審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アリケイス吸入液590 mg
[一般名] アミカシン硫酸塩
[申請者名] インスメッド合同会社
[申請年月日] 令和2年3月16日

[審議結果]

令和3年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

令和3年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	アリケイス吸入液 590 mg
[一般名]	アミカシン硫酸塩
[申請者]	インスメッド合同会社
[申請年月日]	令和2年3月16日
[剤形・含量]	1 バイアル中にアミカシン硫酸塩 831.8 mg (アミカシンの力価として 623 mg) を含有する吸入用液剤 (専用ネブライザに表示量である 590 mg の薬液が投入できる容量がバイアルに充填されている)
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<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

[用法及び用量]

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

[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。

審査報告(1)

令和2年12月25日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	アリケイス吸入液 590 mg
[一般名]	アミカシン硫酸塩
[申請者]	インスメッド合同会社
[申請年月日]	令和2年3月16日
[剤形・含量]	1 バイアル中にアミカシン硫酸塩 831.8 mg (アミカシンの力価として 623 mg) を含有する吸入用液剤 (専用ネブライザに表示量である 590 mg の薬液が投入できる容量がバイアルに充填されている)
[申請時の効能・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
[申請時の用法・用量]	通常、成人には1回1バイアル (アミカシンとして 590 mg) を1日1回本剤専用の吸入用器具を用いて経口吸入投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	25
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	49
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	50
10. その他	50
別記	i

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肺 MAC 症は、*Mycobacterium avium* 又は *Mycobacterium intracellulare* を主な感染菌種とする肺非結核性抗酸菌症（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（Emerg Infect Dis 2016;22:1116-7、Ann Am Thorac Soc 2014;11:1-8）。

現在、本邦における肺 MAC 症の治療は、リファンピシン（RFP）、エタンブトール（EB）及びクラリスロマイシン（CAM）の 3 剤に、必要であればストレプトマイシン（SM）又はカナマイシン（KM）を加えた多剤併用療法が標準化学療法とされている〔肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂（平成 24 年 2 月）〕。しかしながら、新たに本邦で肺 MAC 症と診断された患者に対し、3 剤（RFP、EB 及び CAM）併用又は 3 剤（RFP、EB 及び CAM）に SM を追加した群において喀痰中の菌陰性化率を比較したところ、3 剤（RFP、EB 及び CAM）併用療法群では約 50%、SM を追加した群でも約 30%の患者で喀痰中の菌陰性化が達成できなかったという報告がある（Respir Med 2007;101:130-8）等、現在の標準化学療法では十分な効果が得られない患者が存在する。

アミカシン硫酸塩は、1970 年代にブリストル萬有研究所により創製されたアミノグリコシド系抗菌薬であり、タンパク質合成を阻害することで殺菌作用を示す。本邦においては、アミカシン硫酸塩の注射剤が様々な細菌感染症に対する治療薬として承認されており、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対する効能・効果は承認されていないものの、「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」（平成 31 年 2 月 25 日付け、保医発 0225 第 8 号）において、アミカシン感受性の非結核性抗酸菌症に対し、保険診療での使用が認められている。しかしながら、注射剤においては、肺への浸透性が低い、腎毒性を有する、聴器障害が現れることがある等の課題がある。本剤は、アミカシンの全身曝露を抑えて副作用を軽減しつつ、肺内へ効率的に薬剤を送達することが可能となるよう、リポソーム化アミカシンの吸入剤として開発された。

本邦における本剤の開発は、インスメッド合同会社により行われ、今般、肺 MAC 症を対象とした国際共同試験の成績等を踏まえ、日本人での MAC による肺非結核性抗酸菌症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請が行われた。また、本剤を投与する際に用いられる専用ネブライザである「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。

なお、本剤は 2020 年 12 月時点で 5 の国又は地域で承認されており、米国で 2018 年 9 月に、欧州では 2020 年 10 月に承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のアミカシン硫酸塩は、日局収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号：[REDACTED]）が用いられる。原薬の規格及び試験方法として、[REDACTED] 及び [REDACTED] は日局アミカシン硫酸塩の規格及び試験方法が設定されており、[REDACTED] 及び [REDACTED] については別紙規格が設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 831.8 mg [アミカシン（AMK）の力価として 623 mg] を含有する吸入液剤であり、専用ネブライザを用いた際に、表示量である 590 mg の薬液が噴霧できる容量が充填されてい

る。製剤には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、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。

AMK を感染臓器である肺に直接送達し、喀痰を介した浸透及び肺マクロファージへの取込みを促進するために、本剤は平均粒子径が [] ~ [] μm の生体適合性が高いリポソーム製剤として設計されており、本剤の品質特性を達成することが可能な専用の市販予定吸入機器 (ラミラネブライザシステム) を用いて本剤を投与するよう規定されている。

2.2.2 製造方法

製剤は、工程使用溶液 (アミカシン溶液、 [] 脂質溶液及び [] 溶液) 調製、薬液調製 (無菌ろ過及び無菌的リポソーム形成)、無菌充填、検査・保管、及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、工程使用溶液調製工程、薬液調製工程及び無菌充填工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [アミカシン (TLC 及び HPLC)、硫酸塩 (沈殿反応)]、浸透圧、pH、 []、純度試験 [アミカシン由来分解物 (HPLC)、脂質由来分解物 (HPLC)、エタノール (GC)]、エンドトキシン、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、溶出性 (HPLC)、リポソーム粒子径¹⁾ ([])、空気動学的粒子径²⁾ (HPLC)、噴霧後のリポソーム封入アミカシン比率 (HPLC)、無菌並びに定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	[] 3 ロット	5°C ± 3°C	—	ガラスバイアル+臭化ブチルゴム栓+アルミニウム製シール	36 カ月
加速試験		25 ± 2°C	60 ± 5% RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間はガラスバイアルに充填し、これを臭化ブチルゴム栓及びアルミニウム製シールで密栓して、2~8°Cの冷蔵条件下で保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

1) [] 粒子径を測定する。

2) [] AMK の量を測定する。

2.R.1. 新添加剤について

製剤には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤である DPPC、吸入剤において使用前例のない新添加剤であるコレステロール及び使用前例の最大使用量を超える塩化ナトリウムが使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、DPPC の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、コレステロール及び塩化ナトリウムは日局適合品であるため、規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

DPPC、コレステロール及び塩化ナトリウムを含むアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) を用いたイヌを用いた 9 カ月間反復吸入毒性試験 (CTD4.2.3.2-7) が実施され、臨床曝露量の約 3~3.5 倍相当の肺中濃度において、当該添加物に由来する全身毒性は認められず、肺への影響についても忍容可能であった。また、マウスリンフォーマ突然変異試験 (CTD4.2.3.3.1-2) 及びラット 2 年間がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1) における空リポソーム (ELC) 投与/添加群の成績から、遺伝毒性の懸念は低いと判断された。海外における臨床使用において、DPPC、コレステロール及び塩化ナトリウムを含む ALIS を本邦における臨床用量で反復吸入投与した結果、DPPC に由来する安全性上の懸念は認められていない。

機構は、以下のように考える。

ALIS の非臨床試験成績から、ALIS の製剤処方として DPPC、コレステロール及び塩化ナトリウムを口腔からの吸入経路における添加剤として使用することは可能である。ただし、吸入投与における呼吸器組織への沈着は、物質の粒子の大きさ・密度・形態に影響することが知られており (トキシコロジー 第 3 版. 朝倉書店; 2018. 229-32)、製剤の規格及び試験方法において DPPC 及びコレステロールで構成されるリポソームについては、リポソーム粒子径、また、リポソームを含むエアロゾル粒子については空気力学的粒子径分布が設定されていること (2.2.3 参照) から、DPPC 及びコレステロールについては、ALIS と同等な製剤規格で吸入投与する場合に限って使用を認めることが適切であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験により検討された。なお、本項で用いる菌種の略語一覧は表 2 のとおりである。

表 2 菌種略語一覧

略語	学名
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>M. abscessus</i>	<i>Mycobacterium abscessus</i>
<i>M. avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>M. chimaera</i>	<i>Mycobacterium chimaera</i>
<i>M. colombiense</i>	<i>Mycobacterium colombiense</i>
<i>M. intracellulare</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. smegmatis</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
<i>M. xenopi</i>	<i>Mycobacterium xenopi</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

3.1.1.1 国内臨床分離株に対する抗菌活性（参考：CTD 5.4.10、86、134、224、230）

国内の臨床分離株（分離年：2003年～2017年）に対する遊離型 AMK の抗菌活性が、微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 国内臨床分離株に対する抗菌活性

菌種	分離年	由来	測定法	株数	MIC _{50/90} (µg/mL)
<i>M. avium</i>	2003 – 2004	A	i	6	8/ 8
	2008 – 2011	B	ii	29	4/ 8
	不明	C	iii	11	64/ 64
<i>M. intracellulare</i>	2003 – 2004	A	i	6	1/ 8
	2008 – 2011	B	ii	5	1/ 8
	不明	C	iii	12	64/ 64
MAC	2010 – 2017	D	i	31	8/ 32
	不明	E	ii	48 ^{a)}	4/ 16

a) *M. avium* 39 株、*M. intracellulare* 9 株

由来：

A) MAC 感染患者の喀痰又は深部膿由来の臨床分離株（日本臨床微生物学会誌 2006; 16: 67-73.）

B) 肺 MAC 症の患者の喀痰由来の臨床分離株（医学検査 2013; 62: 268-273.）

C) 検体を採取した患者の疾患及び組織は不明（J Chemother. 2006; 18: 610-616.）

D) 肺 MAC 症の患者の喀痰由来の臨床分離株（Open Forum Infect Dis. 2019; 6: ofz108.）

E) 肺 MAC 症の患者の喀痰由来の臨床分離株（日呼吸会誌 2010; 48: 797-801.）

測定法：

i) CLSI に準拠した微量液体希釈法、ii) 微量液体希釈法、iii) 寒天平板希釈法

3.1.1.2 海外臨床分離株に対する抗菌活性（参考：CTD 5.4.34、35、45、99、103、108、141、154、199、210、232、255、256、258、259）

海外の臨床分離株（分離年：1988年～2018年）に対する遊離型 AMK の抗菌活性が、微量液体希釈法により検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表4 海外臨床分離株に対する抗菌活性

菌種	地域	分離年	由来	測定法	株数	MIC _{50/90} (µg/mL)
<i>M. avium</i>	北米	1988	A	i	31	4/ 16
		2016 – 2018	B	i	12	16/ 64
	欧州	2009 – 2011	C	i	186	16/ 16
		2009 – 2011	D	ii	76	10/ 20
		2010 – 2016	E	i	161	16/ 32
		2015 – 2017	F	i	335	16/ 32
	アジア (日本を除く)	2011 – 2013	G	i	8	16/ 32
		2011 – 2016	H	i	1060	16/ 64
		2012 – 2014	I	i	41	16/ 32
<i>M. chimaera</i>	欧州	2007 – 2017	J	i	87	8/ 16
		2015 – 2017	F	i	203	8/ 16
<i>M. colombiense</i>	欧州	2015 – 2017	F	i	68	8/ 32
<i>M. intracellulare</i>	北米	2016 – 2018	B	i	19	16/ >64
	欧州	2009 – 2011	C	i	154	8/ 16
		2009 – 2011	D	ii	25	4/ 10
		2010 – 2016	E	i	16	8/ 32
		2015 – 2017	F	i	77	16/ 32
	アジア (日本を除く)	2000, 2007	K	i	52	16/ 32
		2011 – 2013	G	i	75	8/ 32
		2011 – 2016	H	i	823	16/ 32
		2012 – 2014	I	i	132	16/ 32
		不明	L	iii	150	4/ 16
MAC	北米	2006 – 2010	M	iv	108	16/ >16
		2011 – 2012	N	i	462	16/ 32
	欧州	2011 – 2015	O	i	229 ^{a)}	16/ 32

a) *M. avium* 157 株、*M. intracellulare* 72 株

由来:

A) エイズ患者の血液由来 (18 株) 及び肺疾患患者の喀痰由来 (13 株) の臨床分離株 (Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32: 1131-1136.)

B) 呼吸器由来 (123 株) 及び皮膚、軟部組織、血液又は体液のいずれかの由来 (38 株) の臨床分離株 (疾患は不明) (Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62: e01503- e01518.)

C) MAC 感染患者由来の臨床分離株 (組織は不明) (J Clin Microbiol. 2014; 52: 4439-4440.)

D) 検体を採取した患者の疾患及び組織は不明 (Int J Med Microbiol. 2013; 303: 270-276.)

E) MAC 感染患者の呼吸器系試料由来の臨床分離株 (PLoS One. 2018; 13: e0203108.)

F) MAC 感染患者由来 (組織は不明) (Clin Microbiol Infect. 2019; 25: 379.e1-379.e7.)

G) 喀痰由来の臨床分離株 (疾患は不明) (J Microbiol Immunol Infect. 2017; pii:S1684-1182: 30081-6.)

H) 肺 MAC 症の患者由来の臨床分離株 (組織は不明) (J Infect Chemother. 2018; 24: 315-318.)

I) 肺非結核性抗酸菌症患者の喀痰由来の臨床分離株 (Biomed Environ Sci. 2017; 30: 517-525.)

J) 呼吸器感染症患者由来 (61 株) 及び開胸手術を受けた患者由来 (15 株) の臨床分離株 (組織は不明) 並びに病院の冷暖房ユニットの水由来の環境分離株 (11 株) (Antimicrob Agents Chemother 2019; 64: e00755-19.)

K) MAC 感染患者の喀痰由来の臨床分離株 (CInfect Genet Evol. 2014; 27 :332-338.)

L) 検体を採取した患者の疾患及び組織は不明 (Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2018; 41: 539-543.)

M) 肺 MAC 症の患者由来の臨床分離株 (組織は不明) (Am J Respir Crit Care Med. 2012; 186: 559-65.)

N) MAC 感染患者由来の臨床分離株 (組織は不明) (J Clin Microbiol. 2013; 51: 3389-3394.)

O) 肺 MAC 症の患者由来の臨床分離株 (組織は不明) (Int J Infect Dis. 2017; 55: 122-124.)

測定法:

i) CLSI に準拠した微量液体希釈法、ii) 微量液体希釈法による市販の蛍光測定アッセイシステム、iii) 微量液体希釈法、iv) 微量液体希釈法による市販の放射測定アッセイシステム

3.1.1.3 国際共同臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.4-9~11)

国際共同臨床試験 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験) における治験薬投与前の ITT 集団の被験者由来の臨床分離株に対する本薬の抗菌活性が CLSI の標準法に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 TR02-112 試験の臨床分離株（申請適応菌種）に対する抗菌活性

試験名 (分離年)	菌種	海外			
		北米		その他	
		株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)	株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)
TR02-112 (20██年 - 20██年)	MAC	83	16/64	2	16

a) 検討株数が 10 未満の場合は範囲。

表 6 INS-212 試験及び INS-312 試験の臨床分離株（申請適応菌種）に対する抗菌活性

試験名 (分離年)	菌種	国内		海外							
				北米		欧州		アジア (日本を除く)		オセアニア	
		株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)	株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)	株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)	株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)	株数	MIC _{50/90} 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)
INS-212 (20██年 - 20██年)	<i>M. avium</i>	43	32/64	55	16/64	43	16/32	6	16-32	5	8-64
	<i>M. intracellulare</i>	3	32->64	83	32/64	18	16/32	5	16-64	24	32/64
	MAC	2	32-64	21	16/32	14	8/32	9	8-64	4	16-64
INS-312 (20██年 - 20██年)	<i>M. avium</i>	26	32/64	25	32/64	18	16/>64	3	16-32	3	16-64
	<i>M. intracellulare</i>	2	64->64	44	32/64	11	8/16	2	8-32	9	2-64
	MAC	2	32->64	8	4-64	5	8-32	4	32-64	1	32

a) 検討株数が 10 未満の場合は範囲。1 株の場合は個別値。

3.1.1.4 耐性プロファイル (CTD5.4.176³⁾)

マイコバクテリウム属において最も共通性の高い耐性獲得機序として、リボソームの突然変異が報告されている (Microbiology. 1994;140: 2829-40)。リボソームの 16S rRNA をコードする *rrn* オペロン中に位置する *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 II 相試験 (TR02-112 試験) において、多剤併用療法による治療を受けている治療抵抗性肺 NTM 症患者に対して ALIS 又はプラセボを反復吸入投与した結果、治験薬投与開始前から投与後のいずれかの段階でアミカシンの MIC が >64 µg/mL となった mITT 集団の被験者はそれぞれ 3/44 例及び 11/45 例であった。なお、ALIS 投与群の 2 例及びプラセボ投与群の 3 例において治験薬投与開始前の MIC が >64 µg/mL であり、うち ALIS 投与群の 1 例及びプラセボ投与群の 1 例は過去にアミカシンを投与したことの無い被験者であった。これらの被験者から分離された分離株 (MAC 8 株及び *M. abscessus* 6 株) について 16S rRNA 遺伝子を解析した結果、すべての分離株で *rrs* 遺伝子に A1408G 変異が生じていた。

3.1.2 in vivo 抗菌活性

肺 *M. avium* 感染マウスに対する ALIS 反復吸入投与 (CTD4.2.1.1-4)

M. avium (接種菌量: 2×10⁷CFU) を経気道的に接種した C57BL/6 系雌性マウスに、菌接種の 3 週間後に被験薬 (ALIS 又は遊離型 AMK) が吸入投与又は腹腔内投与され、被験薬の投与後、28 日目の肺内生菌数が測定された。その結果、被験薬が投与されたすべての群で 1.5% 食塩水を投与した群と比較して、肺内生菌数が減少した (表 7)。また、ALIS (アミカシン投与量として 152 mg/kg) が隔日 28 日間投与された群の肺内生菌数は、ALIS (アミカシン投与量として 76 mg/kg) が連日 28 日間投与された群と同程度であった。

³⁾ Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195: 814-823.

表7 *M. avium* 感染マウスに対する反復投与時の *in vivo* 抗菌作用

被験物質	アミカシン投与量 (mg/kg)		投与経路	投与間隔	投与期間 (日)	肺内生菌数 (log ₁₀ CFU)	完全除菌例数/全例数
	1日量	合計					
1.5%食塩水	0	0	吸入	QD	28	4.1 ± 0.9	0/12
遊離型 AMK	100	2,800	腹腔内	QD	28	2.1 ± 1.7	3/12
ALIS	76	2,128	吸入	QD	28	1.6 ± 1.1	2/12
	152	2,128	吸入	QD	14 ^{a)}	2.3 ± 0.8	0/12
	152	2,128	吸入	Q2D	28 ^{b)}	1.3 ± 1.2	5/12

平均 ± 標準偏差、a) ALISの14日間の連日投与期間が終了した後、肺内生菌数測定までの14日間は被験物質を投与しなかった。b) 隔日投与

3.1.3 その他の検討

3.1.3.1 殺菌作用

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 (CTD4.2.1.1-3、参考 : CTD4.3.39⁴⁾)

ヒトマクロファージ (酢酸ミリスチン酸ホルボールで処置したヒト単球様 THP-1 細胞株) を用いて、マクロファージに感染した *M. avium* (strain MAC104、A5 及び MAC3388) 又は *M. abscessus* (strain Ma26 及び Ma36) に ALIS (AMK 濃度として 1、2、4、8 又は 10 µg/mL)、遊離型 AMK (10 µg/mL) 若しくは空リポソーム⁵⁾ を 4 日間曝露したときの殺菌作用が検討された。その結果、ALIS 10 µg/mL に曝露した *M. avium* 感染マクロファージ内の生菌数は、いずれの種類の菌株でも、同濃度の遊離型 AMK へ曝露した場合と比較して減少し、ALIS は *M. avium* に対して遊離型 AMK よりも強い殺菌作用を示した (表 8)。同様に、ALIS は *M. abscessus* に対しても同濃度の遊離型 AMK より強い殺菌作用を示した。

表8 *M. avium* 感染マクロファージに対する *in vitro* 殺菌作用

検討株	被験物質	アミカシン濃度 (µg/mL)	生菌数 (×10 ⁴)
MAC104	- (培地群)	0	260 ± 20
	空リポソーム	0	250 ± 60
	遊離型AMK	10	6.7 ± 0.5
	ALIS	1	140 ± 70
		2	130 ± 80
		4	160 ± 90
		8	13 ± 4
10	4.6 ± 0.6		
A5	- (培地群)	0	310 ± 30
	空リポソーム	0	320 ± 10
	遊離型AMK	10	12 ± 2
	ALIS	1	170 ± 30
		2	98 ± 5
		4	96 ± 7
		8	36 ± 4
10	2.1 ± 0.4		
MAC 3388	- (培地群)	0	210 ± 20
	空リポソーム	0	190 ± 30
	遊離型AMK	10	9.2 ± 0.4
	ALIS	1	83 ± 5
		2	61 ± 6
		4	67 ± 4
		8	38 ± 4
10	4.4 ± 0.3		

平均 ± 標準偏差 (n = 3)

⁴⁾ PLOS One 2014;9:e108703.

⁵⁾ リン脂質濃度 6.4 µg/mL

3.1.3.2 ALIS のマクロファージへの取込み (CTD4.2.1.1-1、2)

ヒトマクロファージ (酢酸ミリスチン酸ホルボールで処置したヒト単球様 THP-1 細胞株) をテトラメチルローダミンにより蛍光標識したアミカシンを含有するリポソーム⁶⁾ 又は遊離型 AMK (8、16、32、64 又は 128 µg/mL) とともに 4 時間又は 24 時間培養したときの、細胞内へのアミカシン取込み量がフローサイトメトリー法により検討された。蛍光標識したアミカシンを含有するリポソームとともに培養した細胞の平均蛍光強度は、いずれの培養時間においても、同濃度の遊離型 AMK とともに培養した場合よりも高かった。蛍光標識したアミカシンを含有するリポソームを添加した細胞における 24 時間培養後の平均蛍光強度は、同濃度の遊離型 AMK とともに培養した場合の約 4 倍であった。

ラットにネブライザを用いて ALIS (アミカシン投与量として 53.4 mg/mL) 又は遊離型 AMK (20.0 又は 53.4 mg/mL) 40 mL 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込み量が検討された。気管支肺胞洗浄液をフローサイトメトリー法により確認した結果、気管支肺胞洗浄液に含まれる細胞 (BAL 細胞) のうちマクロファージの割合は 80% 以上であった。ALIS を吸入投与した直後の肺内アミカシン濃度は、遊離型 AMK 20.0 mg/mL 投与群と同程度であり、遊離型 AMK 53.4 mg/mL 投与群の約半分であった。ALIS を投与してから 2、6 及び 24 時間後の BAL 細胞内アミカシン濃度は、遊離型 AMK 20.0 mg/mL 投与群と比較して 5~8 倍、遊離型 AMK 53.4 mg/mL 投与群の 4~6 倍高かった。ALIS を投与してから 24 時間後の肺組織及び気管支肺胞洗浄液中の AMK 濃度は、いずれの用量の遊離型 AMK 投与群と比較しても高かった。

3.2 副次的薬理試験

3.2 副次的薬理試験 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 (CTD4.2.1.2-1)

トランスウェルプレートの上層に嚢胞性線維症患者から採取した喀痰サンプルを塗布し、蛍光標識⁷⁾した AMK を含有するリポソーム⁸⁾ 及び蛍光ポリスチレンビーズ (直径 0.2 µm⁹⁾ 又は 1 µm¹⁰⁾) を添加し、24 時間静置した後のトランスウェルプレート下層の蛍光量が測定された。その結果、喀痰層を通過した 1 µm ビーズは 10% 未満、0.2 µm ビーズは約 45%、リポソーム封入蛍光標識 AMK は 60% 以上であった。また、培養終了 30 分後に喀痰層を鏡検し、リポソーム封入蛍光標識 AMK 及びビーズの浸透度を観察した結果、リポソーム封入蛍光標識 AMK は 1 µm ビーズよりも喀痰層の深い位置まで浸透していた。

3.3 安全性薬理試験 (CTD4.2.1.3-1)

心血管系及び呼吸系に対する ALIS の影響が検討された (表 9)。

⁶⁾ AMK 濃度/リン脂質濃度=0.86

⁷⁾ Dil (3) C18 により標識。

⁸⁾ リポソーム濃度は ALIS と同一

⁹⁾ Fluoresbrite® YO Carboxylate Microspheres 0.20µm

¹⁰⁾ Molecular Probes™ FluoSpheres™ Polystyrene Microspheres, 1.0 µm, blue-green fluorescent (430/465), for tracer studies

表9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	用法・用量	投与経路	特記所見
心血管系	覚醒イヌ (雌雄各6例/群)	心拍数、心電図	QD1カ月間 ALIS (AMK投与量): 0 (空リボソーム)、 4、10、31 mg/kg/日 遊離型 AMK: 0 (1.5%食塩水)、38 mg/kg/ 日	吸入	なし
呼吸系	覚醒イヌ (雌雄各6例/群)	呼吸数、1回換気 量、毎分換気量	QD1カ月間 ALIS (AMK投与量): 0 (空リボソーム)、 4、10、31 mg/kg/日 遊離型 AMK: 0 (1.5%食塩水)、38 mg/kg/ 日	吸入	なし

申請者は、ALISの心血管系、呼吸器系に及ぼす影響について、以下のように説明している。

イヌへのALIS反復投与で呼吸器系及び心血管系パラメータへの影響が確認されなかった最高用量群(31 mg/kg/日)における投与30日目のC_{max}(雄雌ともに11.8 µg/mL)は、INS-212試験において日本人に本剤の臨床用量を反復吸入投与した際の定常状態のC_{max}(2.42 µg/mL)よりも高く、AUC_{0-24h}(雄20.7 µg·h/mL、雌19.9 µg·h/mL)は、INS-212試験において日本人に本剤の臨床用量を反復吸入投与した際の定常状態のAUC_{0-24h}(20.6 µg·h/mL)と同程度であった。ALIS最高用量群(31 mg/kg/日)における定常状態の肺への曝露量(3.166 mg/g)は、ヒトに本剤の臨床用量を投与した際の肺への曝露量¹¹⁾(0.254 mg/g)よりも12倍高かった。また、気道以外の器官に対して、ALIS投与に伴う影響は認められなかった。

ALISは肺に局所的に送達されるため、既承認のAMK製剤を静脈内投与した場合よりも全身曝露量が低下すると考えられること、ALISのAMK放出は持続的であることから、本剤を吸入投与することに伴い生理機能に重大な異常が引き起こされる可能性は、静脈内投与製剤を投与した場合よりも低いと考える。

以上より、臨床使用時にALISが心血管系及び呼吸器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.4 薬力学的相互作用試験

マイコバクテリウム属に対する併用効果(参考:CTD5.4.19、66、195、200)

*M. tuberculosis*の臨床分離株11株を用いて、レボフロキサシンと各種抗菌薬(AMK、エタンブトール又はリネゾリド)のうち2剤との3剤併用効果が検討された¹²⁾。AMKを含むいずれの組み合わせの併用時においても、併用効果は認められなかった(Int J Antimicrob Agents. 2013; 41: 278-280)。

*M. avium*の臨床分離株6株を用いて、クラリスロマイシンと各種抗菌薬(AMK、イソニアジド、エタンブトール、クロファジミン、スパルフロキサシン又はリファブチン)との2剤併用効果及びAMKとクラリスロマイシンに加えて他の抗菌薬(イソニアジド、エタンブトール、クロファジミン、スパルフロキサシン又はリファブチン)を併用したときの3剤併用効果が検討された¹³⁾。AMKとクラリスロマイシンとの併用により、試験に用いた分離株6株中5株において相乗作用又は相加作用が認められた。

¹¹⁾ 成人の肺を1,000 gと仮定して、ALISのアミカシン投与量(590 mg)/肺の質量(1,000 g)×肺への沈着因子(0.43)から算出。

¹²⁾ FIC (Fractional inhibitory concentrations) 値はFIC_A=薬剤A併用時のMIC/薬剤A単独のMICとして産出され、FIC indexはFIC_A+FIC_B+FIC_Cとして算出された。3剤併用時のFIC index値が0.75未満の場合に「相乗作用」、0.75以上4以下の場合に「不関」、4を超える場合に「拮抗作用」と判断された(J. Antimicrob Agents 2005; 26: 292-297.及びTuberculosis (Edinb) 2012; 92: 260-263)。

¹³⁾ FIC (Fractional inhibitory concentrations) 値はFIC_A=薬剤A併用時のMIC/薬剤A単独のMICとして産出され、FIC indexはFIC_A+FIC_B+FIC_Cとして算出された。2剤併用時のFIC index値が0.5以下の場合に「相乗作用」、0.5を超え1以下の場合に「相加作用」、2以上の場合に「拮抗作用」と判断された。また、3剤併用時のFIC index値が0.75以下の場合に「相乗作用」、1.5以下の場合に「相加作用」と判断された(J Infect Dis. 1978; 137: 122-130)。

検討された 5 通りの 3 剤併用効果の組み合わせのうち、いずれの被験薬との併用時においても拮抗作用と判断された株はなく、ほとんどが相加作用であった (Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39: 680-685.)。

M. avium (TMC1463 株) 及び *M. tuberculosis* の臨床分離株 5 株を用いて、AMK と各種マイコバクテリア細胞壁合成阻害剤¹⁴⁾ との 2 剤併用効果が検討された。AMK とマイコバクテリア細胞壁合成阻害剤との併用時に多くの株及び組合せで相乗作用¹⁵⁾があった (Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37: 652-661.、FEMS Immunol Med Microbiol. 1998; 21: 149-157.)。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 AMK の抗菌活性について

機構は、以下の検討、国内及び海外臨床分離株に対する抗菌活性の文献報告値 (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照)、国際共同臨床試験成績 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験) (3.1.1.3 参照) を踏まえ、非臨床薬理の観点から、申請適応菌種であるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) に対する AMK の抗菌活性は示されていると考える。なお、本剤の臨床使用時の有効性及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.2 及び 7.R.5 項に記載する。

3.R.1.1 AMK の抗菌活性及び感受性の経年変化について

申請者は、AMK の抗菌活性及び感受性の経年変化について、以下のように説明している。

近年、肺 MAC 症患者に対する AMK による治療におけるアミノグリコシド耐性の獲得、治療の不成功及び AMK の MIC >64 µg/mL に相関があることが報告されている (J Clin Microbiol. 2013; 51: 3389-3394 他)。また、CLSI は、リポソーム封入 AMK の吸入投与を MAC 感染症の治療に用いる際の判定ブレイクポイントを 2018 年に設定し、MIC が 64 µg/mL 以下の場合を感受性株と定義した (CLSI M62, 2018)。

国内及び海外臨床分離株における MIC の文献報告値 (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照) は、分離地域及び分離年に依らず 8~32 µg/mL の範囲にあり、MIC >64 µg/mL の分離株はごく僅かであった。国際共同臨床試験 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験) の分離株の MIC (3.1.1.3 参照) は、どの分離地域においても文献報告値と同範囲に分布していたものの、文献報告と比較して 32~64 µg/mL の分離株の割合が多かった。国際共同臨床試験の分離株の MIC が文献報告値より高値傾向となった理由としては、国際共同臨床試験の被験者は治療抵抗性の肺 MAC 症の患者であるため、文献にて報告されている一般的な NTM 感染症患者よりも臨床分離株の MIC が高い可能性があると考えられる。ただし、国際共同臨床試験においても MIC >64 µg/mL の分離株はごく僅かであった。

機構は、以下のように考える。

申請適応菌種であるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) に対する AMK の抗菌活性は期待できる。また、申請適応菌種に対する本薬の抗菌活性に経年変化を示す傾向は認められていないことを確認した。本剤の抗菌活性の経年変化については製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

¹⁴⁾ *M. avium* (TMC1463 株) に対してはエタンプトール、バシトラシン、*N*-Carbamyl-L-isoleucine、2-Deoxy-*o*-glucose、cerulenin 及び *m*-Fluoro-phenylalanine が、*M. tuberculosis* の臨床分離株に対してはエタンプトール、Cerulenin 及び *trans*-Cinnamic acid が検討された。

¹⁵⁾ *x/y* 値が Growth index (パルミチン酸の代謝により生じた ¹⁴CO₂ の測定値を 0~999 の数値で表示した指標。GI 値) を用いて以下の計算式から算出された。*x/y* 値が 0.5 超の場合に相乗効果があると判断された (Acta Leprol. 1989; 7 (Suppl. 1): 195-199, Res. Microbiol. 1989; 140: 405-417. 他)。

x/y 値 = アミカシンとマイコバクテリア細胞壁合成阻害剤併用時の GI 値 / マイコバクテリア細胞壁合成阻害剤単剤使用時の GI 値

3.R.2 ALIS の作用機序について

申請者は、ALIS の作用機序について、以下のように説明している。

吸入投与された ALIS は、肺へ選択的に送達され、貪食作用等により遊離型 AMK よりも多量に肺胞中のマクロファージに取り込まれる (3.1.3.2 参照)。

リポソーム封入 AMK を嚢胞性線維症患者から採取した喀痰サンプルに添加したところ、喀痰層の深い位置まで浸透した (3.2 参照)。慢性肺感染症を発症した嚢胞性線維症患者においては、原因菌が喀痰中にバイオフィルムを形成し、治療薬の透過性が低下することが問題となっているが、リポソーム封入 AMK は喀痰サンプルへの浸透能が高かったことから、感染部位へ供給されやすいと考える。ヒトマクロファージを用いた *in vitro* 試験 (3.1.3.1 参照) 及び肺 *M. avium* 感染マウスへの吸入投与試験 (3.1.2 参照) において、ALIS が遊離型 AMK よりも強いマクロファージ内における殺菌作用及び肺内における抗菌活性を示したことは、この検討を支持している。

機構は、提示された試験成績より、肺局所における ALIS の抗菌作用は期待できると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌにアミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS、蛍光標識体又は非標識体) 及び遊離型 AMK (蛍光標識体又は非標識体) を投与したときの PK が検討された。

血清、血漿、尿、肺、腎及び脳中の AMK 濃度は、蛍光偏光免疫測定法又は LC-MS/MS 法を用いて測定された。本項では、特に記載のない限り、ALIS 又は遊離型 AMK の投与量は AMK 遊離塩基として、AMK 濃度はリポソーム封入型及び非封入型の総量の AMK 遊離体濃度として記載し、PK パラメータは平均値で示している。

なお、ALIS 投与後にリポソームから放出され全身循環に移行した後の AMK の代謝、排泄及び薬物間相互作用等については遊離型 AMK の静脈内投与時と同様と考えられること等から、新投与経路に係る本申請に際し、代謝、排泄及び薬物間相互作用を検討する新たな試験は実施されていない。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.5-2)

ラット (各群雌 3 例/時点) に ALIS 又は遊離型 AMK を 90 mg/kg で単回鼻腔内吸入投与したときの投与 24 時間後までの肺、血清及び尿中の AMK の PK パラメータは表 10 のとおりであり、遊離型 AMK 吸入投与時と比較して、ALIS 吸入投与時の肺中 AMK の $t_{1/2}$ は 3 倍以上長く、 AUC_{0-24h} は 2 倍以上高値であった。また、投与終了直後における肺中の AMK 量に対する投与後 24 時間時点における肺中の AMK 残存率は、ALIS 投与群で 43%、遊離型 AMK 投与群で 12% であり、ALIS は、遊離型 AMK と比較して、肺に長時間貯留している可能性が示された¹⁶⁾。一方、遊離型 AMK 吸入投与時と ALIS 吸入投与時の血清及び尿中 AMK の AUC_{0-24h} は同程度であった。

¹⁶⁾ 肺胞マクロファージによる AMK 取込み量を検討するため、ラットに ALIS 又は遊離型 AMK を鼻腔内吸入投与させたところ、遊離型 AMK 投与群と比較して、ALIS 投与群の肺胞マクロファージ中の AMK 濃度は 4~6 倍高かったことが確認されている (3.1.3.2 参照)。

表 10 ALIS 又は遊離型 AMK を単回吸入投与したときの AMK の PK パラメータ

	ALIS			遊離型 AMK		
	肺	血清	尿	肺	血清	尿
AUC _{0-24h} (µg·h/g 又は µg·h/mL)	9312	159	4170	3913	196	5496
C _{max} (µg/g 又は µg/mL)	700	26	263	650	68	336
t _{1/2} (h)	7	—	—	2	—	—

— : 未算出

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-8)

ALIS をラットに 6 カ月間鼻腔内反復吸入投与又はイヌに 9 カ月間反復経気管投与したときの血清中 AMK の PK パラメータは表 11 のとおりであり、尿及び肺中 AMK 濃度は表 12 及び表 13 のとおりであった。

表 11 ALIS 反復吸入投与時の血清中の AMK の薬物動態パラメータ

動物種	目標投与量 (mg/kg/日)	例数	雌/雄	推定平均投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{all} ^{b)} (µg·h/mL)	T _{max} (h)
ラット	10	雌雄各12	雄	12±3.0	24	0.761	1.03	1.35	0.5
					86	0.834	1.85	1.85	0.5
					177	0.851	2.29	2.29	0.5
			雌	13±3.3	24	1.020	1.53	1.53	0.5
					86	0.986	2.14	2.14	0.5
					177	1.060	2.28	2.28	0.5
	30	雌雄各12	雄	32±16.3	24	1.700	3.51	3.51	0.25
					86	2.420	5.00	5.00	0.5
					177	2.460	5.38	5.38	0.08
			雌	35±16.0	24	1.930	4.13	4.13	0.08
					86	2.220	5.07	5.07	0.25
					177	2.810	5.46	5.46	0.5
	90	雌雄各12	雄	89±16.4	24	4.010	5.90	5.90	0.08
					86	5.990	8.73	8.73	0.08
					177	5.800	9.68	9.68	0.08
			雌	97±17.6	24	3.930	6.98	6.98	0.08
					86	6.770	11.0	11.0	0.08
					177	4.960	7.90	7.90	0.08
イヌ	5	雌雄各4	雄	5.7±0.86	1	0.939±0.23	2.01±0.82	2.07±0.72	0.375 [0.25, 1]
					184	0.996±0.15	2.10±0.39	2.20±0.25	0.375 [0.25, 0.5]
					272	1.260±0.23	2.49±0.58	2.60±0.42	0.25 [0.25, 0.5]
			雌	5.6±0.73	1	0.995±0.31	2.21±0.86	2.28±0.73	0.5 [0.25, 0.5]
					184	0.747±0.26	1.81±0.44	1.81±0.44	0.75 [0.25, 1]
					272	0.939±0.25	1.75±0.64	2.10±0.42	0.75 [0.5, 1]
	10	雌雄各4	雄	10±2.0	1	1.71±0.41	4.18±1.17	4.18±1.17	0.5 [0.25, 1]
					184	1.67±0.49	4.47±1.46	4.47±1.46	0.75 [0.25, 1]
					272	2.16±0.18	5.34±0.40	5.34±0.40	0.5 [0.25, 0.5]
			雌	11±1.8	1	1.35±0.31	3.43±0.80	3.43±0.80	0.75 [0.25, 1]
					184	1.15±0.32	3.14±0.91	3.14±0.91	1 [0.5, 1]
					272	1.32±0.38	3.59±0.81	3.59±0.81	0.5 [0.25, 0.5]
	30	雌雄各4	雄	31±4.7	1	5.22±0.72	11.9±1.50	11.9±1.50	0.375 [0 ^c , 0.5]
					184	4.26±1.27	9.16±1.76	9.16±1.76	0.375 [0 ^c , 1]
					272	4.83±1.22	9.53±2.21	9.53±2.21	0.125 [0 ^c , 0.5]

動物種	目標投与量 (mg/kg/日)	例数	雌/雄	推定平均投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{all} ^{b)} (µg·h/mL)	T _{max} (h)
				32±4.8	1	6.21±2.03	13.6±4.40	13.6±4.40	0.25 [0.25, 0.5]
			雌		184	4.07±1.42	9.22±3.00	9.22±3.00	0.25 [0 ^{c)} , 1]
					272	4.45±0.94	9.25±1.66	9.25±1.66	0.5 [0.25, 0.5]

平均値±標準偏差

a) 推定投与量：エアロゾル中の AMK 濃度 (mg/L) × 分時換気量 (L/min) × 曝露時間 (min) / 体重 (kg)

b) AUC_{all} : AUC_{0-4h}、c) 投与終了直後

表 12 ラットに対して ALIS を 6 カ月間反復吸入投与した時の肺及び尿中の AMK 濃度

目標投与量 (mg/kg/日)	例数	測定時点	AMK 濃度 (µg/g 又は µg/mL)	
			肺	尿 ^{b)}
10	雌雄各 6	13 週	—	18.93
		26 週	1314	34.67
		回復期間後 ^{a)}	29	BLQ
30	雌雄各 6	13 週	—	62.07
		26 週	2451	89.29
		回復期間後 ^{a)}	36	0.202
90	雌雄各 6	13 週	—	214.17
		26 週	2958	151.66
		回復期間後 ^{a)}	31	0.319

— : 未検討、BLQ : 定量下限未満

a) 投与終了 12 週後

b) 投与終了 4 時間後から 16 時間後まで検体が回収され AMK 濃度が測定された。回復期間後の尿中 AMK 濃度は、測定日に 16 時間分の尿検体が回収され AMK 濃度が測定された。

表 13 イヌに対して ALIS を 9 カ月間反復吸入投与した時の肺中の AMK 濃度

目標投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	AMK 濃度 (µg/g)	
			雄	雌
5	89 日	雌雄各 6	660±264	696±149
10	89 日	雌雄各 6	1320±230	1220±420
30	89 日	雌雄各 6	2120±1510	3250±1050
	回復期間後 ^{a) b)}	雌雄各 2	22.2, 211	157, 778

平均値±標準偏差

a) 投与終了 3 カ月後、b) 回復期間後の肺中 AMK 濃度は、30 mg/kg/日投与群でのみ検討された。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.5-1)

ラット (雌 3 例/時点) に ALIS 又は遊離型 AMK を 60 mg/kg で単回鼻腔内吸入投与したときの、投与終了直後及び投与 6 時間後における AMK の組織分布は表 14 のとおりであり、ALIS 及び遊離型 AMK 投与後における AMK の総回収率の 50%超が胃及び腸内容物中に認められた。

表 14 ラットに ALIS 又は遊離型 AMK を単回吸入投与したときの投与終了直後及び投与 6 時間後における AMK 回収量

組織	ALIS		遊離型 AMK	
	投与終了直後	投与 6 時間後	投与終了直後	投与 6 時間後
肺	1029±182	590±59	800±55	126±34
腎	19±7	44±5	27±1	54±8
血清	134±31	37±10	304±188	15±9
尿	32±37	399±283	21±13	688±326
脳	5±3	3±2	5±2	4±4

平均値±標準偏差 (µg)

4.2.2 肺組織内分布 (CTD 4.2.2.3-6、4.2.2.3-7)

ラット (雌 3 例/時点) に ALIS の二重蛍光標識体¹⁷⁾ 90 mg/kg を単回鼻腔内吸入投与したときの、投与後 28 日目までの AMK 及びリポソームの肺組織内分布が検討された。投与終了直後における肺の各部位 (右肺: 前葉、中葉及び副葉、左肺: 上部、中部及び下部) の AMK 濃度の平均値 [範囲] は 1.10 [0.83, 1.59] mg/g であり、吸入投与した ALIS は肺全体に均一に分布していることが示唆された。肺からの AMK の消失挙動は二相性を示し、投与 4 時間後までに、投与直後における肺中 AMK 量の約 60% が消失し、その後、投与後 28 日目まで緩徐に消失した。

右肺後葉の蛍光顕微鏡観察の結果、投与終了直後から AMK 蛍光標識体及びリポソーム蛍光標識体は均一な組織内分布を示し、投与終了 4 時間後までは AMK とリポソームは主に共局在していることが示唆された。その後、投与後 28 日目まで AMK の蛍光は経時的に消失したのに対し、リポソームの蛍光はほとんど変化を認めなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床試験成績に基づく ALIS 投与時の PK について、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、幼若動物を用いた試験、及びその他の毒性試験 (毒性発現機序に関する試験及び不純物に関する試験) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、げっ歯類では鼻部からの吸入投与、イヌではフェイスマスクを用いた経気管吸入投与により実施された。

5.1 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施されていない。アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) のマウスを用いた 3 カ月間反復吸入投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)、ラットを用いた 3 日間吸入毒性試験 (CTD 4.2.3.3.2-1)、及びイヌを用いた 3 カ月間 (CTD 4.2.3.2-7) 及び 9 カ月間 (CTD 4.2.3.2-8) 反復吸入投与毒性試験から、吸入経路における概略の致死量及び急性症状が評価された。概略の致死量はマウスで 90 mg/kg 超、ラットで 135 mg/kg 超であった。主な急性症状としてイヌで流涎が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

ALIS のラット及びイヌを用いた反復吸入投与毒性試験が実施された (表 15)。溶媒として 1.5% NaCl 水溶液、対照として空リポソーム (ELC) が用いられた。

ラット 6 カ月及びイヌ 9 カ月間反復吸入投与毒性試験における全身の無毒性量は、ラット及びイヌいずれも 30 mg/kg と判断されている。ラット及びイヌの無毒性量における血中曝露量 (AUC_{last}) は、ラットの雄で 5,380 ng・h/mL、雌で 5,460 ng・h/mL (投与 177 日目)、イヌの雄で 9,530 ng・h/mL、雌で 9,250 ng・h/mL (投与 9 カ月目) であり、ALIS (AMK として 590 mg) を NTM 患者へ QD 反復吸入投与したときの定常状態における AMK 曝露量 (AUC_{tau}: 21 µg・h/mL) と比較して、ラット及びイヌとも 1 倍未満であった。肺に対するラット 6 カ月及びイヌ 9 カ月間反復投与時の無毒性量は、ラットで 10 mg/kg 未満、

¹⁷⁾ AMK はテトラメチルローダミン、リポソームは 1,1'-ジオクタデシル-3,3,3',3'-テトラメチルインドールカルボン酸-5,5'-ジスルホン酸により蛍光標識された。

イヌで 30 mg/kg と判断されている。肺に対するイヌの無毒性量投与時の AMK の肺曝露量は、2.685 mg/g 肺重量（投与 9 カ月目）であり、ALIS を非 NTM 患者へ吸入投与（AMK として 590 mg）したときの肺への沈着係数（43%）から求められた肺への曝露量（0.254 mg/g 肺重量¹⁸⁾）と比較して約 11 倍であった。

主な全身毒性所見としてラットで腎症が悪化、イヌの腎臓尿管で好酸性物質の沈着増加が認められた。また、気管支・肺局所における異常所見として、ラット又はイヌで喉頭部に潰瘍・粘膜傷害性及び気管粘膜の変性、肺に炎症性変化及び泡沫マクロファージの蓄積等が認められた。

表 15 反復吸入投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入	1 カ月 (1 回/日) + 回復 1 カ月間	空気 : 0 溶媒 ^{a)} : 0 ELC : 0 ALIS : 10、30、100 遊離型 AMK : 100	【ALIS】 ≥10 : びまん性泡沫肺胞マクロファージ集簇、クララ細胞肥大 (雌雄) ≥30 : 肺重量高値、鼻腔炎症に伴う移行上皮過形成、喉頭部潰瘍形成に伴う扁平上皮化生、気管粘膜過形成 (雌雄) 10 : 喉頭扁平上皮化生、気管粘膜肥大 (雌雄) 【遊離型 AMK】 100 : 肺重量高値、鼻腔炎症に伴う移行上皮過形成、喉頭部潰瘍形成に伴う扁平上皮化生、気管粘膜過形成 (雌雄) 【ELC】 限局性泡沫マクロファージ集簇 (雌雄) 回復性あり	全身 : 100	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	吸入	6 カ月 (1 回/日) + 回復 12 週間	溶媒 ^{a)} : 0 ALIS : 10、30、90	≥10 : 立毛 ¹⁾ (雌雄) 90 : 粗毛、湿性ラ音 (雌雄)、体重・摂餌量低値 (雄) 13 週目屠殺群 ≥10 : 肺重量高値、肺泡沫マクロファージ集簇 (雌雄)、血中無機リン高値、血中グロブリン低値 (雌) ≥30 : 肺亜急性・慢性炎症巣・肺胞再生性過形成、鼻腔呼吸・嗅上皮変性、喉頭部粘膜混合炎症性細胞増加・偽重層円柱上皮扁平上皮/扁平上皮化生・扁平上皮過形成及び角化亢進、気管粘膜上皮変性 (雌雄)、好中球数高値 (雄)、肺退色・褐色/白色巣 (雌) 90 : 血中無機リン高値、血中トリグリセリド高値、血中グロブリン低値、肺退色・褐色/白色巣、腎症発生頻度・程度上昇 (雄)、好中球数高値 (雌) 26 週目屠殺群 ≥10 : 肺重量高値、肺退色・褐色/白色巣、肺泡沫マクロファージ集簇、鼻腔呼吸・嗅上皮変性、喉頭部粘膜混合炎症性細胞増加・偽重層円柱上皮扁平上皮/扁平上皮化生・扁平上皮過形成及び角化亢進、気管粘膜上皮変性 (雌雄) ≥30 : 肺亜急性・慢性炎症巣・肺胞再生性過形成・コレステロール結晶含包マクロファージ (雌雄)、好中球数高値、血中無機リン高値 (雌) 90 : 嗅上皮上皮嚢胞、腎症発生頻度・程度上昇 (雌雄)、好中球数高値、血中トリグリセリド高値 (雄)、血中グロブリン低値 (雌) 回復性あり	全身 : 30 肺 : 10 未満	4.2.3.2-4
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	1 カ月 (1 回/日) + 回復 1 カ月間	溶媒 ^{a)} : 0 ELC : 0 ALIS : 5、15、50 遊離型 AMK : 50	【ALIS】 ≥5 : 肺間質・肺胞泡沫マクロファージ蓄積 (雌雄) ≥15 : 血管・気管支周囲リンパ球細胞浸潤 (雌雄) 50 : 気管支リンパ節泡沫マクロファージ増加 (雌雄) 【遊離型 AMK】 50 : 血管・気管支周囲リンパ球細胞浸潤 【ELC】 なし 回復性あり	31 ^{b)}	4.2.3.2-6

¹⁸⁾ ヒト肺への曝露量 (mg/g) = AMK 投与量 (590 mg) / ヒト肺重量 (1000g) × 沈着係数 (0.43)

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	3カ月 (1回/日) + 回復2カ月間	溶媒 ^{a)} : 0 ALIS: 5、10、30	≥5: 肺泡沫マクロファージ増加、縦隔リンパ節退色 ²⁾ 、肺/気管支リンパ節マクロファージ増加 ³⁾ (雌雄)、血小板数低値 ⁴⁾ (雄) ≥10: 白血球数高値 ⁴⁾ (雄)、血中コレステロール高値 ⁴⁾ 30: 肺重量高値、腎臓近位尿細管好酸性物質沈着増加 (雌雄)、好中球数高値、喉頭部潰瘍 (雄) 回復性あり	全身: 10 肺: 30	4.2.3.2-7
雌雄イヌ (ビーグル)	吸入	9カ月 (1回/日) + 回復3カ月間	溶媒 ^{a)} : 0 ELC: 0 ALIS: 5、10、30	【ALIS】 ≥5: 肺泡沫マクロファージ増加、鼻腔呼吸・鼻上皮変性、腎臓近位尿細管褐色色素増加 ⁵⁾ 、縦隔・気管支リンパ節マクロファージ増加・泡沫マクロファージ好塩基性顆粒含 (雌雄) ≥10: 肺重量高値、気管粘膜上皮塩基性顆粒 ³⁾ (雌雄) 【ELC】 縦隔・気管支リンパ節マクロファージ増加 (雌) 回復性あり	全身・肺: 30	4.2.3.2-8

a) 1.5% NaCl 水溶液、b) 実際の投与量で表記

1) 30 mg/kg 雌除く、2) 10 mg/kg 雌雄除く、3) 10 mg/kg 雌除く

4) 用量関係がないこと、及び投与前・対照値の範囲内であったことから被験物質投与の影響と判断せず

5) 5 mg/kg 雌除く。関連する変化がないことから有害性は低いと判断

5.3 遺伝毒性試験

ALIS を用いた *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、マウスリンフォーマ TK 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験、及び *in vivo* 試験としてラットを用いた骨髄小核試験が実施され (表 16)、ALIS の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 16 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2uvrA	S9-	0 ^{a)} 、0.100、0.333、1.00、3.33、10.0、33.3、100、500 ^{b)} 、1,000 ^{b)} µg/plate	陰性	4 2 3 3.1-1
		S9+	0 ^{a)} 、0.100、0.333、1.00、3.33、10.0、33.3、100、500 ^{b)} µg/plate			
	マウスリンフォーマ TK 遺伝子突然変異誘発能試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	S9- (4時間)	溶媒 ^{c)} : 0 ELC: 0 遊離型 AMK: 5000 µg/plate ALIS: 125、250、500、1,000、2,000、3,000、4,000、5,000 µg/plate	陰性	4 2 3 3.1-2
			S9+ (4時間)			
			S9- (24時間)			
	CHO 細胞染色体異常試験	CHO 細胞	S9- (3時間)	0 ^{d)} 、14.5、20.7、60.4、176 µg/mL	陰性	4 2 3 3.1-3
			S9+ (3時間)			
			S9- (18時間)			
			S9+ (3時間)			
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髄	/	0 ^{e)} 、15、45、135 mg/kg/日 (吸入、3日間)	陰性	4 2 3 3.2-1

a) 溶媒: 脱イオン水、b) WP2uvrA では評価せず、c) 1.5% NaCl 水溶液、d) 細胞培養グレード水

5.4 がん原性試験

ALIS を用いたラット 2 年間がん原性試験が実施された。対照として 1.5% NaCl 水溶液又は ELC が用いられた。ALIS 投与に関連する主な腫瘍性病変として、45 mg/kg 群の雌で自然発生では認められない扁

平上皮がんの発生が認められた（表 17）。その他、腫瘍性病変として、45 mg/kg 群の雌で腭島細胞腺腫／がんの発生頻度の上昇が認められたが、使用動物の背景値から投与との関連性は低いと判断されている。主な非増殖性病変として、喉頭部粘膜の傷害性に関連した変化、肺に泡沫マクロファージの集簇、肺胞上皮過形成及び炎症に関連した変化が認められた。ALIS の全身に対する非発がん量（雌雄 45 mg/kg/日）における AUC_{last}（投与 26 週目）は、雄 8,500 ng・h/mL、雌 6,770 ng・h/mL であり、ALIS（AMK として 590 mg）を NTM 患者へ QD 反復吸入投与したときの定常状態における AMK の曝露量（AUC_{tau}：21 µg・h/mL）と比較して 1 倍未満であった。

表 17 ラットがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					溶媒 ^{a)}	ELC	ALIS				
					0	0	5	15	45		
				匹	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60	雌雄各 60		
雌雄ラット (SD)	吸入	2 年間	腫瘍性病変							全身：45 局所：15	4.2.3.4.1-1
			肺／扁平上皮がん	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	0	0	2 ^{b)}		
			肺／細気管支肺胞腺腫	雄	0	0	1	0	0		
				雌	0	0	0	0	1		
			腭臓／腭島腺がん・腺腫	雄	4	4	4	4	10		
				雌	1	1	2	2	1		
			口蓋／扁平上皮がん	雄	0	0	1	0	1		
				雌	0	0	1	0	0		
			肺病変								
			扁平上皮化生	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	0	0	2		
			肺胞上皮過形成	雄	1	20	4	17	45		
				雌	0	17	5	22	51		
			肺胞角化嚢胞	雄	0	0	0	0	0		
				雌	0	0	0	0	1		
			肺胞間質炎症性変化	雄	9	56	16	47	58		
				雌	7	52	19	46	59		
			その他所見								
			死亡率 (%)	雄	50	50	58	60	48		
	雌	67	62	63	63	70					
≥ 5 ：鼻腔上皮変性・嚢胞性拡張 ¹⁾ 、鼻腔呼吸上皮変性、喉頭部扁平上皮化生・過形成・円柱上皮立方化、喉頭部粘膜炎症 ¹⁾ 、肺びまん性／限局性／多巣性泡沫状肺胞マクロファージ、縦隔・気管 ²⁾ リンパ節泡沫マクロファージ（雌雄） ≥ 15 ：喉頭部びらん／潰瘍 ³⁾ （雌雄）											

*：ALIS 投与に関連した腫瘍性病変

a) 1.5% NaCl 水溶液、

1) 5 mg/kg 雄除く、2) 5 mg/kg 雌除く、3) 15 mg/kg 雌除く

5.5 生殖発生毒性試験

ALIS を吸入投与した場合の AMK の全身曝露量は、AMK の注射剤と比較して低いことから、新たな生殖発生毒性試験は実施されていない。なお、AMK の注射剤の添付文書において生殖発生毒性に関する注意喚起は示されておらず、ラット、マウス及びウサギを用いた静脈内又は筋肉内投与経路による生殖発生毒性試験では、安全性上の懸念は示されていない（CTD2.6.6.6）。

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた ALIS の反復吸入投与毒性試験が実施された（表 18）。主な毒性所見として成熟動物と同様に喉頭及び肺に異常所見が認められた。

表 18 幼若動物反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	吸入	生後 10 から 37 日 (1 回/日)	溶媒 ^{a)} : 0 ELC: 0 ALIS: 10、30、90	【ALIS】 ≥10: 肺泡好塩基性顆粒含泡沫状マクロファージ (雌雄)、肺重量高値 (雄) ≥30: 喉頭部呼吸上皮過形成 (雌雄)、喉頭部呼吸上皮びらん/潰瘍・炎症、喉頭内炎症性細胞浸潤 (雄)、肺重量高値、喉頭部扁平上皮過形成 (雌) 90: 喉頭部扁平上皮過形成・呼吸上皮扁平上皮化生 (雄)、喉頭部呼吸上皮びらん/潰瘍・炎症、呼吸上皮変性、喉頭内炎症性細胞浸潤 (雌) 【ELC】 肺重量高値 (雌) 回復性あり	全身: 90 局所: 1010	4.2.3.5.4-2

a) 1.5% NaCl 水溶液

5.7 局所刺激性試験

肺及び気管に対する局所刺激性は、吸入経路における反復投与毒性試験で評価された (5.2 参照)。

5.8 その他の試験

5.8.1 免疫毒性試験

ALIS のマクロファージへの機能に対する試験が実施され、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のマクロファージ及び活性化多核白血球 (PMN) 数の上昇が認められたが、マクロファージの細胞機能への影響は認められなかった (表 19)。

表 19 マクロファージ機能に対する試験成績の概略

試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	溶媒 ^{a)} 、遊離型 AMK 及び ALIS を 1 日 1 回 (4 時間) 14 日間吸入投与。リポポリサッカライド (LPS) 誘導後の BALF 中の腫瘍壊死因子 (TNF α)、一酸化炭素濃度及び細胞分画、肺胞マクロファージ食食能への影響について検討。	マクロファージ食食能、TNF α 、及び一酸化炭素濃度に影響なし。	4.2.3.7.2-1
雌雄ラット (SD)	溶媒 ^{a)} 及び ALIS (用量: 90 mg/kg、濃度: 70 mg/mL) を 1 日 1 回、96~154 分間、30 日間吸入投与し、30 日間休薬を 3 サイクル実施。投与終了及び休薬終了 1、2 及び 3 カ月目において、LPS 誘導後の BALF 中の TNF α 、一酸化炭素濃度及び細胞分画、肺胞マクロファージ食食能及び酵母殺菌能への影響について検討。	BALF 中マクロファージ及び PMN 高値。マクロファージ食食能・酵母殺菌能、TNF α 及び一酸化炭素濃度に影響なし。	4.2.3.7.2-2

a) 0.9% NaCl 水溶液

5.8.2 不純物の毒性評価

ALIS 中に含まれる不純物[■]、[■]、[■]、[■]、[■]及び[■]、[■]、[■]、[■]について、細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、変異原性は認められなかった (CTD2.6.7.17.2)。

製剤中の不純物 不純物X*について、ALIS (90 mg/kg) と不純物X*の各用量を同時投与した 2 週間のラット反復吸入投与毒性試験で全身及び投与局所に対する毒性が評価され (表 20)、不純物X*に起因する毒性は認められなかった。算出した肺重量当たりの不純物X*濃度は、1.7 mg/kg 用量群で[■] $\mu\text{g/g}$ であり、これは不純物X*の規格値である[■]% ([■] mg/kg 相当) で算出したヒト肺重量 1 グラム当たりの不純物X*濃度である[■] $\mu\text{g/g}$ 重量と比較して 5.8 倍に相当した。

*新承認情報提供時に置き換えた

表 20 不純物X* 含有の原薬を用いた反復吸入投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	吸入 (不純物添加 ALIS)	14 日間 (1 回/日)	溶媒：0 ^{a)} ALIS：90 + 不純物X* (0.04、0.48、1.7) ALIS：90	<p>≥0.04：肺重量高値、喉頭部呼吸・扁平上皮びらん／潰瘍・管腔内炎症性滲出物・呼吸上皮扁平上皮化生・炎症性細胞浸潤・披裂扁平上皮過形成・線維化／血管新生、鼻腔扁平／呼吸上皮炎症性細胞浸潤・扁平上皮過形成／角化亢進・呼吸上皮変性・粘液細胞過形成、肺泡マクロファージ増加、気管／気管支リンパ節傍皮質リンパ球増加 (雌雄)、気管／気管支リンパ節腫大 (雄)、白血球・リンパ球数高値 (雌)</p> <p>1.7：白血球・リンパ球数高値 (雄)</p> <p>0.48：気管／気管支リンパ節腫大 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	—	4.2.3.7.6-2

a) 1.5% NaCl 水溶液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 呼吸器系への影響について

申請者は、ALIS を用いたラット又はイヌにおける反復吸入投与において、ヒト推定肺中 AMK 濃度未滿で呼吸器系に認められた異常所見に対するヒトへの安全性について以下のように説明している。

鼻甲介の病変について、ヒト (経口吸入) 及び動物 (鼻腔吸入) では投与経路が異なることからヒトへの外挿性は不明である。イヌ及びラットで認められた肺泡泡沫状マクロファージについて、薬剤／脂質添加物関連の微粒子を除去する適応性反応であり有害性は低いと判断した。ラットの肺で認められた肺泡上皮の過形成及び炎症性変化について、粒子を過剰吸入した過負荷によるものであり、過負荷吸入に対して感受性の高いラット特有の変化と考える。ヒトに ALIS を経口で吸入投与した場合、毒性試験で認められた呼吸器系への影響を示唆する有害事象は認められていない。

機構は、ALIS を動物へ吸入投与した場合の鼻腔粘膜に対する傷害性について、ヒトと動物の投与経路が異なることから外挿性は低いと考える。一方、ALIS を反復吸入投与した場合に認められたラットにおける呼吸器系のマクロファージの泡沫化及び組織傷害性、イヌの肺におけるマクロファージの泡沫化に関するヒトへの有害性については、臨床試験成績等を踏まえて引き続き議論が必要と考える (7.R.3 参照)。

5.R.1.2 腎臓への影響について

申請者は、ALIS を用いたラット又はイヌにおける反復吸入投与において、腎臓に認められた異常所見に対するヒトへの安全性について以下のように説明している。

ラットにおける腎症の発生頻度上昇について、尿細管変性及び壊死等の病変を伴っていないこと、その他検査項目において腎臓に関連した異常が認められていないことから、ヒトで忍容可能と判断した。イヌにおける腎臓近位尿細管の好酸性物質沈着は ALIS 投与に関連した適応性変化と考えられ、尿細管傷害等を伴わないことから有害と判断されず、また近位尿細管の褐色色素沈着は、関連する異常所見が認められないことから有害性は低いと考える。また、ALIS をヒトへ吸入投与した臨床試験の腎機能モニタリングにおいて、腎毒性に対する安全性リスクの上昇は認められていない。

*新承認情報提供時に置き換えた

機構は、ALIS を吸入投与した場合のラットの腎症悪化及びイヌの腎臓近位尿細管の好酸性物質の沈着について、ALIS の有効成分である AMK も含めアミノグリコシド系抗生物質は腎尿細管へ毒性を有することが報告されていること（トキシコロジー 第3版 朝倉書店; 2018. 214-17）を踏まえると、ALIS の腎尿細管に対する影響に関連した変化と考える。ALIS をヒトへ吸入投与した場合の腎臓への安全性について、臨床試験成績等を踏まえて引き続き議論が必要と考える（7.R.3 参照）。

5.R.2 がん原性について

申請者は、ALIS を用いたラットにおけるがん原性試験の高用量群の肺で認められた扁平上皮がんのヒトへの外挿性について以下のように説明している。

非遺伝毒性物質を吸入投与した肺における扁平上皮がんの発生は、肺への吸入粒子の過負荷に関連することが報告されている（Regul Toxicol and Pharmacol 1995; 27: 123-35）。ラットの肺は、ヒト及び大動物と比較して肺胞表面積が小さいことから同用量を吸入投与した場合、肺単位表面積あたりの吸入粒子負荷量が高く、また異物処理に関与する肺胞マクロファージ数はイヌ及びヒトと比較して非常に少なく、吸入粒子の排除能が低いと考えられる（Handbook of Toxicology (2nd ed.) Boca Raton, FL: CRC Press 2002; 267-333）。扁平上皮がんが認められたラット肺における AMK 及び不純物X*の合計の曝露量は 2.5 mg/g 肺重量と推定され、ラット肺への吸入粒子の負荷で生じる有害事象の閾値（Xenobiotica 2012; 42: 89-93）として報告されている 1 mg/g 肺重量を超えている。ラットにおいて吸入粒子の過負荷で生じる肺の炎症反応に伴う上皮細胞の肥大、過形成及び扁平上皮化生等の病変の長期持続は、肺で腫瘍形成を誘発することが報告されており（Hum Exp Toxicol 1994; 13: 700-15、Hum Exp Toxicol 1994; 13: 700-15 等）、ALIS のラットがん原性試験においても、扁平上皮がんが認められた高用量群で同質の所見が認められている（表 17）。一方、ラットの扁平上皮がんの発生原因と考えられるこれらの肺胞上皮の病変は、ヒトに類似した肺吸入粒子の排除能を有すると考えられるイヌでは認められていない。

以上から、ラットで認められた扁平上皮がんは、ALIS の過負荷吸入に関連した炎症反応により発生し、ヒトはラットと比較して吸入投与時の肺への粒子負荷の程度は低く、かつ吸入粒子の排除能は高いと考えられることから、ヒトで ALIS が発がん性を示す可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、生物薬剤学試験に関する新たな試験成績は提出されていない。

本品目の臨床開発では、3種類の製剤（AMK 濃度 20 mg/mL 製剤、AMK 濃度 50 mg/mL 製剤、AMK 濃度 70 mg/mL 製剤）が使用され¹⁹⁾、AMK 濃度 70 mg/mL 製剤が市販予定製剤（本剤）とされた。また、肺非結核性抗酸菌症（肺 NTM 症）患者を対象とした臨床試験（TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験）では、PARI eFlow Electronic Nebulizer System の変更版である Lamira Nebulizer System/ラミラ

¹⁹⁾ 各製剤で製造方法、処方是一部異なるが各製剤で使用された臨床試験は以下のとおり。なお、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験、INS-312 試験）で用いられた製剤と市販予定製剤は同一である。AMK 濃度 20 mg/mL 製剤：健康成人を対象とした試験（RD201/23924 試験）、嚢胞性繊維症の患者を対象とした試験（TR02-101 試験）、AMK 濃度 50 mg/mL 製剤：嚢胞性繊維症の患者を対象とした試験（TR02-103 試験、TR02-104 試験）、AMK 濃度 70 mg/mL 製剤：嚢胞性繊維症の患者を対象とした試験（TR02-105 試験、TR02-105EXT 試験、TR02-106 試験、TR02-108 試験、TR02-110 試験）肺 NTM 症の患者を対象とした試験（TR02-112 試験、INS-212 試験、INS-312 試験）

*新承認情報提供時に置き換えた

ネブライザシステムが使用され、Lamira Nebulizer System/ラミラネブライザシステムが市販予定機器とされた。

ヒト血清、喀痰及び尿中の AMK 濃度測定には LC-MS/MS 法（定量下限 血清：0.150 µg/mL、喀痰：0.100 µg/mL 及び尿：0.500 µg/mL）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、外国人健康被験者を対象とした PK 試験、嚢胞性線維症患者を対象とした海外臨床試験及び肺 NTM 症患者を対象とした国内外の臨床試験の成績並びに PPK 解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の成績は、非臨床薬理試験の項に記載した（3.1.3.2.1 参照）。

本項では、特に記載のない限り、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）の投与量は AMK 遊離体として、AMK 濃度はリポソーム封入型及び非封入型の総量の AMK 遊離体濃度として記載し、PK パラメータは平均値で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

外国人健康被験者を対象とした単回吸入投与試験（参考 CTD 5.3.3.1：RD 201/23924 試験<20 年 月 >）

外国人健康男性被験者 6 例に、ALIS (20 mg/mL) のリポソーム ^{99m}Tc 放射標識体を AMK として 120 mg 単回吸入投与したときの放射標識体の肺への送達率及び投与 48 時間後までの残存率が、ガンマシンチグラフィ法を用いて検討された。ネブライザから放出された放射能²⁰⁾ の 39.9%が投与直後に肺から検出され、投与 48 時間後には投与直後に検出された放射能の 41.8%が肺に残存していた。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした海外第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：TR02-112 試験<20 年 月 ~20 年 月 >）

外国人治療抵抗性の肺 NTM 症患者 80 例（PK 評価例数：14 例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、ALIS 590 mg QD 反復吸入投与時の喀痰中の AMK 濃度が検討され、結果は表 21 のとおりであった。また、投与終了後 24 時間までの AMK の累積尿中排泄率の平均値（CV%）は、7.42（74.6）%であった。

表 21 外国人治療抵抗性の肺 NTM 症患者に ALIS 590 mg QD 反復吸入投与したときの喀痰中 AMK 濃度

測定時期	例数	AMK 濃度 (µg/mL)	
		平均値 (CV%)	中央値 [範囲]
投与前 0~4 時間	35 ^{a)}	395 (314)	38.2 [0.78, 7,080]
投与後 0~1 時間	44 ^{b)}	4,808 (87.8)	3,185 [1.07, 16,799]

投与 1、2、28、56、84、112 及び 168 日目の投与前 0~4 時間及び投与後 0~1 時間に検体が採取された。

a) 採取した全検体の 47.9%に相当する。38 検体が BLQ (0.6 µg/mL 未満) であった。

b) 採取した全検体の 62.9%に相当する。26 検体が BLQ (0.6 µg/mL 未満) であった。

本試験では、4 例の被験者に対し、ALIS のリポソーム ^{99m}Tc 放射標識体（AMK として 590 mg）を単回吸入投与したときの放射標識体の気道への沈着及び消失が検討された。その結果、投与直後に、投与した放射標識体の 42.8±5.6%が肺の中心部及び末梢に分布していた。また、投与後 24 時間には、投与直後に検出された放射標識体の 53±3%が肺に残存していた。

²⁰⁾ ALIS 投与後のネブライザの容器内には充填量の 61.2%の薬剤が残留していたことから、ネブライザに充填した放射標識体のうち 38.8%がネブライザから放出された、と申請者は説明している。

6.2.2.2 肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1-2：INS-212 試験<20 年 月～20 年 月>）

治療抵抗性の肺 NTM 症患者 336 例（PK 評価例数：39 例）を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験において、ALIS 590 mg QD 反復吸入投与時の喀痰中の AMK 濃度が検討され、結果は表 22 のとおりであった。

表 22 治療抵抗性の肺 NTM 症患者に ALIS 590 mg QD 反復吸入投与したときの喀痰中 AMK 濃度

測定日	採取時間	例数	AMK 濃度 (µg/mL)		BLQ 検体数 ^{a)}
			平均値 (CV%)	中央値 [範囲]	
Month 1	投与前 0～1 時間	38	20.8 (24.7)	3.64 [0.30, 299]	12
	投与後 1～4 時間	36	1,720 (183)	426 [3.8, 14,300]	0
Month 3	投与前 0～1 時間	31	17.6 (180)	6.06 [0.30, 152]	10
	投与後 1～4 時間	30	884 (152)	242 [24.8, 5,640]	0
Month 6	投与前 0～1 時間	30	69.7 (294)	1.34 [0.30, 972]	11
	投与後 1～4 時間	30	1,300 (132)	414 [5.83, 6,660]	0

BLQ：定量下限未満（0.6 µg/mL 未満）

a) 要約統計量を算出するため、BLQ であった喀痰検体の AMK 濃度は定量下限値の半分の値（0.300 µg/g）とみなした。

6.2.3 PPK 解析（CTD5.3.4.2-8、参考：5.3.4.2-1）

ALIS の開発初期において、慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（TR02-105 試験²¹⁾ 及び TR02-106 試験²²⁾）及び海外第Ⅲ相試験（TR02-108 試験²³⁾）から得られた血清中 AMK 濃度データ（98 例、1239 点）及び尿中 AMK 濃度データ（98 例、529 点）を用いて PPK 解析（S-ADAPT Version 1.57）が実施された。慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者における PPK モデルは、吸収コンパートメント（肺）、中心コンパートメント及び排泄コンパートメント（尿）から構成される 3 コンパートメントモデルで記述された。当該解析において、共変量候補として年齢、体重、体表面積、BMI、CL_{CR} 及び性別が検討され、CL_r に対して体重が共変量として特定された。

肺 NTM 症患者における本剤の PPK 解析は、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）から得られた血清中 AMK 濃度データ（53 例、418 点）及び尿中 AMK 濃度データ（14 例、23 点）に基づき、S-ADAPT Version 1.57 を用いて実施された。最終モデルは、吸収コンパートメント（肺）、中心コンパートメント及び排泄コンパートメント（尿）から構成される 3 コンパートメントモデルであり、吸収コンパートメントへの 0 次吸収、吸収コンパートメントから中心コンパートメントへの 1 次移行及び中心コンパートメントから排泄コンパートメントへの線形的な排泄が生じるようにモデル化された。最終モデルの構築に際して、共変量の検討は実施しなかったが、慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者における PPK 解析で CL_r に対する共変量として体重が特定されていることから、最終モデルにおいても、CL_r に対する共変量として体重が組み入れられた。

²¹⁾ 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象として、2 用量の ALIS（280 又は 560 mg）を投与したときの安全性及び忍容性を検討する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、非盲検、用量漸増試験。

²²⁾ 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象として、2 用量の ALIS（70 又は 140 mg）を投与したときの安全性及び忍容性を検討する無作為化、プラセボ対照、多施設共同、二重盲検試験。

²³⁾ 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象として、ALIS 590 mg を投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検試験。

治療抵抗性の肺 NTM 症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (TR02-112 試験²⁴⁾) 及び国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212 試験²⁵⁾) から得られた PK データに基づき、最終モデルを用いて推定された血清中 AMK の PK パラメータは表 23 のとおりであった。

表 23 治療抵抗性の肺 NTM 症患者に ALIS 590 mg QD 反復吸入投与した時の血清中 AMK の PK パラメータ (推定値)

PK パラメータ	測定日	TR02-112 試験 (14 例)		INS-212 試験 (39 例)		全体 (53 例)	
		平均値 (CV%)	中央値 [範囲]	平均値 (CV%)	中央値 [範囲]	平均値 (CV%)	中央値 [範囲]
C _{max} (µg/mL)	1 日目	1.91 (75.0)	1.31 [0.62, 5.48]	2.21 (60.4)	1.75 [0.47, 6.61]	2.13 (63.6)	1.70 [0.47, 6.61]
	定常状態	2.12 (71.8)	1.65 [0.64, 5.65]	2.32 (59.7)	1.85 [0.48, 6.87]	2.27 (62.2)	1.81 [0.48, 6.87]
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1 日目	19.0 (68.4)	15.1 [4.99, 44.3]	19.0 (55.7)	15.8 [4.16, 53.5]	19.0 (58.6)	15.8 [4.16, 53.5]
	定常状態	21.6 (69.9)	16.1 [5.11, 51.7]	20.0 (55.2)	16.7 [4.31, 55.6]	20.4 (59.3)	16.7 [4.31, 55.6]
t _{1/2} (h)	— ^{a)}	6.71 (45.7)	5.48 [4.32, 14.0]	5.34 (14.8)	5.48 [3.29, 7.37]	5.70 (31.3)	5.48 [3.29, 14.0]

a) t_{1/2} は測定日によらず算出された。

また、TR02-112 試験及び INS-212 試験から得られた PK データに基づき、最終モデルを用いて推定された腎機能障害の程度別 (腎機能正常: CL_{CR} ≥ 90 mL/min、軽度腎障害: CL_{CR} = 60 ~ < 90 mL/min、中等度腎障害: CL_{CR} = 30 ~ < 60 mL/min) の血清中 AMK の推定 PK パラメータは表 24 のとおりであった。

表 24 TR02-112 試験及び INS-212 試験における腎機能障害の程度別の血清中 AMK の PK パラメータ (推定値)

PK パラメータ	測定日	正常 (15 例)		軽度 (31 例)		中等度 (7 例)	
		平均値 (CV%)	中央値 [範囲]	平均値 (CV%)	中央値 [範囲]	平均値 (CV%)	中央値 [範囲]
C _{max} (µg/mL)	1 日目	2.09 (74.4)	1.38 [0.47, 5.48]	2.14 (58.5)	1.72 [0.52, 6.61]	2.20 (71.2)	1.36 [0.98, 4.74]
	定常状態	2.18 (73.4)	1.49 [0.48, 5.65]	2.30 (57.0)	1.85 [0.56, 6.87]	2.31 (70.5)	1.49 [1.03, 4.97]
AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	1 日目	17.6 (68.1)	14.0 [4.16, 44.3]	19.6 (54.5)	16.4 [5.39, 53.5]	19.4 (65.9)	14.3 [8.96, 40.5]
	定常状態	18.4 (67.3)	15.0 [4.31, 45.7]	21.4 (56.1)	17.3 [5.78, 55.6]	20.4 (65.2)	15.8 [9.41, 42.4]
t _{1/2} (h)	定常状態	5.15 (13.9)	5.39 [3.29, 6.17]	6.01 (37.0)	5.49 [3.54, 14.0]	5.48 (11.6)	5.29 [4.77, 6.79]

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ALIS 吸入投与時の肺中 AMK 曝露量について

申請者は、ALIS 590 mg QD 吸入投与時の肺中 AMK 曝露量について以下のように説明している。

国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212 試験) において、ALIS を 590 mg QD 投与したときの各被験者の平均喀痰中 AMK 濃度の範囲は 17.6 ~ 9,540 µg/g であり、被験者間で変動が認められた。AMK に対する MAC の MIC は、分離地域及び分離年に依らず、そのほとんどが 8 ~ 32 µg/mL の範囲にあることから (3.R.1.1 参照)、一部の被験者において喀痰中 AMK 濃度は MIC を下回る可能性が想定された。しかしながら、喀痰中 AMK 濃度は肺胞中マクロファージ内の AMK 濃度を直接反映した濃度ではなく、ALIS はマクロファージに集積するため (3.1.3.2 参照)、感染部位である肺胞中マクロファージ内の AMK 濃度は喀痰中よりも高くなると考えられることから、本剤の有効性は期待できると考える。

²⁴⁾ 外国人治療抵抗性の肺 NTM 症患者 80 例 (PK 評価例数: 14 例) を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験。

²⁵⁾ 治療抵抗性の肺 NTM 症患者 336 例 (PK 評価例数: 39 例) を対象とした無作為化非盲検並行群間比較試験。

機構は、本剤投与時の喀痰中 AMK 濃度から肺局所における AMK 曝露量を推測することには限界があると考え、本剤を申請用法・用量で投与したときの有効性については、臨床試験成績を踏まえて検討する必要があると考える。

6.R.2 PK の民族差について

申請者は、ALIS の PK の民族差について、以下のように説明している。

構築された PPK モデルを用いて、肺 NTM 症患者を対象とした本剤の海外第 II 相試験 (TR02-112 試験) の非日本人患者、及び国際共同第 III 相試験 (INS-212 試験) の日本人及び外国人患者における、血清中の AMK の PK パラメータが推定された。その結果は、表 25 のとおりであり、日本人と外国人患者において AMK の PK に明らかな差異は認められなかった。

表 25 TR02-112 試験及び INS-212 試験における非日本人及び日本人被験者の血清中 AMK の PK パラメータ (推定値)

試験名	人種	被験者数	平均値 (%CV)		中央値 [範囲]	
			AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)
TR02-112 試験	白人	14	21.6 (69.9)	2.12 (71.8)	16.1 [5.11, 51.7]	1.65 [0.64, 5.65]
	日本人	28	20.6 (59.4)	2.42 (63.1)	16.5 [4.31, 55.6]	1.82 [0.48, 6.87]

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性の評価資料として、表 26 に示す試験成績が提出された。

表 26 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

資料区分	試験名 (実施地域・相)	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	TR02-112 試験 (海外・II)	治療抵抗性の肺 NTM 症	二重盲検期 ①44 例 ②46 例 非盲検期 ①35 例 ②43 例	・二重盲検期 (84 日間) ①本剤 590 mg QD 吸入投与 + MDR ②プラセボ QD 吸入投与 + MDR ・非盲検期 (84 日間) 二重盲検期の投与群によらず 本剤 590 mg QD 吸入投与 + MDR ①前本剤群 ②前プラセボ群	有効性 安全性 PK
評価	INS-212 試験 (国際共同・III)	治療抵抗性の肺 MAC 症患者	①224 例 ②112 例	最長 16 カ月投与 ①本剤 590 mg QD 吸入投与 + MDR ②MDR	有効性 安全性 PK
評価	INS-312 試験 (国際共同・III)	INS-212 試験で非陰性化例と判定された治療抵抗性の肺 MAC 症患者	①73 例 ②90 例	最長 12 カ月投与 INS-212 試験での投与群によらず 本剤 590 mg QD + MDR ① (INS-212 試験での) 前本剤群 ② (INS-212 試験での) 前対照群	安全性 有効性

MDR: ガイドラインに示されている多剤併用療法

7.1 第Ⅱ相試験

海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1：TR02-112 試験＜20■■年■月～20■■年■月＞）

治療抵抗性の肺非結核性抗酸菌症（肺 NTM 症）患者²⁶⁾（目標例数 90 例〔各群 45 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダの 2 カ国 19 施設で実施された。

用法・用量は、多剤併用療法²⁷⁾（MDR）併用下において、本剤 590 mg 又はプラセボ²⁸⁾を 1 日 1 回吸入投与することとされ、二重盲検期の観察期間は 84 日間と設定された。二重盲検期完了後は、非盲検下で、MDR 併用下において、本剤 590 mg を 1 日 1 回吸入投与することとされ、投与期間は 84 日間と設定された。本剤の吸入には、ラミラネブライザシステム²⁹⁾が使用された。

無作為化された 90 例³⁰⁾（本剤群 44 例、プラセボ群 46 例）のうち、治験薬を投与されなかったプラセボ群 1 例を除いた 89 例が二重盲検期の mITT 集団とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。二重盲検期の投与を完了した 80 例のうち、非盲検期に参加しなかった 2 例を除く 78 例が非盲検期の mITT 集団とされた。

中止例は、本剤群 20.5%（9/44 例）、プラセボ群 0%（0/45 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象〔本剤群 15.9%（7/44 例）〕、その他〔本剤群 4.5%（2/44 例）〕であった。

有効性の主要評価項目は、二重盲検期の投与 84 日目におけるマイコバクテリア培養の半定量スケール（SQS³¹⁾）のベースラインからの変化と設定され、結果は表 27 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差は認めなかった。有効性の副次的評価項目である投与 84 日目における NTM 喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合は、本剤群 34.1%（14/41 例）、プラセボ群 8.9%（4/45 例）であった。

有効性の事後のサブグループ解析結果において、全体集団と比較して、非 CF 患者集団及び MAC 優占種患者集団において、投与 84 日目における NTM 喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合は、プラセボ群との比較において、本剤群で高い傾向を示した〔非 CF 患者集団：本剤群 13/34 例（38.2%）、プラセボ群 3/36 例（8.3%）、MAC 優占種患者集団：本剤群 12/27 例（44.4%）、プラセボ群 3/28 例（10.7%）〕。

²⁶⁾ 主な選択基準：①米国胸部学会／米国感染症学会（ATS/IDSA）基準（2007年）に基づき肺NTM症と診断され、かつ胸部CTにより結節・気管支拡張（NB）型及び／又は線維空洞（FC）型と確定された肺NTM症、②18～85歳の成人男女、③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カ月以内のMAC又は*M. abscessus*感染、又は両菌種の混合感染であること、④スクリーニング前6カ月以上にわたり標準療法のMDRを安定的に受けており、スクリーニング時の喀痰培養でMAC又は*M. abscessus*陽性であること、⑤微生物学的検査のために最低3.0 mLの喀痰を自然喀出又は誘発により喀出できる患者

²⁷⁾ 2007年のATS/IDSA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、リファンピシンなど）。

²⁸⁾ プラセボは、1.5%塩化ナトリウム水溶液中に2.25 mg/mLの脂質を含む無菌懸濁液（8 mL）

²⁹⁾ PARI eFlow Electronic Nebulizer System の変更版である超音波ネブライザ。

³⁰⁾ CFの有無、スクリーニング時の喀痰培養内の主要菌種（MAC又は*M. abscessus*）に基づき層別化した。

³¹⁾ SQS：各時点において、喀痰培養について7段階スケールを用いて評価した。SQSにおける変化を、培養結果に基づいた段階を用いて評価した。平均値は、各被験者における段階変化（投与84日目の段階数からベースラインの段階数を減じたもの）から算出した。個々の被験者の最大改善は-6段階であり、最大悪化は+6段階である。主要評価項目の解析には、原因にかかわらず治験中に死亡したすべての被験者について、ベースラインから投与84日目における段階変化に+7を補完するといった事前に規定された補完を含める。

表 27 投与 84 日目のマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの変化 (TR02-112 試験)

	本剤群 (44 例)	プラセボ群 (45 例)	合計 (89 例)
ベースライン ^{a)}			
スケール1 培養陰性 (固形培地: 0コロニー、液体培地培養陰性)	5 (11.4)	5 (11.1)	10 (11.2)
スケール2 固形培地: 0コロニー、液体培地培養陽性	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
スケール3 固形培地: 1-49コロニー、液体培地培養陽性	17 (38.6)	10 (22.2)	27 (30.3)
スケール4 固形培地: 50-100コロニー、液体培地培養陽性	2 (4.5)	4 (8.9)	6 (6.7)
スケール5 固形培地: >100-200コロニー、液体培地培養陽性	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
スケール6 固形培地: >200-500コロニー、液体培地培養陽性	3 (6.8)	4 (8.9)	7 (7.9)
スケール7 固形培地: >500コロニー、液体培地培養陽性	14 (31.8)	19 (42.2)	33 (37.1)
84日目 (ベースラインからのスケールの変化量)			
-6	1 (2.3)	0	1 (1.1)
-5	0	0	0
-4	1 (2.3)	0	1 (1.1)
-3	3 (6.8)	0	3 (3.4)
-2	6 (13.6)	6 (13.3)	12 (13.5)
-1	5 (11.4)	5 (11.1)	10 (11.2)
0	23 (52.3)	23 (51.1)	46 (51.7)
+1	2 (4.5)	5 (11.1)	7 (7.9)
+2	0	3 (6.7)	3 (3.4)
+3	1 (2.3)	0	1 (1.1)
+4	1 (2.3)	2 (4.4)	3 (3.4)
+5	0	1 (2.2)	1 (1.1)
+6	0	0	0
+7 (死亡)	1 (2.3)	0	1 (1.1)
p値 ^{b)}			0.072

例数 (%)

a) ベースラインは治験薬の初回投与前、かつ、最も近い測定値とした。死亡以外の欠損値は理由によらず、治療失敗として扱った死亡による欠損値は、治療失敗として扱うとともに、特異的に+7と判定した。

b) 有意水準両側5%、ランダム化時の層別因子 (CFの有無、MAC又*M. abscessus*) により調整した層別化Wilcoxon順位検定

二重盲検期において、有害事象は本剤群 93.2% (41/44 例)、プラセボ群 88.9% (40/45 例)、副作用³²⁾ は本剤群 72.7% (32/44 例)、プラセボ群 37.8% (17/45 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 28 のとおりであった。非盲検期において、有害事象は二重盲検期に本剤が投与された被験者群 (前本剤群) 88.6% (31/35 例)、二重盲検期にプラセボが投与された被験者群 (前プラセボ群) 97.7% (42/43 例)、副作用³²⁾ は前本剤群 48.6% (17/35 例)、前プラセボ群 60.5% (26/43 例) に認められた。

本剤の投与の中断は、有害事象 (特に局所における呼吸器関連事象) を管理するために認められており、症状寛解後に本剤の再投与が可能な試験計画であった。本剤の中断に至った有害事象は、二重盲検期において本剤群 56.8% (25/44 例)、プラセボ群 8.9% (4/45 例) に認められた。

³²⁾ 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象。

表 28 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用 (TR02-112 試験 二重盲検期 安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 ^{a)}		副作用	
	本剤群 (44 例)	プラセボ群 (45 例)	本剤群 (44 例)	プラセボ群 (45 例)
全体	41 (93.2)	40 (88.9)	32 (72.7)	17 (37.8)
発声障害	19 (43.2)	4 (8.9)	16 (36.4)	4 (8.9)
感染による気管支拡張症の増悪	17 (38.6)	9 (20)	5 (11.4)	0
咳嗽	14 (31.8)	6 (13.3)	12 (27.3)	3 (6.7)
口腔咽頭痛	9 (20.5)	1 (2.2)	7 (15.9)	0
疲労	7 (15.9)	4 (8.9)	4 (9.1)	1 (2.2)
喀血	5 (11.4)	5 (11.1)	2 (4.5)	0
悪心	5 (11.4)	4 (8.9)	0	0
胸部不快感	5 (11.4)	0	3 (6.8)	0
発熱	4 (9.1)	3 (6.7)	0	0
喘鳴	4 (9.1)	1 (2.2)	1 (2.3)	0
嚢胞性線維症における肺感染増悪	4 (9.1)	1 (2.2)	0	0
肺炎	3 (6.8)	3 (6.7)	0	0
頭痛	3 (6.8)	3 (6.7)	1 (2.3)	1 (2.2)
呼吸困難	3 (6.8)	1 (2.2)	2 (4.5)	1 (2.2)
喉頭炎	3 (6.8)	1 (2.2)	3 (6.8)	0
鼻閉	3 (6.8)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (6.8)	0	0	0
腹部不快感	3 (6.8)	0	0	0
耳痛	3 (6.8)	0	2 (4.5)	0
不眠症	3 (6.8)	0	1 (2.3)	0
副鼻腔うっ血	2 (4.5)	2 (4.4)	1 (2.3)	0
口腔ヘルペス	2 (4.5)	2 (4.4)	0	0
背部痛	2 (4.5)	2 (4.4)	0	0
耳鳴	2 (4.5)	2 (4.4)	1 (2.3)	1 (2.2)
喀痰増加	2 (4.5)	1 (2.2)	0	0
腹痛	2 (4.5)	1 (2.2)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (4.5)	1 (2.2)	0	0
浮動性めまい	2 (4.5)	1 (2.2)	0	0
ラ音	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0
口腔カンジダ症	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0
口内乾燥	2 (4.5)	0	2 (4.5)	0
筋痙攣	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0
失声症	2 (4.5)	0	2 (4.5)	0
発疹	2 (4.5)	0	1 (2.3)	0
低カリウム血症	2 (4.5)	0	0	0
上室性頻脈	2 (4.5)	0	0	0
気管支痙攣	1 (2.3)	2 (4.4)	0	2 (4.4)
上気道感染症	1 (2.3)	2 (4.4)	0	0
体重減少	1 (2.3)	2 (4.4)	0	0

例数 (%)

a) 有害事象は MedDRA/J version 15.0 のコードを用いて計算された。

死亡は、二重盲検中に本剤群に 1 例（肺炎及び急性呼吸促迫症候群）、非盲検期の被験者 1 例（多臓器不全、腸管虚血及び尿路性敗血症）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、二重盲検期において、本剤群 8 例（感染による気管支拡張症の増悪 2 例、肺炎、ウイルス性胃腸炎、嚢胞性線維症における肺感染増悪、急性呼吸窮迫症候群、喀血及び呼吸障害各 1 例）、プラセボ群 4 例（肺炎 2 例、嚢胞性線維症における肺感染増悪及び好酸球性肺炎各 1 例）に認められ、本剤群における感染による気管支拡張症の増悪 2 例と呼吸障害 1 例は治験薬との因果関係ありと判断された。転帰は感染による気管支拡張症の増悪及び呼吸障害 1 例は回復しなかった。非盲検期における重篤な有害事象は、前本剤群 5 例〔嚢胞性線維症における肺感染増悪 2 例、尿路感染症、尿路敗血症、急性冠動脈疾患及び肺臓炎が各 1 例（重複含む）〕、前プラセボ群 5 例〔嚢胞性線維症の肺感染性増悪 3 例、急性冠動脈疾患、上室性頻脈及び肺臓炎が各 1 例（重複含む）〕に認められた。治験薬との関連は、

前本剤群における嚢胞性線維症における肺感染増悪1例、前プラセボ群における嚢胞性線維症における肺感染増悪1例及び肺臓炎1例は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰はすべて回復であったが、肺臓炎1例は後遺症ありとされた。

中止に至った有害事象は、二重盲検期において本剤群8例〔感染による気管支拡張症の増悪3例、呼吸困難2例、発声障害、咳嗽、口腔咽頭痛、呼吸障害、肺炎及び低カリウム血症各1例（重複含む）〕に認められ、プラセボ群には認められず、感染による気管支拡張症の増悪及び呼吸困難各2例、呼吸障害、咳嗽及び口腔咽頭痛各1例は治験薬との因果関係ありと判断された。転帰は、呼吸障害を除き、回復であった。非盲検期においては、前本剤群6例（嚢胞性線維症における肺感染増悪、尿路感染、前庭神経炎、咳嗽、呼吸窮迫、腹部不快感各1例）、前プラセボ群16例〔嚢胞性線維症における肺感染増悪3例、気管支炎及び感染による気管支拡張症の増悪各2例、咽頭炎、上気道感染、咳嗽、呼吸困難、口腔咽頭痛、肺臓炎、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、努力呼吸量減少各1例（重複含む）〕に認められ、前本剤群の気管支炎及び感染による気管支拡張症の増悪2例、努力呼気量減少、咳嗽、呼吸困難、咽頭痛、口腔咽頭痛各1例、前プラセボ群の気管支炎2例、咽頭炎、呼吸困難、口腔咽頭痛、咳嗽、努力呼吸量減少、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、肺臓炎は治験薬との因果関係は否定できないとされた。転帰は、前本剤群の呼吸障害1例、前プラセボ群の気管支炎、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー各1例を除き、回復であり、肺臓炎1例は後遺症ありとされた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：INS-212 試験<20 年 月～20 年 月>）

*Mycobacterium avium complex*による治療抵抗性の肺非結核性抗酸菌症（肺MAC症）患者³³⁾〔目標例数261例（本剤群174例、対照群87例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、無作為化非盲検並行群間比較試験が18カ国127施設で実施された。

用法・用量は、多剤併用療法²⁷⁾（MDR）併用下において、本剤群では本剤590mgを1日1回吸入投与することと設定され、対照群ではMDRが継続された。本剤の吸入には、ラミラネブライザシステム²⁹⁾が使用された。投与期間³⁴⁾は8カ月と設定され、培養陰性化例では最大16カ月まで継続、観察期間は、投与終了後12カ月とされた。再発又は再燃例及び培養非陰性化例は8カ月で治験中止とされた。

無作為化³⁵⁾された336例（本剤群224例、対照群112例）がITT集団であり、ITT集団が有効性解析対象集団であった。併用禁止薬の使用により治験薬が投与されなかった本剤群の1例を除き、1回以上治験薬が投与された335例（本剤群223例、対照群112例）が安全性解析対象集団であった。有効性解

³³⁾ 主な選択基準：(1) 18歳以上（日本では20歳以上）の男性又は女性患者 (2) MDR（2剤以上の抗菌薬）で最低6カ月間連続して治療しても喀痰培養でMAC陽性の患者。MDRは、継続中、又は中止していてもスクリーニング前12カ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カ月間のMDR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カ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カ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、MDR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。重要な除外基準：CF患者、アミカシン耐性MACの患者、6分間歩行テストが実施できない患者。

³⁴⁾ 観察期間は、投与6カ月目までに、培養陰性化後に再発／再燃〔液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性（寒天培地で陰性）、又は固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性（寒天培地で陽性）〕しなかった被験者（陰性化例）は、培養陰性化（3カ月連続培養陰性）を示した最初の時点から12カ月間、本剤の投与を継続した（投与期間は最大16カ月間まで可能）。

³⁵⁾ 被験者はスクリーニング時の喫煙状態（現在喫煙者であるか否か）及びスクリーニング時のMDR（現在治療中又は治療中止から3カ月以上）により層別割付された。

析対象集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人被験者は48例（本剤群34例、対照群14例）であった。中止例³⁶⁾は、本剤群34.8%（78/224例）、対照群10.7%（12/112例）に認められ、主な中止理由は、有害事象〔本剤群18.8%（42/224例）、対照群0.9%（1/112例）〕、同意撤回〔本剤群9.8%（22/224例）、対照群5.4%（6/112例）〕、死亡〔本剤群2.2%（5/224例）、対照群3.6%（4/112例）〕、医師の判断〔本剤群1.3%（3/224例）、対照群0.9%（1/112例）〕等であった。

有効性について、主要評価項目である投与6カ月目までに培養陰性化を達成した被験者³⁷⁾の割合は、本剤群で29.0%（65/224例）、対照群で8.9%（10/112例）であり、統計学的に有意な群間差が認められた（表29）。

日本人部分集団において、投与6カ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合は、本剤群で26.5%（9/34例）、対照群で0%（0/14例）であった。

表 29 投与6カ月目までの培養陰性化（INS-212試験）

	本剤群 (224例)	対照群 (112例)	調整オッズ比 ^{a)} (95%CI)	p値 ^{b)}
陰性化例	65 (29.0)	10 (8.9)	4.22 (2.078, 8.570)	<0.0001
非陰性化例	159 (71.0)	102 (91.1)		

例数 (%)

a) 喫煙状況と多剤併用療法の前治療歴を層別因子としたMantel-Haenszel 推定量

b) 有意水準両側5%、喫煙状況と多剤併用療法の前治療歴を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel 検定

有害事象は、本剤群98.2%（219/223例）、対照群90.2%（101/112例）に認められ、副作用³⁸⁾は本剤群87.0%（194/223例）、対照群17.0%（19/112例）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた事象は表30のとおりであった。

本剤の投与の中断は、有害事象（特に局所における呼吸器関連事象）を管理するために認められており、症状寛解後に本剤の再投与が可能な試験計画であった。本剤の中断に至った有害事象は、本剤群49.3%（110/223例）に認められた。

³⁶⁾ 治験薬投与完了時まで

³⁷⁾ 培養陰性化を達成した被験者は、毎月の喀痰培養検査で6カ月までに3回連続MACが検出されなかった被験者である（4カ月までに培養陰性化を認める必要がある）。喀痰培養検査が欠測のため培養陰性化（3カ月連続で喀痰培養陰性）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。

³⁸⁾ 治療レジメン（治験薬又は併用薬）との因果関係が否定されなかった有害事象。

表 30 いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (INS-212 試験：安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 ^{a)}		副作用	
	本剤群 (223例)	対照群 (112例)	本剤群 (223例)	対照群 (112例)
全体	219 (98.2)	102 (91.1)	194 (87.0)	19 (17.0)
発声障害	104 (46.6)	2 (1.8)	99 (44.4)	0
咳嗽	85 (38.1)	17 (15.2)	74 (33.2)	0
呼吸困難	48 (21.5)	10 (8.9)	39 (17.5)	0
咯血	41 (18.4)	16 (14.3)	27 (12.1)	1 (0.9)
疲労	36 (16.1)	8 (7.1)	20 (9.0)	0
下痢	29 (13.0)	5 (4.5)	18 (8.1)	1 (0.9)
悪心	25 (11.2)	4 (3.6)	15 (6.7)	1 (0.9)
口腔咽頭痛	24 (10.8)	2 (1.8)	19 (8.5)	0
頭痛	22 (9.9)	5 (4.5)	15 (6.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	20 (9.0)	5 (4.5)	9 (4.0)	1 (0.9)
感染による気管支拡張症の増悪	19 (8.5)	8 (7.1)	11 (4.9)	0
耳鳴	18 (8.1)	1 (0.9)	17 (7.6)	0
体重減少	18 (8.1)	3 (2.7)	7 (3.1)	0
発熱	17 (7.6)	5 (4.5)	0	0
食欲減退	15 (6.7)	8 (7.1)	10 (4.5)	3 (2.7)
喘鳴	15 (6.7)	3 (2.7)	8 (3.6)	0
関節痛	15 (6.7)	3 (2.7)	6 (2.7)	1 (0.9)
浮動性めまい	15 (6.7)	3 (2.7)	7 (3.1)	1 (0.9)
嘔吐	14 (6.3)	3 (2.7)	4 (1.8)	1 (0.9)
背部痛	14 (6.3)	4 (3.6)	3 (1.3)	0
喀痰増加	13 (5.8)	1 (0.9)	9 (4.0)	0
胸部不快感	13 (5.8)	3 (2.7)	6 (2.7)	0
鼻咽頭炎	12 (5.4)	8 (7.1)	0	0
肺炎	10 (4.5)	8 (7.1)	2 (0.9)	1 (0.9)
上気道感染	8 (3.6)	8 (7.1)	1 (0.4)	0
便秘	6 (2.7)	6 (5.4)	0	2 (1.8)
聴力低下	7 (3.1)	6 (5.4)	7 (3.1)	2 (1.8)

例数 (%)

a) 初回受診日から治験薬の最終投与日から28日までに生じたと考えられる有害事象を1回以上経験した被験者数。有害事象はMedDRA/J version 19.1のコードを用いて計算された。

死亡に至った有害事象は、本剤群 6 例（呼吸不全 2 例、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症、肺感染及び悪液質各 1 例）、対照群 8 例（呼吸不全 2 例、間質性肺炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、肺炎、悪液質、心原性ショック及び高炭酸ガス血性昏睡各 1 例）に認められ、本剤群の肺感染 1 例は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。なお、日本人の死亡例はなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 45 例 (20.2%)、対照群 23 例 (20.5%) に認められ、2 名以上に認められた重篤な有害事象及び副作用³⁸⁾ は表 31 のとおりであった。本剤群の慢性閉塞性肺疾患及び肺感染各 1 例、対照群の心不全 1 例を除き、転帰は回復であり、咯血 1 例は後遺症ありであった。

表 31 いずれかの投与群で2名以上に認められた重篤な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 ^{a)}		副作用	
	本剤群 (223例)	対照群 (112例)	本剤群 (223例)	対照群 (112例)
全体	45 (20.2)	23 (20.5)	18 (8.1)	4 (3.6)
肺炎	8 (3.6)	2 (1.8)	1 (0.4)	1 (0.9)
慢性閉塞性肺疾患	7 (3.1)	3 (2.7)	3 (1.3)	1 (0.9)
喀血	6 (2.7)	5 (4.5)	4 (1.8)	0
感染による気管支拡張症の増悪	5 (2.2)	3 (2.7)	2 (0.9)	0
呼吸困難	3 (1.3)	0	1 (0.4)	0
気胸	3 (1.3)	1 (0.9)	1 (0.4)	0
肺臓炎	2 (0.9)	0	2 (0.9)	0
呼吸不全	2 (0.9)	2 (1.8)	0	0
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (0.9)	1 (0.9)	0	0
肺感染	2 (0.9)	0	1 (0.4)	0
急性心筋梗塞	0	2 (1.8)	0	1 (0.9)
肺空洞形成	0	2 (1.8)	0	0

例数 (%)

a) 初回受診日から治験薬の最終投与日から28日までに生じたと考えられる有害事象を1回以上経験した被験者数。有害事象は MedDRA/J version 19.1のコードを用いて計算された。

中止に至った有害事象は、本剤群 47 例 (21.0%) [呼吸困難 7 例、発声障害 5 例、アレルギー性胞隔炎、慢性閉塞性肺疾患、咳嗽、喀血、感染による気管支拡張症の増悪、聴力低下、下痢、悪心、そう痒症各 2 例、気管支痙攣、肺臓炎、肺空洞形成、呼吸不全、喘鳴、難聴、感音性難聴、耳鳴、気管支炎、咽頭炎、細菌性感染、嘔吐、運動耐性低下、疲労、肝酵素上昇、体重減少、紅斑、心不全、視力低下、食欲減退、関節痛、腸管気腫症、胃腺癌、頭痛、搔痒症各 1 例 (重複含む)]、対照群 2 例 (1.7%) (肺浸潤、呼吸不全各 1 例) に認められ、本剤群における呼吸困難及び発声障害各 5 例、喀血、アレルギー性胞隔炎、咳嗽及び聴力低下各 2 例、慢性閉塞性肺疾患、気管支痙攣、肺臓炎、肺空洞形成、感音性難聴、耳鳴り、難聴、感染による気管支拡張症の増悪、咽頭炎、下痢、腸壁気腫症、運動耐性低下、疲労、そう痒症、紅斑、頭痛及び関節痛各 1 例では治験薬との因果関係が否定されず、転帰は、呼吸困難、感音性難聴、難聴、肺空洞形成、聴力低下及び運動耐性低下各 1 例を除き、回復であった。

7.2.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1 : INS-312 試験<20 年 月~20 年 月>)

INS-212試験の投与6カ月目の来院及び投与レジメン終了時の来院を完了した被験者のうち、INS-212試験において、投与6カ月目までに培養陰性化を達成しなかった被験者又は投与6カ月目までに再発又は再燃が認められた被験者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討するため、INS-212試験の継続試験として、単群非盲検試験が16カ国77施設で実施された。

用法・用量は、多剤併用療法²⁷⁾ (MDR) 併用下において、本剤 590 mg を 1 日 1 回吸入することとされ、投与期間は最長 12 カ月と設定された。本剤の吸入には、ラミラネブライザシステム²⁹⁾ が使用された。

本試験に組み入れられ、本剤が 1 回以上投与された 163 例 [INS-212 試験での本剤群 (前本剤群) 73 例、INS-212 試験での対照群 (前対照群) 90 例] が有効性解析集団及び安全性解析対象集団であった。有効性解析集団及び安全性解析対象集団のうち、日本人は 30 例 (前本剤群 17 例、前対照群 13 例) であった。

中止例は、前本剤群 32.9% (24/73 例)、前対照群 35.6% (32/90 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 [前本剤群 4.1% (3/73 例)、前対照群 22.2% (20/90 例)]、同意撤回 [前本剤群 17.8% (13/73 例)、前対照群 8.9% (8/90 例)] 等であった。

有害事象は、前本剤群 93.2% (68/73 例)、前対照群 100% (90/90 例) に認められ、副作用³²⁾ は前本剤群 42.5% (31/73 例)、前対照群 82.2% (74/90 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた事象は表 32 のとおりであった。

本剤の投与の中断は、有害事象 (特に局所における呼吸器関連事象) を管理するために認められており、症状寛解後に本剤の再投与が可能な試験計画であった。本剤の中断に至った有害事象は、前本剤群 28.8% (21/73 例)、前対照群に 47.8% (43/90 例) 認められた。

表 32 いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 ^{a)}		副作用	
	前本剤群	前対照群	前本剤群	前対照群
全体	68 (93.2)	90 (100)	31 (42.5)	74 (82.2)
咯血	11 (15.1)	11 (12.2)	4 (5.5)	5 (5.6)
鼻咽頭炎	10 (13.7)	7 (7.8)	-	-
咳嗽	9 (12.3)	32 (35.6)	3 (4.1)	29 (32.2)
呼吸困難	9 (12.3)	16 (17.8)	5 (6.8)	11 (12.2)
感染による気管支拡張症の増悪	7 (9.6)	11 (12.2)	2 (2.7)	1 (1.1)
体重減少	7 (9.6)	8 (8.9)	0	1 (1.1)
背部痛	6 (8.2)	0	-	-
発声障害	5 (6.8)	39 (43.3)	4 (5.5)	39 (43.3)
悪心	5 (6.8)	9 (10.0)	1 (1.4)	2 (2.2)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	5 (6.8)	6 (6.7)	0	1 (1.1)
筋骨格系胸痛	5 (6.8)	2 (2.2)	-	-
湿性咳嗽	4 (5.5)	6 (6.7)	1 (1.4)	5 (5.6)
下痢	4 (5.5)	9 (10.0)	1 (1.4)	4 (4.4)
発熱	4 (5.5)	4 (4.4)	1 (1.4)	1 (1.1)
慢性閉塞性肺疾患	4 (5.5)	6 (6.7)	1 (1.4)	3 (3.3)
血尿	4 (5.5)	5 (5.6)	2 (2.7)	2 (2.2)
肺炎	3 (4.1)	7 (7.8)	-	-
疲労	3 (4.1)	13 (14.4)	1 (1.4)	5 (5.6)
上気道感染	2 (2.7)	6 (6.7)	0	1 (1.1)
口腔咽頭痛	2 (2.7)	7 (7.8)	1 (1.4)	4 (4.4)
浮動性めまい	2 (2.7)	5 (5.6)	0	1 (1.1)
喀痰増加	1 (1.4)	6 (6.7)	0	4 (4.4)
喘鳴	1 (1.4)	5 (5.6)	1 (1.4)	4 (4.4)
耳鳴	1 (1.4)	6 (6.7)	1 (1.4)	4 (4.4)
胸部不快感	0	5 (5.6)	0	2 (2.2)

例数 (%)

a) 初回受診日から治験薬の最終投与日から28日以内に生じたと考えられる有害事象を1回以上経験した被験者数。有害事象は MedDRA/J version 19.1のコードを用いて計算された。

死亡に至った有害事象は、前本剤群 2 例 (慢性閉塞性肺疾患及び下気道感染各 1 例)、前対照群 4 例 (慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸不全、気胸及び肺線維症各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、日本人の死亡例はなかった。

重篤な有害事象は、前本剤群 20 例 [肺炎 3 例、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、慢性閉塞性肺疾患、股関節部骨折及び白内障各 2 例、感染による気管支拡張症の増悪、ウイルス性腸炎、下気道感染、マイコバクテリウム・アブセサス感染、咯血、アレルギー性胞隔炎、頭骨骨折、心房細動、

無力症、胸痛、一過性脳虚血発作、脱水及び背部痛各 1 例（重複含む）]、前対照群 32 例 [マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 5 例、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患各 4 例、感染による気管支拡張症の増悪 3 例、喀血、心房細動、気胸、呼吸不全及び肺塞栓症各 2 例、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、喉頭炎、真菌性肺炎、処置後肺炎、副鼻腔気管支炎、急性呼吸不全、呼吸困難、安静時呼吸困難、低酸素症、間質性肺炎、肺浸潤、肺線維症、骨盤骨折、霧視、活動状態低下、脳梗塞、末梢性ニューロパチー、腹水、胃炎及び乳癌各 1 例（重複含む）] に認められた。前本剤群の喀血及びアレルギー性胞隔炎各 1 例、前対照群の慢性閉塞性肺疾患 3 例、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、安静時呼吸困難、低酸素症、咽頭炎、間質性肺炎、呼吸困難、呼吸不全各 1 例で治験薬との因果関係が否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、前本剤群 8 例 [アレルギー性胞隔炎 2 例、下気道うっ血、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、喉頭炎、下気道感染、悪心、視野欠損及び股関節骨折各 1 例（重複含む）]、前対照群 24 例 [気管支痙攣、発声障害、呼吸困難各 2 例、急性呼吸不全、咳嗽、安静時呼吸困難、低酸素症、喉頭肉芽腫、気胸、肺線維症、肺高血圧症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、難聴、聴力低下、耳鳴、腹水、霧視、胸痛、QT 延長、食欲減退、乳癌及び平衡障害各 1 例（重複含む）] に認められ、治験薬との因果関係は 18 例（前本剤群 3 例：アレルギー性胞隔炎 2 例、喉頭炎 1 例、前対照群 15 例：気管支痙攣及び発声障害 2 例、呼吸困難、安静時呼吸困難、低酸素症、喉頭肉芽腫、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、難聴、聴力低下、耳鳴、下痢、平衡障害、錯感覚、胸痛、咳嗽各 1 例）において否定されなかった。転帰は前本剤群の耳鳴及び聴力低下各 1 例を除き回復であったが、前対照群の難聴 1 例は後遺症ありとされた。

有効性について、本試験開始時から投与 6 カ月目及び 12 カ月目までの培養陰性化達成割合³⁷⁾は、投与 6 カ月目までで前本剤群 9.6% (7/73 例)、前対照群 26.7% (24/90 例)、投与 12 カ月目までで前本剤群 13.7% (10/73 例)、前対照群 33.3% (30/90 例) であった (表 33)。

表 33 投与 6 カ月目及び投与 12 カ月目までの培養陰性化解析 (安全性解析対象集団)

培養陰性化	前本剤群 (73例)	前対照群 (90例)	合計 (163例)
投与6カ月目まで			
陰性化例	7 (9.6)	24 (26.7)	31 (19.0)
投与12カ月目まで			
陰性化例	10 (13.7)	30 (33.3)	40 (24.5)
例数 (%)			

7.R 審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ・試験デザインについて

申請者は、本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

治療抵抗性肺 NTM 症患者を対象とした TR02-112 試験 (海外第 II 相試験) の事後解析結果から、非 CF 患者集団及び MAC 優占種患者集団において本剤を多剤併用療法²⁷⁾ (MDR) に追加した場合に高い治療効果が得られたことから、非 CF の治療抵抗性の肺 MAC 症患者を対象とした INS-212 試験 (国際共同第 III 相試験) 及び INS-212 試験の継続試験である INS-312 試験を計画・実施した。

なお、事後解析では、有効性の評価指標において、非 CF 患者集団及び MAC 優占種患者集団では、プラセボ群と比較して、本剤群で良好な結果が認められた (7.1 項)。

本申請では、これらの臨床試験に加えて、本剤投与時の安全性を評価するため、慢性緑膿菌感染症を合併する気管支拡張症患者及び CF 患者を対象とした海外臨床試験成績等も利用し、臨床データパッケージを構築した。

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験及び INS-312 試験）を含む臨床試験成績に基づき、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することについて、以下のように説明している。

肺 MAC 症の治療はクラリスロマイシン、リファンピシン及びエタンブトール、必要に応じてストレプトマイシン又はカナマイシンを併用する MDR が行われている。本邦と海外で肺 MAC 症の診断及び治療体系に本質的な違いはなく、本邦においても欧米のガイドライン（米国胸部疾患学会/米国感染症学会及び英国胸部疾患学会）等と同様の治療方針に基づいて治療が行われている。また、非臨床薬理試験の結果から国内外の臨床分離株に対するアミカシンの感受性について大きな違いは認められなかったこと（3.1.1 参照）、日本人と外国人で本剤の薬物動態に臨床的な影響を及ぼしうる違いは認められていないこと（6.R.2 参照）から、本邦を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人肺 MAC 症患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

また、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）の試験デザインに関して、本試験でプラセボ群を設定せず、標準治療である MDR を対照群とする無作為化非盲検比較試験として実施した理由について、以下のとおり説明している。

本剤は、アミカシンとリポソームから構成されるが、中空リポソーム以外にプラセボがなく、また、中空リポソームをプラセボに設定した場合には、中空リポソームのみの吸入においても有害事象が発現する可能性があることから本剤の有害事象（安全性）を過小評価する可能性がある。また、主要評価項目は、微生物学的評価であることから、結果の解釈にバイアスが入りにくいと考えことから、無作為化非盲検比較試験として実施した。

さらに、申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）の用法・用量設定根拠について、以下のよう

に説明している。

肺 NTM 症を対象とした海外第Ⅱ相試験（TR02-112 試験）の成績を踏まえて、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）の用法・用量を TR02-112 試験と同様、ALIS 590 mg QD 吸入投与と設定した。その結果、肺 MAC 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。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、ALIS 590 mg QD 吸入投与時の定常状態における血清中 AMK の C_{max} の平均値（CV%）は 2.27（62.2） $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24h} の平均値（CV%）は 20.4（59.3） $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（6.2.3 参照）。AMK による腎毒性は、一般的にトラフ値と相関していることが報告（J Infect Dis 1993; 167(1):173-9.、Pharmacotherapy 1999; 19(3):1252-60.等）されている。AMK の TDM における目標トラフ値は 5~10 $\mu\text{g/mL}$ であること（J Basic Clin Pharma 2016;7(3):65-9.）、及びアミノグリコシド系抗生物質 BID 全身投与時であっても、1 日あたりの AUC が 50 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 未満の場合には腎毒性のリスクが低いことが示唆（Antimicrob Agents Chemother 1999; 43(7): 1549-55.）されていることを踏まえると、ALIS 590 mg QD 吸入投与時に腎毒性が生じる可能性は低いと考えた。

また、AMK による聴覚障害については、AMK の累積 AUC と関連している可能性があり、AMK の累積 AUC が 87,232 $\text{days}\cdot\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ になると 10% の聴覚毒性発現リスクとなる可能性があることが報告（Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(10): 6337-6343.）されている。TR02-112 試験及び INS-212 試験において認められた AUC_{0-24h} の最大値は 55.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、この AUC_{0-24h} で 16 カ月間反復投与した

場合の累積 AUC は 26,688 days・mg・h/L と予測されることから、聴覚毒性が生じる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。

日本人と外国人のPKの民族差(6.R.2参照)、対象疾患の医療環境の国内外差、及び対象菌種の薬剤感受性の国内外の異同について大きな差は認められず、これらの要素が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいとする申請者の説明は受入れ可能である。したがって、提出された国際共同第Ⅲ相試験結果を含む臨床データパッケージに基づき、日本人肺MAC症患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。また、国際共同第Ⅲ試験(INS-212試験)の試験デザインに関して、無作為化非盲検比較試験として実施したこと、用法・用量を海外第Ⅱ相試験(TR02-112試験)と同様、ALIS 590 mg QD吸入投与と設定したことについて、受入れ可能と判断した。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、治療抵抗性の肺 MAC 症に対して現在の標準療法である多剤併用療法(MDR)に本剤を併用したときの有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.1 評価項目について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目を「喀痰の6カ月目までの培養陰性化(1カ月ごとに採取された喀痰培養が3回連続で陰性)」、副次評価項目を「投与完了までに培養陰性化を達成した被験者における投与終了3カ月後時点での培養陰性の持続」と設定した根拠を以下のように説明している。

- 日本結核病学会及び日本呼吸器学会(JST/JRS)、米国胸部疾患学会及び米国感染症学会(ATIS/IDSA)並びに英国胸部疾患学会(BTS)の肺NTM症のガイドラインでは、肺MAC症の治療目標の一つとして培養陰性化(微生物学的な除菌)が示されていること
- MDRに関する様々な試験から、治療期間中に培養陰性化を達成した患者の大部分(84~98%)において、その後の治療期間中にわたって培養陰性を維持していることが示されていることから(Chest. 2014;146(2):276-282.等)、6カ月目までの培養陰性化の達成は培養陰性化の持続を確認するためのサロゲートマーカーと考えること
- 投与レジメン終了後の一定期間における培養陰性化の持続は、抗菌薬の投与を継続する必要がないという観点からも治療効果を評価する上で臨床的意義があること

機構は以下のように考える。

喀痰の培養陰性化は、肺MAC症に対する有効性の評価において、重要な臨床転帰(死亡及びQOL等)の代替指標として確立しているとは現時点では言えないものの、喀痰培養陰性化(及び培養陰性持続)は重要な臨床評価項目の一つであり、各種ガイドラインにおける抗菌薬治療の目標として設定されていることから、検証的試験における主要評価項目と設定することは受入れ可能と判断した。さらに、INS-212試験における主要評価項目は治療6カ月目までの培養陰性化と設定されているが、副次評価項目として設定された投与終了後(培養陰性化が認められた以降に最大12カ月間の治療継続)から3カ月間の無治療期間後の培養陰性化(培養陰性持続)は、抗菌薬中止後の培養陰性化の持続性をより予想しうる

ものであり臨床的に重要な指標と考えることから、有効性の評価は当該副次評価項目を含めて総合的に検討した。

7.R.2.2 治療抵抗性の肺 MAC 症における有効性について

申請者は、本剤併用レジメンの治療抵抗性の肺 MAC 症に対する有効性について、以下のように説明している

海外第Ⅱ相試験（TR02-112 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験及び INS-312 試験）における主要評価項目及び主な副次評価項目の結果の概略は以下のとおりであった。

- INS-212 試験において、主要評価項目である投与 6 カ月目までに喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合は、MDR 単独の対照群と比べて MDR 投与下での本剤群において統計学的に有意に高かった（表 34）。
- INS-212 試験における本剤群での投与 6 カ月目までの喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合は、TR02-112 試験における 168 日目までの喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合及び INS-312 試験における前対照群の 6 カ月目までの喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合と同様であった（表 34）。
- INS-212 試験における副次評価項目である投与終了後 3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続、及び 12 カ月の治療期間を通じた持続的喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合においても、本剤群が MDR 単独の対照群と比較して高かった（表 34）。
- INS-312 試験における投与 6 カ月目及び 12 カ月目までの喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合は、先行して 8 カ月間の本剤投与を受けている前本剤群が、先行して本剤投与を受けていない前対照群と比較して低かった（表 34）。

表 34 各試験の肺 MAC 症患者における喀痰培養陰性化（有効性解析対象集団）

	TR02-112 試験	INS-212 試験		INS-312 試験	
	本剤群 (29 例)	本剤群 (224 例)	対照群 (112 例)	前本剤群 (73 例)	前対照群 (90 例)
投与 6 カ月目 ^{a)} までの 喀痰培養陰性化	12 (41.3)	65 (29.0)	10 (8.9)	7 (9.6)	24 (26.7)
投与 12 カ月目までの 喀痰培養陰性化	—	—	—	10 (13.7)	30 (33.3)
12 カ月の治療期間を通じた 持続的喀痰培養陰性化	—	41 (18.3)	3 (2.7)	—	—
投与終了後 3 カ月時点の 喀痰培養陰性化の持続	—	36 (16.1)	0	—	—
無治療 12 カ月後（試験終了 時）の時点で喀痰培養陰性化 の持続	—	30 (13.4)	0	—	—

例数 (%)

a) TR02-112試験では168日目まで

また、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験及び INS-312 試験）の日本人部分集団における喀痰培養陰性化の結果は表 35 のとおりで、全体集団と同様であった。

表 35 各試験の日本人集団における喀痰培養陰性化（有効性解析対象集団）

	INS-212 試験		INS-312 試験	
	本剤群 (34 例)	対照群 (14 例)	前本剤群 (17 例)	前対照群 (13 例)
投与 6 カ月目までの喀痰培養陰性化	9 (26.5)	0	0	2 (15.4)
投与 12 カ月目までの喀痰培養陰性化	—	—	1 (5.9)	3 (23.1)
12 カ月の治療期間を通した持続的喀痰培養陰性化	4 (11.8)	0	—	—
投与終了後 3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続 例数 (%)	4 (11.8)	0	—	—

INS-212 試験における部分集団別の主要評価項目である投与 6 カ月目までの喀痰培養陰性化、及び主な副次評価項目である投与終了後 3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続は表 36 のとおりであった。各部分集団においても本剤群は、MDR 単独の対照群と比較して、培養陰性化達成割合及び培養陰性持続割合が高く、培養陰性化に関して、本剤の有効性が大きく異なると想定される集団は特定されず、INS-312 試験においても概ね INS-212 試験と同様の傾向が認められた。

表 36 6 カ月目までの培養陰性化達成割合及び投与終了後 3 カ月時点の陰性持続割合の部分集団解析（有効性解析対象集団）

背景因子		INS-212 試験				INS-312 試験	
		本剤群 (224 例)		対照群 (112 例)		前本剤群 (73 例)	前対照群 (90 例)
		培養陰性化 ^{a)}	培養陰性持続 ^{b)}	培養陰性化 ^{a)}	培養陰性持続 ^{b)}	培養陰性化 ^{a)、c)}	培養陰性化 ^{a)}
年齢	65 歳未満	31/105 (29.5)	23/105 (21.9)	5/52 (9.6)	0	4/38 (10.5)	10/37 (27.0)
	65-74 歳	29/86 (33.7)	11/86 (12.8)	2/40 (5.0)	0	1/23 (4.3)	9/37 (24.3)
	75-84 歳	4/29 (13.8)	2/29 (6.9)	2/19 (10.5)	0	2/10 (20.0)	5/16 (31.3)
	85 歳以上	1/4 (25.0)	0	1/1 (100)	0	—	—
性別	男性	10/59 (16.9)	2/59 (3.4)	4/44 (9.1)	0	0/22 (0)	6/36 (16.7)
	女性	55/165 (33.3)	34/165 (20.6)	6/68 (8.8)	0	7/51 (13.7)	18/54 (33.3)
菌種	いずれかの MAC	65 (29.1)	36 (16.1)	10 (8.9)	0	7/73 (9.6)	24/90 (26.7)
	<i>M. avium</i>	30 (29.7)	17 (16.8)	3 (5.9)	0	2/33 (6.1)	12/24 (28.6)
	<i>M. intracellulare</i>	29 (33.0)	16 (18.2)	5 (11.1)	0	4/30 (13.3)	10/38 (26.3)
	特定されなかった MAC	6 (17.6)	3 (8.8)	2 (12.5)	0	1/10 (10.0)	2/10 (20.0)
MDR	マクロライド系抗菌薬	63/206 (30.6)	34/206 (16.5)	10/101 (9.9)	0	7/65 (10.8)	22/82 (26.8)
	マクロライド系抗菌薬/EB/RFP	45/112 (36.9)	23/122 (18.9)	7/61 (11.5)	0	5/43 (11.6)	10/46 (21.7)
	マクロライド系抗菌薬/EB	6/13 (46.2)	4/13 (30.8)	0	0	0	2/6 (33.3)
マクロライド系抗菌薬に対する MIC	MIC $\geq$ 32 μ g/mL	7/51 (13.7)	6/51 (11.8)	1/22 (4.5)	0	0	3/17 (17.6)
	MIC<32 μ g/mL	58/172 (33.7)	30/172 (17.4)	9/90 (10.0)	0	7/48 (14.6)	21/73 (28.8)

例数 (%)、—：未解析

a) 投与 6 カ月目までの喀痰培養陰性化

b) 投与終了後 3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続

c) INS-312 試験は INS-212 試験の延長試験であるため、前本剤群は先行して 8 カ月間の本剤投与を受けている

機構は、以下のように考える。

国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）において、治療抵抗性の肺 MAC 症患者に対して MDR に本剤を併用することで主要評価項目である投与 6 カ月までに培養陰性化を達成した被験者の割合について統計学的に有意な差が認められたこと、及び副次評価項目である投与終了後 3 カ月まで培養陰性化を維持した被験者の割合についても、本剤群で対照群よりも高い傾向が認められたこと、並びに日本人部分集

団でも同様の傾向が示されていることから、治療抵抗性の肺 MAC 症患者に対する本剤併用レジメンの有効性は示されており、治療抵抗性の日本人肺 MAC 症に対する本剤併用レジメンの有効性も期待できると判断した。ただし、12 カ月を超える本剤併用レジメンの投与によっても培養陰性化が得られない患者に対して、本剤の投与を継続した場合の有効性の情報は限られていることから、本剤併用レジメン投与開始後 12 カ月以内に喀痰培養陰性化が得られない場合には、本剤併用レジメンが漫然と投与されないよう、ベネフィット・リスクを考慮して投与の継続を慎重に判断する必要がある。

7.R.2.3 MAC における AMK の MIC が有効性に及ぼす影響について

申請者は、MAC における AMK の MIC が有効性に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本剤群のうちベースライン時にアミカシン MIC $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ であった部分集団とそれ以外の部分集団 (MIC $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ 及び MIC $32 \mu\text{g/mL}$)³⁹⁾ との間で、投与 6 カ月目までの喀痰培養陰性化及び投与終了後 3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続の評価項目において有効性に明らかな差は認められなかった(表 37)。ベースライン後に AMK の MIC が $64 \mu\text{g/mL}$ を超えた被験者の割合は MDR 単独の対照群と比べて本剤群で高く [本剤群 10.7% (24/224 例)、対照群 3.6% (4/112 例)]、AMK への曝露により AMK に対する MIC 値が上昇するリスクは示唆されたものの、AMK に対する MIC 値が $64 \mu\text{g/mL}$ を超える時期又はその持続に関して特定の傾向は認められず、また MIC $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ である MAC が検出された被験者においても微生物学効果を達成することが可能であった。

表 37 治療開始時のアミカシンに対する MIC 別の喀痰培養陰性化 (INS-212 試験)

	治療開始時の AMK の MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	≤ 16		32		≥ 64	
	本剤群 (105 例)	対照群 (54 例)	本剤群 (88 例)	対照群 (45 例)	本剤群 (30 例)	対照群 (13 例)
投与 6 カ月目までの喀痰培養陰性化	29 (28)	8 (15)	26 (30)	2 (4)	10 (33)	0
投与終了後 3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続	18 (17)	0	12 (14)	0	6 (20)	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、AMK の MIC が高値を示す MAC 菌はベースライン及び本剤による治療中に認められたものの、MIC が高値を示す MAC 菌において有効性が低下するような一定の傾向は認められなかったことを確認した。ただし、臨床試験成績から得られた MAC の AMK に対する感受性の低下が本剤併用レジメンの有効性に与える影響については情報が限られていることから、製造販売後に引き続き、感受性低下が本剤併用レジメンの有効性に与える影響について情報を収集し、医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討から、適切な注意喚起等を行うことにより、治療抵抗性の肺 MAC 症に対する本剤併用レジメンの安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

³⁹⁾ 当該試験成績として得られた MIC に基づき分類した。現在は、リポソーム封入アミカシンの吸入投与を MAC の治療に用いる際の判定ブレイクポイント (感受性株において $64 \mu\text{g/mL}$ 以下、耐性株において $128 \mu\text{g/mL}$ 以上) が設定されている (CLSI M62, 2018)。

7.R.3.1 安全性の概要について

申請者は、本剤の安全性の概要について、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（TR02-112試験）、国際共同第Ⅲ相試験（INS-212試験及びINS-312試験）の3試験に含まれた肺NTM症の被験者を肺NTM症集団とし、本剤を用いた反復投与試験11試験⁴⁰⁾（肺NTM症以外では、基礎疾患としてCF又は気管支拡張症のいずれかを有し、慢性緑膿菌感染を伴う被験者を対象）の被験者を併合し安全性解析対象集団として安全性の解析を行った。安全性の概要は表38のとおりであった。

表 38 安全性の概略（肺 NTM 症集団及び安全性解析対象集団）

	肺 NTM 症集団		安全性解析対象集団	
	本剤群 (404 例、326.7 人年)	対照群 ^{a)} (157 例、86.5 人年)	本剤群 (818 例、770.5 人年)	対照群 ^{b)} (212 例、94.8 人年)
有害事象	400 (99.0) [122.4]	141 (89.8) [163.0]	757 (92.5) [98.2]	173 (81.6) [182.5]
副作用 ^{c)}	330 (81.7) [101.0]	17 (10.8) [19.7]	465 (56.8) [60.4]	27 (12.7) [28.5]
重篤な有害事象	109 (27.0) [33.4]	27 (17.2) [31.2]	233 (28.5) [30.2]	33 (15.6) [34.8]
死亡に至った有害事象	13 (3.2) [4.0]	8 (5.1) [9.2]	14 (1.7) [1.8]	8 (3.8) [8.4]
中止に至った有害事象	96 (23.8) [29.4]	0	132 (16.1) [17.4]	1 (0.5) [1.1]
中断に至った有害事象	191 (47.3) [58.5]	4 (2.5) [4.6]	228 (27.9) [29.6]	4 (1.9) [4.2]

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整された100人年あたりの発現例数。

a) TR02-112試験：MDRに加えて中空リボソームを投与

INS-212試験：MDRのみ

b) TR02-112試験：MDRに加えて中空リボソームを投与

INS-212試験：MDRのみ

TR02-107試験：中空リボソームを投与

TR02-105試験及びTR02-106試験：塩化ナトリウム水溶液を投与

TR02-108試験：トブラマイシンを吸入投与

c) INS-212試験、INS-312試験、TR02-103試験、TR02-104試験、TR02-105EXT試験及びTR02-110試験に関しては本剤との因果関係が否定されなかった有害事象。なお、INS-212試験の対照群に関しては、治療レジメン（治験薬又は併用薬）との因果関係が否定されなかった有害事象。TR02-105試験、TR02-106試験、TR02-107試験及びTR02-108試験に関しては治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象。

死亡については、肺NTM症集団及び安全性解析対象集団のいずれにおいても、本剤群より対照群でわずかに高かったが、曝露期間で調整した死亡率は対照群と比較して本剤群で低かった。死亡例で発現した有害事象は、呼吸器及び感染に関連する事象が多い傾向があり、本剤群と対照群間に特筆すべき差は認められなかった。投与レジメンとの因果関係が否定されなかった死亡に至った有害事象は、INS-212試験の本剤群において報告された肺感染1例のみであった。

重篤な有害事象の発現頻度は、肺NTM症集団及び安全性解析対象集団のいずれにおいても本剤群と対照群との間で同程度であった。

投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現頻度は、有害事象全体の発現頻度と比較して相対的に低かった。肺NTM症を対象とした3試験において、本剤の投与の中断は、有害事象（特に局所における呼吸器関連事象）を管理するために認められており、症状寛解後に本剤の再投与が可能であった。有害事象が発現した場合にも、本剤投与の中断により、本剤による治療を再開できる可能性

⁴⁰⁾ 肺 NTM 症集団を対象とした試験（TR02-112試験、INS-212試験及びINS-312試験）と小児患者を対象としなかった2試験（TR02-107試験及びTR02-104試験）、小児患者を対象とした6試験（TR02-103試験、TR02-015試験、TR02-105EXT試験、TR02-106試験、TR02-108試験、TR02-110試験）

があることが示唆された。なお、本剤の投与中断に至った有害事象として、発声障害59例（14.6%）が最も発現頻度が高く、次いで咳嗽31例（7.2%）であった。

いずれかの集団で発現割合が5%以上であった有害事象及び副作用は表39のとおりであった。

表 39 いずれかの群で発現割合が5%以上の有害事象及び副作用

事象名	有害事象				副作用 ^{a)}			
	肺NTM症集団		安全性解析対象集団		肺NTM症集団		安全性解析対象集団	
	本剤群 (404例、 326.7人 年)	対照群 (157例、 86.5人年)	本剤群 (818例、 770.5人 年)	対照群 (212例、 94.8人年)	本剤群 (404例、 326.7人 年)	対照群 (157例、 86.5人年)	本剤群 (818例、 770.5人 年)	対照群 (212例、 94.8人年)
発声障害 ※	181 (44.8) [55.4]	5 (3.2) [5.8]	233 (28.5) [30.2]	5 (2.4) [5.3]	172 (42.6) [52.6]	3 (1.9) [3.5]	215 (26.3) [27.9]	3 (1.4) [3.2]
咳嗽 ※	146 (36.1) [44.7]	23 (14.6) [26.6]	217 (26.5) [28.2]	29 (13.7) [30.6]	125 (30.9) [38.3]	3 (1.9) [3.5]	163 (19.9) [21.2]	4 (1.9) [4.2]
呼吸困難 ※	79 (19.6) [24.2]	11 (7.0) [12.7]	103 (12.6) [13.4]	16 (7.5) [16.9]	57 (14.1) [17.4]	1 (0.6) [1.2]	66 (8.1) [8.6]	2 (0.9) [2.1]
喀血 ※	76 (18.8) [23.2]	21 (13.4) [24.3]	141 (17.2) [18.3]	24 (11.3) [25.3]	42 (10.4) [12.9]	1 (0.6) [1.2]	63 (7.7) [8.2]	2 (0.9) [2.1]
感染による気管 支拡張症の増悪 ※	72 (17.8) [22.0]	17 (10.8) [19.7]	72 (8.8) [9.3]	17 (8.0) [17.9]	25 (6.2) [7.7]	0	25 (3.1) [3.2]	0
疲労 ※	59 (14.6) [18.1]	12 (7.6) [13.9]	71 (8.7) [9.2]	14 (6.6) [14.8]	29 (7.2) [8.9]	1 (0.6) [1.2]	33 (4.0) [4.3]	1 (0.5) [1.1]
悪心 ※	49 (12.1)	9 (5.7)	65 (7.9)	10 (4.7)	18 (4.5) [5.5]	1 (0.6) [1.2]	21 (2.6) [2.7]	1 (0.5) [1.1]
口腔咽頭痛 ※	47 (11.6) [14.4]	3 (1.9) [3.5]	77 (9.4) [10.0]	3 (1.4) [3.2]	37 (9.2) [11.3]	0	48 (5.9) [6.2]	0
下痢 ※	45 (11.1) [13.8]	7 (4.5) [8.1]	70 (8.6) [9.1]	8 (3.8) [8.4]	20 (5.0) [6.1]	1 (0.6) [1.2]	23 (2.8) [3.0]	1 (0.5) [1.1]
頭痛	37 (9.2) [11.3]	8 (5.1) [9.2]	79 (9.7) [10.3]	13 (6.1) [13.7]	19 (4.7) [5.8]	1 (0.6) [1.2]	23 (2.8) [3.0]	2 (0.9) [2.1]
上咽頭炎 ※	32 (7.9) [9.8]	8 (5.1) [9.2]	121 (14.8) [15.7]	11 (5.2) [11.6]	0	0	0	0
体重減少	32 (7.9) [9.8]	5 (3.2) [5.8]	35 (4.3) [4.5]	5 (2.4) [5.3]	4 (1.0) [1.2]	0	4 (0.5) [0.5]	0
発熱	30 (7.4) [9.2]	8 (5.1) [9.2]	62 (7.6) [8.0]	13 (6.1) [13.7]	3 (0.7) [0.9]	0	4 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [1.1]
慢性閉塞性肺疾 患	29 (7.2) [8.9]	5 (3.2) [5.8]	30 (3.7) [3.9]	5 (2.4) [5.3]	12 (3.0) [3.7]	1 (0.6) [1.2]	12 (1.5) [1.6]	1 (0.5) [1.1]
耳鳴 ※	28 (6.9) [8.6]	3 (1.9) [3.5]	31 (3.8) [4.0]	5 (2.4) [5.3]	21 (5.2) [6.4]	1 (0.6) [1.2]	22 (2.7) [2.9]	2 (0.9) [2.1]
喘鳴	25 (6.2) [7.7]	4 (2.5) [4.6]	37 (4.5) [4.8]	7 (3.3) [7.4]	14 (3.5) [4.3]	0	17 (2.1) [2.2]	1 (0.5) [1.1]
胸部不快感	24 (5.9) [7.3]	3 (1.9) [3.5]	25 (3.1) [3.2]	4 (1.9) [4.2]	12 (3.0) [3.7]	0	13 (1.6) [1.7]	1 (0.5) [1.1]
浮動性めまい	24 (5.9) [7.3]	4 (2.5) [4.6]	29 (3.5) [3.8]	7 (3.3) [7.4]	8 (2.0) [2.4]	1 (0.6) [1.2]	9 (1.1) [1.2]	3 (1.4) [3.2]
背部痛	23 (5.7) [7.0]	6 (3.8) [6.9]	32 (3.9) [4.2]	8 (3.8) [8.4]	2 (0.5) [0.6]	0	2 (0.2) [0.3]	0
肺炎	22 (5.4) [6.7]	11 (7.0) [12.7]	23 (2.8) [3.0]	12 (5.7) [12.7]	1 (0.2) [0.3]	1 (0.6) [1.2]	1 (0.1) [0.1]	1 (0.5) [1.1]
上気道感染	22 (5.4) [6.7]	10 (6.4) [11.6]	69 (8.4) [9.0]	11 (5.2) [11.6]	2 (0.5) [0.6]	0	2 (0.2) [0.3]	0
喀痰増加	22 (5.4) [6.7]	2 (1.3) [2.3]	35 (4.3) [4.5]	2 (0.9) [2.1]	13 (3.2) [4.0]	0	15 (1.8) [1.9]	0

事象名	有害事象				副作用 ^{a)}			
	肺NTM症集団		安全性解析対象集団		肺NTM症集団		安全性解析対象集団	
	本剤群 (404例、 326.7人 年)	対照群 (157例、 86.5人年)	本剤群 (818例、 770.5人 年)	対照群 (212例、 94.8人年)	本剤群 (404例、 326.7人 年)	対照群 (157例、 86.5人年)	本剤群 (818例、 770.5人 年)	対照群 (212例、 94.8人年)
食欲減退	21 (5.2) [6.4]	9 (5.7) [10.4]	25 (3.1) [3.2]	9 (4.2) [9.5]	8 (2.0) [2.4]	3 (1.9) [3.5]	8 (1.0) [1.0]	3 (1.4) [3.2]
湿性咳嗽	21 (5.2) [6.4]	3 (1.9) [3.5]	45 (5.5) [5.8]	14 (6.6) [14.8]	14 (3.5) [4.3]	0	18 (2.2) [2.3]	0
嘔吐	20 (5.0) [6.1]	3 (1.9) [3.5]	34 (4.2) [4.4]	3 (1.4) [3.2]	4 (1.0) [1.2]	1 (0.6) [1.2]	4 (0.5) [0.5]	1 (0.5) [1.1]
囊胞性線維症に おける肺感染増 悪 ※	12 (3.0) [3.7]	1 (0.6) [1.2]	207 (25.3) [26.9]	1 (0.5) [1.1]	3 (0.7) [0.9]	0	19 (2.3) [2.5]	0
鼻炎 ※	8 (2.0) [2.4]	0	41 (5.0) [5.3]	0	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.19) [0.1]	0

例数 (%) [] 総曝露期間で調整された100人年あたりの発現例数

※両群間の発頻度差が5%以上の有害事象

a) INS-212試験、INS-312試験、TR02-103試験、TR02-104試験、TR02-105EXT試験及びTR02-110試験に関しては本剤との因果関係が否定されなかった有害事象。なお、INS-212試験の対照群に関しては、治療レジメン（治験薬又は併用薬）との因果関係が否定されなかった有害事象。TR02-105試験、TR02-106試験、TR02-107試験及びTR02-108試験に関しては治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象。

肺NTM症集団及び安全性解析対象集団において、発現した有害事象及び重篤な有害事象の多くが呼吸器関連の事象であり、肺MAC症を含む基礎疾患、並びに本剤群における吸入型製剤の投与から予測される有害事象に一致した。その大部分は局所における有害事象であり、重症度は軽度から中等度であった。アミノグリコシド系抗菌薬に共通した有害事象の発現頻度は概して低く、非重篤であり、吸入投与では静脈内投与時よりも全身性曝露量が低く抑えられるためと考えられた。

対照群と比較して本剤群で5%以上発現頻度が高い有害事象のうち、肺NTM症集団及び安全性解析対象集団に共通する有害事象は、発声障害、咳嗽、呼吸困難、喀血及び口腔咽頭痛で、いずれも呼吸器関連の有害事象⁴⁾であった。耳鳴、下痢、悪心、疲労及び感染による気管支拡張の増悪は、肺NTM症集団において対照群よりも5%以上発現割合が高かったが、安全性解析対象集団では両群間に明らかな差を認められなかった。曝露期間による調整値では肺NTM症集団においても耳鳴、下痢、疲労を除いて、両群間に明らかな差は認められなかった。

以上より、肺NTM症集団における本剤の安全性プロファイルは安全性解析対象集団のものと同様であった。

また、性別、年齢及び人種における部分集団解析の結果、肺NTM症集団における有害事象は、年齢又は地域による臨床的に重要な影響は認められなかった。しかしながら、本剤群、対照群によらず重篤な有害事象の発現割合は、男性 [本剤群：36.9% (39/106例)、対照群：22.4% (11/49例)] が女性 [本剤群：23.5% (70/298例)、対照群：14.8% (16/108例)] よりも高かった。同様な傾向が安全性解析対象集団においても確認された。なお、有害事象全体および中止に至った有害事象においては、明らかな男女差を認められなかった。

日本人被験者はINS-212試験及びINS-312試験のみに含まれ、日本人肺NTM集団での安全性の概略は表40のとおりであった。日本人肺NTM症集団では死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群で19例 (40.4%) [マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染症4例、肺炎3例、肺臓炎、活動状態低

⁴⁾ 器官別大分類で呼吸器、胸部および縦隔障害

下、喀血各2例、白内障、胃炎、腸壁気腫症、無力症、肝機能異常、ウイルス性胃腸炎、感染性胸水、胸部コンピュータ断層撮影異常、乳癌、アレルギー性胞隔炎、喀血、間質性肺疾患、上顎洞仮性嚢胞、気胸、ショック各1例（重複含む）]、対照群で1例（7.1%）[感染による気管支拡張症の増悪及び気胸各1例（重複含む）]に認められ、その発現頻度は全体の肺NTM症集団の本剤群よりも、日本人肺NTM症集団の本剤群において高かった。日本人肺NTM症集団における投与中止に至った有害事象は、本剤群のみで5例（10.6%）[腸壁気腫症、乳癌、アレルギー性胞隔炎、肺臓炎、咽頭肉芽腫各1例（重複含む）]で、全体の肺NTM症集団で発現した事象と類似していた。日本人肺NTM症集団における投与中断に至った有害事象は本剤群で18例（38.3%）[発声障害7例、声帯の炎症3例、下痢、胃炎、活動状態低下、ウイルス性胃腸炎、肺炎、上気道感染、胸部コンピュータ断層撮影異常、味覚消失、身体症状症、喘息、咳嗽、呼吸困難、喀血、間質性肺疾患、上顎洞仮性嚢胞及び口腔咽頭痛各1例（重複含む）]であり、全体の肺NTM症集団で発現した事象と類似していた。

表 40 日本人集団における安全性の概略（肺 NTM 症集団：INS-212 及び INS-312 試験）

	日本人集団（肺 NTM 症）	
	本剤群（47例、50.1人年）	対照群（14例、9.2人年）
有害事象	46 (97.9) [91.3]	14 (100) [152.2]
副作用	41 (87.2) [81.8]	0
重篤な有害事象	19 (40.4) [37.9]	1 (7.1) [10.9]
死亡に至った有害事象	0	0
中止に至った有害事象	5 (10.6) [10.0]	0
中断に至った有害事象	18 (38.3) [35.9]	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整された100人年あたりの発現例数。

以上より、日本人肺NTM症集団における本剤の安全性プロファイルは全体の肺NTM症集団と概ね同様であり、日本人における安全性も含めて、肺MAC症に対する本剤の安全性は忍容可能と考える。

機構は以下のように考える。

肺NTM症集団及び安全性解析対象集団における本剤の安全性プロファイルは同様であること、日本人肺NTM症集団における本剤の安全性プロファイルは、全体の肺NTM症集団における本剤の安全性プロファイルと概ね同様であるとする申請者の説明は受入れ可能である。

ただし、肺NTM症集団及び安全性解析対象集団における重篤な有害事象は本剤群と対照群で同程度であるものの、日本人肺NTM症集団において重篤な有害事象の発現頻度が本剤群で対照群よりも高く、その内訳として過敏性肺臓炎関連事象（アレルギー性胞隔炎、肺臓炎、間質性肺炎）が複数例認められている点を踏まえ、注意喚起を行う必要がある。

また、肺NTM症集団において呼吸器関連有害事象である気管支痙攣等の発現頻度が対照群と比べて本剤群で高くなっていたこと、アミノグリコシド系抗菌薬で留意すべき事象については、肺NTM症集団で耳鳴が対照群と比べて本剤群で多く認められたこと等を踏まえ、以下の項における検討のとおり、注意喚起を行う必要があると考える。

7.R.3.2 過敏性肺臓炎関連事象（アレルギー性胞隔炎等）について

申請者は、肺 NTM 症集団及び併合安全性解析対象集団において、アレルギー性胞隔炎等が認められていたことから、アレルギー性胞隔炎を含む過敏性肺臓炎に関連する有害事象について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験における過敏性肺臓炎に関連する有害事象⁴²⁾の発現状況は表41のとおりであった。曝露期間で調整した過敏性肺臓炎の発現頻度は本剤群で対照群よりも高かった。死亡例は認められなかったものの、本剤群で報告された13例のうち9例が重篤であり、8例がCTCAE⁴³⁾ Grade3以上で、投与中止に至った。回復は9例、部分回復例は1例、未回復例3例であった。本剤群で報告された13例のうち5例が日本人で、日本人集団における過敏性肺臓炎の重症度はCTCAE Grade 1 1例、Grade 2 1例、Grade 3 2例、Grade4 1例であり、本剤との因果関係は5例とも否定されず、肺臓炎1例を除く4例が重篤な有害事象と報告された。

表 41 過敏性肺臓炎に関連する有害事象の発現状況

事象名	有害事象					
	肺 NTM 症集団		安全性解析対象集団		日本人集団 ^{a)}	
	本剤群 (404 例、327 人年)	対照群 (157 例、87 人年)	本剤群 (818 例、 771 人年)	対照群 (212 例、 95 人年)	本剤群 (47例、 50.1人年)	対照群 (14例、 9.2人年)
過敏性肺臓炎（合計）	13 (3.2) [4.0]	2 (1.3) [2.3]	13 (1.6) [1.7]	2 (0.9) [2.1]	5 (10.6) [10.0]	0
アレルギー性胞隔炎	4 (1.0) [1.2]	0	4 (0.5) [0.5]	0	1 (2.1) [2.0]	0
好酸球性肺臓炎	0	1 (0.6) [1.2]	0	1 (0.5) [1.1]	0	0
間質性肺疾患	2 (0.5) [0.6]	1 (0.6) [1.2]	2 (0.2) [0.3]	1 (0.5) [1.1]	1 (2.1) [2.0]	0
肺臓炎	6 (1.5) [1.8]	0	6 (0.7) [0.8]	0	3 (6.4) [6.0]	0
呼吸障害	1 (0.2) [0.3]	0	1 (0.1) [0.1]	0	0	0

例数 (%) 上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整された 100 人年あたりの発現例数。

a) INS-212及びINS-312試験

本剤群で重篤な過敏性肺臓炎が認められていること、過敏性肺臓炎は肺 NTM 症等の呼吸器病変を有する集団においては呼吸負荷を増大させる可能性があり、重要な安全性の懸念と考えられることから、添付文書において過敏性肺臓炎について注意喚起を行った上で、医療現場への適切な情報提供を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

肺 MAC 症患者を対象とした臨床試験において、曝露期間で調整した過敏性肺臓炎の発現頻度は本剤群では対照群よりも高く、本剤との因果関係は否定できないこと、日本人集団における重篤な有害事象の発現割合が高い傾向にあることから、過敏性肺臓炎に関して、添付文書等において注意喚起を行うとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行い、その発現状況を注視していく必要がある。

⁴²⁾ 過敏性肺臓炎は、基本語：アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺臓炎、間質性肺炎、肺臓炎、呼吸障害に該当する有害事象

⁴³⁾ 有害事象共通用語基準 (version 4.03)

7.R.3.3 気管支痙攣について

申請者は、本剤群において高い発現頻度で認められている気管支痙攣について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験における気管支痙攣に関連する有害事象の発現状況は表42のとおりであった。INS-212試験及びINS-312試験では、気管支痙攣を起こした経験のある被験者に対しては、本剤投与前に短時間作用型気管支拡張剤（SABA）を投与することが可能となっており、肺NTM症集団の28.5%（115/404例）で少なくとも1回以上本剤投与前にSABAの投与が行われた。SABAの前投与後に気管支痙攣を1回以上発現した被験者は21.7%（25/115例）であり、本剤投与前にSABAの投与が一度も行われなかった肺NTM症集団の71.5%（289/404例）のうち気管支痙攣を発現したのは73/289例（25.3%）であった。SABAの前投与の有無による気管支痙攣の発現頻度に明らかな差は認めなかったものの、SABAを前投与された集団での気管支痙攣の重症度はほとんどが軽症又は中等度であり、治験担当医師により気管支痙攣の高リスクと判断された被験者にSABAが投与された可能性があることを踏まえると、SABA投与により気管支痙攣の発現頻度又は重症度を減少させることが可能であると考ええる。

以上のことから、反応性気道疾患、喘息又は気管支痙攣などの病歴をもつ患者及び本剤により気管支痙攣を発現した経験のある患者には、SABAを前投与した後に本剤投与を行うことを考慮する必要があると考ええる。

表 42 その他の呼吸器関連の有害事象の発現状況

事象名	有害事象					
	肺 NTM 症集団		安全性解析対象集団		日本人集団	
	本剤群 (404 例、 327 人年)	対照群 (157 例、 87 人年)	本剤群 (818 例、 771 人年)	対照群 (212 例、 95 人年)	本剤群 (47例、 50.1人年)	対照群 (14例、 9.2人年)
気管支痙攣/攣縮 ^{a)}	110 (27.2) [33.7]	17 (10.8) [19.7]	177 (21.6) [23.0]	24 (11.3) [25.3]	4 (8.5) [8.0]	0

上段：例数（%）、下段：曝露期間で調整された 100 人年あたりの発現例数。

a) 基本語：喘息、気管支障害、気管支反応性亢進、気管支痙攣、呼吸困難、労作時呼吸困難、呼気延長、頻呼吸、咽喉絞扼感、喘鳴、努力呼気量減少、肺機能検査値低下に該当する有害事象。

機構は、以下のように考える。

本剤投与前のSABA投与により気管支痙攣の発現頻度を低減させる効果について、以上の臨床試験成績のみから評価することには限界があると考ええるものの、吸入剤投与時の気管支痙攣の軽減を目的としたSABA前投与の実臨床での経験等を踏まえ、反応性気道疾患、喘息又は気管支痙攣等の病歴をもつ患者及び本剤により気管支痙攣を発現した経験のある患者には、SABAを前投与した後に本剤投与を行うことを考慮する必要があるとの申請者の説明は受入れ可能である。なお、気管支痙攣の発現に対して適切な注意喚起を行うとともに、SABAの前投与に関する試験成績について医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.4 アミノグリコシド系抗菌薬で留意すべき事象 [聴覚障害（第8脳神経障害）、急性腎障害、神経筋伝達障害] について

申請者は、アミノグリコシド系抗菌薬で留意すべき有害事象⁴⁴⁾について、以下のように説明している。各事象について、肺NTM症集団及び安全性解析対象集団において認められた有害事象は表43のとおりであった。

⁴⁴⁾ 聴覚毒性、腎毒性、神経筋伝達障害

表 43 アミノグリコシド系抗菌薬で留意すべき有害事象

事象名	有害事象					
	肺 NTM 症集団		安全性解析対象集団		日本人集団	
	本剤群 (404 例、 327 人年)	対照群 (157 例、 87 人年)	本剤群 (818 例、 771 人年)	対照群 (212 例、 95 人年)	本剤群 (47例、 50.1人年)	対照群 (14例、 9.2人年)
聴覚毒性 ^{a)}	72 (17.8) [22.0]	16 (10.2) [18.5]	84 (10.3) [10.9]	20 (9.4) [21.1]	5 (10.6) [10.0]	0
聴覚障害 ^{b)}	51 (12.6) [15.6]	12 (7.6) [13.9]	58 (7.1) [7.3]	14 (6.6) [14.8]	5 (10.6) [10.0]	0
耳鳴 (PT)	28 (6.9) [8.6]	3 (1.9) [3.5]	31 (3.8) [4.0]	5 (2.4) [5.3]	1 (2.1) [2.0]	0
難聴 (PT)	8 (2.0) [2.4]	0	8 (1.0) [1.0]	0	1 (2.1) [2.0]	0
聴力低下 (PT)	11 (2.7) [3.4]	6 (3.8) [6.9]	11 (1.3) [1.4]	6 (2.8) [6.3]	3 (6.4) [6.0]	0
耳不快感 (PT)	7 (1.7) [2.1]	0	8 (1.0) [1.0]	0	0	0
前庭障害 ^{c)}	34 (8.4) [10.4]	5 (3.2) [5.8]	45 (5.5) [5.8]	8 (3.8) [8.4]	1 (2.1) [2.0]	0
腎毒性 ^{d)}	17 (4.2) [5.2]	4 (2.5) [4.6]	19 (2.3) [2.5]	5 (2.4) [5.3]	1 (2.1) [2.0]	0
神経筋伝達障害 ^{e)}	12 (3.0) [3.7]	1 (0.6) [1.2]	12 (1.5) [1.6]	1 (0.5) [1.1]	0	0

例数 (%)、上段：例数 (%)、下段：曝露期間で調整された 100 人年あたりの発現例数。

a) 基本語 (PT)：難聴、感音性難聴、片耳難聴、聴覚障害、聴力低下、耳鳴、回転性めまい、平衡障害、浮動性めまい、失神寸前の状態に該当する有害事象。

b) MedDRA 標準検索式 (SMQ)

c) MedDRA 標準検索式 (SMQ)：当該 SMQ に含まれる、回転性めまい、浮動性めまい及び平衡障害の各 PT については、a) の聴覚毒性と重複する。

d) 基本語 (PT)：血尿、タンパク尿、腎不全、血中クレアチニン増加、クレアチニン腎クリアランス増加、糸球体濾過率異常、糸球体、濾過率減少、赤血球尿陽性、尿円柱陽性、白血球尿に該当する有害事象。

e) 基本語 (PT)：筋力低下、末梢性ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、神経系障害、平衡障害に該当する有害事象。

アミノグリコシド系抗菌薬で留意すべき有害事象の発現頻度は呼吸器関連の有害事象と比較して低く、回転性めまい1例を除き重篤な有害事象は認められなかった。これらの有害事象の発現頻度は対照群と比較して本剤群で高かったが、曝露期間で調整するとその差が小さいことから、発現頻度の差の大部分は、臨床試験における曝露期間の差によって説明できると考えた。

前庭障害については、曝露期間による調整後も本剤群で対照群よりも発現頻度が高かった。本剤投与例に重篤な有害事象として回転性めまいが1例報告され⁴⁵⁾、転帰は未回復であった。また、聴覚毒性については、肺NTM症集団においては曝露期間による調整後も対照群よりも本剤群で発現頻度が高く、市販後における本剤の聴覚毒性のリスクは否定できないと考えた。

腎障害については、重篤と報告されたものはなかった。曝露期間で調整後の発現頻度からは、肺NTM集団においては発現頻度としては本剤群でわずかに高いことから、市販後における本剤の腎毒性のリスクは否定できないと考えた。

神経筋伝達障害については、曝露期間による調整後も肺NTM症集団において、本剤群が対照群よりも発現頻度が高かった。重篤な有害事象として末梢性ニューロパチーが本剤群で1例報告されたが、本剤との因果関係は否定された。筋力低下及び平衡障害では重篤な有害事象と報告されたものはなかった。

以上から、聴覚毒性、腎毒性はAMKを含むアミノグリコシド系抗菌薬の確立されたクラスエフェクトであり、本剤投与時には、聴覚障害（第8脳神経障害）及び急性腎障害の発現に十分留意するよう本剤の

⁴⁵⁾ 当該有害事象については、聴覚毒性としても重複して集計されている。

添付文書において注意喚起する。また、AMKは神経筋遮断作用を有するため、神経筋伝達障害又はその疑いのある患者に関して、本剤を慎重に投与するよう注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

アミノグリコシド系抗菌薬のクラスエフェクトと考えられる聴覚障害（第8脳神経障害）、急性腎障害及び神経筋遮断作用について、本剤の添付文書において注意喚起することは適切と判断した。聴覚障害／聴覚毒性については、臨床試験において、曝露期間で調整後も対照群と比較して本剤群で高い発現頻度が認められたこと、AMKによる聴覚障害はAMKの累積曝露量と関連している可能性が報告されていること（Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(10): 6337–6343.）から、全身曝露の低い吸入剤であっても累積曝露によるクラスエフェクトの発現に注意が必要である旨を医療現場に適切に周知することが重要である。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

現在の肺MAC症の標準治療は多剤併用療法であり、国内外の肺NTM症のガイドラインに基づき、患者の病歴、年齢、併存疾患、臨床所見及び疾患の進行状況に基づいて治療方針及び治療レジメンが決定される。AMKの静脈内投与は、ストレプトマイシン等のアミノグリコシド系抗菌薬と同様に、線維空洞型、進行性、又は治療抵抗性の肺MAC症の患者などに用いられてきたが、肺への移行性の低さ、並びに腎毒性及び聴覚毒性等の全身的な副作用リスクを伴う等の理由から、使用は限定的であった。

本剤はAMKのリポソーム製剤の吸入剤であり、治療抵抗性の肺MAC症に対しより効果的で、より毒性の低い治療薬を提供することを目的として開発された。本剤の臨床試験の成績から、標準治療に抵抗性の肺MAC症患者に対して本剤の有効性が示されており、かつ、安全性プロファイルについては予測可能かつ管理可能なものであった。よって、本剤は多剤併用標準療法に追加投与する薬剤として、治療抵抗性の肺MAC症の治療の選択肢の一つとなり得る。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績（7.R.2 及び 7.R.3 参照）及び海外ガイドライン [米国胸部疾患学会／欧州呼吸器学会／欧州臨床微生物学会／米国感染症学会 (ATS/ERS/ESCMID/IDSA)] (Clin Infect Dis. 2020;71(4): e1-e36) 等の記載を踏まえると、本剤併用レジメンは治療抵抗性の肺MAC症に対する治療選択肢の一つになると考える。

ただし、有効性に関して、12カ月を超える本剤併用レジメンの投与によっても培養陰性化が得られない患者に対して投与を継続した場合の有効性（7.R.2.2 参照）及びAMK非感性菌の出現が有効性に与える影響についての情報は限定的である（7.R.2.3 参照）。

安全性に関して、本剤の特性から、アミカシン硫酸塩注射剤による全身投与と比較して、肺局所でのAMKの薬剤濃度を一定以上に維持しつつ全身曝露量を低減することが期待できる一方、吸入剤に特有の有害事象が多数認められ、呼吸器関連有害事象の発現頻度の高さ及び過敏性肺臓炎に代表される重篤な有害事象が認められた点には注意が必要である（7.R.3.2 及び 7.R.3.3 参照）。また、肺MAC症の治療が長期間に及ぶことに伴い、AMKの全身曝露は低いものの累積的な曝露量は一定程度認められることになることから（7.R.1 参照）、アミノグリコシド系抗菌薬のクラスエフェクトについても一定のリスクはあると考えられる（7.R.3.4 参照）。

これら本剤の有効性及び安全性プロファイル（7.R.3 参照）を考慮の上、個々の患者におけるベネフィット・リスクバランスを考慮した上で本剤併用レジメンが医療現場において適切に使用されるよう情報提供を行うことが重要である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、臨床試験成績等を踏まえ本剤の申請効能・効果を以下のとおりとしている。

<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

なお、申請者は、臨床試験の対象とされた患者集団が、ガイドライン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、かつ本剤の投与対象となる患者集団は前治療に不応であった治療抵抗性患者であることを明確にするため、効能又は効果に関連する使用上の注意の項において、本剤の適用は NTM 症に対する標準治療として国内外のガイドラインで推奨されている多剤併用療法（MDR）による前治療において効果不十分な患者に限定する旨の注意喚起を設定している。

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、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」と設定することは可能と判断した。また、適応菌種については、3.R.1 及び 7.R.2 の検討を踏まえ、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）と設定することは可能と判断した。さらに、治療抵抗性の肺 MAC 症を対象とした臨床試験成績を踏まえ、本剤併用レジメンの適用対象について、MDR による前治療において効果不十分な患者に限定する旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

機構は、本剤の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）に関する検討を踏まえ、多剤併用療法（MDR）併用下において、本剤の用法・用量を、成人に本剤 1 バイアル（アミカシンとして 590 mg）を 1 日 1 回本剤専用の吸入用器具を用いて吸入投与すると設定することは可能と判断した。

また、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）における本剤の薬物動態解析結果及び有害事象の発現状況を踏まえ、臨床試験に組み入れられた被験者における腎機能障害別（軽度から中等度）の本剤投与後の血清中 AMK の PK パラメータは、腎障害の程度による影響を受けないこと（6.2.3 参照）等から、腎機能障害を伴う患者での本剤の用量調整は不要とするとの申請者の考えは受入れ可能と考える。ただし、腎機能正常者と比較して、重度の腎機能障害患者では高い血中 AMK 濃度が持続し、急性腎障害、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ため、これらの事象の発現には十分留意するよう注意喚起する必要がある。さらに、

本剤併用レジメンの投与期間、併用薬については、臨床試験成績に基づき、医療現場に情報提供をするとともに、国内外のガイドライン等を参照するよう注意喚起することが適切である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下の使用成績調査を計画している。

〈使用成績調査〉

使用実態下における過敏性肺臓炎、第8脳神経障害、急性腎障害及び神経筋伝達障害の発現状況について情報を収集することを目的とした調査。

機構は、本剤の製造販売後においては、計画している使用成績調査に加えて以下の点についても、情報収集する必要があると考える。

- 臨床分離株の AMK に対する感受性の低下及び耐性化傾向の有無について
- MAC の AMK に対する感受性の低下が本剤併用レジメンの有効性に与える影響について

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者（治験国内管理人）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者（治験国内管理人）

- 治験開始当時、治験実施計画書の作成及び治験薬概要書の作成に関する手順書を作成していなかった

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の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 (肺 MAC 症) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、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 (肺 MAC 症) における治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
培養陰性化例	1 カ月ごとに採取された喀痰培養が3 回連続でMAC 陰性となった被験者
培養陰性化日	1 カ月ごとに採取された喀痰培養が3 回以上連続でMAC 陰性となった最初の日付
喀痰培養陰性化	1 カ月ごとに採取された喀痰培養が3 回連続でMAC 陰性であること
投与終了後3 カ月時点の喀痰培養陰性化の持続	1 カ月ごとに採取された喀痰培養が投与6 カ月までに3 回連続でMAC 陰性となり、12 カ月の追加治療期間を通して陰性化 (固形培地で1 回も培養陽性を示さず、液体培地で3 回以上連続して培養陽性を示さない状態) が持続し、すべてのNTM/MAC 治療終了後3 カ月間陰性化が持続すること
培養陰性化達成後の再発又は再燃	培養陰性化達成後、液体培地で喀痰培養 MAC 陽性 (寒天培地陰性) が3 回以上の来院で連続して認められる、又は固形培地で喀痰培養 MAC 陽性 (寒天培地陽性) が1 回認められること
持続的喀痰培養陰性化	1 カ月ごとに採取された喀痰培養が投与6 カ月までに3 回連続で MAC 陰性となり、陰性化開始 (3 回連続で培養陰性となった最初の日付) から12 カ月間の追加治療期間を通して、固形培地で1 回も培養陽性を示さず、液体培地で3 回以上連続して培養陽性を示さない状態が持続すること

以上

審査報告 (2)

令和3年2月3日

申請品目

[販売名] アリケイス吸入液 590 mg
[一般名] アミカシン硫酸塩
[申請者] インスメッド合同会社
[申請年月日] 令和2年3月16日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性、製造販売後の安全対策及び検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の議論がなされた。

- ・ 重度の腎機能障害患者では腎機能正常者と比較して高い血中 AMK 濃度で推移し、急性腎障害、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ため、重度の腎機能障害患者に本剤を投与した際の安全性について、製造販売後においても注視する必要がある。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、通常的安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表44に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表45に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 44 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・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、アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・神経筋伝達障害 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・薬剤耐性 		

表 45 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布

申請者は、以下のとおり説明した。

表 46 のとおり、本剤の投与経験のない肺 MAC 症患者（重度の腎機能障害を有する患者を含む）を対象に、特定使用成績調査を実施し、本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 46 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下における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の検討 ・本剤の適応菌種であるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）の本剤に対する耐性化状況の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	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肺 MAC 症患者のうち、本剤の投与経験のない患者
観察期間	本剤の投与開始日から最長 21 カ月間
予定症例数	360 例（重度の腎機能障害を有する患者を含む）
主な調査項目	患者背景（本剤投与開始時の状態）、肺 MAC 症に対する前治療歴、本剤の投与状況、併用薬剤（肺 MAC 症に対する多剤併用療法）、喀痰培養検査、聴覚検査（問診）、視覚検査（問診）、腎機能検査、肺機能検査、胸部 CT 画像検査、単純胸部 X 線像（正面像）、EQ-5D（QOL 評価）、有害事象、薬剤耐性（AMK に対する感受性）

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
40	表 38 注釈 b)	TR02-108 試験：トブラマイシンを吸入 投与	TR02-108 試験：トブラマイシンを吸入 投与した群は解析には含めない
43	表 40 副作用 対照群	0	<u>1 (7.1)</u> <u>[10.9]</u>
43	表 40 副作用 注釈 a)	副作用 記載なし	副作用 ^{a)} <u>a) 本剤との因果関係が否定されなかつ</u> <u>た有害事象。なお、INS-212 試験の対照</u> <u>群に関しては、治療レジメン (治験薬</u> <u>又は併用薬) との因果関係が否定され</u> <u>なかつた有害事象。</u>

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新投与経路医薬品としての申請であることから、再審査期間は 6 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

<適応菌種>

アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)

<適応症>

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症

[用法及び用量] (申請時より、下線部変更、取消線部削除)

通常、成人には ~~1 回 1 バイアル~~ (アミカシンとして 590 mg (力価)) を 1 日 1 回本剤専用のネブライザ吸入用器具を用いて経口吸入投与する。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALIS	Amikacin liposome inhalation suspension	アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（遊離塩基換算でのアミカシン濃度：70 mg/mL）
AMK	Amikacin	アミカシン
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{all}	AUC from time zero to the time of last observation	投与後 0 時間から最終測定時点までの AUC
AUC _{last}	AUC from time zero to the time of last measurable drug concentration	投与後 0 時間から測定可能な濃度が検出された最終時間までの AUC
AUC _{tau}	AUC over the dosing interval	投与間隔における AUC
AUC _{0-24h}	AUC during 24 hours	投与開始時から投与後 24 時間時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	Bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体容量指数
CF	Cystic fibrosis	嚢胞性線維症
CFU	Colony forming units	コロニー形成単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL _{CR}	Creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CL _r	Renal Creatinine clearance	腎クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	臨床・検査標準協会
CTCAE	common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
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
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LAI	Liposomal amikacin for inhalation	吸入用アミカシンリポソーム
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LPS	Lypopolysaccharide	リポポリサッカライド
不純物X*		
MAC	Mycobacterium avium complex	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス
MDR	Multidrug regimen	多剤併用療法
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 50% of isolates	50%の株の発育が阻止される濃度
MIC ₉₀	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates	90%の株の発育が阻止される濃度
NTM	Nontuberculous mycobacteria	非結核性抗酸菌

*新承認情報提供時に置き換えた

pH	Potential of Hydrogen	水素イオン指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	Preferred term	基本語
RRT	Relative retention time	相対保持時間
SABA	Short-acting β 2-agonist	短時間作用型気管支拡張剤
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SQS	Semi-quantitative scale	半定量スケール
THP-1	Tamm-Horsfall Protein 1	タム・ホースフォールタンパク質
TNF α	Tumor Necrosis Factor- α	腫瘍壊死因子
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
曝露期間		各被験者が臨床試験に参加していた期間
日局	—	日本薬局方
本剤	—	アリケイス吸入液 590 mg