 令和 3 年 5 月 18 日）

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(7) アリケイス吸入液 590mg

本剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされ、用法及び用量に関連する注意において、「投与開始後 12 ヶ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。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

診療報酬の算定方法の一部を改正する告示（令和 6 年 厚生労働省告示第 57 号）

別表第一

医科診療報酬点数表

- C121 在宅抗菌薬吸入療法指導管理料 800 点
- 注 1 在宅抗菌薬吸入療法を行っている入院中の患者以外の患者に対して、在宅抗菌薬吸入療法に関する指導管理を行った場合に算定する。
- 2 在宅抗菌薬吸入療法を初めて実施する患者について、初回の指導を行った場合は、当該初回の指導を行った月に限り、導入初期加算として、500 点を所定点数に加算する。
- C175 在宅抗菌薬吸入療法用ネブライザ加算
- 1 1 月目 7,480 点
- 2 2 月目以降 1,800 点
- 注 在宅抗菌薬吸入療法を行っている入院中の患者以外の患者に対して、超音波ネブライザを使用した場合に、第 1 款の所定点数に加算する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Namkoong H, et al.: *Emerg Infect Dis*. 2016;22(6):1116-7. (PMID: 27191735)
- 2) Morimoto K, et al.: *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):1-8. (PMID: 24102151)
- 3) Ato M, et al.: *IASR*. 2017;38:245-7.
- 4) Japanese Society of Tuberculosis. *Clinical manual of non-tuberculous mycobacteriosis*. 1st ed. Igakushoin. 2015 (Japanese)
- 5) Brown-Elliot BA, et al.: *J Clin Microbiol*. 2013;51(10):3389-94. (PMID: 23946523)
- 6) 社内資料: TR02-112 試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.11)
- 7) Olivier KN, et al.: *Am J Respir Crit Care Medicine*. 2017;195(6):814-23. (PMID: 27748623)
- 8) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212 試験) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.12)
- 9) Griffith DE, et al.: *Am J Respir Crit Care Medicine*. 2018;198(12):1559-69. (PMID: 30216086)
- 10) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (INS-312 試験) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.6.13)
- 11) Meers P, et al.: *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(4):859-68. (PMID: 18305202)
- 12) Rose SJ, et al.: *PLoS One*. 2014;9(9):e108703. (PMID: 25264757)
- 13) Asakura T, et al.: *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):ofz108. (PMID: 31111076)
- 14) 小池祐史 他: 医学検査 2013;62(3): 268-73.
- 15) 立石善隆 他: 日呼吸会誌 2010;48(11):797-801.
- 16) 後藤美紀 他: 日本臨床微生物学会誌 2006;16(2):67-73.
- 17) Udou T: *J Chemother*. 2006;18(6):610-6. (PMID: 17267338)
- 18) Heifets L: *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(8):1131-6. (PMID: 2461162)
- 19) Inderlied CB, et al.: *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(11):1697-702. (PMID: 3124736)
- 20) Zhang J, et al.: *Front Microbiol*. 2018;9:915. (PMID: 29867826)
- 21) 社内資料: 肺 *M. avium* 感染マウス (C57Bl/6 系) に対する ALIS 反復吸入投与の効果 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 22) 社内資料: 臨床薬理試験 (ICPD-00494-2 試験) (2021年3月23日承認、CTD 2.7.2)
- 23) Germovsek E, et al.: *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2017;102(2):89-93. (PMID: 27506599)
- 24) Bodey GP, et al.: *Antimicrob Agents Chemother*. 1974;5(5):508-12. (PMID: 4462465)
- 25) Canis F, et al.: *J Antimicrob Chemother*. 1997;39(3):431-3. (PMID: 9096197)
- 26) Byl B, et al.: *J Antimicrob Chemother*. 2001;48(2):325-7. (PMID: 11481316)
- 27) 社内資料: 嚢胞性線維症患者由来喀痰サンプルに対するリボソーム浸透能 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 28) 社内資料: 反復投与毒性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.3)
- 29) Herbert RA, Leninger JR. : Nose, larynx and trachea. In: Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW; eds. *Pathology of the mouse*. Cache River Press. 1999;259-292.
- 30) 社内資料: 遺伝毒性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.4)
- 31) 社内資料: がん原性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.5)
- 32) 社内資料: 免疫毒性試験 (2021年3月23日承認、CTD 2.6.6.8.2)

2. その他の参考文献

該当資料なし。

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、2018年9月に米国食品医薬品局（FDA）で承認された。また、2020年10月に欧州委員会で承認された。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<p>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</p>

<p>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。</p>

海外での承認状況（添付文書抜粋、2024年5月現在）

国名	米国（2018年9月承認）
会社名	Insmid Inc.
販売名	ARIKAYCE®
剤形・規格	ARIKAYCE is supplied as a sterile, aqueous, liposome suspension for oral inhalation in a unit-dose glass vial containing amikacin 590 mg/8.4 mL.
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE LIMITED POPULATION: ARIKAYCE® is indicated in adults, who have limited or no alternative treatment options, for the treatment of <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) lung disease as part of a combination antibacterial drug regimen in patients who do not achieve negative sputum cultures after a minimum of 6 consecutive months of a multidrug background regimen therapy. As only limited clinical safety and effectiveness data for ARIKAYCE are currently available, reserve ARIKAYCE for use in adults who have limited or no alternative treatment options. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients. This indication is approved under accelerated approval based on achieving sputum culture conversion (defined as 3 consecutive negative monthly sputum cultures) by Month 6. Clinical benefit has not yet been established [see <i>Clinical Studies (14)</i>]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.</p> <p><u>Limitation of Use:</u> ARIKAYCE has only been studied in patients with refractory MAC lung disease defined as patients who did not achieve negative sputum cultures after a minimum of 6 consecutive months of a multidrug background regimen therapy. The use of ARIKAYCE is not recommended for patients with non-refractory MAC lung disease.</p>
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Important Administration Instructions ARIKAYCE is for oral inhalation use only. Administer by nebulization only with the Lamira® Nebulizer System. Refer to the Instructions for Use for full administration information on use of ARIKAYCE with the Lamira Nebulizer System. Instruct patients using a bronchodilator ('reliever') to first use the bronchodilator following the bronchodilator leaflet for use information before using ARIKAYCE. Pre-treatment with short-acting selective beta-2 agonists should be considered for patients with known hyperreactive airway disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, or bronchospasm [see <i>Warnings and Precautions (5.3)</i>].</p>

用法及び用量	<p>2.2 Recommended Dosage</p> <p>The recommended dosage of ARIKAYCE in adults is once daily inhalation of the contents of one 590 mg/8.4 mL ARIKAYCE vial (590 mg of amikacin) using the Lamira Nebulizer System[see <i>Clinical Studies (14)</i>].</p> <p>Administer ARIKAYCE with the Lamira Nebulizer System only. ARIKAYCE should be at room temperature before use. Prior to opening, shake the ARIKAYCE vial well for at least 10 to 15 seconds until the contents appear uniform and well mixed. The ARIKAYCE vial is opened by flipping up the plastic top of the vial then pulling downward to loosen the metal ring. The metal ring and the rubber stopper should be removed carefully. The contents of the ARIKAYCE vial can then be poured into the medication reservoir of the nebulizer handset. If a daily dose of ARIKAYCE is missed, administer the next dose the next day. Do NOT double the dose to make up for the missed dose.</p>
--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

国名	EU (2020年10月承認)
会社名	Insmmed Netherlands B.V.
販売名	ARIKAYCE liposomal 590 mg nebuliser dispersion
剤形・規格	Each vial contains amikacin sulfate equivalent to 590 mg amikacin in a liposomal formulation. The mean delivered dose per vial is approximately 312 mg of amikacin.
効能又は効果	<p>4.1 Therapeutic indications</p> <p>ARIKAYCE liposomal is indicated for the treatment of non-tuberculous mycobacterial (NTM) lung infections caused by <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) in adults with limited treatment options who do not have cystic fibrosis (see sections 4.2, 4.4 and 5.1). Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.</p>
用法及び用量	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>ARIKAYCE liposomal treatment should be initiated and managed by physicians experienced in the treatment of non-tuberculous lung disease due to <i>Mycobacterium avium</i> Complex. ARIKAYCE liposomal should be used in conjunction with other antibacterial agents active against <i>Mycobacterium avium</i> Complex lung infections.</p> <p><u>Posology</u></p> <p>The recommended dose is one vial (590 mg) administered once daily, by oral inhalation.</p> <p><u>Duration of treatment</u></p> <p>Treatment with inhaled liposomal amikacin, as part of a combination antibacterial regimen, should be continued for 12 months after sputum culture conversion.</p> <p>Treatment with inhaled liposomal amikacin should not continue beyond a maximum of 6 months if sputum culture conversion (SCC) has not been confirmed by then.</p> <p>The maximum duration of treatment with inhaled liposomal amikacin should not exceed 18 months.</p> <p><u>Missed doses</u></p> <p>If a daily dose of amikacin is missed, the next dose should be administered the next day. A double dose should not be given to make up for the missed dose.</p>

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、FDA（米国添付文書）及び欧州のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書抜粋 (2024年5月現在)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data on ARIKAYCE use in pregnant women to evaluate for any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Although systemic absorption of amikacin following oral inhalation is expected to be low [see *Clinical Pharmacology (12.3)*], systemic exposure to aminoglycoside antibacterial drugs, including ARIKAYCE, may be associated with total, irreversible, bilateral congenital deafness when administered to pregnant women [see *Warnings and Precautions (5.9)*]. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Animal reproductive toxicology studies have not been conducted with inhaled amikacin. Subcutaneous administration of amikacin to pregnant rats (up to 100 mg/kg/day) and mice (up to 400 mg/kg/day) during organogenesis was not associated with fetal malformations. Ototoxicity was not adequately evaluated in offspring in animal studies.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

No animal reproductive toxicology studies have been conducted with ARIKAYCE or non-liposomal amikacin administered by inhalation.

Amikacin was subcutaneously administered to pregnant rats (Gestation Days 8-14) and mice (Gestation Days 7-13) at doses of 25, 100, or 400 mg/kg to assess developmental toxicity. These doses did not cause fetal visceral or skeletal malformations in mice. The high dose was excessively maternally toxic in rats (nephrotoxicity and mortality were observed), precluding the evaluation of offspring at this dose. Fetal malformations were not observed at the low or mid dose in rats. Postnatal development of the rats and mice exposed to these doses of amikacin *in utero* did not differ significantly from control.

Ototoxicity was not adequately evaluated in offspring in animal developmental toxicology studies.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of ARIKAYCE in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production after administration of ARIKAYCE by inhalation. Although limited published data on other routes of administration of amikacin indicate that amikacin is present in human milk, systemic absorption of ARIKAYCE following inhaled administration is expected to be low [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ARIKAYCE and any potential adverse effects on the breastfed child from ARIKAYCE or from the underlying maternal condition.

欧州添付文書抜粋 (2024年5月現在)

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of inhaled liposomal amikacin in pregnant women. Systemic exposure to amikacin following inhalation of inhaled liposomal amikacin is expected to be low compared to parenteral administration of amikacin.

There are limited data from the use of aminoglycosides in pregnant women. Aminoglycosides can cause foetal harm. Aminoglycosides cross the placenta, and there have been reports of total, irreversible, bilateral congenital deafness in children, whose mothers received streptomycin during pregnancy. Although adverse reactions on the foetus or newborns have not been reported in pregnant women treated with other aminoglycosides, the potential for harm exists. Animal reproductive toxicity studies have not been conducted with inhaled amikacin. In reproductive toxicity studies in mice, rats and rabbits with amikacin administered parenterally, no foetal malformations were reported.

As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of inhaled liposomal amikacin during pregnancy.

Breast-feeding

There is no information regarding the presence of amikacin in human milk. However, systemic exposure to inhaled liposomal amikacin following inhalation is expected to be low compared to parenteral administration of amikacin.

A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from inhaled liposomal amikacin therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

No fertility studies were conducted with inhaled liposomal amikacin.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及び欧州のSmPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国添付文書抜粋（2024年5月現在）

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of ARIKAYCE in pediatric patients below 18 years of age have not been established.

欧州添付文書抜粋（2024年5月現在）

Paediatric population

The safety and efficacy of inhaled liposomal amikacin in paediatric patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし。

2. その他の関連資料

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）

インスメッド合同会社 アリケイス.jp : <https://arikayce.jp>

© 2024 Insmmed GK. All rights reserved.

Insmmed®, インスメッド®, ARIKAYCE® and アリケイス® are trademarks of Insmmed Incorporated.

PARI® is a registered trademark of PARI GmbH. Lamira® and ラミラ® are a registered trademarks of PARI Pharma GmbH.

All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.

MED-JP-00108
2024年7月改訂