

肺MAC症診療の現在と 難治性肺MAC症に対する アリケイスの有効性・安全性

国際共同第Ⅲ相試験 (CONVERT試験)・日本人サブグループ解析

アリケイスの効能又は効果
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
効能又は効果に関連する注意
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。

アミノグリコシド系抗生物質製剤

薬価基準収載



アリケイス®吸入液 590mg

ARIKAYCE®

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤

処方箋医薬品[※]

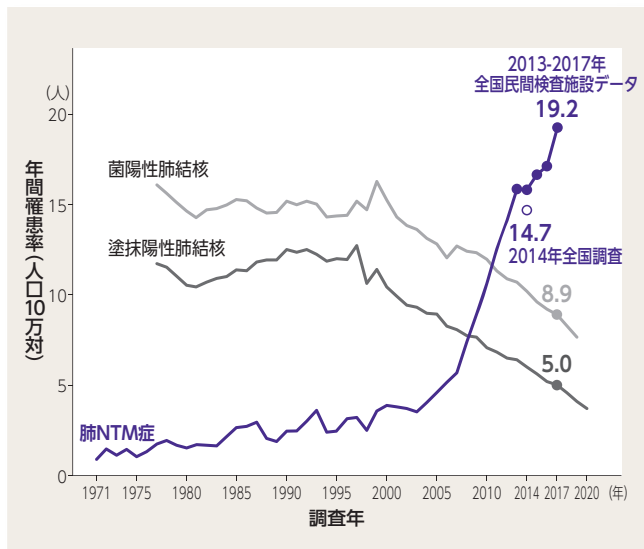
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

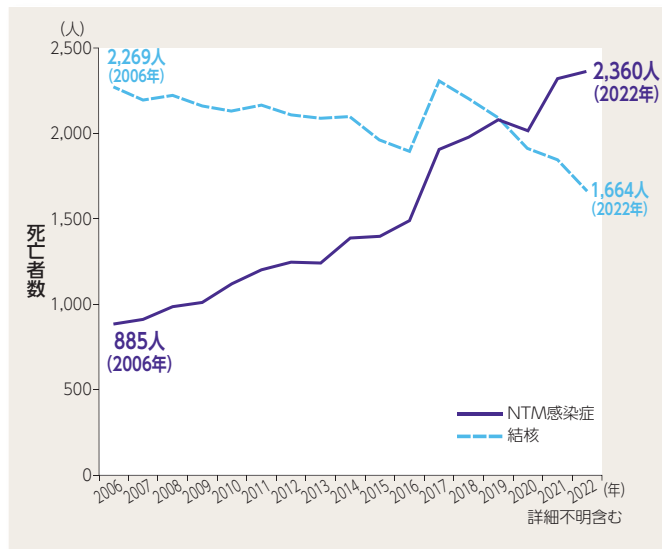
本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

近年、肺NTM症は呼吸器感染症の新たな課題となっています

【本邦における肺NTM症罹患率の年次推移 (1971~2017年)^{1-3)*1}】



【結核およびNTM感染症の死亡者数の推移 (2006~2022年)⁴⁾】



*1 調査年によって実施団体が異なります
 1980~1998年：国際研究班による調査結果
 2001、2007年：研究協議会による調査結果
 2014年：日本医療研究開発機構 (AMED) の実用化研究事業支援による研究結果
 2013~2017年：全国民間検査施設による調査結果

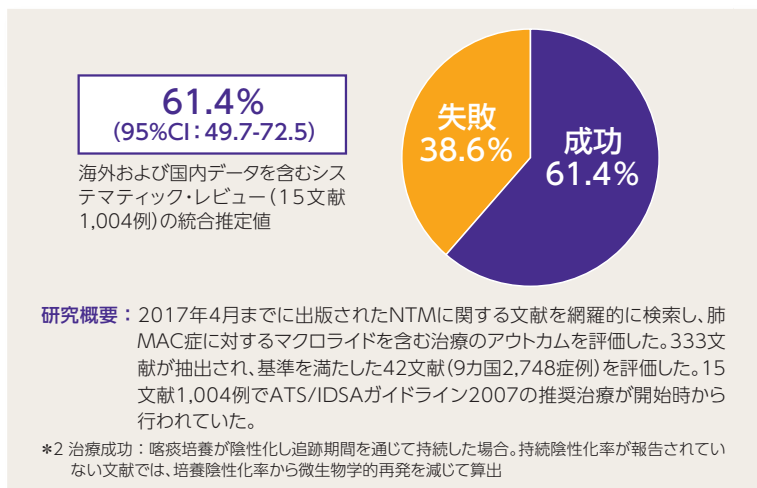
【主な呼吸器疾患の死亡者数⁴⁾】

	結核	NTM感染症	喘息	COPD	気管支拡張症	肺気腫
2012年	2,110	1,248	1,874	7,126	901	7,279
2022年	1,664	2,360	1,004	9,864	1,189	5,760

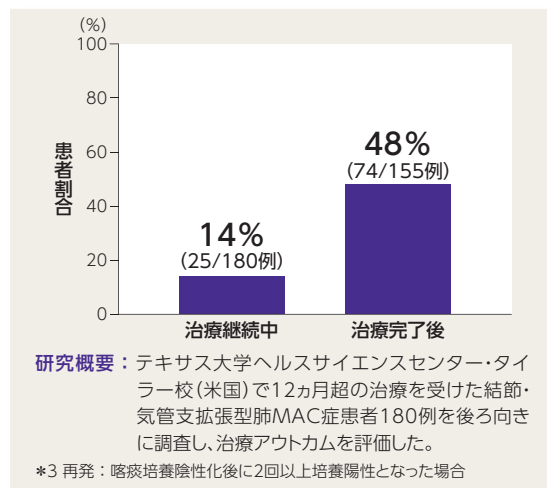
- 1) Namkoong H, et al. Emerg Infect Dis. 2016; 22: 1116-1117.
- 2) 日本医療研究開発機構. プレスリリース: 呼吸器感染症を引き起こす肺非結核性抗酸菌症の国内患者数が7年前より2.6倍に増加 一肺結核に匹敵する罹患率一. https://www.amed.go.jp/news/release_20160607-02.html (2020年9月11日 閲覧) より改変
- 3) Hamaguchi Y, Morimoto K, et al. submitted
- 4) 厚生労働省. 人口動態調査/人口動態統計 確定数 死亡. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=00001028897&cycle=7&tclass1=00001053058&tclass2=00001053061&tclass3=000001053065&result_back=1&tclass4val=0 (2024年2月29日 閲覧)

肺NTM症は“薬剤効果が乏しく慢性化する例が多い”⁵⁾疾患です

【ガイドラインに基づく治療の成功率^{6)*2}】



【培養陰性化後の再発率 (海外データ)^{7)*3}】

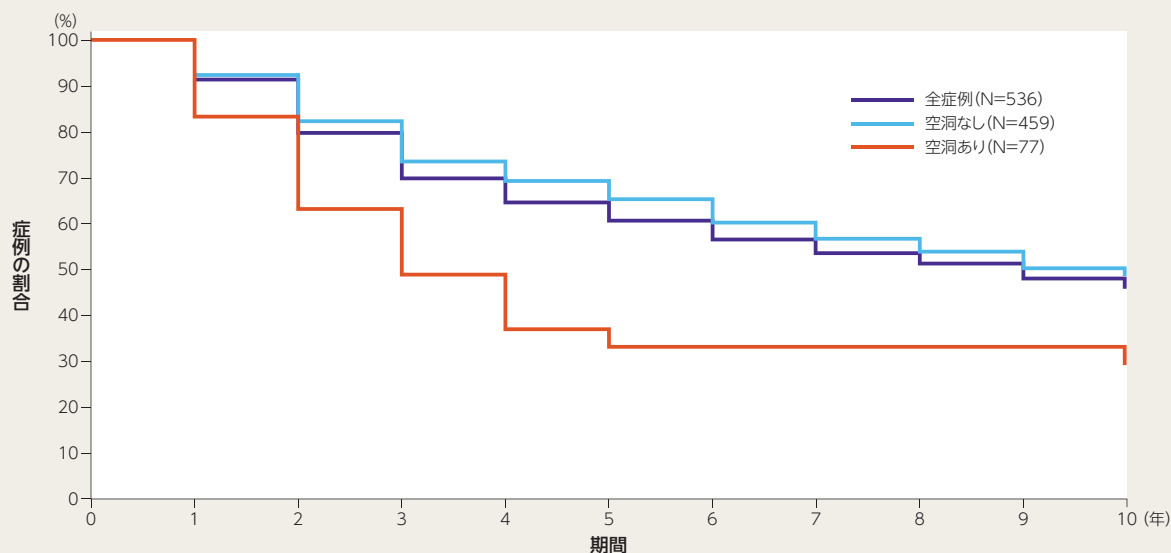


※：文献(6,7)のデータは、肺MAC症患者に対する治療全般のアウトカムを示すことを目的に呈示しています。特定の薬剤の有効性または安全性・忍容性を示すものではありません。

5) 日本結核病学会 編. 非結核性抗酸菌症診療マニュアル. 医学書院; 2015. 6) Diel R, et al. Chest. 2018; 153: 888-921. 7) Wallace RJ Jr, et al. Chest. 2014; 146: 276-282. より作成

NB型肺MAC症の症例において、観察期間5年で39.1%、10年で54%に画像上の悪化所見がみられたことが報告されています

【画像所見に悪化がみられなかった症例の割合 (NB型)¹⁾】

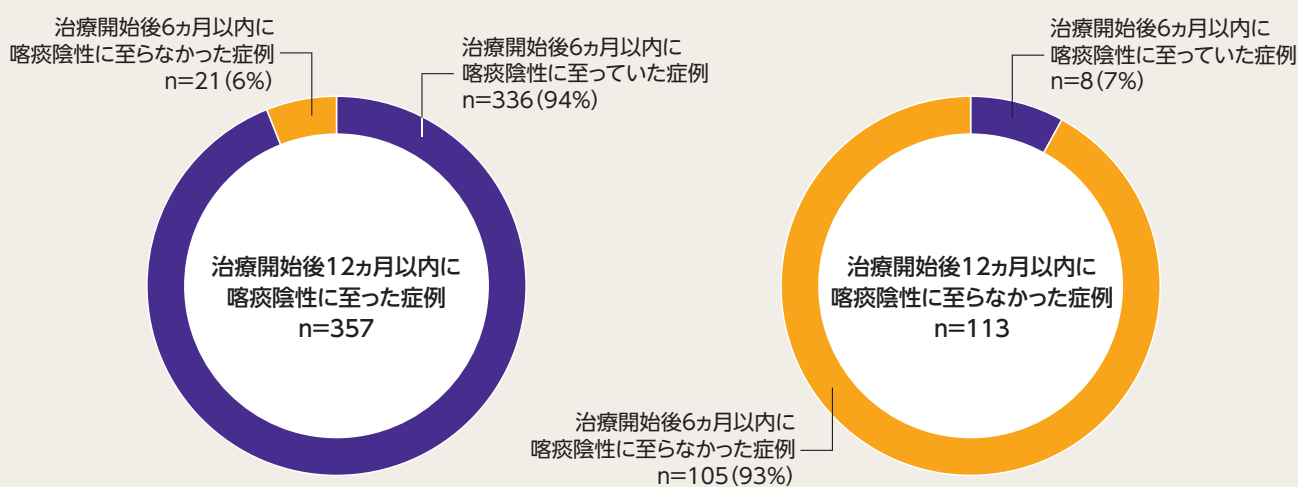


研究概要：1999年～2010年に埼玉県立循環器・呼吸器病センターで治療を実施した18歳超のNB型肺MAC症患者782例を対象とし、予後因子と放射線学的アウトカムの評価を目的として、後ろ向き研究を行った。空洞あり/なしのNB型肺MAC症の症例において、画像上の悪化所見がみられるまでの期間をKaplan-Meier法を用いて解析した。

1) Gochi M, et al. BMJ Open. 2015; 5: e008058.

治療開始後12ヵ月以内に喀痰陰性に至った肺MAC症357例のうち、94% (336例) は6ヵ月以内に喀痰陰性に至っていました

【治療開始後6ヵ月時点と12ヵ月時点の治療結果 (海外データ)²⁾】



患者さんマネジメントの観点から、治療開始6ヵ月後に治療成績を評価することは適切といえるかもしれません。

研究概要：2002年1月～2013年12月にSamsung Medical Center (韓国)で多剤併用療法を実施した肺MAC症患者470例を対象に、治療開始後6ヵ月時点と12ヵ月時点の治療結果の関連性を評価することを目的として、喀痰陰性に至るまでの期間を評価した。2007年までのデータはNTMLレジストリより入手し後ろ向きに、2008年以降は実施中の観察研究からデータを入手して前向きに解析した。本研究での喀痰陰性は3回連続で菌陰性であった場合、喀痰陰性までの期間は1回目の菌陰性までの期間と定義した。

2) Moon SM, et al. Eur Respir J. 2019; 53: 1801636.

成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解(2023年改訂)において、アリケイスは難治性肺MAC症に対する標準治療の1つとされています

【成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解(2023年改訂)¹⁾】

肺MAC症の治療

病型	治療レジメン	
●空洞のない結節・気管支拡張型 (重症は除く)	A法かB法のいずれかを用いる	
	A法：連日投与 CAM 800mg or AZM 250mg EB 10～15mg/kg(750mgまで) *RFP 10mg/kg(600mgまで)	B法：週3日投与 CAM 1000mg or AZM 500mg EB 20～25mg/kg(1000mgまで) *RFP (600mg)
●線維空洞型 ●空洞のある結節・気管支拡張型 ●重度の結節・気管支拡張型	A法+治療初期(3～6ヵ月)に以下を併用する ●SM 15mg/kg以下(1000mgまで)週2～3回筋注 あるいは ●AMK 15mg/kg連日 or 15～25mg/kg週3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合8～10mg/kg週2～3回, 最大500mgまで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	
●難治例(多剤併用療法を6ヵ月以上実施しても細菌学的効果が不十分な患者)	A法に以下のいずれかを併用する ●ALIS 590mg/日吸入 あるいは ●SM 15mg/kg以下(1000mgまで)週2～3回筋注 あるいは ●AMK 15mg/kg連日 or 15～25mg/kg週3回点滴, TDMで調節 (50歳以上の場合8～10mg/kg週2～3回, 最大500mgまで, TDMで調節) 必要に応じて外科治療の併用を検討	

*RFP忍容性の低い症例、薬剤相互作用を懸念する症例ではRFPを減量、さらに除くことも検討する(付記のRFPの項を参照)。RFPを除いた場合にはCAMの血中濃度が低下しないので、低体重の患者ではCAMの減量(400～600mg)を考慮する。AZMを使用する場合には用量調節は必要ない。週3回投与では、基本的に3剤併用が望ましいが、忍容性が低いと判断した場合には、RFPの減量(300mg～450mg)を考慮する。

CAM：クラリスロマイシン、AZM：アジスロマイシン、EB：エタンプトール、RFP：リファンピシン、SM：ストレプトマイシン、AMK：注射用アミカシン、TDM：Therapeutic Drug Monitoring、ALIS：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

- 空洞がなく、重度の気管支拡張所見がないNB型には連日投与だけでなく週3日の間欠的治療も選択肢とする。
- マクロライドとしてはCAMのほかAZM*も選択肢に加える。
- EBの投与量は、連日療法の場合には15mg/kgを超えないようにする。添付文書の記載に従い間欠投与の場合にはEBの投与量は最大1000mgとなるが、同投与量を用いた前向き試験が現在進行中である。
- 重症例の治療初期に併用するアミノグリコシドとしてSM筋注あるいはAMK*点滴を追加し、併用期間を3～6ヵ月とする、難治例にはアミノグリコシド注射薬あるいはALISを加える。
- AMK*点滴の投与量は2017-BTSガイドライン、2020-国際ガイドライン、2019年の審査事例の留意事項²⁾を参考とした。
- マクロライド(CAMあるいはAZM*)+EBの2剤治療については、表および付記の中で言及した。
- また、注意喚起のため重症例、難治例に「必要に応じて外科治療の併用を検討」の一文を加えた^{3,4)}。

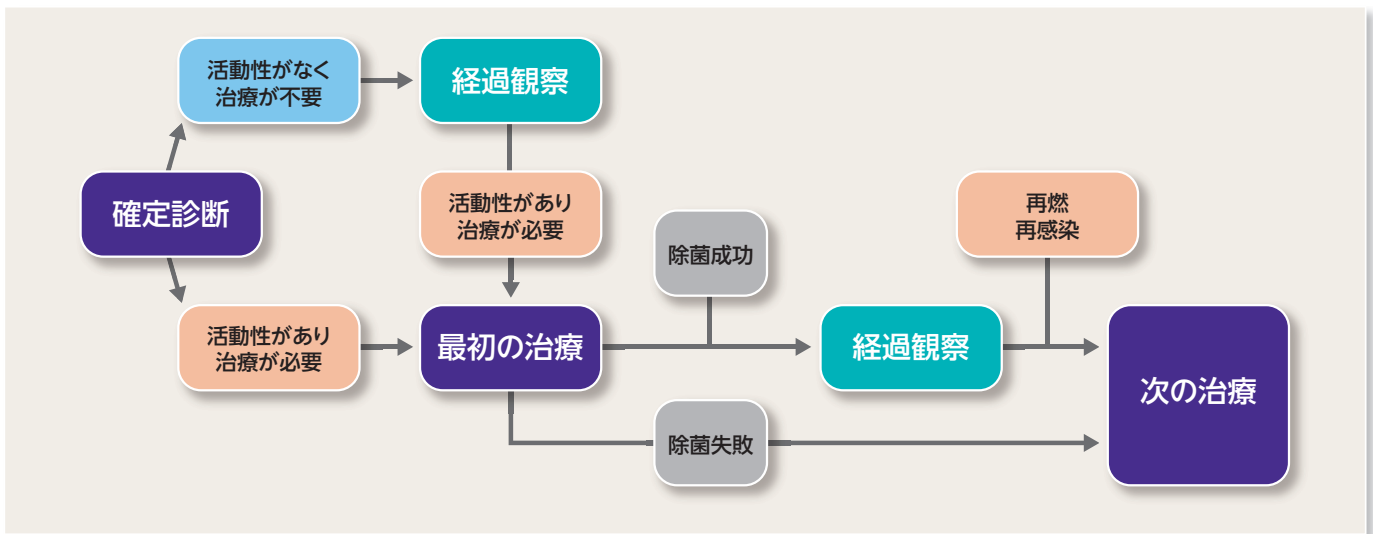
*：アジスロマイシン、注射用アミカシンは肺MAC症に対して本邦未承認

1) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会: 結核. 2023; 98: 177-187.

2) 厚生労働省保険局医療課長, 厚生労働省保険局歯科医療管理官:医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて. 保医発0225第8号, 平成31年2月25日. http://www.hospital.or.jp/pdf/14_20200226_01.pdf

3) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会:肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. 結核. 2008; 83: 527-528. 4) Kim JY, et al. Chest. 2023; 163: 763-777.

【肺MAC症の治療の流れ】



日本結核病学会 編, 非結核性抗酸菌症診療マニュアル, 医学書院: 2015, pp.84-85.をもとに作成

【NB型肺MAC症で3剤併用療法を実施している65歳女性の症例】

〈診断～治療開始前までの経緯〉

- 3年前に検診でNB型肺MAC症と診断された。診断後2年間は経過観察を続け、6ヵ月間隔で通院していた。
- 診断時の臨床症状(体重減少、咳の増加、疲労感)はいずれも軽度

〈経過観察中〉

- 臨床症状の変化なし、画像所見上の変化なし
- 喀痰培養検査ではMAC陽性が継続中

〈治療開始: 1年前～現在〉

- 臨床症状および画像所見の軽度増悪により、GBT(RFP/EB/CAM)による治療を開始
- 臨床症状・画像所見とも軽度の悪化
- 喀痰培養検査ではMAC陽性が継続中

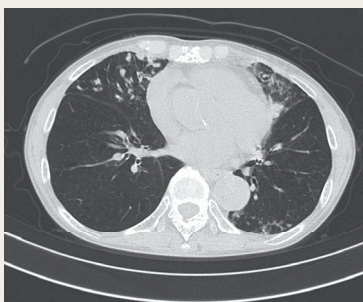
● 胸部画像所見



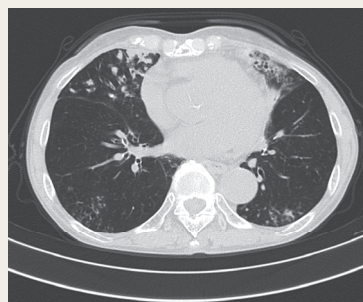
胸部X線画像(治療前)



胸部X線画像(治療後)



胸部CT画像(治療前)



胸部CT画像(治療後)

● 患者背景

性別	女性
年齢	65歳
身長	165cm
体重	45kg
BMI	16.53kg/m ²
喫煙歴	なし
治療状態	GBTによる治療中
肺MAC症罹患期間	3年
肺MAC症治療期間	1年
合併症	なし

※: 本ページでは、仮想症例を提示しています
画像ご提供・監修: 南宮 湖 先生(慶應義塾大学)

アリケイスは、肺末梢へ高濃度のアミカシンを送達させ、マクロファ

(イメージ図) **アリケイス**

アリケイスの作用機序に関する動画はこちらをご覧ください

QRコード

肺胞

アリケイス

MAC

マクロファージ

アミカシン硫酸塩

アリケイス

MAC

マクロファージ

アミカシンは細菌のリボソーム30Sサブユニットに不可逆的に結合しタンパク質合成を阻害

NTMは主に肺胞マクロファージに侵入し、生体防御機能を低下させます

(イメージ図)

NTMを含む飛沫を吸収

気道に入り込み、気道粘膜を通過し、上皮細胞に侵入¹⁻⁴⁾

肺胞内でマクロファージに侵入²⁾

生体防御機能が低下

- ・炎症性サイトカインの産生阻害³⁾
- ・IL-10、IL-6、TGF- β などの免疫抑制サイトカインの産生誘導^{5,6)}
(免疫抑制サイトカインによりマクロファージの活性化サイトカインに対する応答能が低下)
- ・バイオフィルムを形成³⁾
- ・ファゴリソームの形成阻害^{2,3)}
- ・マクロファージのアポトーシスを誘導³⁾
- ・生存環境を嫌気環境に移行³⁾

防御機能を破壊

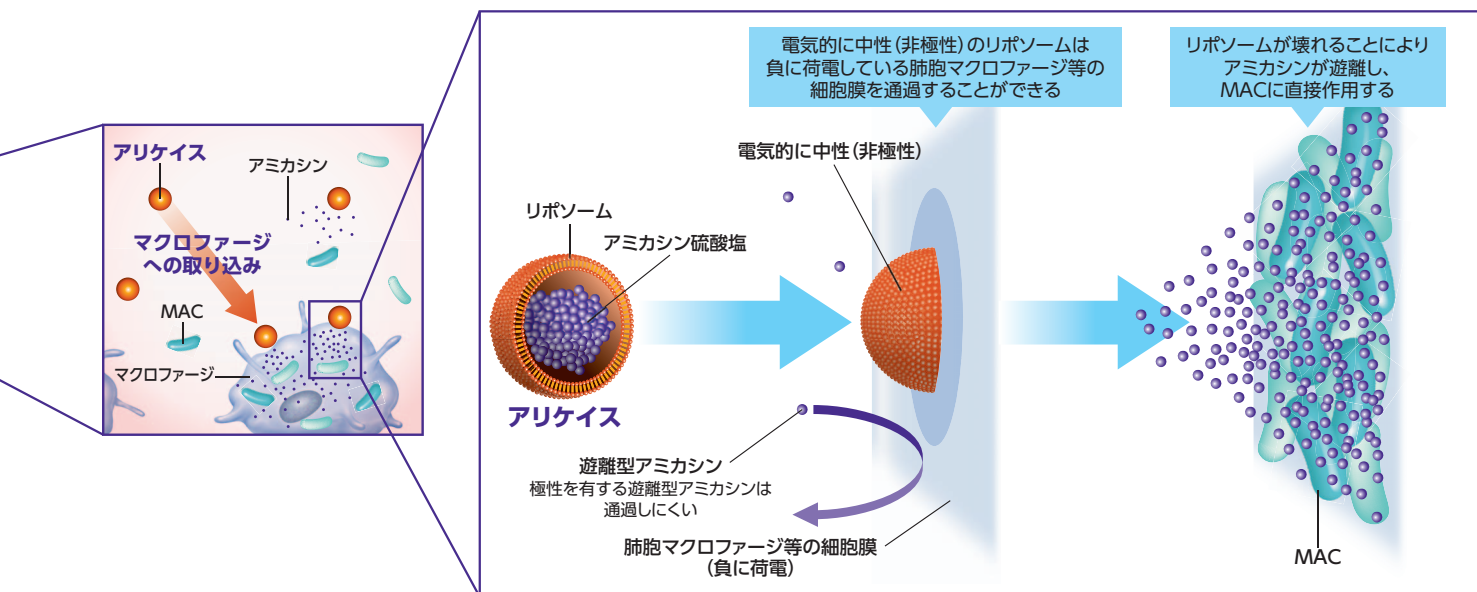
●ヒト肺組織内の細胞別感染頻度¹⁾ (ex vivo)

細胞の種類	平均感染頻度 (%)
マクロファージ	74.3
単球	6.4
リンパ球	11.1
II型肺胞上皮細胞	3.5
好中球	4.7

研究概要：
がんのため肺全摘術または肺葉切除術を受けた患者65例から得られた肺組織0.5～1.0cm³に、それぞれ3種の抗酸菌 (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. abscessus*) 2株を感染させ、免疫組織化学で感染細胞を同定した。

1) Ganbat D, et al. BMC Pulm Med. 2016; 16: 19. 2) McGarvey J, Bermudez LE. Clin Chest Med. 2002; 23: 569-583. 3) Honda JR, et al. Clin Chest Med. 2015; 36: 1-11.
4) Matsuyama M, et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018; 58: 241-252. 5) Champisi J, et al. Immunology. 1995; 84: 549-554.
6) Bermudez LE, Champisi J. Infect Immun. 1993; 61: 3093-3097.

1日内のMACに直接作用します



リポソーム吸入量96mg/kgのラットにおいて、
肺AUC (AUC₀₋₂₄)は6,917、血漿AUC (AUC₂₋₂₄)は3.8でした

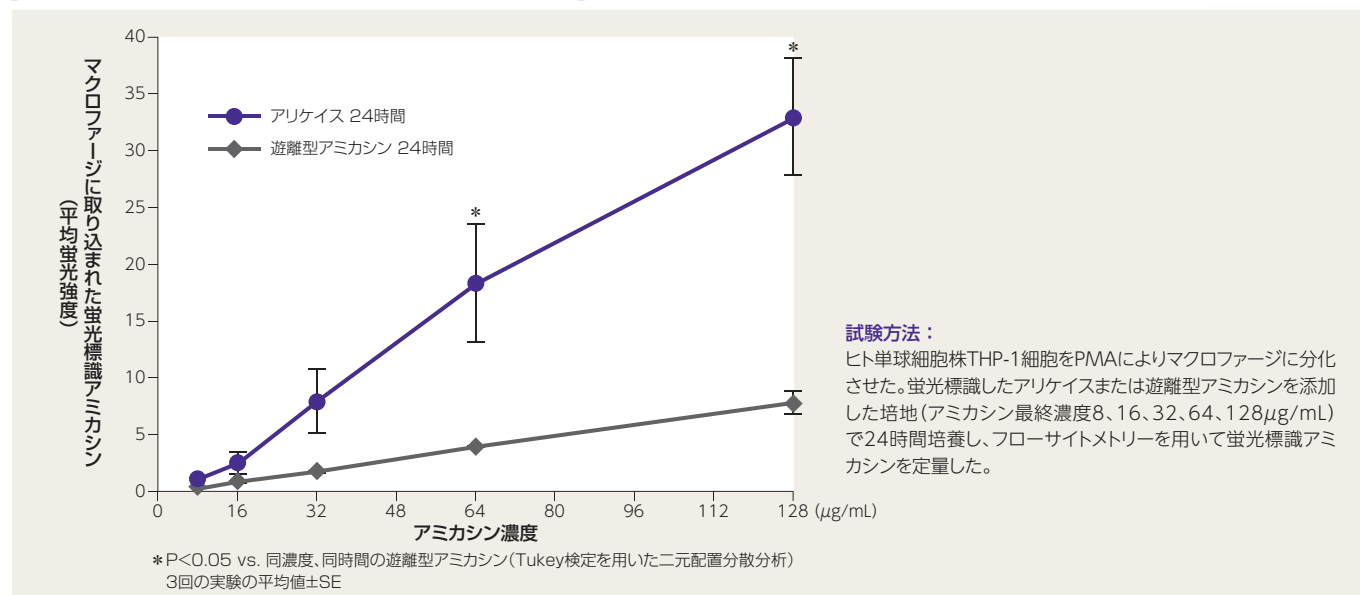
【アミカシンの各種投与方法による肺と血漿のAUCの比較(ラット)⁷⁾】

組織	静脈内投与100mg/kg (n=10)	吸入96mg/kg (n=10)	リポソーム吸入96mg/kg (n=10)
肺 (AUC ₀₋₂₄)	162.1	2,771.0	6,917.0
血漿 (AUC ₂₋₂₄)	22.6	3.1	3.8

注：データは平均値(単位は論文に記載なし)として示した

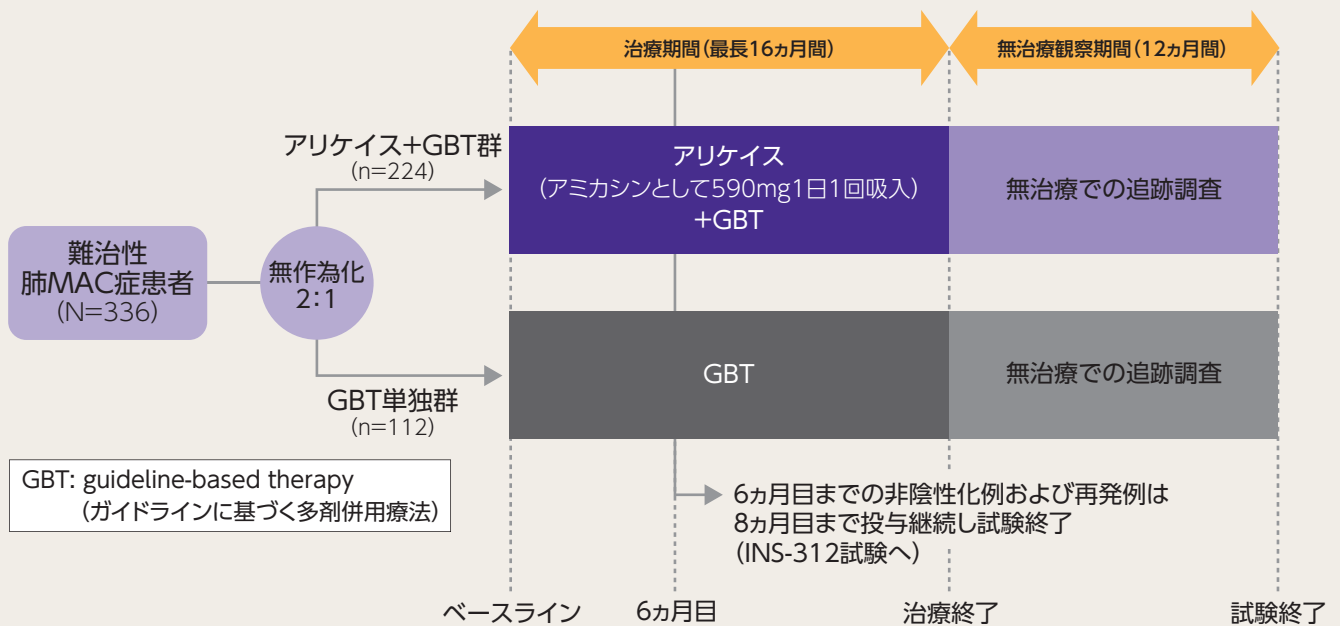
アミカシンをリポソームに封入することで
マクロファージへの取り込みが促進されました

【マクロファージのアミカシン取り込み (in vitro)⁷⁾】



7) Zhang J, et al. Front Microbiol. 2018; 9: 915. より改変 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。

国際共同第Ⅲ相試験 (CONVERT試験)¹⁻³⁾



試験デザイン: 国際共同第Ⅲ相無作為化オープンラベル並行群間比較試験

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

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

方法: 患者はスクリーニング時の喫煙状態およびGBTによる前治療の状況 (治療中または治療中止から3か月以上) により層別化され、アライケイス+GBT群とGBT単独群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。全患者で前治療と同じGBTを継続し、アライケイス+GBT群ではアライケイス (アミカシンとして590mg) を1日1回、ラミラネブライゼシステムを用いて吸入投与した。

- 投与6か月目までに培養陰性化 (3か月連続の培養陰性) を達成し再発^{*2}が認められなかった陰性化例では、最初に培養陰性を示した時点から12か月間、投与を継続した (最長投与期間16か月)。投与終了後は12か月間の無治療観察期間とした (NTMIに対する全ての治療を中止)。

- 投与6か月目までに培養陰性化を達成しなかった非陰性化例および投与6か月目までに再発^{*2}した患者では、8か月目まで投与を継続したのち、8か月目の来院/治療終了時の来院をもって試験を中止し、安全性延長試験 (INS-312試験) への参加資格を付与した。

評価項目: **主要評価項目** 投与6か月目までの培養陰性化率 (1か月ごとに採取された喀痰培養が3回連続陰性) [検証的な解析項目]

副次評価項目 6分間歩行試験 (6MWT) における歩行距離のベースラインからの変化量 (投与6か月目)、培養陰性化後12か月の治療期間を通じた培養陰性持続率、治療成功後3か月時点の培養陰性持続率、培養陰性化までの期間など

探索的評価項目 培養状態別の6MWT歩行距離のベースラインからの変化量など

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

解析計画 (サブグループ解析): 日本人48例について、サブグループ解析を行った。培養陰性化率・培養陰性化までの期間は全体集団と同様に解析したが、日本人サブグループの群間比較において統計学的な検定は行わなかった。

試験終了日: 2019年4月3日 (最後の患者の最終評価来院時)

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

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

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

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

3) Morimoto K, et al. Respir Investig. 2024; 62: 284-290. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。

全体集団^{1,2)}
【患者背景】 ITT集団

患者背景		アリケイス+GBT群 (n=224)	GBT単独群 (n=112)
年齢	中央値 (範囲)	65.0 (40-87)	66.0 (32-85)
	18~45歳	7 (3.1)	4 (3.6)
	46~64歳	98 (43.8)	48 (42.9)
	65歳以上	119 (53.1)	60 (53.6)
	75歳以上	33 (14.7)	20 (17.9)
	85歳以上	4 (1.8)	1 (0.9)
性別	女性	165 (73.7)	68 (60.7)
GBTによる 治療状態	治療中	201 (89.7)	101 (90.2)
	3ヵ月以上無治療	23 (10.3)	11 (9.8)
喫煙状態	喫煙者	26 (11.6)	10 (8.9)
吸入アミカシンの 使用歴	なし	200 (89.3)	97 (86.6)
	あり	24 (10.7)	15 (13.4)
NTM症の 罹患期間(年)	中央値 (範囲)	4.6 (0.8-32.4)	3.2 (0.8-20.4)
クラリスロマイシン耐性MAC (MIC \geq 32 μ g/mL)		51 (22.9)	22 (19.6)

n(%)

ベースラインにおけるGBT

ベースラインにおけるGBT		アリケイス+GBT群 (n=224)	GBT単独群 (n=112)
レジメンの 薬剤数	0	3 (1.3)	3 (2.7)
	1	1 (0.4)	0
	2	41 (18.3)	14 (12.5)
	3	146 (65.2)	84 (75.0)
	4以上	33 (14.7)	11 (9.8)
薬剤クラス	エタンプトール	183 (81.7)	85 (75.9)
	マクロライド	206 (92.0)	101 (90.2)
	リファマイシン	190 (84.8)	94 (83.9)
	その他	67 (29.9)	39 (34.8)
薬剤の 組み合わせ	EB/ML/RFM/その他	29 (12.9)	8 (7.1)
	EB/ML/RFM	122 (54.5)	61 (54.5)
	EB/ML/その他	6 (2.7)	6 (5.4)
	EB/ML	13 (5.8)	3 (2.7)
	EB/RFM/その他	7 (3.1)	6 (5.4)
	EB/RFM	5 (2.2)	1 (0.9)
	EB/その他	1 (0.4)	0
	ML/RFM/その他	13 (5.8)	12 (10.7)
	ML/RFM	13 (5.8)	5 (4.5)
	ML/その他	9 (4.0)	6 (5.4)
	RFM/その他	1 (0.4)	1 (0.9)
	その他	1 (0.4)	0

EB: エタンプトール, ML: マクロライド, RFM: リファマイシン

n(%)

日本人サブグループ³⁾
【患者背景】

患者背景	アリケイス+GBT群 (n=34)	GBT単独群 (n=14)	
平均年齢(SD)、歳	65.0 (8.2)	63.1 (9.7)	
女性、n(%)	29 (85.3)	12 (85.7)	
BMI平均値(SD)、kg/m ²	19.3 (2.5)	18.6 (2.9)	
平均罹患期間(SD)、年	9.8 (6.4)	10.5 (5.6) ^a	
6分間歩行試験における歩行距離、平均値(SD)、m	488.0 (99.1)	487.9 (111.3)	
SGRQの平均スコア(SD)	32.3 (17.6) ^b	28.1 (18.3)	
気管支拡張症、n(%)	27 (79.4)	13 (92.9)	
現在の喫煙状態、n(%)	あり(現在喫煙中)	1 (2.9)	
	なし(現在は喫煙なし)	33 (97.1)	14 (100.0)
登録時にGBTによる治療あり、n(%)	34 (100.0)	14 (100.0)	
クラリスロマイシン耐性MAC、n(%)	14 (41.2) ^c	3 (21.4) ^c	
原因菌(喀痰検査による)、n(%)	<i>Mycobacterium avium</i>	31 (91.2)	12 (85.7)
	<i>Mycobacterium intracellulare</i>	2 (5.9)	1 (7.1)
	特定されていないMAC	1 (2.9) ^d	1 (7.1) ^d

SGRQ: セントジョージの呼吸器質問票

a: n=13 b: n=29 c: 最小発育阻止濃度(MIC) \geq 32 μ g/mL

d: *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium yongonense/marseillense*, *Mycobacterium colombiense/bouchedurhonense*

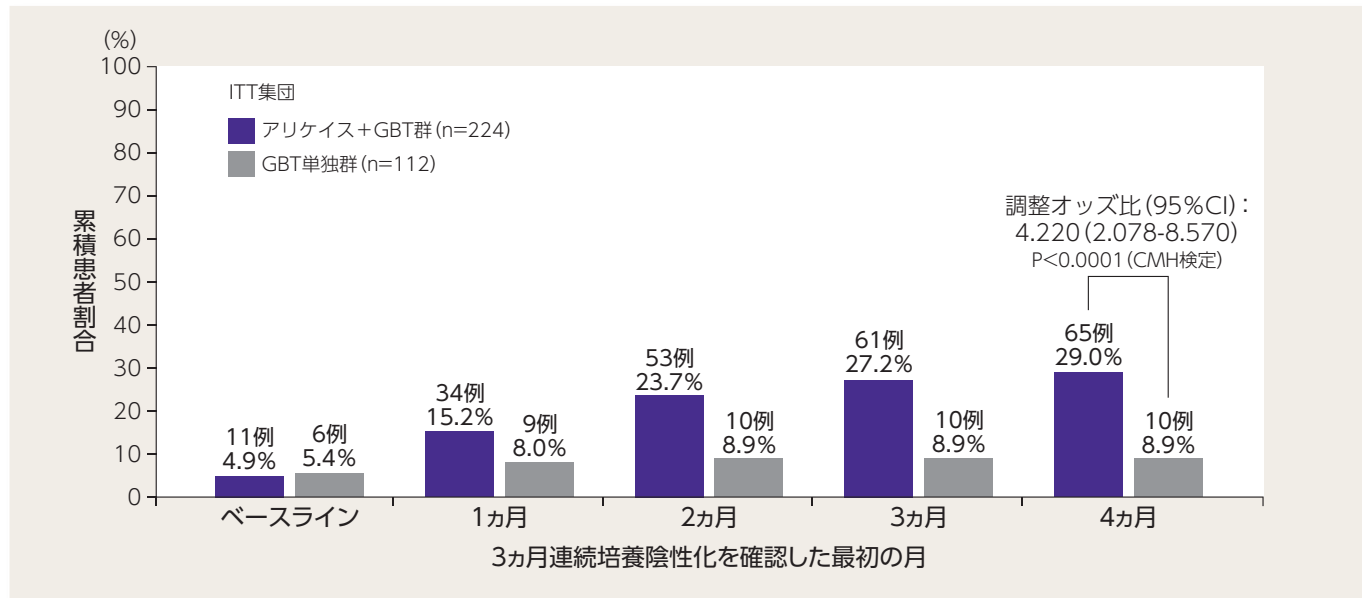
1) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験(INS-212試験) [承認時評価資料]

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

3) Morimoto K, et al. Respir Investig. 2024; 62: 284-290. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。

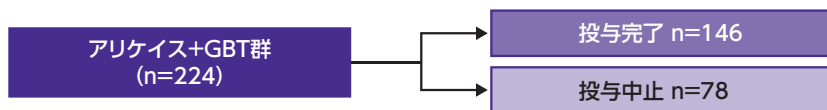
投与6ヵ月目までの培養陰性化率は、アリケイス+GBT群でGBT単独群に比べ有意に高いことが検証されました

【主要評価項目】 投与6ヵ月目までの培養陰性化率 検証的な解析結果



オッズ比およびP値は喫煙状態および前治療の状況で層別化したCMH検定を用いて算出した。3ヵ月連続の培養陰性を培養陰性化と定義したため、6ヵ月目に陰性化を達成した患者は、投与4ヵ月目に最初の培養陰性結果が確認されたことになる。

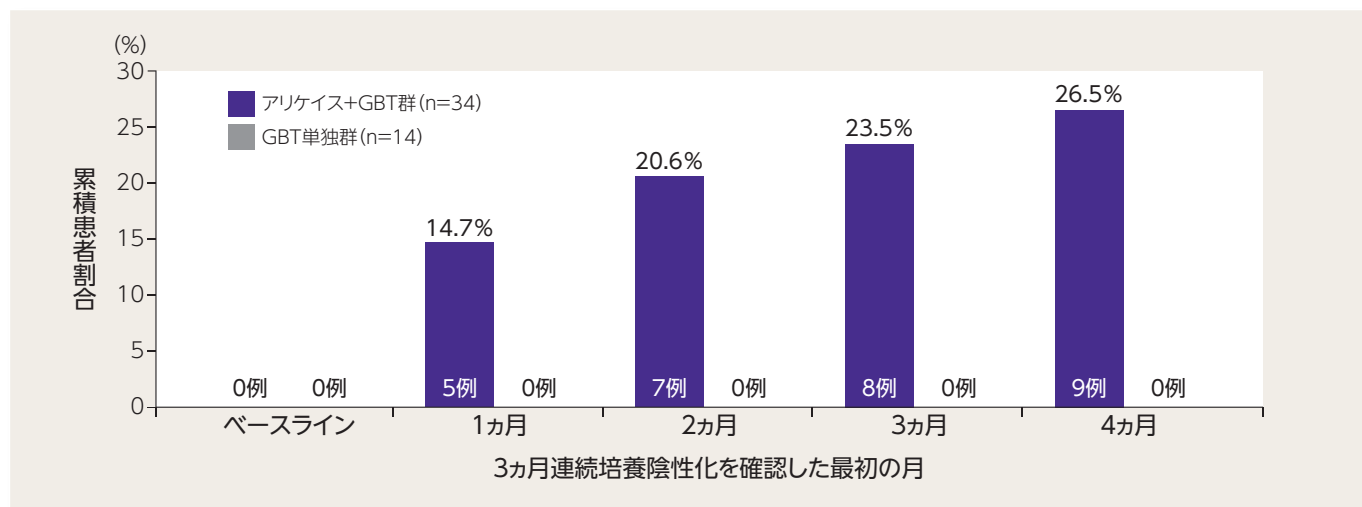
アリケイス+GBT群の登録患者の内訳 (投与完了時)



日本人サブグループ³⁾

アリケイス+GBT群の日本人サブグループでは、投与6ヵ月目までに34例中9例 (26.5%) で培養陰性化がみられました

【主要評価項目・サブグループ解析】 投与6ヵ月目までの培養陰性化率

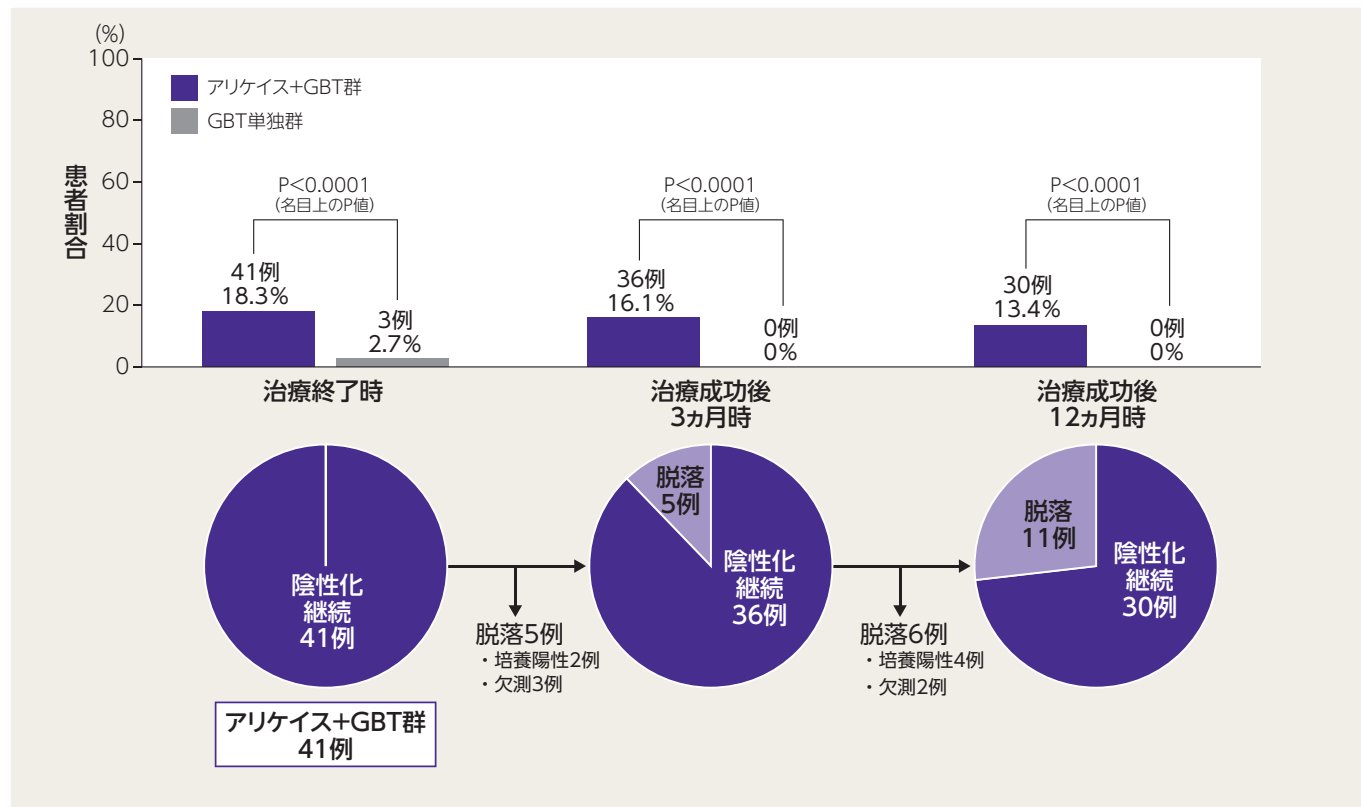


3ヵ月連続の培養陰性を培養陰性化と定義したため、6ヵ月目に陰性化を達成した患者は、投与4ヵ月目に最初の培養陰性結果が確認されたことになる。アリケイス+GBT群の28/34例、GBT単独群の14/14例が治療 (投与) を完了した。

1) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212試験) [承認時評価資料]
 2) Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198: 1559-1569. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。
 3) Morimoto K, et al. Respir Investig. 2024; 62: 284-290. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。

投与6ヵ月目に陰性化が得られた65例のうち41例は12ヵ月の治療終了時にも、65例のうち36例は治療成功3ヵ月後も陰性化が持続していました

【副次評価項目】 培養陰性化後12ヵ月の治療期間を通じた培養陰性持続率、治療成功後3ヵ月時点の培養陰性持続率

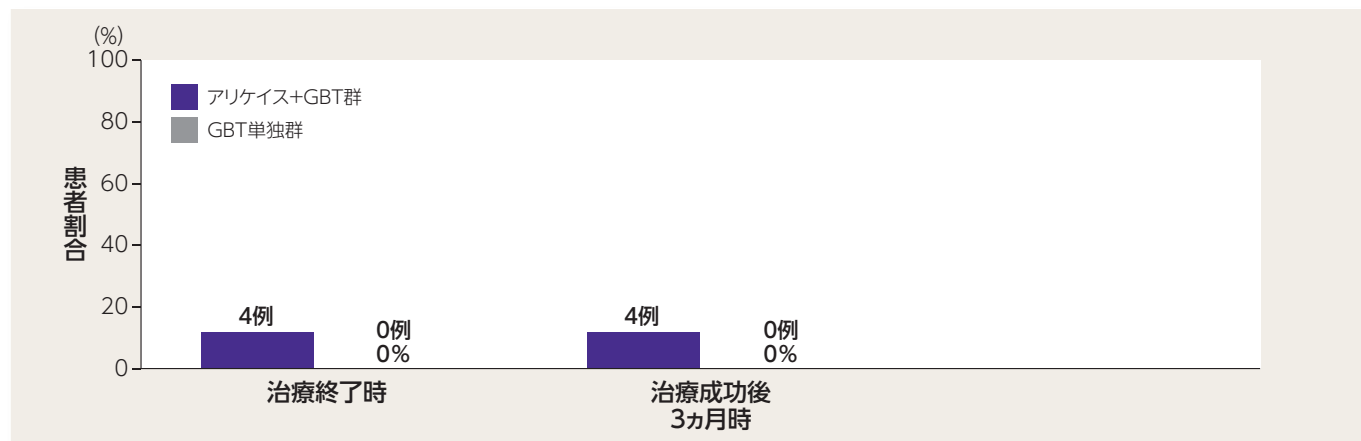


P値は喫煙状態および前治療の状況で層別化したCMH検定を用いて算出した。

アリケイス+GBT群の日本人サブグループでは、投与6ヵ月目に陰性化が得られた9例のうち4例は、12ヵ月の治療終了時および治療成功3ヵ月後にも陰性化が持続していました

【副次評価項目・サブグループ解析】

培養陰性化後12ヵ月の治療期間を通じた培養陰性持続率、治療成功後3ヵ月時点の培養陰性持続率



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

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

3) Morimoto K, et al. Respir Investig. 2024; 62: 284-290. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。

アライス+GBT群の主な有害事象として、発声障害、咳嗽、呼吸困難、咯血、疲労、

【有害事象の発現状況】

	アライス+GBT群 (n=223)	GBT単独群 (n=112)
すべての有害事象	219 (98.2)	102 (91.1)
いずれかの群で10%以上に発現した有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	104 (46.6)	2 (1.8)
咳嗽	85 (38.1)	17 (15.2)
呼吸困難	48 (21.5)	10 (8.9)
咯血	41 (18.4)	16 (14.3)
口腔咽頭痛	24 (10.8)	2 (1.8)
胃腸障害		
下痢	29 (13.0)	5 (4.5)
悪心	25 (11.2)	4 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	36 (16.1)	8 (7.1)
重篤な有害事象	45 (20.2)	23 (20.5)
いずれかの群で1%以上に発現した重篤な有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
慢性閉塞性肺疾患	7 (3.1)	3 (2.7)
咯血	6 (2.7)	5 (4.5)
呼吸困難	3 (1.3)	0
気胸	3 (1.3)	1 (0.9)
呼吸不全	2 (0.9)	2 (1.8)
肺空洞形成	0	2 (1.8)
感染症および寄生虫症		
肺炎	8 (3.6)	2 (1.8)
感染による気管支拡張症の増悪	5 (2.2)	3 (2.7)
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	2 (1.8)

下痢、悪心などが報告されました

	アリケイス+GBT群 (n=223)	GBT単独群 (n=112)
アリケイスの投与中止に至った有害事象	42 (18.8)	
2例以上に発現した投与中止に至った有害事象		
呼吸困難	7 (3.1)	
発声障害	5 (2.2)	
アレルギー性胞隔炎	2 (0.9)	
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.9)	
咳嗽	2 (0.9)	
喀血	2 (0.9)	
聴力低下	2 (0.9)	
感染による気管支拡張症の増悪	2 (0.9)	
GBTの投与中止に至った有害事象	10 (4.5)	2 (1.8)
下痢	2 (0.9)	0
悪心	2 (0.9)	0
嘔吐	1 (0.4)	0
難聴	1 (0.4)	0
感音性難聴	1 (0.4)	0
肝酵素上昇	1 (0.4)	0
体重減少	1 (0.4)	0
発声障害	1 (0.4)	0
肺空洞形成	1 (0.4)	0
肺浸潤	0	1 (0.9)
呼吸不全	0	1 (0.9)
紅斑	1 (0.4)	0
そう痒症	1 (0.4)	0
視力低下	1 (0.4)	0
食欲減退	1 (0.4)	0
関節痛	1 (0.4)	0
ほてり	1 (0.4)	0

MedDRA Ver.22.0

n(%)

	アリケイス+GBT群 (n=223)	GBT単独群 (n=112)
死亡に至った有害事象	6 (2.7)	8 (7.1)
内訳	呼吸不全 2例 慢性閉塞性肺疾患 1例 肺塞栓症 1例 肺感染 1例* 悪液質 1例	呼吸不全 2例 間質性肺疾患 1例 マイコプラズマ・ アビウムコンプレックス感染 1例 肺炎 1例 悪液質 1例 心原性ショック 1例 高炭酸ガス血性昏睡 1例

MedDRA/J Ver.19.1

※治療担当医師によって、本剤との関連ありと判断された。

社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(INNS-212試験) [承認時評価資料]

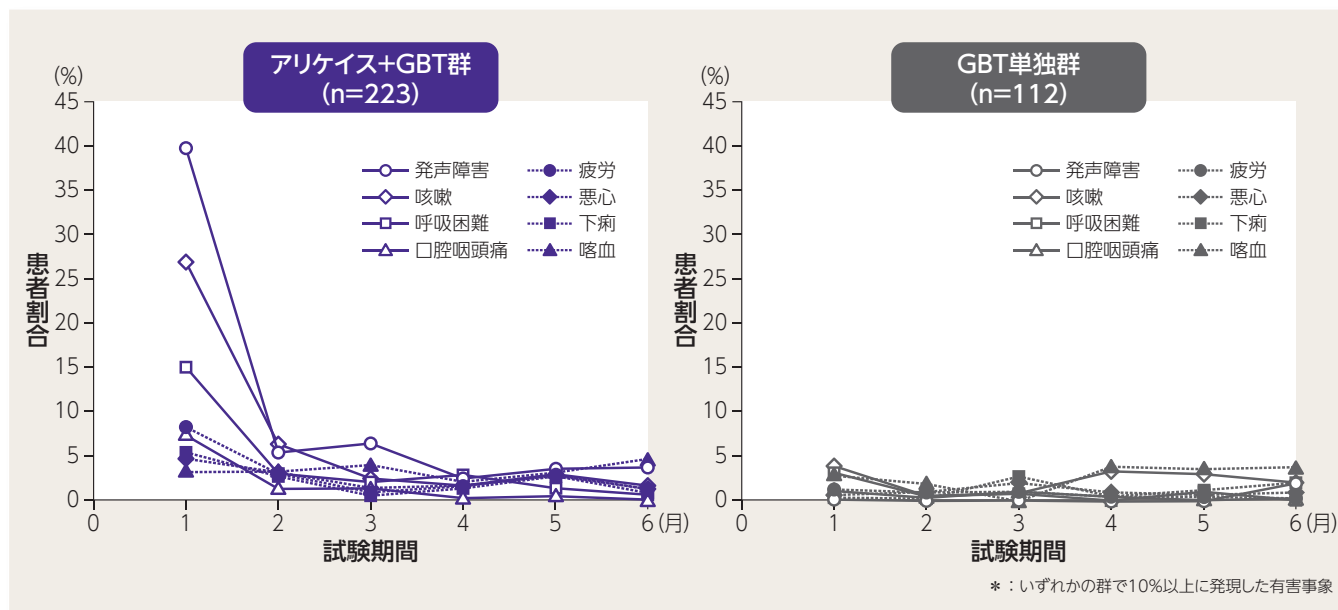
アリケイス+GBT群の日本人サブグループに多くみられた有害事象は、 発声障害20例(58.8%)、咳嗽9例(26.5%)でした

【有害事象の発現状況】

	アリケイス+GBT群 (n=34)	GBT単独群 (n=14)
すべての有害事象	32 (94.1)	14 (100.0)
発現率に5%以上の差がみられた有害事象		
発声障害	20 (58.8)	0
咳嗽	9 (26.5)	1 (7.1)
咯血	5 (14.7)	3 (21.4)
肺MAC症の増悪	3 (8.8)	0
体重減少	3 (8.8)	0
下痢	3 (8.8)	0
肺臓炎	3 (8.8)	0
肺炎	3 (8.8)	0
声帯の炎症	2 (5.9)	0
重篤な有害事象	11 (32.4)	1 (7.1)
咯血	2 (5.9)	0
肺臓炎	2 (5.9)	0
肺炎	2 (5.9)	0
気胸	1 (2.9)	1 (7.1)
アレルギー性細胞隔炎	1 (2.9)	0
上顎洞仮性嚢胞	1 (2.9)	0
感染性胸水	1 (2.9)	0
肺MAC症の増悪	1 (2.9)	0
腸壁気腫症	1 (2.9)	0
活動状態低下	1 (2.9)	0
ショック	1 (2.9)	0
肝機能異常	1 (2.9)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (2.9)	0
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (7.1)
投与中止に至った重篤な有害事象	3 (8.8)	0
肺疾患の増悪(有害事象)	10 (29.4)	1 (7.1)
肺疾患の増悪(重篤な有害事象)	6 (17.6)	0
湿性咳嗽(有害事象)	13 (38.2)	4 (28.6)
ネブライザに関連する有害事象	2 (5.9)	0

アライケイスによる発声障害は、 投与開始直後の発現が多かったことが報告されています¹⁻³⁾

【よくみられた有害事象の初回発現時期³⁾*】



1) Morimoto K, et al. Respir Investig. 2024; 62: 284-290. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。
 2) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212試験) [承認時評価資料]
 3) Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198: 1559-1569. 【利益相反】本試験はインスメッドの資金提供等による支援を受けた。

発声障害への対策として、国内外からいくつかの改善策および その結果が報告されています^{4,5)}

【改善がみられた対処法】

トローチ

のどを潤すために、トローチをなめる

吸入後のうがい

のどに残った薬剤を取り除くために、うがいをする

吸入時間の変更

吸入する時間を夜に変更する

4) を元に改変

● Emory UniversityおよびLouisiana State Universityの報告(米国)

アライケイスの副作用の発声障害が発現し対処が必要となった肺MAC症患者13例について、温水によるうがいやトローチ剤の使用などによる対策*を実施したところ、11例(84.6%)で改善がみられました⁴⁾。

* : 温水/グリセリンによるうがい8例、トローチ剤の使用6例、アライケイス吸入の夜への変更5例、吸入頻度の軽減または一時中断4例、鎮咳薬の投与1例

● 近畿中央呼吸器センターの報告(国内)

アライケイスの副作用の発声障害が発現した肺MAC症患者16例のうち、対策として7例にアライケイスの間欠投与、5例に朝食前投与、2例にその両方を実施したところ、朝食前投与を行った7例全例で速やかな改善が認められました⁵⁾。

4) Swenson C, et al. Open Forum Infect Dis. 2020; 7: ofaa079.
 5) Kurahara Y, et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2023; 27: 872-873.



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

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

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

3.2 剤形・性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 第8脳神経障害又はその疑いのある患者

第8脳神経障害が発現又は増悪するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 重症筋無力症等の神経筋障害又はその疑いのある患者

本剤は神経筋遮断作用を有するため、呼吸抑制があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.2 併用注意

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

11. 副作用

11.1 重大な副作用

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

11.1.1 過敏性肺炎 (2.7%)

11.1.2 気管支痙攣 (21.5%)

11.1.3 第8脳神経障害 (15.1%)

めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.4 急性腎障害 (3.2%)

[8.2参照]

11.1.5 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)

[8.3参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

アミカシンの除去には血液透析が有用であるとの報告がある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

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

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、冷蔵庫に保管 (2℃-8℃)。

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

アリケイス吸入液 590mg : 7バイアル

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

2022年6月改訂(第3版)

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

製造販売元

インスメッド合同会社

東京都千代田区永田町二丁目10番3号
東急キャピタルタワー13階

<https://insmed.jp>

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



アリケイス吸入療法を受けられる患者サポートプログラム「アリケア サポート」のご紹介

会員登録いただいた方が利用できるサービス

定期的なフォローアップコール



コールセンターの専任スタッフが、定期的にご患者さんにお電話をするサービスです。高額療養費の申請、吸入器の手技、メンテナンス用品に関する不安や疑問など、お気軽にご相談ください。

(治療に関する個別のご相談は医療機関にお問い合わせください)

※ フォローアップコールはいつでも中止することができます。中止をご希望の際はコールセンターの専任スタッフにお伝えください。

吸入器が故障したら代替品をご自宅にお届け



コールセンターで故障内容を確認し、患者さんのご自宅に代替品を速やかにお届けします。

万一、吸入器に不具合があったとしても、病院へ行かずにご自宅で受け取ることができます。

アリケア通信をご自宅にお届け

治療中の注意点や生活アドバイスなどを、専門医の監修のもとに編集した情報誌です。



全6冊

希望者のみ

専任スタッフがビデオ通話で吸入手技をサポート



アリケア らくらくコネクト

専用タブレットなど、ビデオ通話に必要な機器は、すべて無料で貸し出しいたします。

アリケア らくらくコネクトは、専用タブレットを用いたビデオ通話サービスです。タブレットの画面越しに、吸入器の組み立て方や使い方を専任スタッフがわかりやすく説明します。

ご自宅で安心して治療をはじめていただくために、ご活用ください。

医療従事者向け製品情報サイト「アリケイス.jp」のご案内

医療従事者向け製品情報サイト

アリケイス.jp

<https://arikayce.jp/>



呼吸器内科医向けポータルサイト 最新知見がわかる

ARIKAYCE Online Summit

<https://arikayce.jp/onlinesummit/>



製造販売元

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

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

insmed®

2024年7月作成
PP-ARIK-JP-00893
© 2024 Insmed GK. All Rights Reserved.
© 2024 PARI GmbH. All Rights Reserved.