アリケイス吸入液590mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はインスメッド合同会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

インスメッド合同会社

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料
1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

インスメッド合同会社

目次

図一覧 2
1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯 3

図一覧

図 1.5-1 開発の経緯図 4

1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

アリケイス吸入液 590mg の起源又は発見の経緯及び開発の経緯は、Module 2.5.1 製品開発の根拠に記載のとおりである。また、製剤開発の経緯については、Module 2.7.1.1.2 製剤開発の概要に記載のとおりである。

開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図

年	[redacted]
試験項目／試験相	
製剤（製造工程）開発	
非臨床試験	
反復投与毒性試験	
遺伝毒性試験	
がん原性試験	
生殖発生毒性試験	
免疫毒性試験	
不純物試験	
臨床試験	
第Ⅰ相試験	
第Ⅰa相試験	
第Ⅰb/Ⅱa相試験	
第Ⅱa相試験	
第Ⅱ相試験	
第Ⅲ相試験	
第Ⅲ相試験（長期投与試験）	
申請前相談	
製造販売承認申請（予定）	

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料
1.6 外国における使用状況等に関する資料

インスメッド合同会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における申請・承認状況 3
1.6.2　外国における添付文書 3

表一覧

表 1.6.1-1　海外における主な承認状況 3

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における申請・承認状況

2020 年 3 月現在、本剤は米国で販売されている。その他の国では販売されていない。なお、欧州連合では承認申請中である。

海外における主な承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1　海外における主な承認状況

国/地域	申請日	承認日
米国	2018 年 5 月 28 日	2018 年 9 月 28 日
欧州連合*	2019 年 7 月 1 日	2020 年 10 月 27 日
アイスランド	2019 年 7 月 1 日	2020 年 10 月 27 日
リヒテンシュタイン	2019 年 7 月 1 日	2020 年 10 月 27 日
ノルウェー	2019 年 7 月 1 日	2020 年 10 月 27 日

*申請は中央審査プロセスで行った

1.6.2　外国における添付文書

外国の添付文書として、最新の CCDS (Company Core Data Sheet, 2020 年 2 月 14 日付)、および米国添付文書の原文および翻訳をそれぞれ、別紙 1、別紙 2、及び別紙 3 に示す。

AMIKACIN LIPOSOMAL INHALATION SUSPENSION (ALIS)

VERSION 2.0

[Strictly Confidential]

Company Core Datasheet (CCDS)

Approval Date: 14 February 2020
Replaces Document Approved On: Version 1.0/16 January 2020

*2～30頁を削除

ARIKAYCE- amikacin suspension
Insmed Incorporated

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use ARIKAYCE safely and effectively. See full prescribing information for ARIKAYCE.

ARIKAYCE® (amikacin liposome inhalation suspension), for oral inhalation use
Initial U.S. Approval: 2018
LIMITED POPULATION

WARNING: RISK OF INCREASED RESPIRATORY ADVERSE REACTIONS

See full prescribing information for complete boxed warning.

ARIKAYCE has been associated with a risk of increased respiratory adverse reactions, including, hypersensitivity pneumonitis, hemoptysis, bronchospasm, and exacerbation of underlying pulmonary disease that have led to hospitalizations in some cases. (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

INDICATIONS AND USAGE

LIMITED POPULATION: ARIKAYCE is an aminoglycoside antibacterial indicated in adults who have limited or no alternative treatment options, for the treatment of *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease as part of a combination antibacterial drug regimen in patients who do not achieve negative sputum cultures after a minimum of 6 consecutive months of a multidrug background regimen therapy. As only limited clinical safety and effectiveness data for ARIKAYCE are currently available, reserve ARIKAYCE for use in adults who have limited or no alternative treatment options. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients. (1)
This indication is approved under accelerated approval based on achieving sputum culture conversion (defined as 3 consecutive negative monthly sputum cultures) by Month 6. Clinical benefit has not yet been established. (1)
Limitation of Use:
ARIKAYCE has only been studied in patients with refractory MAC lung disease defined as patients who did not achieve negative sputum cultures after a minimum of 6 consecutive months of a multidrug background regimen therapy. The use of ARIKAYCE is not recommended for patients with non-refractory MAC lung disease.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- For oral inhalation use only. (2.1)
- Use ARIKAYCE vials only with the Lamira Nebulizer System. (2.1)
- The recommended dosage in adults is once daily oral inhalation of the contents of one 590 mg/8.4 mL ARIKAYCE vial. (2.2)
- Pre-treatment with inhaled bronchodilator should be considered in patients with a history of hyperreactive airway disease. (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ARIKAYCE is supplied as a sterile, aqueous, liposome suspension for oral inhalation in a unit-dose glass vial containing amikacin 590 mg/8.4 mL. (3)

CONTRAINDICATIONS

ARIKAYCE is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to any aminoglycoside. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Pneumonitis: Reported with ARIKAYCE treatment; if hypersensitivity pneumonitis occurs, discontinue ARIKAYCE and manage patients as medically appropriate. (5.1)
- Hemoptysis: Higher frequency of hemoptysis has been reported with ARIKAYCE treatment. If hemoptysis occurs, manage the patients as medically appropriate. (5.2)
- Bronchospasm: Higher frequency of bronchospasm has been reported with ARIKAYCE treatment. Treat patients as medically appropriate if this occurs during treatment with ARIKAYCE. (5.3)
- Exacerbations of Underlying Pulmonary Disease: Higher frequency of exacerbations of underlying pulmonary disease has been reported with ARIKAYCE treatment. Treat patients as medically appropriate if this occurs during treatment with ARIKAYCE. (5.4)
- Ototoxicity: Higher frequency of ototoxicity has been reported with ARIKAYCE treatment. Closely monitor patients with known or suspected auditory or vestibular dysfunction. If patients develop tinnitus this may be an early symptom of ototoxicity. (5.5)
- Nephrotoxicity: Aminoglycosides can cause nephrotoxicity. Close monitoring of patients with known or suspected renal dysfunction may be needed when prescribing ARIKAYCE. (5.6)

- Neuromuscular Blockade: Aminoglycosides may aggravate muscle weakness because of a potential curare-like effect on neuromuscular function. If neuromuscular blockade occurs, it may be reversed by the administration of calcium salts but mechanical assistance may be necessary. (5.7)
- Embryo-Fetal Toxicity: Aminoglycosides can cause total, irreversible, bilateral congenital deafness in pediatric patients exposed *in utero*. (5.8, 8.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥10% and higher than control) in the patients with refractory MAC lung disease were: dysphonia, cough, bronchospasm, hemoptysis, ototoxicity, upper airway irritation, musculoskeletal pain, fatigue/asthenia and exacerbation of underlying pulmonary disease, diarrhea, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Insmed Incorporated at 1-844-4-INSMED or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.
See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 9/2018

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF INCREASED RESPIRATORY ADVERSE REACTIONS
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Recommended Dosage
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Pneumonitis
5.2 Hemoptysis
5.3 Bronchospasm
5.4 Exacerbation of Underlying Pulmonary Disease
5.5 Ototoxicity
5.6 Nephrotoxicity
5.7 Neuromuscular Blockade
5.8 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Drugs with Neurotoxic, Nephrotoxic, or Ototoxic Potential
7.2 Ethacrynic Acid, Furosemide, Urea, or Mannitol
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF INCREASED RESPIRATORY ADVERSE REACTIONS

ARIKAYCE has been associated with an increased risk of respiratory adverse reactions including, hypersensitivity pneumonitis, hemoptysis, bronchospasm, exacerbation of underlying pulmonary disease that have led to hospitalizations in some cases *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

LIMITED POPULATION: ARIKAYCE® is indicated in adults, who have limited or no alternative treatment options, for the treatment of *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease as part of a combination antibacterial drug regimen in patients who do not achieve negative sputum cultures after a minimum of 6 consecutive months of a multidrug background regimen therapy. As only limited clinical safety and effectiveness data for ARIKAYCE are currently available, reserve ARIKAYCE for use in adults who have limited or no alternative treatment options. This drug is indicated for use in a limited and specific population of patients.

This indication is approved under accelerated approval based on achieving sputum culture conversion (defined as 3 consecutive negative monthly sputum cultures) by Month 6. Clinical benefit has not yet been established *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

Limitation of Use:

ARIKAYCE has only been studied in patients with refractory MAC lung disease defined as patients who did not achieve negative sputum cultures after a minimum of 6 consecutive months of a multidrug background regimen therapy. The use of ARIKAYCE is not recommended for patients with non-refractory MAC lung disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

ARIKAYCE is for oral inhalation use only. Administer by nebulization only with the Lamira™ Nebulizer System. Refer to the Instructions for Use for full administration information on use of ARIKAYCE with the Lamira Nebulizer System.

Instruct patients using a bronchodilator (‘reliever’) to first use the bronchodilator following the bronchodilator leaflet for use information before using ARIKAYCE.

Pre-treatment with short-acting selective beta-2 agonists should be considered for patients with known hyperreactive airway disease, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, or bronchospasm *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage of ARIKAYCE in adults is once daily inhalation of the contents of one 590 mg/8.4 mL ARIKAYCE vial (590 mg of amikacin) using the Lamira Nebulizer System.

Administer ARIKAYCE with the Lamira Nebulizer System only. ARIKAYCE should be at room temperature before use. Prior to opening, shake the ARIKAYCE vial well for at least 10 to 15 seconds until the contents appear uniform and well mixed. The ARIKAYCE vial is opened by flipping up the plastic top of the vial then pulling downward to loosen the metal ring. The metal ring and the rubber stopper should be removed carefully. The contents of the ARIKAYCE vial can then be poured into the medication reservoir of the nebulizer handset.

If a daily dose of ARIKAYCE is missed, administer the next dose the next day. Do **NOT** double the dose to make up for the missed dose.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

ARIKAYCE is supplied as a sterile, white, milky, aqueous, liposome suspension for oral inhalation in a unit-dose glass vial containing amikacin 590 mg/8.4 mL (equivalent to amikacin sulfate 623 mg/8.4 mL).

4 CONTRAINDICATIONS

ARIKAYCE is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to any aminoglycoside.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Pneumonitis

Hypersensitivity pneumonitis has been reported with the use of ARIKAYCE in the clinical trials. Hypersensitivity pneumonitis (reported as allergic alveolitis, pneumonitis, interstitial lung disease, allergic reaction to ARIKAYCE) was reported at a higher frequency in patients treated with ARIKAYCE plus a background regimen (3.1 %) compared to patients treated with a background regimen alone (0%). Most patients with hypersensitivity pneumonitis discontinued treatment with ARIKAYCE and received treatment with corticosteroids *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If hypersensitivity pneumonitis occurs, discontinue ARIKAYCE and manage the patient as medically appropriate.

5.2 Hemoptysis

Hemoptysis has been reported with the use of ARIKAYCE in the clinical trials. Hemoptysis was reported at a higher frequency in patients treated with ARIKAYCE plus a background regimen (17.9 %) compared to patients treated with a background regimen alone (12.5 %) *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If hemoptysis occurs, manage the patients as medically appropriate.

5.3 Bronchospasm

Bronchospasm has been reported with the use of ARIKAYCE in the clinical trials. Bronchospasm (reported as asthma, bronchial hyperreactivity, bronchospasm, dyspnea, dyspnea exertional, prolonged expiration, throat tightness, wheezing) was reported at a higher frequency in patients treated with ARIKAYCE plus a background regimen (28.7 %) compared to patients treated with a background regimen alone (10.7 %) *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If bronchospasm occurs during the use of ARIKAYCE treat the patients as medically appropriate.

5.4 Exacerbation of Underlying Pulmonary Disease

Exacerbations of underlying pulmonary disease has been reported with the use of ARIKAYCE in the clinical trials. Exacerbations of underlying pulmonary disease (reported as chronic obstructive pulmonary disease, infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, infective exacerbation of bronchiectasis) have been reported at a higher frequency in patients treated with ARIKAYCE plus a background regimen (14.8 %) compared to patients treated with background regimen alone (9.8 %) *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If exacerbations of underlying pulmonary disease occurs during the use of ARIKAYCE, treat the patients as medically appropriate.

5.5 Ototoxicity

Ototoxicity has been reported with the use of ARIKAYCE in the clinical trials. Ototoxicity (including deafness, dizziness, presyncope, tinnitus, and vertigo) were reported with a higher frequency in patients treated with ARIKAYCE plus a background regimen (17 %) compared to patients treated with background regimen alone (9.8 %). This was primarily driven by tinnitus (7.6% in ARIKAYCE plus background regimen vs. 0.9% in the background regimen alone arm) and dizziness (6.3% in ARIKAYCE plus background regimen vs. 2.7% in the background regimen alone arm). *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Closely monitor patients with known or suspected auditory or vestibular dysfunction during treatment with ARIKAYCE. If ototoxicity occurs, manage the patient as medically appropriate, including potentially discontinuing ARIKAYCE.

5.6 Nephrotoxicity

Nephrotoxicity was observed during the clinical trials of ARIKAYCE in patients with MAC lung disease but not at a higher frequency than the background regimen alone *[see Adverse Reactions (6.1)]*. Nephrotoxicity has been associated with the aminoglycosides. Close monitoring of patients with known or suspected renal dysfunction may be needed when prescribing ARIKAYCE.

5.7 Neuromuscular Blockade

Patients with neuromuscular disorders were not enrolled in ARIKAYCE clinical trials. Patients with known or suspected neuromuscular disorders, such as myasthenia gravis, should be closely monitored since aminoglycosides may aggravate muscle weakness by blocking the release of acetylcholine at neuromuscular junctions.

5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Aminoglycosides can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Aminoglycosides, including ARIKAYCE, may be associated with total, irreversible, bilateral congenital deafness in pediatric patients exposed *in utero*. Patients who use ARIKAYCE during pregnancy, or become pregnant while taking ARIKAYCE should be apprised of the potential hazard to the fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described in greater detail in other sections of labeling:

- Hypersensitivity pneumonitis *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hemoptysis *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*
- Bronchospasm *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.3)]*
- Exacerbation of Underlying Pulmonary Disease *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.4)]*
- Ototoxicity *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Nephrotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

- Neuromuscular Blockade *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Overview of Clinical Trials for Safety Evaluation

Within the refractory NTM clinical program, 388 patients that participated in three clinical trials were treated with ARIKAYCE at the dose of 590 mg/day (median duration of exposure to ARIKAYCE was 169 days).

Trial 1 (NCT#02344004) was an open-label, randomized (2:1), multi-center Phase 3 trial in patients with refractory *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease. Patients were randomized to either 8 months of ARIKAYCE plus a background regimen (n=223) or background regimen alone (n=112).

Trial 2 (NCT#02628600) was a single-arm extension of Trial 1 for refractory MAC lung disease patients that failed to achieve negative sputum cultures after 6 months of treatment or had a relapse or recurrence by Month 6 from either study arm of Trial 1. A total of 133 patients (n=74 from the prior background regimen alone arm of Trial 1, and n=59 from the prior ARIKAYCE plus background regimen arm in Trial 1) participated in the trial.

Trial 3 (NCT#01315236) was a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 2 study in patients with refractory nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease caused by MAC and *Mycobacterium abscessus*. Patients were randomized to either ARIKAYCE plus background regimen or an inhaled diluted empty liposome placebo plus background regimen for 84 days.

Across all clinical trials of patients with and without refractory NTM lung infection, 802 patients were exposed to multiple doses of ARIKAYCE.

Adverse Reactions Leading to Treatment Discontinuation

In the three NTM studies, there was a higher incidence of premature discontinuation of ARIKAYCE. In Trial 1, 33.5% discontinued ARIKAYCE prematurely; most were due to adverse reactions (17.4%) and withdrawal by subject (9.4%). In the comparator arm 8% of subjects discontinued theirbackground regimen, with 0.9% due to adverse reactions and 5.4% due to withdrawal by subject. In Trial 2 (the single-arm extension of Trial 1), 20.3% of patients starting on ARIKAYCE discontinued prematurely with 14.9% discontinuing due to adverse reactions. In Trial 3, all 9 (20.5%) premature discontinuations occurred in the ARIKAYCE plus background regimen-treated patients and there were no premature discontinuations in the placebo plus background regimen arm.

Serious Adverse Reactions in Trials 1 and 3

In the two randomized trials (Trial 1 and Trial 3), there were more serious adverse reactions (SARs) reported in the ARIKAYCE-treated arm as compared to the respective control arm. In Trial 1, 20.2% of patients treated with ARIKAYCE plus background regimen reported SAR as compared to 16.1% of patients treated with background regimen alone. In addition, in Trial 1 [2 to 1 randomization, ARIKAYCE plus background regimen versus background regimen alone], there were 82 hospitalizations in 41 patients (18.4%) treated with ARIKAYCE plus background regimen compared to 23 hospitalizations in 15 patients (13.4%) treated with background regimen alone. The most common SARs and reasons for hospitalization in the ARIKAYCE plus background regimen arm were related to exacerbation of underlying pulmonary disease and lower respiratory tract infections, such as pneumonia.

In Trial 3, 18.2% of patients treated with ARIKAYCE plus background regimen reported SARs compared to 8.9% of patients treated with background regimen plus inhaled placebo.

Common Adverse Reactions

The incidence of adverse reactions in Trial 1 are displayed in Table 1. Only those adverse reactions

with a rate of at least 5% in the ARIKAYCE plus background regimen group and greater than the background regimen alone group, are shown.

Table 1: Adverse Reactions in ≥ 5% of ARIKAYCE-treated MAC Patients and More Frequent than Background Regimen Alone in Trial 1

Adverse Reaction	ARIKAYCE plus Background Regimen (n=223) n (%)	Background Regimen Alone (n=112) n (%)
Dysphonia*	105 (47)	1 (1)
Cough†	87 (39)	19 (17)
Bronchospasm‡	64 (29)	12 (11)
Hemoptysis	40 (18)	14 (13)
Ototoxicity§	38 (17)	11 (10)
Upper airway irritation¶	37 (17)	2 (2)
Musculoskeletal pain#	37 (17)	9 (8)
Fatigue and asthenia	36 (16)	11 (10)
Exacerbation of underlying pulmonary disease Þ	33 (15)	11 (10)
Diarrhea	28 (13)	5 (5)
Nausea	26 (12)	4 (4)
Pneumonia ß	22 (10)	9 (8)
Headache	22 (10)	5 (5)
Pyrexia	16 (7)	5 (5)
Vomiting à	15 (7)	4 (4)
Rash è	14 (6)	2 (2)
Weight decreased	14 (6)	1 (1)
Change in sputum ð	12 (5)	1 (1)
Chest discomfort	12 (5)	3 (3)

* Includes aphonia and dysphonia

† Includes cough, productive cough and upper airway cough syndrome

‡ Includes asthma, bronchial hyperreactivity, bronchospasm, dyspnea, dyspnea exertional, prolonged expiration, throat tightness, wheezing

§ Includes deafness, deafness neurosensory, deafness unilateral, dizziness, hypoacusis, presyncope, tinnitus, vertigo

¶ Includes oropharyngeal pain, oropharyngeal discomfort, throat irritation, pharyngeal erythema, upper airway inflammation, pharyngeal edema**,** vocal cord inflammation, laryngeal pain, laryngeal erythema, laryngitis

Includes back pain, arthralgia, myalgia, pain/body aches, muscle spasm and musculoskeletal pain

Þ Includes COPD, infective exacerbation of COPD, infective exacerbation of bronchiectasis

ß Includes atypical pneumonia, empyema, infection pleural effusion, lower respiratory tract infection, lung infection, lung infection pseudomonas, pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia pseudomonas, pseudomonas infection and respiratory tract infection

à Includes vomiting and post-tussive vomiting

è Includes rash, rash maculo-papular, drug eruption and urticaria

ð Includes increased sputum, sputum purulent and sputum discolored

Selected adverse drug reactions that occurred in <5% of patients and at higher frequency in

ARIKAYCE-treated patients in Trial 1 are presented in Table 2.

Table 2: Selected Adverse Reactions in < 5% of ARIKAYCE-treated MAC Patients and More Frequent than Background Regimen Alone in Trial 1

	ARIKAYCE plus Background Regimen N=223	Background Regimen Alone N=112
Anxiety	10 (4.5)	0 (0)
Oral fungal infection*	9 (4)	2 (1.8)
Bronchitis	8 (3.6)	3 (2.7)
Hypersensitivity pneumonitis†	8 (3.6)	0 (0)
Dysgeusia	7 (3.1)	0 (0)
Respiratory failure‡	6 (2.7)	1 (0.9)
Epistaxis	6 (2.7)	1 (0.9)
Neuromuscular disorder§	5 (2.2)	0 (0)
Dry mouth	5 (2.2)	0 (0)
Pneumothorax¶	5 (2.2)	1 (0.9)
Exercise tolerance decreased	3 (1.3)	0 (0)
Balance disorder	3 (1.3)	0 (0)

* Includes oral candidiasis and oral fungal infection

† Includes allergic alveolitis, interstitial lung disease, and pneumonitis

‡ Includes acute respiratory failure and respiratory failure

§ Includes muscle weakness, neuropathy peripheral, and balance disorder

¶ Includes pneumothorax, pneumothorax spontaneous and pneumomediastinum

Refer to Table 1 and Table 2 for the incidence rate of hypersensitivity pneumonitis, bronchospasm, cough, dysphonia, exacerbation of underlying disease, hemoptysis, ototoxicity, upper airway irritation, and neuromuscular disorders *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6)]*

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs with Neurotoxic, Nephrotoxic, or Ototoxic Potential

Avoid concomitant use of ARIKAYCE with medications associated with neurotoxicity, nephrotoxicity, and ototoxicity.

7.2 Ethacrynic Acid, Furosemide, Urea, or Mannitol

Some diuretics can enhance aminoglycoside toxicity by altering aminoglycoside concentrations in serum and tissue. Avoid concomitant use of ARIKAYCE with ethacrynic acid, furosemide, urea, or intravenous mannitol.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no data on ARIKAYCE use in pregnant women to evaluate for any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. Although systemic absorption

of amikacin following oral inhalation is expected to be low *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, systemic exposure to aminoglycoside antibacterial drugs, including ARIKAYCE, may be associated with total, irreversible, bilateral congenital deafness when administered to pregnant women *[see Warnings and Precautions (5.8)]*. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

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

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

Data

Animal Data

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

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.4 Pediatric Use

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

8.5 Geriatric Use

In the NTM clinical trials, of the total number of patients receiving ARIKAYCE, 196 (50.5%) were ≥ 65 years and 55 (14.2%) were ≥ 75 years. No overall differences in safety and effectiveness were observed between elderly subjects and younger subjects. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, it may be useful to monitor renal function *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

8.6 Hepatic Impairment

ARIKAYCE has not been studied in patients with hepatic impairment. No dose adjustments based on hepatic impairment are required since amikacin is not hepatically metabolized *[see Clinical*

Pharmacology (12.3)].

8.7 Renal Impairment

ARIKAYCE has not been studied in patients with renal impairment. Given the low systemic exposure to amikacin following administration of ARIKAYCE, clinically relevant accumulation of amikacin is unlikely to occur in patients with renal impairment. However, renal function should be monitored in patients with known or suspected renal impairment, including elderly patients with potential age-related decreases in renal function *[see Warnings and Precautions (5.6), Use in Specific Populations (8.5)].*

10 OVERDOSAGE

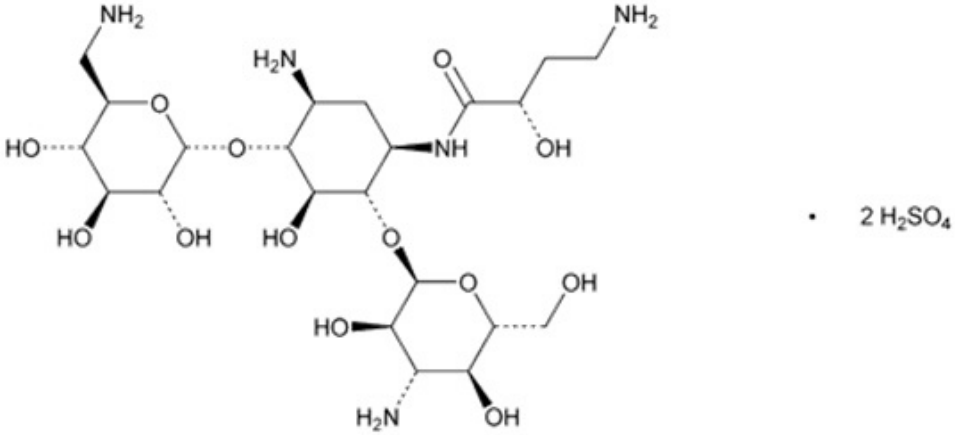
Adverse reactions specifically associated with overdose of ARIKAYCE have not been identified. Acute toxicity should be treated with immediate withdrawal of ARIKAYCE, and baseline tests of renal function should be undertaken.

Hemodialysis may be helpful in removing amikacin from the body.

In all cases of suspected overdosage, physicians should contact the Regional Poison Control Center for information about effective treatment. In the case of any overdosage, the possibility of drug interactions with alterations in drug disposition should be considered.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in ARIKAYCE (amikacin liposome inhalation suspension) is amikacin sulfate USP, an aminoglycoside antibacterial. Its chemical name is D-Streptamine, *O*-3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-*O*-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-N^1-(4-amino-2-hydroxy-1-oxobutyl)-2-deoxy-, (*S*)-, sulfate (1:2) salt with a chemical formula of $C_{22}H_{43}N_5O_{13}\cdot 2H_2SO_4$ with a molecular weight of 781.76. Its structural formula is:



ARIKAYCE is a white milky suspension consisting of amikacin sulfate encapsulated in liposomes and is supplied in a unit-dose 10 mL clear glass vial containing amikacin 590 mg/8.4 mL (equivalent to amikacin sulfate 623 mg/8.4 mL) as a sterile aqueous liposomal suspension for oral inhalation. ARIKAYCE consists of amikacin sulfate encapsulated in liposomes at a targeted concentration of 70 mg amikacin/mL with the pH range of 6.1 to 7.1 and lipid to amikacin weight ratio in the range of 0.60 to 0.79. The inactive ingredients are cholesterol, dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), sodium chloride, sodium hydroxide (for pH adjustment), and water for injection.

ARIKAYCE is administered only using a Lamira Nebulizer System *[see Dosage and Administration (2.1)]*. Like all other nebulized treatments, the amount delivered to the lungs will depend upon patient factors. Under standardized *in vitro* testing per USP<1601> adult breathing pattern (500 mL tidal volume,

15 breaths per minute, and inhalation: exhalation ratio of 1:1), the mean delivered dose from the mouthpiece was approximately 312 mg of amikacin sulfate (53% of label claim). The mass median aerodynamic diameter (MMAD) of the nebulized aerosol droplets is about 4.7 µm (4.1 – 5.3 µm) as determined using the Next Generation Impactor (NGI) method. A percentage of the amikacin in the liposome is released by the nebulization process, thus nebulized ARIKAYCE delivers a combination of free and liposomal amikacin.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ARIKAYCE is an antibacterial drug *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

ARIKAYCE exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamic response are unknown.

12.3 Pharmacokinetics

Sputum Concentrations

Following once daily inhalation of 590 mg ARIKAYCE in *Mycobacterium avium* complex (MAC) patients, sputum concentrations at 1 to 4 hours post-inhalation were 1720, 884, and 1300 mcg/g at 1, 3, and 6 months, respectively. High variability in amikacin concentrations were observed (CV% >100%). After 48 to 72 hours post-inhalation, amikacin sputum concentrations decreased to approximately 5% of those at 1 to 4 hours post-inhalation.

Serum Concentrations

Following 3 months of once daily inhalation of 590 mg ARIKAYCE in MAC patients, the mean serum AUC_{0-24} was 23.5 mcg*hr/mL (range: 8.0 to 46.5 mcg*hr/mL; n=12) and the mean serum C_{max} was 2.8 mcg/mL (range: 1.0 to 4.4 µg/mL; n=12). The maximum C_{max} and AUC_{0-24} were below the mean C_{max} of approximately 76 mcg/mL and AUC_{0-24} of 154 mcg*hr/mL observed for intravenous administration of amikacin sulfate for injection at the approved dosage of 15 mg/kg once daily in healthy adults.

Absorption

The bioavailability of ARIKAYCE is expected to vary primarily from individual differences in nebulizer efficiency and airway pathology.

Distribution

The protein binding of amikacin in serum is ≤ 10%.

Elimination

Following inhalation of ARIKAYCE in MAC patients, the apparent serum half-life of amikacin ranged from approximately 5.9 to 19.5 hrs.

Metabolism

Amikacin does not undergo appreciable metabolism.

Excretion

Systemically absorbed amikacin following ARIKAYCE administration is eliminated principally via glomerular filtration. On average, 7.42% (ranging from 0.72 to 22.60%; n=14) of the total ARIKAYCE dose was excreted in urine as unchanged drug compared to 94% following intravenous administration of amikacin sulfate for injection. Unabsorbed amikacin, following ARIKAYCE inhalation, is probably eliminated primarily by cellular turnover and expectoration.

Drug Interaction Studies

No clinical drug interaction studies have been conducted with ARIKAYCE *[see Drug Interactions (7)]*.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Amikacin is a polycationic, semisynthetic, bactericidal aminoglycoside. Amikacin enters the bacterial cell by binding to negatively charged components of the bacterial cell wall disrupting the overall architecture of the cell wall. The primary mechanism of action is the disruption and inhibition of protein synthesis in the target bacteria by binding to the 30S ribosomal subunit.

Resistance

The mechanism of resistance to amikacin in mycobacteria has been linked to mutations in the rrs gene of the 16S rRNA. In clinical trials, MAC isolates developing an amikacin MIC of > 64 mcg/mL after baseline were observed in a higher proportion of subjects treated with ARIKAYCE *[see Clinical Studies (14)]*.

Interaction with Other Antimicrobials

There has been no *in vitro* signal for antagonism between amikacin and other antimicrobials against MAC based on fractional inhibitory concentration (FIC) and macrophage survival assays. In select instances, some degree of synergy between amikacin and other agents has been observed, as for example, synergy between aminoglycosides, including amikacin, and the beta-lactam class has been documented.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year inhalation carcinogenicity study, rats were exposed to ARIKAYCE for 15-25, 50-70, or 155-170 minutes per day for 96-104 weeks. These provided approximate inhaled doses of 5, 15, and 45 mg/kg/day. Squamous cell carcinoma was observed in the lungs of 2 of 120 rats administered the highest dose tested. Maximum serum AUC levels of amikacin in the rats at steady state were approximately 1.3, 2.8, and 7.6 mcg·hr/mL at the low, mid, and high doses, respectively, compared with 23.5 mcg·hr/mL (8.0 to 46.5 mcg·hr/mL) measured in humans. The squamous cell carcinomas may be the result of a high lung burden of particulates from ARIKAYCE in the rat lung. The relevance of the lung tumor findings with regards to humans receiving ARIKAYCE is unknown.

No evidence of mutagenicity or genotoxicity was observed in a battery of *in vitro* and *in vivo* genotoxicity studies with a liposome-encapsulated amikacin formulation similar to ARIKAYCE (*in vitro* microbial mutagenesis test, *in vitro* mouse lymphoma mutation assay, *in vitro* chromosomal aberration study, and an *in vivo* micronucleus study in rats).

No fertility studies were conducted with ARIKAYCE. Intraperitoneal administration of amikacin to male and female rats at doses up to 200 mg/kg/day prior to mating through Day 7 of gestation were not associated with impairment of fertility or adverse effects on early embryonic development.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

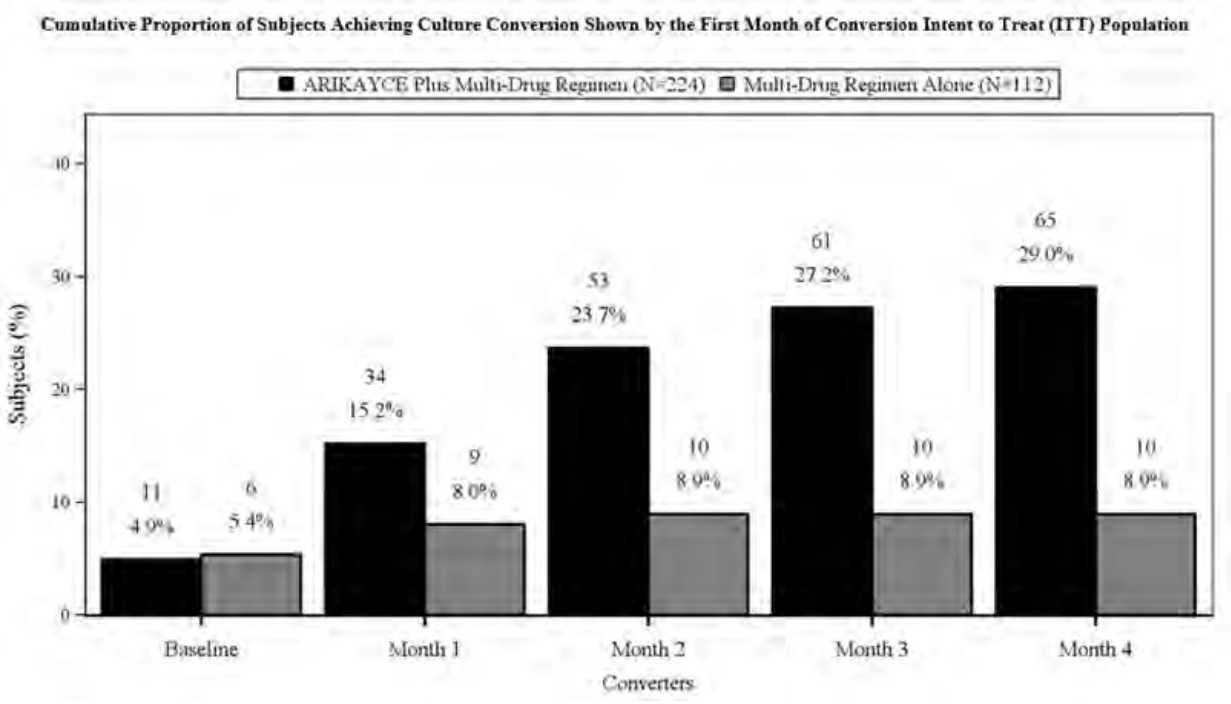
To provide information about chronic dosing of ARIKAYCE to another animal species, a 9-month inhalation toxicology study was conducted in dogs. Foamy alveolar macrophages associated with clearance of the inhaled product were present at dose-related incidence and severity, but they were not associated with inflammation, tissue hyperplasia, or the presence of preneoplastic or neoplastic changes. Dogs were exposed to ARIKAYCE for up to 90 minutes per day, providing inhaled amikacin doses of approximately 5, 10, and 30 mg/kg/day.

14 CLINICAL STUDIES

Trial 1 (NCT#02344004) was an open-label, randomized (2:1), multi-center trial in patients with refractory *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease as confirmed by at least 2 sputum culture results. Patients were considered to have refractory MAC lung disease if they did not achieve negative sputum cultures after a minimum duration of 6 consecutive months of background regimen therapy that was either ongoing or stopped no more than 12 months before the screening visit. Patients were randomized to either ARIKAYCE plus a background regimen or background regimen alone. The surrogate endpoint for assessing efficacy was based on achieving culture conversion (3 consecutive monthly negative sputum cultures) by Month 6. The date of conversion was defined as the date of the first of the 3 negative monthly cultures, which had to be achieved by Month 4 in order to meet the endpoint by Month 6.

A total of 336 patients were randomized (ARIKAYCE plus background regimen, n=224; background regimen alone, n=112) (ITT population), with a mean age of 64.7 years and there was a higher percentage of females (69.3%) than males (30.7%) in the study. At the time of enrollment, of the 336 subjects in the ITT population, 302 (89.9%) were either on a guideline-based regimen for MAC or off guideline-based therapy for MAC for less than 3 months while 34 (10.1%) were off treatment for 3 to 12 months prior to enrollment. At screening, patients were stratified by smoking status (current smoker or not) and by whether patients were on treatment or off treatment for at least 3 months. Most patients at screening were not current smokers (89.3%) and had underlying bronchiectasis (62.5%). At baseline, background regimens included a macrolide (91.9%), a rifamycin (85.7%), or ethambutol (80.3%). Overall, 54.9% of subjects were receiving a triple background regimen of a macrolide, a rifamycin and ethambutol.

The proportion of patients achieving culture conversion (3 consecutive monthly negative sputum cultures) by Month 6 was significantly ($p<0.0001$) greater for ARIKAYCE plus background regimen (65/224, 29.0%) compared to background regimen alone (10/112, 8.9%). An analysis of sustained sputum culture conversion through Month 6 (defined as consecutive negative sputum cultures with no positive culture on solid media or no more than 2 consecutive positive cultures in liquid media following achieving initial culture conversion) showed that 3 subjects in each treatment arm who initially achieved culture conversion did not have sustained sputum culture conversion through Month 6. Thus, 27.7% (62/224) of ARIKAYCE plus background regimen patients and 6.3% (7/112) of background regimen alone patients had sustained sputum culture conversion through Month 6.



In Trial 1, 23/224 (10.3%) of patients had MAC isolates that developed MIC of > 64 mcg/mL while receiving treatment with ARIKAYCE. In the background regimen alone arm, 4/112 (3.6%) of patients had MAC isolates that developed amikacin MIC of > 64 mcg/mL.

Additional endpoints to assess the clinical benefit of ARIKAYCE, for example, change from baseline in six-minute walk test distance and the Saint George's Respiratory Questionnaire, did not demonstrate clinical benefit by Month 6.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

ARIKAYCE (amikacin liposome inhalation suspension), 590 mg/8.4 mL, is supplied in a sterile, unit-dose 10-mL glass vial. The product is dispensed as a 28-vial kit.

Each carton contains a 28-day supply of medication (28 vials). In addition to the ARIKAYCE vials in the carton, one Lamira Nebulizer Handset and four Lamira Aerosol Heads are provided.

NDC 71558-590-28

The Lamira Nebulizer System contains a controller, a spare Aerosol Head, a spare Handset, Power Cord and accessories.

16.2 Storage and Handling

Store ARIKAYCE vials refrigerated at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) until expiration date on vial. *Do not freeze.* Once expired, discard any unused drug.

ARIKAYCE can be stored at room temperature up to 25°C (77°F) for up to 4 weeks. Once at room temperature, any unused drug must be discarded at the end of 4 weeks.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide and Patient Instructions

for Use).

Important Instructions for Administration of ARIKAYCE

Instruct patients to read the *Instructions for Use* before starting ARIKAYCE. Instruct patients to only use the Lamira™ Nebulizer System to administer ARIKAYCE. Advise the patient or caregiver not use the Lamira Nebulizer System with any other medicine.

Hypersensitivity Pneumonitis and Bronchospasm (Difficulty Breathing)

Advise patients to inform their healthcare provider if they experience shortness of breath or wheezing after administration of ARIKAYCE. Advise patients with a history of reactive airway disease, asthma, or bronchospasm, to administer ARIKAYCE after using a short-acting bronchodilator *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

Hemoptysis or Cough

Advise patients to inform their healthcare provider if they cough up blood or experience episodic cough either during or after ARIKAYCE administration particularly in the first month after starting ARIKAYCE *[see Warnings and Precautions (5.2) and Adverse Reactions (6.1)]*.

Exacerbations of Underlying Pulmonary Disease

Advise patients to inform their healthcare provider if they experience worsening of their lung disease after starting ARIKAYCE *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Dysphonia or Difficulty Speaking

Advise patients to inform their healthcare provider if they have difficulty speaking. Difficulty speaking or loss of ability to speak has been reported with ARIKAYCE *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Ototoxicity (Ringing in the Ears)

Advise patients to inform their healthcare provider if they experience ringing in the ears, dizziness, or any changes in hearing because ARIKAYCE has been associated with hearing loss *[see Warnings and Precautions (5.5)]***.**

Advise the patient not to operate heavy machinery or do dangerous activities while inhaling ARIKAYCE through the Lamira Nebulizer System because ARIKAYCE can cause symptoms such as dizziness or respiratory symptoms.

Nephrotoxicity or Kidney Damage

Advise patients to inform their health care provider if they have kidney problems because kidney damage has been reported with aminoglycosides *[see Warnings and Precautions (5.6)]***.**

Neuromuscular Blockade

Advise patients to inform their healthcare provider of known neuromuscular disease (e.g., myasthenia gravis) *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Embryo-fetal Toxicity

Advise pregnant women that aminoglycosides, including ARIKAYCE, may cause irreversible congenital deafness when administered during pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.8) and Use in Special Populations (8.1)]*.

Manufactured for:

Insmed®, Bridgewater, NJ 08807

Insmed® and, ARIKAYCE® are trademarks of Insmed Incorporated. Lamira™ is a trademark of PARI Pharma GmbH.

© Insmed Incorporated. All rights reserved. 2010 7,718,189; 2012 8,226,975; 2014 8,632,804, 8,642,075, 8,679,532 and 8,802,137; 2017 9,566,234 and 9,827,317 and 2018 9,895,385

MEDICATION GUIDE
ARIKAYCE (ar' i kase) LIMITED POPULATION
(amikacin liposome inhalation suspension)
for oral inhalation use

Important: For oral inhalation only.

What is the most important information I should know about ARIKAYCE?

ARIKAYCE can cause serious side effects, including:

- **allergic inflammation of the lungs:** These respiratory problems may be symptoms of allergic inflammation of the lungs and often come with:
  - fever
  - coughing
  - fast breathing
  - wheezing
  - shortness of breath
- **coughing up of blood (hemoptysis):** Coughing up blood is a serious and common side effect of ARIKAYCE.
- **severe breathing problems**: Severe breathing problems can be symptoms of bronchospasm. Bronchospasm is a serious and common side effect of ARIKAYCE. Bronchospasm symptoms include:
  - shortness of breath
  - wheezing
  - difficult or labored breathing
  - coughing or chest tightness
- **worsening of chronic obstructive pulmonary disease (COPD):** This is a serious and common side effect of ARIKAYCE.

While using ARIKAYCE these side effects may become serious enough that treatment in a hospital is needed.

Call your healthcare provider or get medical help right away if you have any of these serious side effects while taking ARIKAYCE. Your healthcare provider may ask you to stop using ARIKAYCE for a short period of time or completely stop using ARIKAYCE.

What is ARIKAYCE?

ARIKAYCE is a prescription medicine used to treat adults with refractory (difficult to treat) *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease as part of a combination antibacterial drug treatment plan (regimen).

It is not known if ARIKAYCE is safe and effective in children younger than 18 years of age.

This product was approved by FDA using the Limited Population pathway. This means FDA has approved this drug for a limited and specific patient population, and studies on the drug may have only answered focused questions about its safety and effectiveness.

Do not use ARIKAYCE if you:

- are allergic to any aminoglycoside, or any of the ingredients in ARIKAYCE. See "**What are the ingredients in ARIKAYCE?**" at the end of this leaflet for a complete list of ingredients in ARIKAYCE.

Before using ARIKAYCE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), shortness of breath or wheezing (bronchospasm).

- have been told you have poor lung function.
- have hearing problems such as ringing in your ears or hearing loss.
- have dizziness or sense of the room spinning.
- have kidney problems.
- have neuromuscular disease such as myasthenia gravis.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ARIKAYCE can harm your unborn baby. ARIKAYCE is in a class of medicines that may be connected with complete deafness in babies at birth. The deafness affects both ears and cannot be changed.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if the medicine in ARIKAYCE passes into your breast milk and if it can harm your baby. Talk to your healthcare provider about the best way to feed your baby during treatment with ARIKAYCE.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription medicines and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I use ARIKAYCE?

- **Read the step-by-step instructions for using ARIKAYCE at the end of the Medication Guide and the full Instructions for Use provided in your kit**. The manufacturer's Instructions for Use provides complete information about how to put together (assemble), prepare, use, clean, and disinfect your Lamira Nebulizer System.
- **Do not** use ARIKAYCE unless you understand the directions provided. If you have questions talk to your health care provider or call Arikares Support at 1-833-ARIKARE (1-833-274-5273).
- Use ARIKAYCE exactly as your healthcare provider tells you to use it. Do not use ARIKAYCE more often than prescribed for you.
- Only use ARIKAYCE with the Lamira Nebulizer System.
- Inhale each daily dose of ARIKAYCE 1 time each day through the Lamira Nebulizer Handset. **Do not** use more than 1 vial of ARIKAYCE in a day.
- Do not use ARIKAYCE after the expiration date on the vial. If you forget to take your daily dose of ARIKAYCE, take your next dose at your usual time the next day.
- **Do not** double the dose to make up for the missed dose.
- **Do not** stop using ARIKAYCE or other medicines to treat your MAC lung disease unless told to do so by your healthcare provider.
- If you use too much ARIKAYCE, call your healthcare provider or go to the nearest emergency room right away.

What are the possible side effects of ARIKAYCE?

ARIKAYCE may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about ARIKAYCE?"**
- **hearing loss or ringing in the ears (ototoxicity).** Ototoxicity is a serious and common side effect of ARIKAYCE. Tell your healthcare provider right away if you have hearing loss or you hear noises in your ears such as ringing or hissing. Tell your healthcare provider if you start having problems with balance or dizziness (vertigo).
- **worsening kidney problems (nephrotoxicity).** ARIKAYCE is in a class of medicines which may cause worsening kidney problems. Your healthcare provider may do a blood test to check how well your kidneys are working during your treatment with ARIKAYCE.
- **worsening muscle weakness (neuromuscular blockade).** ARIKAYCE is in a class of medicines which can cause muscle weakness to get worse in people who already have problems with muscle weakness (myasthenia gravis).

The most common side effects of ARIKAYCE include:

- changes in your voice
  and hoarseness

(dysphonia)
- tiredness (fatigue)
- headache
- rash
- cough during or after a dose of ARIKAYCE, especially in the first month after starting treatment.
- sore throat
- diarrhea
- fever
- decreased weight
- chest discomfort
- muscle pain
- nausea
- vomiting
- increased sputum

These are not all of the possible side effects of ARIKAYCE.
Call your doctor or pharmacist for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ARIKAYCE?

- Store ARIKAYCE vials refrigerated between 36°F to 46°F (2°C to 8°C) until the expiration date on the vial. Do not freeze.
- After ARIKAYCE has been stored in the refrigerator, any unused medicine must be thrown away (disposed of) after the expiration date on the vial.
- Store ARIKAYCE vials at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for up to 4 weeks
- After ARIKAYCE has been stored at room temperature any unused medicine must be thrown away (disposed of) at the end of 4 weeks.
- Use an opened ARIKAYCE vial right away.
- Throw away the ARIKAYCE vial right away after use.

Keep ARIKAYCE and all medicines out of the reach of children.

General information about safe and effective use of ARIKAYCE

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use ARIKAYCE for a condition for which it was not prescribed. Do not give ARIKAYCE to other people even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about ARIKAYCE that is written for health professionals.

What are the ingredients in ARIKAYCE?

Active ingredient: amikacin sulfate

Inactive ingredients: Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), cholesterol, sodium chloride, sodium hydroxide (for pH adjustment), and water for injection

Manufactured for: Insmed Incorporated, 10 Finderne Ave, Bldg. 10, Bridgewater, NJ 08807-3365

Insmed Incorporated, All rights reserved.

For more information, call Insmed Arikares Support at: 1- 833-ARIKARE (1-833-274-5273)

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Issued: 09/2018

Instructions for Use

ARIKAYCE® LIMITED POPULATION
(amikacin liposome inhalation suspension)

For oral inhalation use
Lamira™ Nebulizer System

Before using your Lamira Nebulizer System, be sure you read and understand the detailed information in the full Instructions for Use that comes with the Lamira Nebulizer System. This will provide more

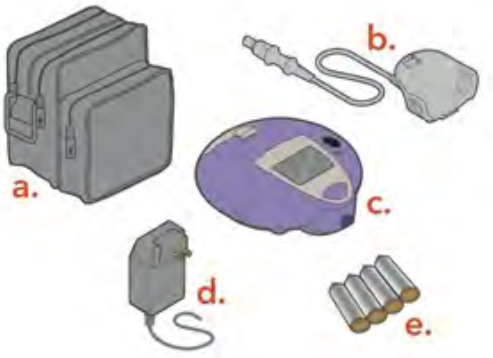
complete information about how to put together (assemble), prepare, use, clean, and disinfect your Lamira Nebulizer System. If you do not understand any part of the instructions, contact **Arikares Support at 1-833-ARIKARE (1-833-274-5273)** before using the Lamira Nebulizer System.

Gather your ARIKAYCE medicine. The ARIKAYCE 28-day kit contains:

- 1 ARIKAYCE Quick Start Guide
- 1 Instructions for Use insert
- 1 Full Prescribing Information insert
- 1 Lamira Nebulizer Handset
- 4 Lamira Aerosol Heads (1 in each weekly box)
- 28 vials (1 vial each day) of ARIKAYCE (7 in each weekly box)

Check to make sure you have all the necessary parts for your Lamira Nebulizer System:

a. Carrying Case
b. Connection Cord
c. Controller
d. A/C Power Supply
e. "AA" Batteries



Spare Lamira Nebulizer Handset:

f. Medication Cap and Seal
g. Medication Reservoir
h. Blue Valve
i. Aerosol Chamber
j. Mouthpiece
k. Spare Aerosol Head

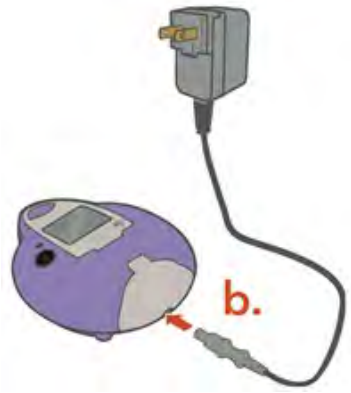


You will also need the following supplies that do not come in your ARIKAYCE 28-day kit that will help you care for your Lamira Nebulizer System:

- Clear liquid soap for cleaning the Handset and Aerosol Head
- Distilled water for disinfecting the Handset and Aerosol Head

Choose your power supply and get it ready.

a. 4 "AA" batteries

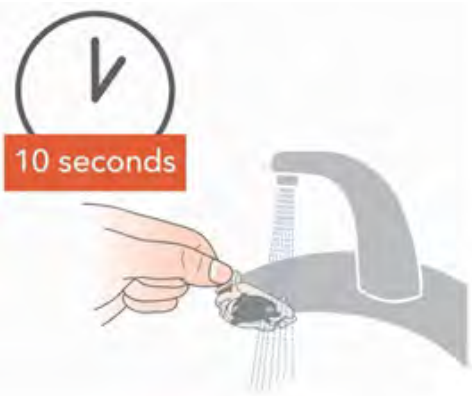
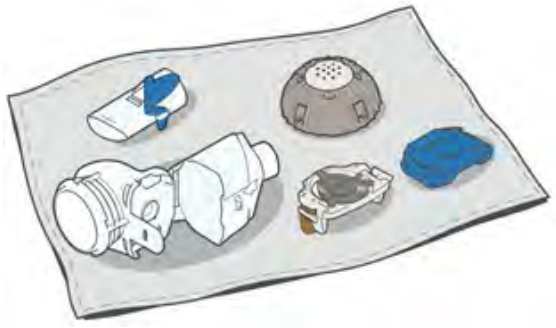
or	
b. A/C Power Supply • Plug the A/C Power Supply into the Controller. • Plug the A/C Power Supply into the wall outlet. **Do not insert the A/C Power into the front of the Controller.**	

Cleaning and Disinfecting

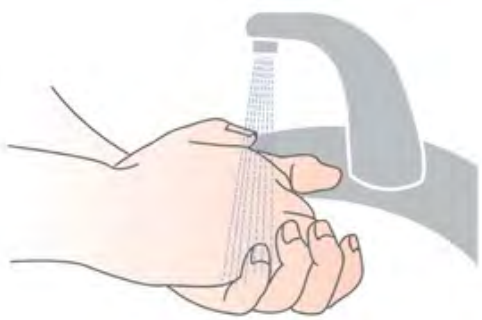
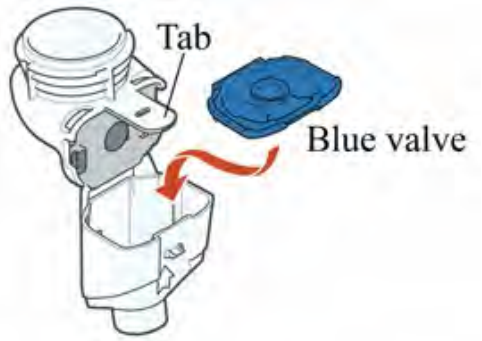
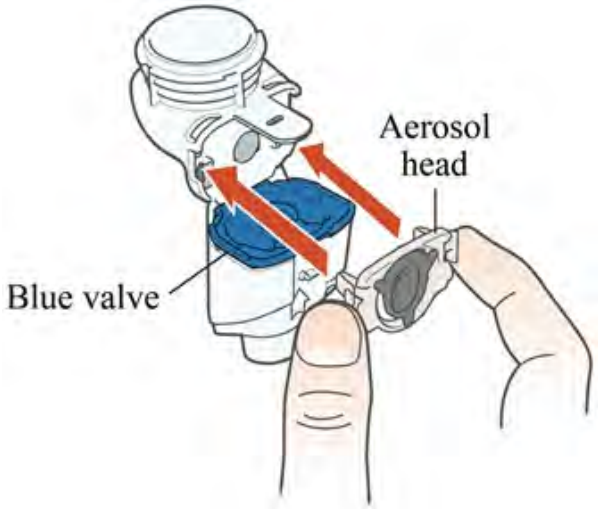
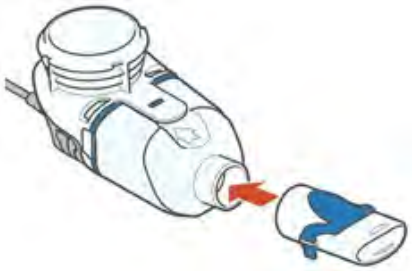
Clean and disinfect your Handset and Aerosol Head before you use it for the first time, and immediately after each use.

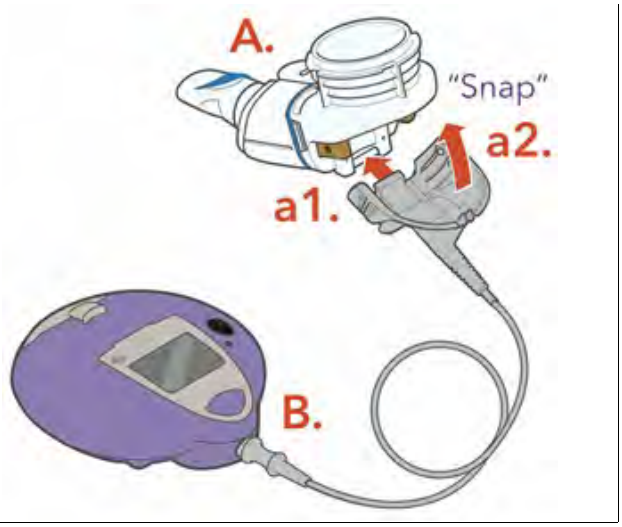
When you receive your Handset and Aerosol Head, they will not be sterile. Cleaning and disinfecting your Handset and Aerosol Head is important to reduce the risk of infection, illness, and contamination.

1. Cleaning the Handset and Aerosol Head Reminder: Clean the Handset and Aerosol Head before first use and immediately after each use.	
• Take apart (disassemble) the Handset for cleaning • **Gently wipe away any drops of medicine** from the Medication Reservoir (a), Aerosol Chamber (b), and Mouthpiece (c) before rinsing, to reduce antibiotics added to water systems. **Use only plain, dry paper towels or wipes.** Do not use towels or wipes that have any chemicals added to them such as alcohol, lotion, or baby wipes. **Be careful not to harm the parts. Do not wipe Aerosol Head.** **Throw away paper towels by disposing in trash with solid waste.**	 

• Rinse each of the parts under warm running tap water for **10 seconds**. Rinse the Aerosol Head for **10 seconds on each side.**	
• Clean all Handset parts by adding a few drops of clear liquid dish soap and warm tap water to a clean tub or bowl. Cover the Handset parts in the warm soapy water and soak for **5 minutes**, shaking them periodically. Then rinse them thoroughly under warm running tap water.	
2. Disinfecting the Handset and Aerosol Head Before First Use Reminder: Disinfect the Handset and Aerosol Head before first use.	
• Be sure your Handset and Aerosol Head are clean before you disinfect. • Boil the Handset parts, including the Aerosol Head, in a clean pot of **distilled** water for a full **5 minutes**.	
• Air dry on a **lint-free** towel. When fully dry, wrap up the parts in a lint-free towel for storage. You can put them together again just before taking your next treatment.	

Assembling Your Handset

Step 1: Wash your hands with <u>soap and water</u>, and dry them well.	
Step 2: Insert the Blue Valve. Open the Handset by gently pulling up on the tab of the Medication Reservoir. Insert the Blue Valve so that it rests on top of the Aerosol Chamber with the 2 valve flaps facing down.	
Step 3: Insert the Aerosol Head. Grasp the Aerosol Head by the 2 flexible plastic tabs on each side. Be sure the text "For amikacin liposome inhalation suspension" is facing toward you and is at the top of the Aerosol Head. Squeeze the 2 flexible plastic tabs together while inserting the Aerosol Head into the Medication Reservoir. Close the Handset when you are done. **Do not touch the silver part of the Aerosol Head at any time.** **After the Aerosol Head has been used 7 times, throw away (dispose of) and replace with a new one during the cleaning process.**	
Step 4: Attach the Mouthpiece to your Handset with the Blue Flap facing up.	
Step 5: Finally, attach the Handset to the Controller.	

a. Attach the Connection Cord to the Handset. a1. Line up the bottom of the Connector with the bottom of the Handset. a2. Push upward against the Handset until you hear the pieces snap together. **b. Connect the Connection Cord to the Controller.**	

Taking ARIKAYCE

Your ARIKAYCE should be at room temperature before use to make sure that your Lamira Nebulizer System operates properly. **Do not use other medicines in your Handset.**

Bring ARIKAYCE to room temperature by removing it from the refrigerator at least 45 minutes before use. **Do not use if your ARIKAYCE has been frozen.**

Step 1: Get your ARIKAYCE ready. • Place the Handset on a clean, flat, stable surface. • Shake the ARIKAYCE vial well for **at least 10 to 15 seconds**, until the medicine looks the same throughout and well mixed.	
How to open the ARIKAYCE vial	
• **Lift the orange cap** from the vial. • **Grip the metal ring** on top of the vial and pull it down gently until 1 side breaks away from the vial. • **Pull the metal band** from around the vial top in a circular motion until it comes off completely.	

• **Carefully remove** the rubber stopper.	
a. Open the vial and pour the ARIKAYCE into the Medication Reservoir. b. Attach the Medication Cap.	
Step 2: Sit in a relaxed, upright position. • Press and hold down on the On/Off button for a few seconds to turn the Lamira on. • Mist will begin to flow.	
Step 3: Insert the Mouthpiece and take slow, deep breaths. • Then, breathe normally in and out through the Mouthpiece until your treatment is complete. • Treatment should take about 14 minutes but could take up to 20 minutes. **Be sure to hold the Handset level throughout the treatment.**	
Step 4: Check that your treatment has ended. • The Lamira will beep 2 times.	

• The Lamira will beep 2 times. • The LED light will flash red 2 times. • A Checkmark will briefly appear on the screen. • The Controller will automatically shut off. • Remove the Medication Cap and **check the Medication Reservoir to make sure that no more than a few drops of ARIKAYCE remains. If ARIKAYCE remains, replace the Medication Cap, press the On/Off button, and complete your dose.**	
For any issues you may have with your Lamira Nebulizer System, see Section K – Troubleshooting of the full Instructions for Use that comes with your medicine.	

Cleaning your Lamira Handset and Aerosol Head After Use

- **Rinse, clean, and disinfect handset right away after each use to reduce infection, illness, and contamination.**
- **Disinfect the Handset and Aerosol Head every day.**
- **See "Cleaning and Disinfecting" at the beginning of the Instructions for Use on how to properly clean and disinfect your handset and aerosol head.**

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.
Issued: 09/2018

PRINCIPAL DISPLAY PANEL - 8.4 mL Vial Carton

1-833-ARIKARE
(1-833-274-5273)

Contains 28 sterile unit-dose vials
Each vial contains amikacin 590 mg/8.4 mL
(equivalent to amikacin 623 mg/8.4 mL)

For oral inhalation only

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

Limited Population*

Insmed®

Attention Patients:
Store refrigerated until expiration date on vial. Do not freeze. Once expired, discard any unused medicine. ARIKAYCE can be stored at room temperature up to 25°C (77°F) for up to 4 weeks. Once at room temperature, any unused medicine must be discarded at the end of 4 weeks.

*See the full prescribing information for ARIKAYCE for information about the limited population

ARIKAYCE.COM

NDC 71558-590-28

Rx Only

Lift Here

ARIKAYCE®

(amikacin liposome inhalation suspension)

590 mg/8.4 mL vials

For use with the Lamira™ Nebulizer Handset and Lamira™ Aerosol Heads provided

insmed®

Attention Pharmacist:
Store at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not Freeze

Inactive Ingredients:
Cholesterol, High Purity, Dehydrated
Alcohol, Dipalmitoylphosphatidylcholine,
Sodium Chloride, Sodium Hydroxide,
Water for Injection

Product of China

11986

ARIKAYCE®

(amikacin liposome inhalation suspension)

590 mg/8.4 mL vials

NDC 71558-590-28

Rx Only

1-833-ARIKARE
(1-833-274-5273)

Contains 28 sterile unit-dose vials
Each vial contains amikacin 590 mg/8.4 mL
(equivalent to amikacin sulfate 623 mg/8.4 mL)

For oral inhalation only

ARIKAYCE®

(amikacin liposome inhalation suspension)
590 mg/8.4 mL vials

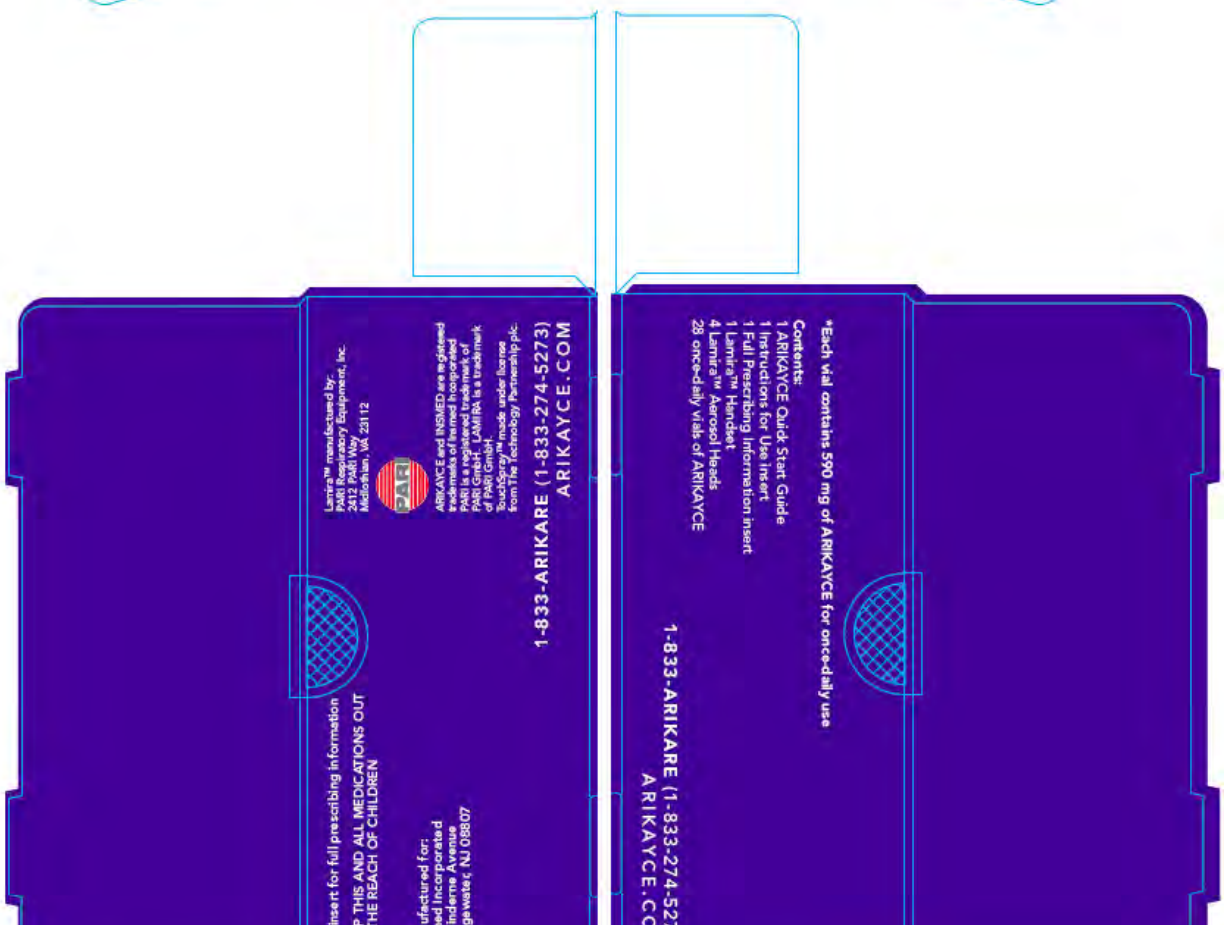
Limited Population*

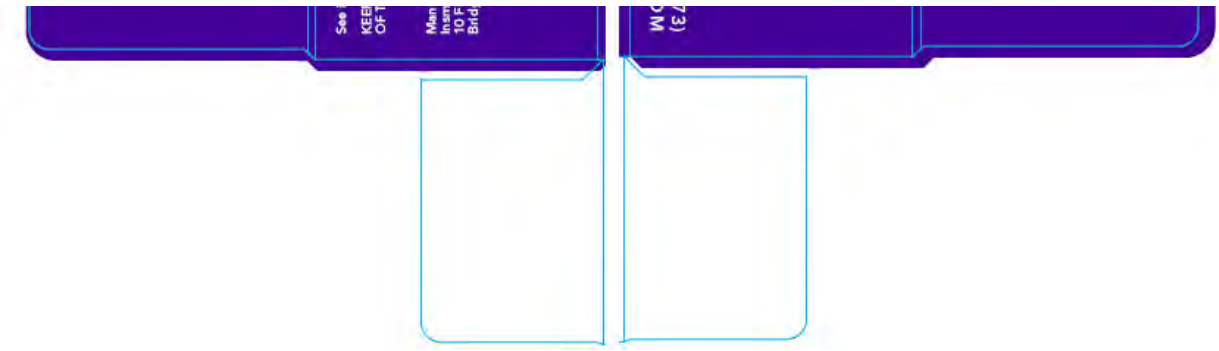
Attention Patients:
Store refrigerated until expiration date on vial. Do not freeze. Once expired, discard any unused medicine. ARIKAYCE can be stored at room temperature up to 25°C (77°F) for up to 4 weeks. Once at room temperature, any unused medicine must be discarded at the end of 4 weeks.

*See the full prescribing information for ARIKAYCE for information about the limited population

ARIKAYCE.COM

Insmed®





ARIKAYCE

amikacin suspension

Product Information			
Product Type	HUMAN PRESCRIPTION DRUG	**Item Code (Source)**	NDC:71558-590
Route of Administration	RESPIRATORY (INHALATION)		

Active Ingredient/Active Moiety		
Ingredient Name	**Basis of Strength**	**Strength**
Amikacin (UNII: 84319SGC3C) (Amikacin - UNII:84319SGC3C)	Amikacin	590 mg in 8.4 mL

Inactive Ingredients	
Ingredient Name	**Strength**
Cholesterol (UNII: 97C5T2UQ7J)	
DIPALMITOYLPHOSPHATIDYLCHOLINE, DL- (UNII: 2W15RT5V7V)	
Sodium Chloride (UNII: 451W47IQ8X)	
Sodium Hydroxide (UNII: 55X04QC32I)	
Water (UNII: 059QF0KO0R)	

Product Characteristics			
Color	WHITE (Milky)	**Score**	
Shape		**Size**	
Flavor		**Imprint Code**	
Contains			

Packaging				
#	**Item Code**	**Package Description**	**Marketing Start Date**	**Marketing End Date**
1	NDC:71558-590-28	28 in 1 CARTON	10/12/2018	
1		8.4 mL in 1 VIAL; Type 7: Separate Products Requiring Cross Labeling		

Marketing Information

Marketing Category	Application Number or Monograph Citation	Marketing Start Date	Marketing End Date
NDA	NDA207356	10/12/2018	

Labeler - Insmed Incorporated (183470066)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
ACS Dobfar S.p.A.		366662773	API MANUFACTURE(71558-590) , PACK(71558-590) , ANALYSIS(71558-590)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Ajinomoto Althea, Inc.		023050730	MANUFACTURE(71558-590)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Therapure Biopharma, Inc.		243669426	MANUFACTURE(71558-590) , ANALYSIS(71558-590)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Covance Laboratories		213137276	ANALYSIS(71558-590)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Wickham Laboratories Ltd		216813220	ANALYSIS(71558-590)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Alcami Carolinas Corporation		831351445	ANALYSIS(71558-590)

Establishment

Name	Address	ID/FEI	Business Operations
Sharp Corporation		143696495	PACK(71558-590) , LABEL(71558-590)

Revised: 9/2018 Insmed Incorporated

ARIKAYCE - アミカシン懸濁液

Insmed Incorporated

添付文書の重要点

これらの重要点には、ARIKAYCE の安全かつ効果的使用に必要なすべての情報が盛り込まれているわけではない。ARIKAYCE に関する添付文書（全文）を参照のこと。

ARIKAYCE®（アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）、経口吸入用

初回米国承認：2018 年

限定された集団

警告：呼吸系副作用増加のリスク

枠付き警告の全文については添付文書（全文）を参照のこと。

ARIKAYCE に関連して過敏性肺臓炎、喀血、気管支痙攣及び原疾患（肺疾患）の増悪といった呼吸系副作用増加のリスクがみられており、一部の症例では入院に至っている（5.1 項、5.2 項、5.3 項、5.4 項）。

効能・効果

限定された集団：ARIKAYCE は、マイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス（MAC）による肺疾患（肺 MAC 症）の治療における代替療法の選択肢が限定された（又はない）成人に適用されるアミノグリコシド系抗菌剤であり、連続 6 ヵ月以上の多剤背景レジメン療法により喀痰培養陰性が達成されない患者を対象とした抗菌剤併用療法レジメンの一環として使用される。現時点で利用可能な本剤の臨床安全性及び有効性データは限定的なものにすぎないため、本剤の使用対象は代替療法の選択肢が限定された（又はない）成人に限られる。本薬は限定的かつ特異的な患者集団を対象とした使用に適用される（1 項）。

この適用は、6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化（月 1 回の喀痰培養が 3 ヵ月連続で陰性と定義）達成に基づいて、迅速承認下で承認されている。臨床的ベネフィットはまだ確定していない（1 項）。

使用制限：

本剤は連続 6 ヵ月以上の多剤背景レジメン療法により喀痰培養陰性が達成されない患者と定義される難治性肺 MAC 症の患者のみを対象として検討されている。非難治性肺 MAC 症の患者を対象とした本剤の使用は推奨されない。

用法・用量

- 経口吸入による使用のみ（2.1 項）
- 本剤のバイアルは Lamira ネブライザーシステムのみを用いて使用する（2.1 項）。
- 成人における推奨用量は、本剤の 590 mg/8.4 mL バイアル 1 本の内容物の 1 日 1 回経口吸入である（2.2 項）。
- 反応亢進性気道疾患の既往歴を有する患者については、吸入気管支拡張剤の前投与を考慮する（2.2 項）。

剤形及び含量

本剤はアミカシン 590 mg/8.4 mL を含有する単位用量ガラスバイアルに入った経口吸入用の滅菌済み水性リポソーム懸濁液として提供される（3 項）。

禁忌

本剤はいずれかのアミノグリコシド系薬剤に対する過敏症が知られている患者に対して禁忌である（4 項）。

警告及び使用上の注意

- 過敏性肺臓炎：本剤の投与に伴って報告されている。過敏性肺臓炎が発現した場合は本剤の投与を中止し、医

学的に適切な患者の管理を行う（5.1 項）。

- 喀血：本剤の投与に伴って喀血の発現頻度増加が報告されている。喀血が発現した場合は、医学的に適切な患者の管理を行う（5.2 項）。
- 気管支痙攣：本剤の投与に伴って気管支痙攣の発現頻度増加が報告されている。本剤投与時に気管支痙攣が発現した場合は、医学的に適切な患者の治療を行う（5.3 項）。
- 原疾患（肺疾患）の増悪：本剤の投与に伴って原疾患（肺疾患）の増悪の発現頻度増加が報告されている。本剤投与時にこれが発現した場合は、医学的に適切な患者の治療を行う（5.4 項）。
- 聴器毒性：本剤の投与に伴って聴器毒性の発現頻度増加が報告されている。聴覚又は前庭の機能障害が知られている（又は疑われる）患者については、詳細なモニタリングを実施する。患者で耳鳴が発現した場合は、聴器毒性の初期症状の可能性がある（5.5 項）。
- 腎毒性：アミノグリコシド系薬剤は腎毒性を誘発する可能性がある。腎機能障害が知られている（又は疑われる）患者については、本剤処方時に詳細なモニタリングを実施する（5.6 項）。
- 神経筋遮断：アミノグリコシド系薬剤は、神経筋機能に対してクラーレ様作用を及ぼす可能性があるため、筋力低下を悪化させることがある。神経筋遮断が発現した場合は、カルシウム塩投与により回復することがあるが、機械的補助が必要になる場合もある（5.7 項）。
- 胚・胎児毒性：アミノグリコシド系薬剤は、子宮内曝露された小児患者において、全体的かつ不可逆的な両側性の先天性難聴を誘発することがある（5.8 項、8.1 項）。

副 作 用

難治性肺 MAC 症の患者で最も多くみられた副作用（発現頻度が 10%以上で対照より高い）は、発声障害、咳嗽、気管支痙攣、喀血、聴器毒性、上気道刺激症状、筋骨格痛、疲労／無力症、原疾患（肺疾患）の増悪、下痢及び悪心であった（6.1 項）。

副作用が疑われる事象は Insmed Incorporated（1-844-4-INSMED）又は FDA（1-800-FDA-1088 若しくは www.fda.gov/medwatch）に報告すること。
患者に伝えるべき情報及び投薬ガイドについては 17 項を参照のこと。

改訂：2018 年 9 月

警告：呼吸系副作用増加のリスク

1 効能・効果

2 用法・用量

2.1 投与に関する重要な指示事項
2.2 推奨用量

3 剤形及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏性肺臓炎
5.2 喀血
5.3 気管支痙攣
5.4 原疾患（肺疾患）の増悪
5.5 聴器毒性
5.6 腎毒性
5.7 神経筋遮断
5.8 胚・胎児毒性

6　副作用
6.1　臨床試験の経験
7　薬物相互作用
7.1　神経毒性、腎毒性又は聴器毒性を示す可能性がある薬物
7.2　エタクリン酸、フロセミド、尿素又はマンニトール
8　特別な集団への投与
8.1　妊婦
8.2　授乳婦
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　肝障害
8.7　腎障害
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理
12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
12.4　微生物学
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害
13.2　動物における毒性及び／又は薬理
14　臨床試験
16　包装／保存及び取扱い
16.1　包装
16.2　保存及び取扱い
17　患者に伝えるべき情報
*添付文書（全文）から省略された項目及び小項目は記載していない。

添付文書（全文）

警告：呼吸系副作用増加のリスク

ARIKAYCE に関連して過敏性肺臓炎、喀血、気管支痙攣及び原疾患（肺疾患）の増悪といった呼吸系副作用増加のリスクがみられており、一部の症例では入院に至っている *［警告及び使用上の注意（5.1 項、5.2 項、5.3 項、5.4 項）参照］*。

1　効能・効果

限定された集団：ARIKAYCE®は、肺 MAC 症の治療における代替療法の選択肢が限定された（又はない）成人に適用され、連続 6 ヵ月以上の多剤背景レジメン療法により喀痰培養陰性が達成されない患者を対象とした抗菌剤併用療法レジメンの一環として使用される。現時点で利用可能な本剤の臨床安全性及び有効性データは限定的なものにすぎないため、本剤の使用対象は代替療法の選択肢が限定された（又はない）成人に限られる。本薬は限定的かつ特異的な患者集団を対象とした使用に適用される。

この適用は、6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化（月 1 回の喀痰培養が 3 ヵ月連続で陰性と定義）達

成に基づいて、迅速承認下で承認されている。臨床的ベネフィットはまだ確定していない*［臨床試験（14 項）参照］*。この適用に関する承認の継続は、検証的試験における臨床的ベネフィットの検証及び報告が条件である。

使用制限：

本剤は連続 6 ヵ月以上の多剤背景レジメン療法により喀痰培養陰性が達成されない患者と定義される難治性肺 MAC 症の患者のみを対象として検討されている。非難治性肺 MAC 症の患者を対象とした本剤の使用は推奨されない。

2 用法・用量

2.1 投与に関する重要な指示事項

本剤は経口吸入のみにより使用する。Lamira™ ネブライザーシステムを用いた噴霧のみにより投与する。Lamira ネブライザーシステムを用いた本剤の使用に関する投与情報（全文）については、使用に関する指示事項を参照のこと。

本剤を使用する前の使用情報として、気管支拡張剤の添付文書に従った気管支拡張剤（緩和剤）の初回使用について患者を指導する。

既知の反応亢進性気道疾患、慢性閉塞性肺疾患、喘息又は気管支痙攣を有する患者については、短時間作用型選択的 β2 刺激剤の前投与を考慮する*［警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*。

2.2 推奨用量

成人における本剤の推奨用量は、Lamira ネブライザーシステムを用いた本剤の 590 mg/8.4 mL バイアル（590 mg アミカシン）1 本の内容物の 1 日 1 回吸入投与である。

本剤は Lamira ネブライザーシステムのみを用いて投与する。使用前に本剤を室温にする。本剤バイアルを開ける前に 10～15 秒間以上強く振ることにより、内容物の外観が均一になるまで十分に混合する。本剤のバイアルを開ける際は、バイアルのプラスチックトップを引き上げてから下に引き下ろし、金属リングを緩める。金属リング及びゴム栓を注意深く取り外す。次に本剤バイアルの内容物をネブライザーハンドセットの薬液容器に注入する。

本剤の 1 日用量を投与し忘れた場合は翌日に次回の投与を実施する。忘れた投与を埋め合わせるため、2 回の投与を行ってはならない。

3 剤形及び含量

本剤は、アミカシン 590 mg/8.4 mL（アミカシン硫酸塩 623 mg/8.4 mL と等価）を含有する単位用量ガラスバイアルに入った経口吸入用の滅菌済みの乳白色水性リポソーム懸濁液として提供される。

4 禁忌

本剤はいずれかのアミノグリコシド系薬剤に対する過敏症が知られている患者に対して禁忌である。

5 警告及び使用上の注意

5.1　過敏性肺臓炎

臨床試験における本剤の使用に伴って、過敏性肺臓炎が報告されている。過敏性肺臓炎（アレルギー性胞隔炎、肺臓炎、間質性肺疾患、本剤に対するアレルギー反応として報告）の報告頻度は、本剤と背景レジメンの併用投与を受けた患者（3.1%）の方が、背景レジメン単独投与を受けた患者（0%）と比較して高かった。過敏性肺臓炎がみられた患者の多くは本剤の投与を中止し、コルチコステロイド剤による治療を受けた*［副作用（6.1 項）参照］*。過敏性肺臓炎が発現した場合は本剤の投与を中止し、医学的に適切な患者の管理を行う。

5.2　喀血

臨床試験における本剤の使用に伴って、喀血が報告されている。喀血の報告頻度は、本剤と背景レジメンの併用投与を受けた患者（17.9%）の方が、背景レジメン単独投与を受けた患者（12.5%）と比較して高かった*［副作用（6.1 項）参照］*。喀血が発現した場合は、医学的に適切な患者の管理を行う。

5.3　気管支痙攣

臨床試験における本剤の使用に伴って、気管支痙攣が報告されている。気管支痙攣（喘息、気管支反応性亢進、気管支痙攣、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼気延長、咽喉絞扼感、喘鳴として報告）の報告頻度は、本剤と背景レジメンの併用投与を受けた患者（28.7%）の方が、背景レジメン単独投与を受けた患者（10.7%）と比較して高かった*［副作用（6.1 項）参照］*。本剤の使用時に気管支痙攣が発現した場合は、医学的に適切な患者の治療を行う。

5.4　原疾患（肺疾患）の増悪

臨床試験における本剤の使用に伴って、原疾患（肺疾患）の増悪が報告されている。原疾患（肺疾患）の増悪（慢性閉塞性肺疾患、感染による慢性閉塞性肺疾患の増悪、感染による気管支拡張症の増悪として報告）の報告頻度は、本剤と背景レジメンの併用投与を受けた患者（14.8%）の方が背景レジメン単独投与を受けた患者（9.8%）と比較して高かった*［副作用（6.1 項）参照］*。本剤の使用時に原疾患（肺疾患）の増悪が発現した場合は、医学的に適切な患者の治療を行う。

5.5　聴器毒性

臨床試験における本剤の使用に伴って、聴器毒性が報告されている。聴器毒性（難聴、浮動性めまい、失神寸前の状態、耳鳴及び回転性めまいを含む）の報告頻度は、本剤と背景レジメンの併用投与を受けた患者（17%）の方が、背景レジメン単独投与を受けた患者（9.8%）と比較して高かった。この違いは主に耳鳴（本剤と背景レジメンの併用投与群では 7.6%、背景レジメン単独投与群では 0.9%）及び浮動性めまい（本剤と背景レジメンの併用投与群では 6.3%、背景レジメン単独投与群では 2.7%）によるものであった*［副作用（6.1 項）参照］*。

聴覚又は前庭の機能障害が知られている（又は疑われる）患者については、本剤投与中に詳細なモニタリングを実施する。聴器毒性が発現した場合は、本剤投与中止の可能性を含めて医学的に適切な管理を行う。

5.6　腎毒性

肺 MAC 症の患者を対象とした本剤の臨床試験において腎毒性が観察されたが、その発現頻度は

背景レジメン単独投与と比較して高くなかった*［副作用（6.1 項）参照］*。
腎毒性はアミノグリコシド系薬剤に関連して認められている。本剤を処方する際に、腎機能障害が知られている（又は疑われる）患者については、詳細なモニタリングが必要となる場合がある。

5.7 神経筋遮断

本剤の臨床試験には、神経筋障害を有する患者は登録されなかった。アミノグリコシド系薬剤は神経筋接合部におけるアセチルコリン放出阻害により筋力低下を悪化させる可能性があるため、重症筋無力症といった神経筋障害が知られている（又は疑われる）患者については詳細なモニタリングを実施する。

5.8 胚・胎児毒性

アミノグリコシド系薬剤を妊婦に投与すると、胎児への有害作用が誘発される可能性がある。本剤を含むアミノグリコシド系薬剤に子宮内曝露された小児患者において、全体的かつ不可逆的な両側性の先天性難聴が発現する可能性がある。妊娠中に本剤を使用した患者又は本剤投与中に妊娠した患者については、胎児への潜在的危険性について通知する*［特別な集団への投与（8.1 項）参照］*。

6 副作用

以下の臨床上問題となる副作用については、ラベリングの他の項においてより詳細に記載されている。

- 過敏性肺臓炎*［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.1 項）参照］*
- 喀血*［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.2 項）参照］*
- 気管支痙攣*［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.3 項）参照］*
- 原疾患（肺疾患）の増悪*［枠組み警告並びに警告及び使用上の注意（5.4 項）参照］*
- 聴器毒性*［警告及び使用上の注意（5.5 項）参照］*
- 腎毒性*［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］*
- 神経筋遮断*［警告及び使用上の注意（5.7 項）参照］*

6.1 臨床試験の経験

臨床試験は大きなばらつきのある条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験でみられた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験における発現率と直接比較することはできず、実際に観察される発現率を反映していない可能性がある。

安全性評価に関する臨床試験の概要

難治性非結核性抗酸菌（NTM）の臨床試験プログラムにおいて、3 つの臨床試験に参加した 388 例の患者が、本剤の 590 mg/日の用量での投与を受けた（本剤の投与期間の中央値は 169 日）。
試験 1（NCT#02344004）は、難治性肺 MAC 症の患者を対象とした第 III 相、非盲検、無作為化（2：1）、多施設共同試験であった。患者を 8 ヵ月間の本剤と背景レジメンとの併用投与（223 例）又は背景レジメン単独投与（112 例）のいずれかに無作為割付けした。
試験 2 は、試験 1 のいずれかの試験群において 6 ヵ月間投与後に喀痰培養陰性が達成できなかった、又は 6 ヵ月目までに再発若しくは再燃がみられた難治性肺 MAC 症の患者を対象とする単一

群延長試験であった。合計 133 例の患者（74 例は試験 1 で背景レジメン単独投与を受けた患者、59 例は試験 1 で本剤と背景レジメンとの併用投与を受けた患者）が本試験に参加した。
試験 3（NCT#01315236）は、MAC 及びマイコバクテリウム・アブセサスにより誘発される難治性肺 NTM 症の患者を対象とした第 II 相、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験であった。患者を、本剤と背景レジメンとの併用投与又は希釈した空のリポソームプラセボ吸入と背景レジメンとの併用投与のいずれかによる 84 日間投与に無作為割付けした。
難治性 NTM 肺感染症を有する患者及び有しない患者を対象とするすべての臨床試験において、802 例の患者が本剤の反復投与を受けた。
治験薬投与中止の理由となった副作用
3 つの NTM 試験において、本剤の早期投与中止がより高い発現頻度で認められた。試験 1 では、33.5%が本剤投与を早期中止し、その多くは副作用（17.4%）及び被験者の同意撤回（9.4%）によるものであった。比較対照群では 8%の被験者がその背景レジメンを中止し、0.9%が副作用、5.4%が被験者の同意撤回によるものであった。試験 2（試験 1 の単一群延長試験）では、本剤投与を開始した患者の 20.3%が早期中止し、14.9%が副作用による中止であった。試験 3 では本剤と背景レジメンとの併用投与患者 9 例（20.5%）が早期中止したが、プラセボと背景レジメンとの併用投与群では早期中止はなかった。
試験 1 及び 3 における重篤な副作用
2 つの無作為化試験（試験 1 及び試験 3）において報告された重篤な副作用（SAR）は、本剤投与群の方がそれぞれの対照群と比較して多かった。試験 1 において本剤と背景レジメンとの併用投与を受けた患者の 20.2%で SAR が報告され、これと比較して背景レジメン単独投与を受けた患者では 16.1%で報告された。また、試験 1（本剤と背景レジメンとの併用投与及び背景レジメン単独投与に対して 2 : 1 の比率でランダム割付け）では、本剤と背景レジメンとの併用投与を受けた患者の 41 例（18.4%）が 82 回入院したのに対し、背景レジメン単独投与を受けた患者では 15 例（13.4%）が 23 回入院した。本剤と背景レジメンとの併用投与群で最も多くみられた SAR 及び入院の理由は、原疾患（肺疾患）の増悪及び肺炎といった下気道感染に関連したものであった。
試験 3 において本剤と背景レジメンとの併用投与を受けた患者の 18.2%で SAR が報告され、これと比較して背景レジメンとプラセボ吸入との併用投与を受けた患者では 8.9%で報告された。
多くみられた副作用
試験 1 における副作用の発現頻度を表 1 に示す。本剤と背景レジメンとの併用投与を受けた患者の 5%以上でみられ、背景レジメン単独投与群より発現頻度が高かった副作用のみを示す。

表1：試験1において本剤の投与を受けたMAC患者の5%以上でみられ、背景レジメン単独投与より高頻度に認められた副作用

副作用	本剤と背景レジメンとの併用投与 (n=223) n (%)	背景レジメン単独投与 (n=112) n (%)
発声障害[a]	105 (47)	1 (1)
咳嗽[b]	87 (39)	19 (17)
気管支痙攣[c]	64 (29)	12 (11)
喀血	40 (18)	14 (13)
聴器毒性[d]	38 (17)	11 (10)

上気道刺激症状[e]	37 (17)	2 (2)
筋骨格痛[f]	37 (17)	9 (8)
疲労及び無力症	36 (16)	11 (10)
原疾患（肺疾患）の増悪[g]	33 (15)	11 (10)
下痢	28 (13)	5 (5)
悪心	26 (12)	4 (4)
肺炎[h]	22 (10)	9 (8)
頭痛	22 (10)	5 (5)
発熱	16 (7)	5 (5)
嘔吐[i]	15 (7)	4 (4)
発疹[j]	14 (6)	2 (2)
体重減少	14 (6)	1 (1)
喀痰の変化[k]	12 (5)	1 (1)
胸部不快感	12 (5)	3 (3)

[a] 失声症及び発声障害を含む。
[b] 咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群を含む。
[c] 喘息、気管支反応性亢進、気管支痙攣、呼吸困難、労作性呼吸困難、呼気延長、咽喉絞扼感及び喘鳴を含む。
[d] 難聴、感音性難聴、片耳難聴、浮動性めまい、聴力低下、失神寸前の状態、耳鳴及び回転性めまいを含む。
[e] 口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、咽喉刺激感、咽頭紅斑、上気道の炎症、咽頭浮腫、声帯の炎症、喉頭痛、喉頭紅斑及び喉頭炎を含む。
[f] 背部痛、関節痛、筋肉痛、疼痛／体の痛み、筋痙縮及び筋骨格痛を含む。
[g] COPD、感染による COPD の増悪及び感染による気管支拡張症の増悪を含む。
[h] 異型肺炎、蓄膿、感染性胸水、下気道感染、肺感染、シュードモナス菌性肺感染、肺炎、誤嚥性肺炎、シュードモナス菌性肺炎、シュードモナス感染及び気道感染を含む。
[i] 嘔吐及び咳嗽後嘔吐を含む。
[j] 発疹、斑状丘疹状皮疹、薬疹及び蕁麻疹を含む。
[k] 喀痰増加、膿性痰及び変色痰を含む。

試験 1 で本剤投与患者の 5%未満においてより高頻度に発現した特定の副作用を表 2 に示す。

表2：試験1において本剤の投与を受けたMAC患者の5%未満でみられ、背景レジメン単独投与より高頻度に認められた特定の副作用

	本剤と背景レジメンとの併用投与 N=223	**背景レジメン単独 N=112**
不安	10 (4.5)	0 (0)
口腔真菌感染[a]	9 (4)	2 (1.8)
気管支炎	8 (3.6)	3 (2.7)
過敏性肺臓炎[b]	8 (3.6)	0 (0)
味覚異常	7 (3.1)	0 (0)
呼吸不全[c]	6 (2.7)	1 (0.9)
鼻出血	6 (2.7)	1 (0.9)
神経筋障害[d]	5 (2.2)	0 (0)
口内乾燥	5 (2.2)	0 (0)
気胸[e]	5 (2.2)	1 (0.9)
運動耐性低下	3 (1.3)	0 (0)
平衡障害	3 (1.3)	0 (0)

[a] 口腔カンジダ症及び口腔真菌感染を含む。
[b] アレルギー性胞隔炎、間質性肺疾患及び肺臓炎を含む。
[c] 急性呼吸不全及び呼吸不全を含む。
[d] 筋力低下、末梢性ニューロパチー及び平衡障害を含む。
[e] 気胸、自然気胸及び気縦隔症を含む。

過敏性肺臓炎、気管支痙攣、咳嗽、発声障害、原疾患の増悪、喀血、聴器毒性、上気道刺激症状

及び神経筋障害の発現率については表 1 及び表 2 を参照のこと *［警告及び使用上の注意（5.1 項、5.2 項、5.3 項、5.4 項、5.6 項）参照］*。

7　薬物相互作用

7.1　神経毒性、腎毒性又は聴器毒性を示す可能性がある薬物

本剤と神経毒性、腎毒性及び聴器毒性を伴う医薬品との併用投与は避ける。

7.2　エタクリン酸、フロセミド、尿素又はマンニトール

一部の利尿剤は、血清及び組織におけるアミノグリコシド濃度を変化させることにより、アミノグリコシドの毒性を増強することがある。本剤とエタクリン酸、フロセミド、尿素又は静脈内マンニトールとの併用投与は避ける。

8　特別な集団への投与

8.1　妊婦

リスクの概要

薬物に関連した重大な先天異常、流産並びに母体及び胎児への有害な影響のリスクを評価するための妊婦を対象とした本剤の使用に関するデータはない。アミカシンの経口吸入による全身吸収率は低いと予想されるが *［臨床薬理（12.3 項）参照］*、本剤を含むアミノグリコシド系抗菌剤を妊婦に投与すると、全身曝露に関連して全体的かつ不可逆的な両側性の先天性難聴が発現する可能性がある *［警告及び使用上の注意（5.8 項）参照］*。妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。

吸入アミカシンについての動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。アミカシンを妊娠したラット（100 mg/kg/日まで）及びマウス（400 mg/kg/日まで）の器官形成期に皮下投与したところ、胎児奇形は認められなかった。動物試験では出生児における聴器毒性は十分に評価されなかった。

適用対象の集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは不明である。すべての妊婦には先天異常、流産及びその他の有害な影響の背景リスクがある。米国の一般集団での臨床上認知された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物データ

本剤又は非リポソームアミカシンの吸入投与による動物を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。

アミカシンを妊娠したラット（妊娠 8～14 日）及びマウス（妊娠 7～13 日）に 25、100 又は 400 mg/kg の用量で皮下投与し、発生毒性を評価した。マウスでは、これらの用量において胎児の内臓奇形及び骨格奇形は誘発されなかった。ラットの高用量では過度の母動物毒性がみられた（腎毒性及び死亡が観察された）ため、この用量での出生児評価ができなかった。ラットの低及び中用量では胎児奇形は認められなかった。アミカシンのこれらの用量に子宮内曝露されたラット及びマウ

スの生後発達には、対照と比較して明らかな違いは認められなかった。
動物を用いた発生毒性試験では、出生児における聴器毒性を十分に評価できなかった。

8.2 授乳婦

リスクの概要

本剤を吸入投与したときのヒト乳汁中における本剤の有無、哺乳中の乳児への影響及び乳汁産生への影響に関する情報はない。アミカシンの他の経路での投与に関する限られた公表データによると、ヒトの乳汁中にアミカシンは存在するが、本剤の吸入投与による全身吸収率は低いと予想される*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。授乳による発育及び健康へのベネフィットを考慮するとともに、母親における本剤の臨床的必要性及び本剤又は母親の原疾患による乳児への潜在的有害作用についても考慮する必要がある。

8.4 小児への投与

18 歳未満の小児患者における本剤の安全性及び有効性は確認されていない。

8.5 高齢者への投与

NTM を対象とした臨床試験における本剤投与患者総数のうち、196 例（50.5%）が 65 歳以上、55 例（14.2%）が 75 歳以上であった。高齢患者と若齢患者の間で、安全性及び有効性における全体的な違いは認められなかった。高齢患者では腎機能が低下している可能性がより高いため、腎機能のモニタリングが有用な場合がある*［警告及び使用上の注意（5.6 項）参照］*。

8.6 肝障害

肝障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。アミカシンは肝臓で代謝されないため、肝障害に基づく用量調節は必要ない*［臨床薬理（12.3 項）参照］*。

8.7 腎障害

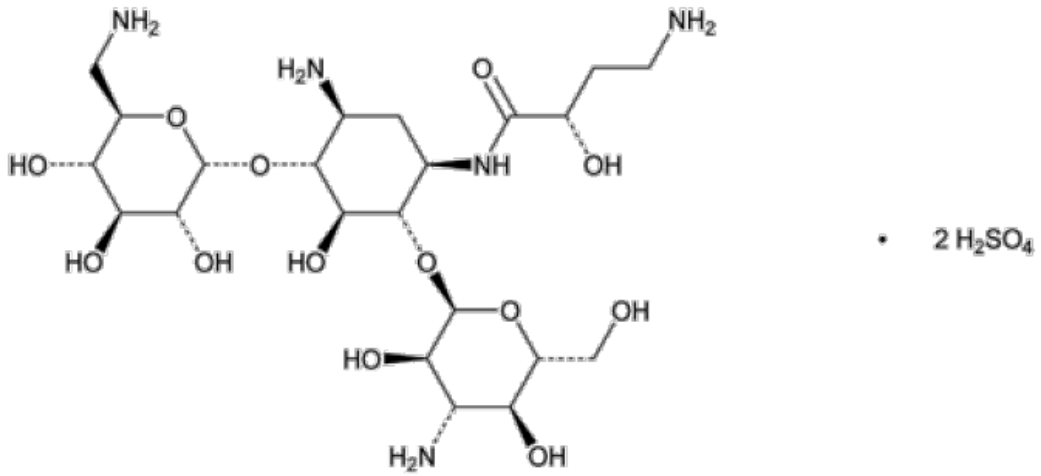
腎障害を有する患者を対象とした本剤の試験は実施されていない。本剤投与後のアミカシンへの全身曝露量は低いため、腎障害を有する患者で臨床上問題となるアミカシンの蓄積が生じる可能性は低い。しかし、腎障害が知られている又は疑われる患者（加齢性の腎機能低下の可能性がある高齢患者を含む）については、腎機能のモニタリングを実施すること*［警告及び使用上の注意（5.6 項）、特別な集団への投与（8.5 項）参照］*。

10 過量投与

本剤の過量投与に関連する特定の副作用は確認されていない。急性毒性が発現した場合は直ちに本剤の投与を中止する。また、ベースライン時に腎機能検査を実施する。
アミカシンを体内から除去するには血液透析が有用な場合がある。
過量投与が疑われるいずれの場合においても、医師は地域の中毒管理センターに連絡し、効果的な治療に関する情報を得る。過量投与が生じた場合には、薬物動態の変化に伴う薬物相互作用の可能性を考慮する。

11 組成・性状

ARIKAYCE（アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）の有効成分は、アミノグリコシド系抗菌剤のアミカシン硫酸塩（米国薬局方）である。本薬の化学名は D-ストレプタミン, *O*-3-アミノ-3-デオキシ-α-D グルコピラノシル-(1→6)-*O*-[6-アミノ-6-デオキシ-α-D-グルコピラノシル-(1→4)]-*N*[1]-(4-アミノ-2-ヒドロキシ-1 オキソブチル)-2-デオキシ-, (*S*)-,硫酸塩 (1:2)、化学式は$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$•$2H_2SO_4$であり、分子量は 781.76 である。本薬の構造式を以下に示す。



本剤はリポソームに封入されたアミカシン硫酸塩からなる乳白色の懸濁液であり、経口吸入用の滅菌済み水性リポソーム懸濁液としてアミカシン 590 mg/8.4 mL（アミカシン硫酸塩 623 mg/8.4 mL と等価）を含有する単位用量 10 mL 透明ガラスバイアルに入れて提供される。本剤はリポソームに封入されたアミカシン硫酸塩で構成され、アミカシンの目標濃度は 70 mg/mL、pH の範囲は 6.1～7.1、脂質／アミカシン重量比は 0.60～0.79 の範囲である。不活性成分はコレステロール、ジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）、塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調節用）及び注射用水である。

本剤は Lamira ネブライザーシステムのみを用いて投与する*［用法・用量（2.1 項）参照］*。他のすべての噴霧治療と同様に、肺への送達量は患者の要因に依存する。米国薬局方<1601>成人の呼吸パターン（1 回換気量は 500 mL、呼吸回数は 15 回／分、吸気：呼気比は 1：1）に基づく標準化 *in vitro* 検査でのマウスピースからのアミカシン硫酸塩の平均送達用量は約 312 mg（ラベル表示の 53%）であった。次世代インパクター（NGI）法を用いて測定した噴霧エアロゾル滴の空気動態力学的粒子径中央値（MMAD）は 4.7 μm（4.1～5.3 μm）であった。リポソーム中のアミカシンの一部は噴霧操作により放出されるため、本剤の噴霧により、遊離型アミカシン及びリポソームアミカシンが組み合わさって送達される。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

本剤は抗菌剤である*［微生物学（12.4 項）参照］*。

12.2 薬力学

本剤の曝露量－反応関係及び薬力学的反応の経時変化は不明である。

12.3 薬物動態

喀痰中濃度

MAC 患者を対象として本剤を 590 mg の用量で 1 日 1 回吸入投与したときの 1、3 及び 6 ヵ月目における吸入 1～4 時間後の喀痰中濃度は、それぞれ 1720、884 及び 1300 μg/g であった。アミカシン濃度には高度のばらつき（CV%は 100%超）が認められた。吸入 48～72 時間後のアミカシン喀痰中濃度は、吸入 1～4 時間後の値の約 5%に低下した。

血清中濃度

MAC 患者を対象として本剤を 590 mg の用量で 1 日 1 回、3 ヵ月間吸入投与したときの平均血清中 $AUC_{0\text{-}24}$ は 23.5 μg·hr/mL（範囲：8.0～46.5 μg·hr/mL、n=12）、平均血清中 C_{max} は 2.8 μg/mL（範囲：1.0～4.4 μg/mL、n=12）であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の最高値は、アミカシン硫酸塩注射液を承認された用量の 15 mg/kg で健康成人に 1 日 1 回静脈内投与したときの平均 C_{max}（約 76 μg/mL）及び平均 $AUC_{0\text{-}24}$（154 μg·hr/mL）を下回っていた。

吸収

本剤のバイオアベイラビリティは、主としてネブライザーの効率における個人差及び気道の病態により変動すると予想される。

分布

血清中におけるアミカシンの蛋白結合率は 10%以下である。

消失

本剤を MAC 患者に吸入投与したときのアミカシンの見かけの血清中半減期は、約 5.9～19.5 時間の範囲であった。

代謝

アミカシンはほとんど代謝を受けない。

排泄

本剤投与後に全身吸収されたアミカシンは、主に糸球体濾過により消失する。平均で本剤の総用量の 7.42%（0.72～22.60%の範囲、n=14）が未変化体と比較して尿中に排泄されたが、これと比較して、アミカシン硫酸塩注射液を静脈内投与したときの尿中排泄率は 94%であった。本剤吸入投与後に吸収されなかったアミカシンは、おそらく細胞代謝回転及び痰を吐くことにより消失すると考えられる。

薬物相互作用試験

本薬について臨床薬物相互作用試験は実施していない*［薬物相互作用（7 項）参照］*。

12.4 微生物学

作用機序

アミカシンは、ポリカチオン性かつ半合成の殺菌作用を有するアミノグリコシド系薬剤である。アミカシンは細菌細胞壁の負に荷電した成分に結合することで細菌細胞内に入り、細胞壁の全体構造を破壊する。主な作用機序は、30S リボソームサブユニットへの結合により標的細菌の蛋白合成を遮断及び阻害することである。

耐性

抗酸菌におけるアミカシンへの耐性のメカニズムは、16S rRNA の rrs 遺伝子における突然変異に関連づけられている。臨床試験において、ベースライン後にアミカシン MIC が 64 µg/mL 超となった MAC 分離株が、本剤投与被験者でより高率に認められた*［臨床試験（14 項）参照］*。

他の抗菌剤との相互作用

Fractional inhibitory concentration（FIC）及びマクロファージ生存アッセイに基づくと、アミカシンと MAC に対する他の抗菌剤との間で、拮抗作用の *in vitro* シグナルは認められない。特定の状況下で、アミカシンと他の薬剤との相乗作用がある程度みられており、例えばアミカシンを含むアミノグリコシド系薬剤とベータラクタムクラスとの間での相乗作用が報告されている。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

2 年間吸入投与がん原性試験において、ラットを 1 日 15～25 分間、50～70 分間又は 155～170 分間、96～104 週間にわたって本剤に曝露した。これによる吸入用量は約 5、15 及び 45 mg/kg/日であった。検討した最高用量での投与を受けた 120 例中 2 例のラットで、肺の扁平上皮癌が観察された。低、中及び高用量群のラットにおける定常状態でのアミカシンの最高血清中 AUC 値は、約 1.3、2.8 及び 7.6 µg·hr/mL であり、これと比較してヒトでの測定値は 23.5 µg·hr/mL（8.0～46.5 µg·hr/mL）であった。扁平上皮癌は、ラットの肺における本剤からの微粒子量が多かったことに起因する可能性がある。本剤の投与を受けるヒトにおけるこれらの肺腫瘍性所見の意義は不明である。

本剤と同様のリポソーム封入アミカシン製剤による一連の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験（細菌を用いる *in vitro* 変異原性試験、*in vitro* マウスリンフォーマ突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* ラット小核試験）において、変異原性及び遺伝毒性のエビデンスは認められなかった。

本剤の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施しなかった。アミカシンを 200 mg/kg/日までの用量で雌雄のラットに交配前から妊娠 7 日まで腹腔内投与したところ、受胎能障害はみられず、初期胚発生に対する有害作用も認められなかった。

13.2 動物における毒性及び／又は薬理

他の動物種に本剤を長期投与したときの情報を提供するため、イヌを用いた 9 ヵ月間反復吸入投与毒性試験を実施した。吸入された製剤の消失に関連する泡沫状肺胞マクロファージが用量に関連した発現頻度及び重症度で観察されたが、それに伴う炎症、組織過形成及び前腫瘍性又は腫瘍性変化は認められなかった。本剤に 1 日 90 分間曝露されたイヌにおけるアミカシンの吸入用量は、約 5、10 及び 30 mg/kg/日であった。

14 臨床試験

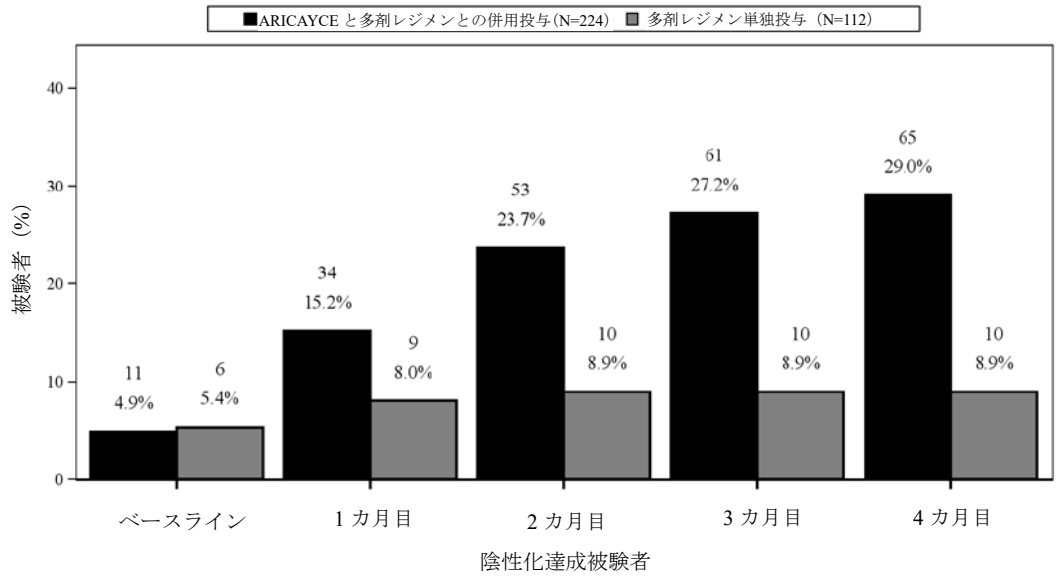
試験 1（NCT# 02344004）は、2 回以上の喀痰培養結果により確認された難治性肺 MAC 症の患者を対象とした非盲検、無作為化（2：1）、多施設共同試験であった。患者は、実施中又はスクリーニング来院前 12 ヵ月以内に中止された少なくとも 6 ヵ月間連続の背景レジメン治療後の喀痰培養で陰性が達成されなかった場合に、難治性肺 MAC 症と判断された。患者を本剤と背景レジメン

との併用投与又は背景レジメン単独投与に無作為割付けした。有効性評価の代用エンドポイントは、6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化（月 1 回の喀痰培養が 3 ヵ月連続で陰性）達成に基づくものであった。陰性化の日は月 1 回の培養が 3 ヵ月連続で陰性となった最初の日と定義され、6 ヵ月目までにエンドポイントを満たすには 4 ヵ月目までにこれを達成している必要があった。

合計 336 例の患者を無作為割付けした［本剤と背景レジメンとの併用投与（n=224）、背景レジメン単独投与（n=112）］（ITT 集団）。本試験における患者の平均年齢は 64.7 歳であり、女性の比率（69.3%）が男性の比率（30.7%）より高かった。登録の時点で、ITT 集団の 336 例の患者のうち 302 例（89.9%）は、MAC 用のガイドラインベースレジメン又は MAC 用のオフガイドラインベースの 3 ヵ月間未満の治療を受けていたが、34 例（10.1%）は登録前 3～12 ヵ月間にわたり治療を受けていなかった。スクリーニング時に、患者を喫煙状況（その時点で喫煙又は非喫煙）及び治療中であるか又は 3 ヵ月以上治療を受けていないかにより層別化した。患者の多くはスクリーニングの時点で非喫煙者（89.3%）であり、原疾患の気管支拡張症（62.5%）を有していた。ベースライン時の背景レジメンには、マクロライド（91.9%）、リファンピシン（85.7%）又はエタンブトール（80.3%）が含まれていた。全体として、被験者の 54.9%はマクロライド、リファンピシン及びエタンブトールの 3 剤背景レジメンを受けていた。

6 ヵ月目までに喀痰培養陰性化（月 1 回の喀痰培養が 3 ヵ月連続で陰性）を達成した患者の比率は、本剤と背景レジメンとの併用（224 例中 65 例、29.0%）の方が背景レジメン単独（112 例中 10 例、8.9%）より有意（p<0.0001）に高かった。6 ヵ月目までの持続的喀痰培養陰性化（初回培養陰性化達成後に連続した喀痰培養陰性が認められ、固形培地上で陽性培養がみられないか又は液体培地上で 2 回以上の連続した陽性結果が得られないことと定義される）の解析によると、最初に培養陰性化を達成した各投与群 3 例の被験者では、6 ヵ月目までの持続的喀痰培養陰性化が認められなかった。このため、6 ヵ月目までの持続的喀痰培養陰性化がみられた患者は、本剤と背景レジメンとの併用投与群の 27.7%（224 例中 62 例）及び背景レジメン単独投与群の 6.3%（112 例中 7 例）であった。

陰性化 1 ヵ月目の治療企図（ITT）対象集団により示される培養陰性化を達成した被験者の累積比率



試験 1 では、224 例中 23 例（10.3%）の患者で、本剤投与中に MIC が 64 µg/mL を上回る MAC 分離株が発現した。背景レジメン単独投与群では、112 例中 4 例（3.6%）の患者でアミカシン MIC が 64 µg/mL を上回る MAC 分離株が認められた。
たとえば 6 分間歩行検査距離におけるベースラインからの変化及びセントジョージ呼吸質問票といった本剤の臨床的ベネフィットを評価するための更なるエンドポイントでは、6 ヵ月目までに臨床的ベネフィットは示されなかった。

16 包装／保存及び取扱い

16.1 包装

ARIKAYCE（アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、590 mg/8.4 mL）は、滅菌済みの単位用量 10 mL ガラスバイアルに入れて供給される。本剤は 28 バイアルキットとして配布される。
それぞれの箱には 28 日分の製剤（28 本のバイアル）が入っている。箱の中には、本剤のバイアルに加えて、1 個の Lamira ネブライザーハンドセット及び 4 個の Lamira エアロゾルヘッドが入っている。
NDC 71558-590-28
Lamira ネブライザーシステムには、コントローラー、スペアのエアロゾルヘッド、スペアのハンドセット、電源コード及び付属品が含まれる。

16.2 保存及び取扱い

本剤のバイアルは、バイアル上に記載された使用期限まで、2°C～8°C（36°F～46°F）で冷蔵保存する。*凍結してはならない*。使用期限に達した未使用の薬剤はすべて廃棄する。
本剤は 25°C（77°F）までの室温で最長 4 週間保存が可能である。1 度室温にした未使用の薬剤はすべて 4 週間の期間終了時に廃棄する。

17 患者に伝えるべき情報

患者には FDA 承認の患者ラベリング（投薬ガイド及び使用に関する患者への指示事項）を読むよう忠告する。
本剤の投与に関する重要な指示事項
患者には本剤の投与開始前に*使用に関する指示事項*を読むよう指示する。本剤の投与には Lamira™ ネブライザーシステムのみを使用するよう患者に指示する。患者及び介護者には、Lamira ネブライザーシステムを他の医薬品に使用しないよう忠告する。
過敏性肺臓炎及び気管支痙攣（呼吸困難）
本剤投与後に息切れ又は喘鳴が生じたときは介護者に連絡するよう患者に忠告する。反応性気道疾患、喘息又は気管支痙攣の既往歴を有する患者には、短時間作用型気管支拡張剤使用後に本剤を投与するよう忠告する*［警告及び使用上の注意（5.1 項、5.3 項）参照］*。
喀血又は咳嗽
本剤投与中又は投与後（特に本剤投与開始後 1 ヵ月間）に吐血又は一時的咳嗽がみられたときは

介護者に連絡するよう患者に忠告する *[警告及び使用上の注意（5.2 項）及び副作用（6.2 項）参照]*。

原疾患（肺疾患）の増悪

本剤投与開始後に原疾患（肺疾患）の増悪がみられた場合は介護者に連絡するよう患者に忠告する *[警告及び使用上の注意（5.4 項）参照]*。

発声障害又は会話困難

会話が困難な場合は介護者に連絡するよう患者に忠告する。本剤について会話困難又は会話能力低下が報告されている *[副作用（6.2 項）参照]*。

聴器毒性（耳鳴り）

本剤は聴力低下に関連付けられているため、耳鳴り、浮動性めまい又は何らかの聴力の変化がみられた場合は介護者に連絡するよう患者に忠告する *[警告及び使用上の注意（5.6 項）参照]*。

本剤は浮動性めまい又は呼吸症状といった症状を誘発することがあるため、Lamira ネブライザーシステムを用いて本剤を吸入しているときは重機の操作や危険性のある活動は行わないよう患者に忠告する。

腎毒性又は腎損傷

アミノグリコシド系薬剤について腎損傷が報告されていることから、腎臓の問題が生じた場合は介護者に連絡するよう患者に忠告する *[警告及び使用上の注意（5.7 項）参照]*。

神経筋遮断：

既知の神経筋疾患（重症筋無力症など）については介護者に連絡するよう患者に忠告する *[警告及び使用上の注意（5.8 項）参照]*。

胚・胎児毒性：

妊婦には、本剤を含むアミノグリコシド系薬剤を妊娠中に投与すると不可逆的な先天性難聴が発現する可能性があることを忠告する *[警告及び使用上の注意 (5.9 項) 及び特別な集団への投与 (8.1 項）参照]*。

製造元：

Insmed®, Bridgewater, NJ 08807

Insmed®及び ARIKAYCE®は Insmed Incorporated の登録商標である。Lamira™ は PARI Pharma GmbH の登録商標である。

© Insmed Incorporated。無断複製禁止。2010 7,718,189; 2012 8,226,975；2014 8,632,804, 8,642,075, 8,679,532 及び 8,802,137；2017 9,566,234 及び 9,827,317 及び 2018 9,895,385

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
PX アリケイス吸入液 590mg L

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料
1.7 同種同効品一覧

インスメッド合同会社

目次

1.7 同種同効品一覧 3

1.7　同種同効品一覧

本申請品目の効能及び効果は、＜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であり、有効成分は、4、6-二置換 2-デオキシストレプタミンの構造を持つポリカチオン性の半合成アミノグリコシドのアミカシンである。アミカシンの主たる作用機序は、殺菌作用をもたらすタンパク質合成阻害であるが、本剤はアミカシンをリポソームに封入することで化学的特性を変えることにより、肺マクロファージへの取り込みを含めた肺局所における薬物濃度を高める工夫がされた製剤である。また、投与経路を吸入とすることでも、血中濃度をあげることなく、患部への有効成分の送達濃度を高めることを実現した製剤である。

これらのことより、その効能及び効果、薬理作用、投与剤型等からみて、本邦では承認された競合品は存在しないと考える。

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590 mg

1.8 添付文書（案）

インスメッド合同会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能又は効果案についての根拠 9
1.8.2.1 効能又は効果案 9
1.8.2.2 効能又は効果案についての根拠 9
1.8.3 用量及び用法案の根拠 12
1.8.3.1 用量及び用法案 12
1.8.3.2 用量及び用法案 12
1.8.4 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠 15

1.8　添付文書（案）

1.8.1　　添付文書（案）

添付文書（案）を次頁以降に示す。

※2020 年 MM 月作成 (第 1 版)

日本標準商品分類番号
876169

アミノグリコシド系抗生物質製剤

アリケイス® 吸入液 590mg

アミカシン硫酸塩　吸入用製剤

処方箋医薬品 注)

®登録商標

貯　　法： 凍結を避け、2~8℃で保存
使用期限： 36 ヵ月 (外箱に表示)
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	XXXXX
販売開始	YYYY/MM

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	乳白色の懸濁液
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 590 mg（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あらわれるおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.3 参照]

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あらわれるおそれがある。

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

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 過敏性肺臓炎 (3.2%)

11.1.2 気管支痙攣 (27.2%)

11.1.3 第 8 脳神経障害 (17.8%)

めまい、耳鳴、難聴等の第 8 脳神経系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 (4.2%)

[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 精神障害		失声 めまい 味覚障害 頭痛	錯感覚 平行障害 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 発声困難 呼吸困難 喀血	喀痰を伴う咳嗽 鼻漏 唾液増加 喉の炎症	咽頭紅斑 ラ音 鼻詰まり 声帯炎症
		口腔咽頭痛	喘鳴 慢性閉塞性肺疾患	
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。

16. 薬物動態

16.1 喀痰・血清濃度

16.1.1　喀痰濃度（反復投与時）

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

16.1.2　血清濃度（反復投与時）

肺MAC症患者（53例、日本人28例を含む）に本剤590mg 1日1回吸入反復投与したときの血清中アミカシン濃度データ（53例、418点）及び尿中アミカシン濃度データ（14例、23点）を用いて母集団薬物動態解析を行った結果、平均血清$AUC_{0\text{-}24}$は20.4μg・hr/mL（範囲: 4.3～55.6μg・hr/mL）、平均血清C_{max}は2.27 μg/mL（範囲: 0.49～6.87 μg/mL）、平均血清C_{min}は0.16 μg/mL（範

囲: 0.02～0.84 μg/mL）であり、平均血清消失半減期は5.70時間（範囲: 3.29～14.0）であった。

16.2 吸収

本剤のバイオアベイラビリティは、主に吸入送達効率の個人差及び患者の気道病変状態の違いにより異なることが予想される。

16.3 分布

アミカシンは血清タンパク質に 10%以下で結合している[2)]。本剤投与後の平均の総見かけ分布容積は約 5.0 L/kg である[1)]。

16.4 代謝

アミカシンは著しい代謝を受けない。

16.5 排泄

本剤投与後、全身に吸収されたアミカシンは、主に糸球体ろ過により排泄される。肺 MAC 症患者に本剤 590mg1 日 1 回反復吸入投与した時の投与終了後 24 時間までの累積尿中未変化体排泄率の平均値（14 例）は 7.42%（範囲：0.72～22.6%）であった。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

多剤併用療法（2 剤以上の抗菌薬）で最低 6 ヵ月連続して治療しても喀痰培養で MAC 菌陽性が確認される肺 MAC 症患者（336 例、日本人 48 例を含む）を対象に、多剤併用標準治療法を対照とした無作為化オープンラベル並行群間比較試験（国際共同試験）を実施し、本剤 590mg 1 日 1 回吸入投与を多剤併用標準治療に上乗せして最長 16 ヵ月投与（投与した最初の時点から 6 ヵ月までに培養陰性化となり、その後に再発／再燃しなかった被験者は、培養陰性化を示した最初の時点から 12 ヵ月間まで本剤の投与を継続した）及び投与終了 12 ヵ月後までの有効性及び安全性を検討した。

本剤上乗せ群及び多剤併用治療群の治療 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化達成率は、それぞれ 29.0%（65/224 例）及び 8.9%（10/112 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（p＜0.0001，Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

本剤＋多剤併用療法群 223 例のうち、185 例（83.0%）で本剤との因果関係を否定できない有害事象が発生した。主な副作用は、発声障害（44.4%）、咳嗽（33.2%）、呼吸困難（17.0%）、喀血（11.2%）、疲労（9.0%）、口腔咽頭痛（8.5%）、頭痛（6.7%）、耳鳴（6.7%）、下痢（5.8%）、悪心（5.4%）であった。[3)]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相長期投与試験

国際共同第Ⅲ相試験で喀痰培養陰性化が達成できなかった肺 MAC 症患者（試験開始 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成しなかった被験者又は試験開始 6 ヵ月目までに再発又は再燃が認められた被験者）を対象に非対照非盲検試験を実施し、本剤 590mg 1 日 1 回吸入投与を多剤併用標準治療に上乗せして最長 12 ヵ月投与までの安全性及び忍容性を検討した。163 例（先の試験で本剤上乗せ群 73 例、先の試験で多剤併用治療群 90 例）うち日本人被験者 30 例（同 17 例、13 例）が対象となった。

本試験開始から投与 6 ヵ月目及び 12 ヵ月目までの喀痰培養陰性化達成割合は、投与 6 ヵ月目までに 19.0%（31/163 例）[先の試験で本剤上乗せ群 9.6%（7/73 例）、先の試験で多剤併用治療群 26.7%（24/90 例）]、投与 12 ヵ月目までに 24.5%（40/163 例）[先の試験で本剤上乗せ群 13.7%（10/73 例）、先の試験で多剤併用治療群 33.3%（30/90 例）]であった。

105 例（64.4%）[先の試験で本剤上乗せ群 31 例（42.5%)、先の試験で他剤併用治療群 74 例（82.2%）] で本剤との因果関係を否定できない有害事象が発生した。主な副作用は、発声障害（26.4%）、咳嗽（19.6%）、呼吸困難（9.8%）、喀血（5.5%）であった。[4)]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

アミカシンは、ポリカチオン性、半合成アミノグリコシド系抗生物質であり、タンパク質合成を阻害することにより抗菌活性を示す。

リポソーム化製剤である本剤はヒトの喀痰を透過し、バイオフィルムに浸透することができる。培養

ヒトマクロファージにおいて、本剤は、アミカシンのマクロファージへの取り込みを増加させ、遊離アミカシンよりも本剤による細胞内マイコバクテリアの死滅数が多かった[5]。

18.2 耐性の機序

マイコバクテリアのアミカシンに対する耐性のメカニズムは、16S rRNA の rrs 遺伝子の変異に関連している。 臨床試験では、ベースライン後に 64μg/mL を超えるアミカシン MIC（最小発育阻止濃度）を発現する MAC 分離株が、多剤併用標準治療法のみで治療された被験者よりも高い割合で本剤上乗せで治療された被験者で観察された。

19. 有効成分に関する理化学的知見

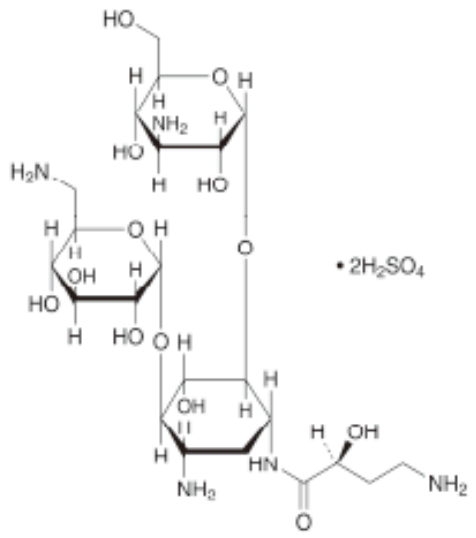
一般名：アミカシン硫酸塩（Amikacin sulfate）

化学名：3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6) -[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine disulfate

分子式：$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$•$2H_2SO_4$

分子量：781.76

構造式：



性状：アミカシン硫酸塩は白色～黄白色の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノールにはほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

冷蔵庫に保管 (2°C - 8°C).

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。

22. 包装

アリケイス吸入液 590mg：7 バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料: 臨床薬理試験（ICPD-00494-2 試験）(2021 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.2)

2) Germovsek et al., 2017 Arch Dis Child Educ Pract Ed 2017;102:89–9

3) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験（INS-212 試験）（2021 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.12）

4) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相長期投与試験（INS-312 試験）（2021 年 X 月 XX 日承認、CTD 2.7.6.13）

5) Meers et al., J Antimicrob Chemother. 2008;61(4):859–868, Rose et al., PLoS One. 2014 Sep 29;9(9):e108703

24. 文献請求先及び問い合わせ先

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

インスメッド合同会社
メディカルインフォメーションセンター
東京都千代田区永田町二丁目 10 番 3 号
東急キャピトルタワー13 階
電話： 0120-118808

26. 製造販売業者等

26.1製造販売業者

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
東急キャピトルタワー13階

1.8.2　効能又は効果案についての根拠

1.8.2.1　効能又は効果案

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

1.8.2.2　効能又は効果案についての根拠

本剤の有効成分はアミカシンであり、MAC に対する *in vitro* 活性は十分に立証されている。アミカシンリポソーム吸入懸濁液（ALIS）は吸入用に製剤化されたアミカシンのリポソーム懸濁液である。この新規剤形及び新投与経路により、全身曝露が抑えられる一方で肺及び肺マクロファージにおけるアミカシンの局所的な高濃度が達成され、難治性の MAC による肺非結核性抗酸菌症（肺 MAC 症）成人患者における抗菌薬多剤併用療法の一環として開発された。

予定の適応症は、肺 MAC 症患者を対象としたピボタル第 III 相試験である INS-212 試験及び補足的臨床試験である TR02-112 試験及び INS-312 試験から得られたエビデンスに基づいて設定されている。ALIS を使用すると考えられる対象患者は、これらの臨床試験で評価された被験者と同一であり、適応症は米国あるいは EU で承認を得た対象患者と同一である。

臨床試験で評価された患者集団は、ガイドラインに基づく標準治療で効果不十分の患者であることを考慮し、かつ標的患者集団は難治性患者であることを明確にするため、インスメッド合同会社は、＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞の項の文言に「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」を含める。

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞に上記の文言を用いる根拠は、以下の理由に基づいている。

1. 肺非結核性抗酸菌症の治療については日本の臨床的指針があり（JST/JRS、2012）、肺 MAC 症に推奨される標準治療（多剤併用療法）はこの指針に記載されている。前治療の内容詳細を規定する必要はないが、具体的な文言として「多剤併用療法による前治療」と記載することにより、患者選択の基準が明確になる。
2. 喀痰培養の結果により判断される微生物学的評価は、抗菌療法の有効性についての重要な尺度となる。「効果不十分」という文言は、「良好な微生物学的応答を達成しない」と同義であり、「前治療において効果不十分の患者に使用すること」の文言により特定される患者集団は本剤の臨床試験で検討された患者集団に一致する。前治療に対する効果判断については、本剤の投与対象患者を特定するために厳格な定義は不要であり、実臨床において担当医が適切に判断できるものと申請者は考えている。

この効能又は効果に関連する使用上の注意に提案された文言により、インスメッド合同会社は、臨床診療において ALIS が適切な患者に使用されると判断している。

効能又は効果を支持する臨床試験の結果の概要を以下に示す。

- INS-212 試験

被験者は年齢 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の男性又は女性であり、ガイドラインに基づく多剤併用標準療法（MDR）で 6 ヵ月以上治療を受けているが MAC の陽性喀痰培養が持続している患者とした。また、被験者は、スクリーニング時に 2 回の MAC の陽性喀痰培養が認められ、アミカシン MIC が 64 μg/mL 以下であることを条件とした。MDR 治療は組入れ時に継続中であるか、スクリーニング前 12 ヵ月以内に中止されている場合があったが、被験者は本試験中に MDR 治療を遵守する必要があった。

INS-212 試験では、無作為化非盲検デザインで MDR 治療に ALIS 590 mg QD 吸入投与を追加した群（ALIS + MDR 群）と MDR 単独投与群と比較した。規定の主要評価項目は、6 ヵ月までの培養陰性化率（3 ヵ月連続の陰性喀痰培養として定義）であり、治療完了後 3 ヵ月における陰性化の持続を副次評価項目とした。

全集団（336 例）において、ALIS + MDR 群では 6 ヵ月までに培養陰性化を達成した被験者の割合が標準治療の MDR 単独群と比較して有意に高く（それぞれ 65/224 例［29.0%］及び 10/112 例［8.9%］）（P < 0.0001）、リスク差は 20.1%であった。ALIS + MDR 群では、治療完了後 3 ヵ月まで持続培養陰性化を達成した被験者の割合（36 例［16.1%］）が MDR 単独群（0 例）と比較して有意に高かった（P < 0.0001）（M2.7.3.2.2.3.2）。

- TR02-112 試験

被験者は、胸部 CT 検査により結節・気管支拡張型及び／又は線維空洞型疾患のエビデンスを認め、2007 年 ATS/IDSA 基準に従って肺 NTM 症の診断を受けた年齢 18～85 歳の成人男性又は女性であった。被験者は、スクリーニング前 6 ヵ月以上標準治療である MDR に従って治療を受け、スクリーニング時に MAC 及び／又は *M abscessu*s の陽性喀痰培養を示すことを条件とした。

ALIS + MDR 併用により治療した被験者 89 例中 20 例（22.5%）において、Day 168 までに培養陰性化の達成が示された（M2.7.3.2.1.3.2）。

- INS-312 試験

本試験の主な目的は、INS-212 試験において投与群にかかわらず培養陰性化しなかった被験者を対象に、最長 12 ヵ月間の ALIS 590 mg QD 投与の長期安全性及び忍容性を評価することであった。被験者は、最長計 13 ヵ月にわたり本試験を継続した（投与で最長 12 ヵ月＋安全性追跡調査のため ALIS 治療完了後 1 ヵ月）。

全集団（163 例）において、INS-212 試験で MDR による単独治療を受けた被験者群では、INS-212 試験で ALIS + MDR 併用治療を受けた被験者群と比較して、6 ヵ月まで（それぞれ 26.7%及び 9.6%）及び 12 ヵ月まで（それぞれ 33.3%及び 13.7%）に培養陰性化を達成した被験者の割合が高かった。間接比較では、INS-212 試験で MDR による単独治療を受けた被験者群（INS-312 試験から ALIS を開始）における 6 ヵ月までの培養陰性化率は、INS-212 試験における ALIS + MDR 群に認められた培養陰性化率と同等であった（それぞれ 26.7%及び 29.0%）（2.7.3.2.3.3.2）。

- 安全性

TEAE の大部分は呼吸器系のものであった。アミノグリコシド関連有害事象の発現率は概して低く、非重篤であり、これは吸入投与後に全身曝露が低いことを反映している可能性がある。PT レベルでは、ALIS 群とプラセボ群間の SAE の発現率に注目すべき差は認められなかった（M2.5.5.8）。

- 日本人患者における結果

日本は INS-212 試験及び INS-312 試験に参加した。これらの試験の日本人被験者における結果はいずれも両試験の全集団の結果と類似していた。日本人 NTM 集団における ALIS の安全性プロファイルは全 NTM 集団と概ね同様であった。

これらの結果が示すとおり、提案する効能又は効果は、有効性及び安全性の観点から適切であると考える。

1.8.3　用量及び用法案の根拠

1.8.3.1　用量及び用法案

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。

1.8.3.2　用量及び用法案

本剤の用法及び用量は、肺 NTM 症患者を対象とした臨床プログラムと嚢胞性線維症患者を対象とした臨床プログラムにおいて認められた有効性及び安全性プロファイル、ならびに ALIS 開発プログラムの全試験に基づく PK プロファイルに基づいて決定した。日本人被験者用に選択した用量は、グローバルプログラム用の用量と同じである。これらの安全性・有効性データは、全身曝露量を最小限に抑えつつ感染部位の抗生物質濃度を最大限に高めることを狙いとする抗生物質の開発における標準的な PK/PD 原理と一致している。

PK パラメータは抗生物質の潜在的な有効性を評価するうえで重要であり、濃度依存的な殺菌作用を示すアミカシンなどのアミノグリコシド系抗生物質においては、活性部位での C_{max} 及び AUC がそのような PK パラメータとなる（Frimodt-Møller, 2002; Moore et al, 1987; Owens and Shorr, 2009）。なお、抗生物質の殺菌活性又は静菌活性の主な尺度は MIC である。

第 II 相 NTM 試験（TR02-112 試験）における ALIS の用量は、*in vitro* 試験及び嚢胞性線維症患者を対象とした臨床試験で得られたデータと、これまでに得られている MAC に対する MIC のデータ、そして ALIS 吸入投与後の喀痰中アミカシン濃度の高さに基づいて選択した（M2.7.2.1.3.3）。

NTM プログラムでの用量選択時には、嚢胞性線維症患者を対象とした臨床プログラムでの 590 mg 用量の安全性及び忍容性も検討した。ALIS 590 mg は、嚢胞性線維症患者において投与サイクル中に好ましい安全性・忍容性プロファイルを示した（TR02-108 試験及び TR02-110 試験）。

ピボタル第 III 相 NTM 試験（INS-212 試験）のための用量は、TR02-112 試験において認められた有効性シグナル及び安全性プロファイル、嚢胞性線維症患者を対象とした臨床プログラムにおいて認められた安全性プロファイル、ならびに ALIS 臨床開発プログラムの全試験に基づく PK プロファイルに基づいて選択した。希少菌類への感染者を対象として広範囲な用量設定評価を行うことに限界があり、かつ感染に対する有効性が得られる用量設定について検討するにあたって健康被験者を対象とすることができないことも考慮すると、これらの情報から、INS-212 試験で用いた 590 mg 用量が妥当と判断された。

ALIS は吸入によりアミカシンを肺に直接送達し、薬物を感染部位に直接送達することで PK/PD を最大限に高める。ALIS 投与後のアミカシンの PK は、喀痰中及び血清中 PK パラメータに基づいて ALIS の嚢胞性線維症患者を対象とした臨床プログラムにおいて確立された。これは第 II 相 NTM 試験（TR02-112 試験）でも確認された。PK データに基づけば、ALIS 投与後のアミカシンの血清中曝露量は低く、肺感染部位のアミカシン濃度の予測因子とはならない。第 II 相 NTM 試験（TR02-112 試験）及び第 III 相 NTM 試験（INS-212 試験）において、血清中の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は Day 1、定常状態とも同程度であり、血清中にアミカシンが蓄積することはほとんど、あるいはまったくないこと、そして ALIS 590 mg QD 吸入投与時の全身曝露量は最小限であ

ることが示された。したがって、血清中曝露量は ALIS の有効性を決定づけるのに適していない。ALIS は吸入によりアミカシンを肺に直接送達し、投与後の喀痰中濃度中央値は、観測された最高血清中濃度を大幅に上回る（モジュール 2.7.2）。そのため、喀痰中アミカシン濃度は、肺組織中や細胞内（マクロファージによる取り込み）のアミカシン濃度の直接的な尺度とはならないものの、喀痰中 PK は肺疾患における細菌学的転帰を予測するうえで最も貴重な PK 指標となる。

抗生物質の用量は安全性及び忍容性にも基づいて選択するべきであり、この点を第 III 相 NTM 試験（INS-212 試験）においても考慮した。上述の有効性に関連する PK/PD とは対照的に、肺 NTM 症に対する候補用量の潜在的な全身毒性について検討するには、ALIS 投与後の血清中アミカシン濃度が適している。いくつかの試験において、アミノグリコシド系抗生物質の全身投与に伴う腎毒性の危険因子について検討されている（Bertino et al, 1993; Murry et al, 1999; Rybak et al, 1999）。被験者の年齢や併用薬などの危険因子に加え、アミノグリコシドの全身曝露量（トラフ濃度及び／又は AUC）が、アミノグリコシド腎毒性に対する補正可能な危険因子として一貫して特定されている。毒性を予測するのに最も適した PK/PD パラメータは完全には明らかとなっていないものの、アミノグリコシド曝露量を抑え、投与頻度を少なくすることで、腎毒性のリスクが低下することがすでに実証されている。Rybak らのデータからは、全身アミノグリコシド系抗生物質の 1 日 2 回（BID）投与でさえも、1 日あたりの AUC 値が 50 mg·h/L を下回り、腎毒性のリスクが極めて低いことが示唆されている。アミノグリコシド系抗生物質の QD 投与時の腎毒性のリスクは著しく低い（Rybak et al, 1999）。ALIS 開発プログラムでは、肺 NTM 症患者に 590 mg の用量で QD 投与したときの ALIS 投与後の定常状態の 1 日あたりのアミカシンの平均 AUC は約 21 mg·h/L であり、最大でも 55.4 mg•h/L であった。さらに、ALIS 590 mg QD 投与を受けた肺 NTM 症患者における定常状態の平均 C_{max} は約 2.4 mg/L であり、これはアミノグリコシドのモニタリングアルゴリズムにおいて許容可能と判断されるアミカシンのトラフ濃度（5〜10 mg/L）である（Kovacevic et al, 2016）。全体的に見て、これらのデータは、肺 NTM 症に対する ALIS 590 mg/日吸入投与に伴う腎毒性のリスクが最小限の範囲内であることを示唆している。

聴器毒性に関しては、Modongo らの公表文献中に、特に関連のあるものとして、多剤耐性結核に対するアミカシン投与患者を対象として聴器毒性のリスクについて検討した例が報告されている。これらの患者の全身アミカシン投与期間は最長 866 日（約 28 ヵ月）であった（Modongo et al, 2015）。著者らは、これらの患者における聴器毒性の出現を予測するのに非常に適した因子がアミカシンの累積 AUC であることを突き止めた。回帰分析の結果、累積 AUC が 87,232 日•mg•h/L である場合に聴器毒性のリスクが 10%であることが明らかになった。参考までに、アミカシンの定常状態の血清中 AUC0-24 が最高値（55.6 mg·h/L）の患者が 16 ヵ月（480 日）間連続で ALIS 投与を受けたとすると、累積 AUC は 26,688 日•mg•h/L となる。この累積 AUC では、聴器毒性リスクの確率は 0.13%となる（Modongo et al, 2015）。患者一人一人における真の聴器毒性リスクは、年齢や、聴器毒性を有する薬剤による過去の障害など、複雑な要因によって決定づけられるものの、上述のデータは、肺 NTM 症患者における ALIS 吸入投与後の全身濃度による追加的なリスクは比較的に低いことを示唆している。

INS-212 試験において、6 ヵ月までの喀痰培養陰性化率が MDR 単独群で 8.9%であったのに対し、ALIS + MDR 群では 29.0%であったことから、ALIS 590 mg QD の有効性が裏付けられた。第

III 相延長 INS-312 試験では、MDR 単独投与を受けた INS-212 試験の終了後に ALIS 上乗せ療法を開始した被験者において、6 ヵ月までの喀痰培養陰性化率（26.7%）に同様のパターンが見られた。INS-212 試験における培養陰性化は 12 ヵ月の投与期間及び 3 ヵ月の休薬期間を通して持続的であり、培養陰性化が認められた被験者の割合は ALIS + MDR 群が MDR 単独群に比べて有意に高かった（P<0.0001）（M2.7.3）。

第 II 相 NTM 試験（TR02-112 試験）では、二重盲検期において、投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現率は ALIS+MDR 群でより高く、これらの事象の大多数が呼吸器系であった。また、ALIS+MDR 群では重篤な有害事象の発現率もより高く、最も高頻度に報告されたものは気管支拡張症（ALIS+MDR 群の 2 例及びプラセボ+MDR 群の 1 例）及び肺炎（ALIS+MDR 群の 1 例及びプラセボ+MDR 群の 2 例）であった。二重盲検期において、TEAE による中止例は ALIS+MDR 群にのみ認められた。難治性肺 NTM 症を有するこの患者集団において認められた有効性シグナル及び安全性プロファイルに基づき、ピボタル第 III 相試験（INS-212 試験）にも同じ用法・用量を採用した。

第 III 相 NTM 試験（INS-212 試験）では、TEAE の発現率が MDR 単独群よりも ALIS+MDR 群で高く、大多数が呼吸器系の事象であった。重篤な TEAE の発現率は 2 群とも同程度であった。大多数が呼吸器系で、軽度から中等度であった。INS-312 延長試験における重篤な TEAE の発現率は、先行する INS-212 試験の ALIS + MDR 群と MDR 単独群との間で変わらなかった。

徹底した系統的な安全性解析に基づき、ALIS 590 mg QD の安全性プロファイルの特徴は十分に明らかにされており、この安全性プロファイルは、本疾患の重大なリスクと実証済みの有効性の観点から、許容可能なものであると言える（M2.7.4）。人口統計学的及び他の基準値の特性や PK プロファイル（M2.7.2.3.5.3 項）は日本人被験者と ITT 解析対象集団との間で類似していることから、国内向けの ALIS の用法及び用量を、海外で承認されているものと同様に、「通常，成人には 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」とすることは妥当であると考えられる。

1.8.4　使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠

本剤の臨床試験成績をもとにその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
1. 警告（案）	該当せず
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	安全性に関する一般的配慮により設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意	1.8.2 項に記載
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。	7.1 本剤専用のネブライザを使用する必要があるため設定した。 7.2 臨床試験において本剤の有効性および安全性は多剤併用療法との併用で評価されており、本剤も含めた多剤併用療法が標準的な治療方法であるため設定した。 7.3 喀痰培養陰性化後も一定期間治療を継続することが標準的な治療方法であることを明確化するため設定した。 7.4 漫然と投与を継続することがないように設定した。
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]	8. 類薬の添付文書での記載状況より同様に設定した。
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]	9.1.1 類薬の添付文書での記載状況より同様に設定した。
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。	9.1.2 重症筋無力症の被験者は臨床試験には組み入れられなかったものの、重症筋無力症の患者では、アミノグリコシド系薬剤は神経筋接合部でのアセチルコリンの遊離を遮断し筋力低下を悪化させるおそれがあるので設定した。
9.2 腎機能障害患者 腎機能障害患者では高い血中濃度が持続し、腎障害の悪化及び第 8 脳神経障害の副作用が強くあらわれるおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.3 参照]	9.2 類薬の添付文書での記載状況より同様に設定した。
9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。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。	9.5 アミノ配糖体は、妊婦に投与すると胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。本剤を含むアミノ配糖体は、子宮内で暴露された小児患者において、不可逆的な両側性先天性難聴を引き起こす可能性がある。
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。	9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は非臨床試験の情報からは得られていない。アミカシンの他の投与経路に関する公表データからは、筋肉内注射後にアミカシンがヒト乳汁中に移行することが報告されているが極めて微量である。吸入剤である本剤ではその濃度は低いと予想されるが、アミカシンの乳児への影響は既知の事象であるため設定した。
9.7 高齢者 一般に生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続し、第 8 脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。	9.7 高齢者の安全性に関する一般的配慮により設定した。
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	10. 相互作用 アミカシンの良く知られている毒性を増強させる薬剤について類薬の添付文書をもとに設定した。

ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゾセミド 等	腎障害及び聴力障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確でないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。	
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン エンビオマイシン 白金含有抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン） 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが、相互作用の機序は不明。	
神経筋遮断剤 麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン パンクロニウム臭化物 ベクロニウム 臭化物 トルペリゾン A 型ボツリヌス毒素製剤 等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。呼吸抑制があらわれた場合には必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤とも神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。	
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. 副作用 本剤の副作用の項目の設定においては、グローバル試験でのピボタル試験である INS-212 試験（無作為化対照試験、標準的な多剤併用療法が無効な肺 NTM 症の被験者を対象として実施）、及び INS-212 試験の非盲検追跡試験である INS-312 に組み入れられた本剤投与群である 404 例の被験者の併合解析結果をもとに設定した。なお、日本人被験者は 48 例が本試験に組み入れされている。
11.1 重大な副作用 11.1.1 過敏性肺臓炎 (3.2%) 11.1.2 気管支痙攣 (27.2%) 11.1.3 第 8 脳神経障害 (17.8%) めまい、耳鳴、難聴等の第 8 脳神経系障害があらわれることがある。[8.1 参照]			11.1 重大な副作用 アミノグリコシド系抗生物質の有害事象としてすでに知られている有害事象の中から設定した。なお、過敏性肺臓炎については臨床試験において、対照群に比し高い頻度で見られた。過敏性肺臓炎は、肺

11.1.4 急性腎障害 (4.2%)
[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]

MAC 症のような重大な呼吸疾患を有する患者において重要な安全上の懸念事項であることから記載した。

11.2 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 精神障害		失声 めまい 味覚障害 頭痛	錯感覚 平行障害 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 発声困難 呼吸困難 喀血 口腔咽頭痛	喀痰を伴う咳嗽 鼻漏 唾液増加 喉の炎症 喘鳴 慢性閉塞性肺疾患	咽頭紅斑 ラ音 鼻詰まり 声帯炎症
皮膚及び皮下組織障害		寝汗 掻痒 発疹	皮膚乾燥 多汗症

11.2 その他の副作用
臨床試験で発現したすべての副作用より、3 例以上発現した非重篤な副作用を記載した。ただし、重大な副作用に記載した副作用については本項から除外した。

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。	13. 過量投与 アミカシン注射薬において過量投与時の対応とされていることから同様の記載とした。
14. 適応上の注意 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°C 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。	14. 適応上の注意 1. は全ての主要な臨床試験で使用されており、本剤の安全性と有効性はこのネブライザーシステムで証明されており、他のネブライザーでの使用経験はない。 2. 本薬はリポソーム製剤の懸濁液であり、患者が全量の治療を受けるように、薬物含量が均一になるまで振り混ぜる必要がある。

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料
1.9 一般的名称に係る文書

インスメッド合同会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 3
1.9.1　国内の一般的名称（JAN） 3
1.9.2　国際一般的名称（INN） 3

1.9　一般的名称に係る文書

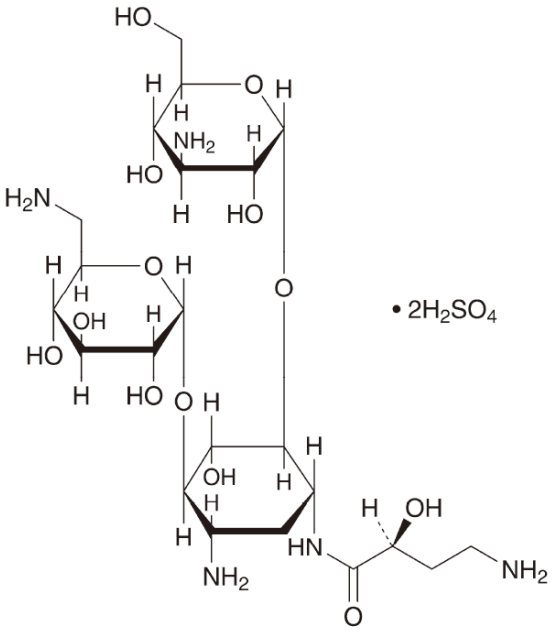
1.9.1　国内の一般的名称（JAN）

原薬アミカシン硫酸塩は、日本薬局方既収載の有効成分であり、「日本薬局方の日本名命名法の変更に伴う医薬品の一般的名称（JAN）の取り扱いについて」（平成 18 年 3 月 31 日付、薬食審査発第 0331013 号）により、その一般的名称が硫酸アミカシンからアミカシン硫酸塩に変更されたものであり、新たに参照する情報はない

JAN

(日本名) アミカシン硫酸塩

(英　名) Amikacin Sulfate



化学名:

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

分子式・分子量:

$C_{22}H_{43}N_5O_{13}$▪$2H_2SO_4$: 781.76

1.9.2　国際一般的名称（INN）

INN: amikacin

化学名:

O-3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl(1→4)-*O*-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl(1→6)]-N^3-(4-amino-L-2-hydroxybutyryl)-2-deoxy-L-streptamine

分子式: $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$
（International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances（INN）, Supplement to WHO Chronicle, Vol.28, No.10 (1974) List 14 (p.1) [添付資料 1]）

Supplement to *WHO Chronicle*, 1974, Vol. 28, No. 10

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,[1] notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 14[2]

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
acetiromatum acetiromate	4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodobenzoic acid acetate $C_{15}H_9I_3O_5$
acidum mefenamicum mefenamic acid	*N*-(2,3-xylyl)anthranilic acid $C_{15}H_{15}NO_2$
acidum tiaprofenicum tiaprofenic acid	5-benzoyl-α-methyl-2-thiopheneacetic acid $C_{14}H_{12}O_3S$
acidum tibricum tibric acid	2-chloro-5-[(*cis*-3,5-dimethylpiperidino)sulfonyl]benzoic acid $C_{14}H_{18}ClNO_4S$
alprazolamum alprazolam	8-chloro-1-methyl-6-phenyl-4*H*-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine $C_{17}H_{13}ClN_4$
aluminii clofibras aluminium clofibrate	bis[2-(*p*-chlorophenoxy)-2-methylpropionato]hydroxyaluminum $C_{20}H_{21}AlCl_2O_7$
amfebutamonum amfebutamone	(±)-2-(*tert*-butylamino)-3'-chloropropiophenone $C_{13}H_{18}ClNO$
amikacinum amikacin	*O*-3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl(1→4)-*O*-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl(1→6)]-N^3-(4-amino-L-2-hydroxybutyryl)-2-deoxy-L-streptamine $C_{22}H_{43}N_5O_{13}$
amindocatum amindocate	2-(dimethylamino)ethyl 1-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dimethylindole-5-carboxylate $C_{19}H_{29}N_3O_2$
amogastrinum amogastrin	*N*-carboxy-L-tryptophyl-L-methionyl-L-α-aspartyl-3-phenyl-L-alaninamide *N*-*tert*-pentyl ester $C_{35}H_{46}N_6O_8S$
anazocinum anazocine	9-*syn*-methoxy-3-methyl-9-phenyl-3-azabicyclo[3.3.1]nonane $C_{16}H_{23}NO$

[1] *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, 60, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, 173, 10 (Resolution EB43.R9).

[2] Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Chron. Wld Hlth Org.*, 1955, 9, 185; *WHO Chronicle* 1959, 13, 106, 463; 1962, 16, 101; 1965, 19, 165, 206, 249; 1966, 20, 421; 1967, 21, 538; 1968, 22, 463; 1969, 23, 490; 1970, 24, 526, 1971, 25, 476; 1972, 26, 476, 1973, 27, 453.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
anidoximum anidoxime	3-(diethylamino)propiophenone *O*-[(*p*-methoxyphenyl)carbamoyl]oxime $C_{21}H_{27}N_3O_3$
azaclorzinum azaclorzine	2-chloro-10-[3-(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)propionyl]-phenothiazine $C_{22}H_{24}ClN_3OS$
azaftozinum azaftozine	10-[3-(hexahydropyrrolo[1,2-*a*]pyrazin-2(1*H*)-yl)propionyl]-2-(trifluoromethyl)phenothiazine $C_{23}H_{24}F_3N_3OS$
bencisteinum bencisteine	*N*-acetyl-3-[(2-benzoylpropyl)thio]alanine $C_{15}H_{19}NO_4S$
benurestatum benurestat	2-(*p*-chlorobenzamido)acetohydroxamic acid $C_9H_9ClN_2O_3$
benznidazolum benznidazole	*N*-benzyl-2-nitroimidazole-1-acetamide $C_{12}H_{12}N_4O_3$
bisacodylum bisacodyl	4,4'-(2-pyridylmethylene)diphenol diacetate $C_{22}H_{19}NO_4$
brofezilum brofezil	4-(*p*-bromophenyl)-α-methyl-2-thiazoleacetic acid $C_{12}H_{10}BrNO_2S$
brofoxinum brofoxine	6-bromo-1,4-dihydro-4,4-dimethyl-2*H*-3,1-benzoxazin-2-one $C_{10}H_{10}BrNO_2$
bromoxanidum bromoxanide	4'-bromo-3-*tert*-butyl-α',α',α'-trifluoro-5-nitro-2,6-cresoto-*o*-toluidide $C_{19}H_{18}BrF_3N_2O_4$
brotianidum brotianide	3,4'-dibromo-5-chlorothiosalicylanilide acetate (ester) $C_{15}H_{10}Br_2ClNO_2S$
brovanexinum brovanexine	2',4'-dibromo-α-(cyclohexylmethylamino)-*o*-vanillotoluidide acetate (ester) $C_{24}H_{28}Br_2N_2O_4$
broxuridinum broxuridine	5-bromo-2'-deoxyuridine $C_9H_{11}BrN_2O_5$
bufetololum bufetolol	1-(*tert*-butylamino)-3-[*o*-[(tetrahydrofurfuryl)oxy]phenoxy]-2-propanol $C_{18}H_{29}NO_4$
bufuralolum bufuralol	α-[(*tert*-butylamino)methyl]-7-ethyl-2-benzofuranmethanol $C_{16}H_{23}NO_2$
bupicomidum bupicomide	5-butyl-2-pyridinecarboxamide $C_{10}H_{14}N_2O$
buspironum buspirone	8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decane-7,9-dione $C_{21}H_{31}N_5O_2$
butaclamolum butaclamol	3α-*tert*-butyl-2,3,4,4aβ,8,9,13bα,14-octahydro-1*H*-benzo[6,7]cyclohepta-[1,2,3-*de*]pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-3-ol $C_{25}H_{31}NO$
butonatum butonate	butyric acid, ester with dimethyl(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)phosphonate $C_8H_{14}Cl_3O_5P$
butorphanolum butorphanol	(−)-17-(cyclobutylmethyl)morphinan-3,14-diol $C_{21}H_{29}NO_2$
butropii bromidum butropium bromide	8-(*p*-butoxybenzyl)-3α-hydroxy-1αH,5αH-tropanium bromide (−)-tropate $C_{28}H_{38}BrNO_4$
calcitoninum calcitonin	a polypeptide hormone of ultimobranchial origin, extractable from the thyroid gland of mammalian species or the ultimobranchial gland of non-mammals, that lowers the calcium concentration in plasma of mammals; or the same substance obtained by synthesis. The source of the product should be indicated.

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
camazepamum camazepam	7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one dimethylcarbamate (ester) $C_{19}H_{18}ClN_3O_3$
carmantadinum carmantadine	1-(1-adamantyl)-2-azetidinecarboxylic acid $C_{14}H_{21}NO_2$
carmetizidum carmetizide	methyl 6-chloro-3,4-dihydro-2-methyl-7-sulfamoyl-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide $C_{10}H_{12}ClN_3O_6S_2$
cefamandolum cefamandole	7-D-mandelamido-3-[[(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid $C_{18}H_{18}N_6O_5S_2$
ciclobendazolum ciclobendazole	methyl 5-(cyclopropylcarbonyl)-2-benzimidazolecarbamate $C_{13}H_{13}N_3O_3$
ciheptolanum ciheptolane	10,11-dihydro-*N*,*N*-dimethylspiro[5*H*-dibenzo[*a*,*d*]cycloheptene-5,2'-[1,3]dioxolane]-4'-methylamine $C_{20}H_{23}NO_2$
cinoctramidum cinoctramide	octahydro-1-(3,4,5-trimethoxycinnamoyl)azocine $C_{19}H_{27}NO_4$
cinpropazidum cinpropazide	*N*-isopropyl-4-(3,4,5-trimethoxycinnamoyl)-1-piperazineacetamide $C_{21}H_{31}N_3O_5$
clocoumarolum clocoumarol	3-[*p*-(2-chloroethyl)-α-propylbenzyl]-4-hydroxycoumarin $C_{21}H_{21}ClO_3$
clofeverinum clofeverine	1-[(*p*-chlorophenoxy)methyl]-1,2,3,4-tetrahydro-6,7-isoquinolinediol $C_{16}H_{16}ClNO_3$
clopiracum clopirac	1-(*p*-chlorophenyl)-2,5-dimethylpyrrole-3-acetic acid $C_{14}H_{14}ClNO_2$
cloprednolum cloprednol	6-chloro-11β,17,21-trihydroxypregna-1,4,6,-triene-3,20-dione $C_{21}H_{25}ClO_5$
cloroqualonum cloroqualone	3-(2,6-dichlorophenyl)-2-ethyl-4(3*H*)-quinazolinone $C_{16}H_{12}Cl_2N_2O$
clotiazepamum clotiazepam	5-(*o*-chlorophenyl)-7-ethyl-1,3-dihydro-1-methyl-2*H*-thieno[2,3-*e*]-1,4-diazepin-2-one $C_{16}H_{15}ClN_2OS$
cloxiquinum cloxiquine	5-chloro-8-quinolinol C_9H_6ClNO
cortisuzolum cortisuzol	11β,17,21-trihydroxy-6,16α-dimethyl-2'-phenyl-2'*H*-pregna-2,4,6-trieno[3,2-*c*]pyrazol-20-one 21-(*m*-sulfobenzoate) $C_{37}H_{40}N_2O_8S$
cuprimyxinum cuprimyxin	bis(6-methoxy-1-phenazinol 5,10-dioxidato-O^1,O^{10})copper $C_{26}H_{18}CuN_4O_6$
danitracenum danitracen	9,10-dihydro-10-(1-methyl-4-piperidylidene)-9-anthrol $C_{20}H_{21}NO$
dexamisolum dexamisole	(+)-2,3,5,6-tetrahydro-6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole $C_{11}H_{12}N_2S$
dexnorgestrelum dexnorgestrel	D-13-ethyl-17-hydroxy-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20-yn-3-one $C_{21}H_{28}O_2$
dextilidinum dextilidine	(+)-ethyl *trans*-2-(dimethylamino)-1-phenyl-3-cyclohexene-1-carboxylate $C_{17}H_{23}NO_2$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name of Description and Molecular Formula*
diclonixinum diclonixin	2-(2,3-dichloroanilino)nicotinic acid $C_{12}H_8Cl_2N_2O_2$
dicloralurea dicloralurea	*N,N'*-bis(2,2,2-trichloro-1-hydroxyethyl)urea $C_5H_6Cl_6N_2O_3$
diflorasonum diflorasone	6α,9-difluoro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione $C_{22}H_{28}F_2O_5$
diftalonum diftalone	phthalazino[2,3-*b*]phthalazine-5,12(7*H*,14*H*)dione $C_{16}H_{12}N_2O_2$
diltiazemum diltiazem	(+)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-*cis*-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(*p*-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-one acetate (ester) $C_{22}H_{26}N_2O_4S$
dimemorfanum dimemorfan	(+)-3,17-dimethylmorphinan $C_{18}H_{25}N$
domazolinum domazoline	2-(3,6-dimethoxy-2,4-dimethylbenzyl)-2-imidazoline $C_{14}H_{20}N_2O_2$
dopamantinum dopamantine	*N*-(3,4-dihydroxyphenethyl)-1-adamantanecarboxamide $C_{19}H_{25}NO_3$
doxenitoinum doxenitoin	5,5-diphenyl-4-imidazolidinone $C_{15}H_{14}N_2O$
dropempinum dropempine	1,2,3,6-tetrahydro-1,2,2,6,6-pentamethylpyridine $C_{10}H_{19}N$
enprazepinum enprazepine	5-[3-(dimethylamino)propyl]-5,6-dihydro-11-methylene-11*H*-dibenz[*b*,*e*]azepine $C_{20}H_{24}N_2$
entsufonum entsufon	2-[2-[2-[*p*-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxy]ethoxy]ethoxy]-ethanesulfonic acid $C_{20}H_{34}O_6S$
enviomycinum enviomycin	tuberactinomycin N ; stereoisomer of [[15-(3,6-diamino-4-hydroxyhexanamido)-3-(hexahydro-2-imino-4-pyrimidinyl)-9,12-bis(hydroxymethyl)-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaazacyclohexadec-6-ylidene]methyl]urea $C_{25}H_{43}N_{13}O_{10}$
epitiostanolum epitiostanol	2α,3α-epithio-5α-androstan-17β-ol $C_{19}H_{30}OS$
esproquinum esproquine	2-[3-(ethylsulfinyl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline $C_{14}H_{21}NOS$
estazolamum estazolam	8-chloro-6-phenyl-4*H*-*s*-triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepine $C_{16}H_{11}ClN_4$
etiroxatum etiroxate	α-methyl-DL-thyroxine ethyl ester $C_{19}H_{17}I_4NO_4$
etofibratum etofibrate	2-hydroxyethyl nicotinate 2-(*p*-chlorophenoxy)-2-methylpropionate (ester) $C_{18}H_{18}ClNO_5$
etomidolinum etomidoline	2-ethyl-3-(β-piperidino-*p*-phenetidino)phthalimidine $C_{23}H_{29}N_3O_2$
fenacetinolum fenacetinol	*p*-glycolophenetidide $C_{10}H_{13}NO_3$
fenbufenum fenbufen	3-(4-biphenylylcarbonyl)propionic acid $C_{16}H_{14}O_3$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
fencibutirolum fencibutirol	α-ethyl-1-hydroxy-4-phenylcyclohexaneacetic acid $C_{16}H_{22}O_3$
fenclofenacum fenclofenac	[*o*-(2,4-dichlorophenoxy)phenyl]acetic acid $C_{14}H_{10}Cl_2O_3$
fenetradilum fenetradil	1-(isobutoxymethyl)-2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl 2-phenylbutyrate $C_{22}H_{36}N_2O_3$
fenpipalonum fenpipalone	5-[2-(3,6-dihydro-4-phenyl-1(2*H*)-pyridyl)ethyl]-3-methyl-2-oxazolidinone $C_{17}H_{22}N_2O_2$
fenquizonum fenquizone	7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-phenyl-6-quinazolinesulfonamide $C_{14}H_{12}ClN_3O_3S$
feprazonum feprazone	4-(3-methyl-2-butenyl)-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidinedione $C_{20}H_{20}N_2O_2$
fibracillinum fibracillin	D-6-[2-[2-(*p*-chlorophenoxy)-2-methylpropionamido]-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid $C_{26}H_{28}ClN_3O_6S$
fletazepamum fletazepam	7-chloro-5-(*o*-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1*H*-1,4-benzodiazepine $C_{17}H_{13}ClF_4N_2$
flucetorexum flucetorex	α-[[α-methyl-*m*-(trifluoromethyl)phenethyl]carbamoyl]-*p*-acetanisidide $C_{20}H_{21}F_3N_2O_3$
fluciprazinum fluciprazine	α-[[(1-ethynylcyclohexyl)oxy]methyl]-4-(*p*-fluorophenyl)-1-piperazineethanol $C_{21}H_{29}FN_2O_2$
flunaminum flunamine	2-[bis(*p*-fluorophenyl)methoxy]ethylamine $C_{15}H_{15}F_2NO$
flunixinum flunixin	2-(α³,α³,α³-trifluoro-2,3-xylidino)nicotinic acid $C_{14}H_{11}F_3N_2O_2$
fluocortinum fluocortin	6α-fluoro-11β-hydroxy-16α-methyl-3,20-dioxopregna-1,4-dien-21-oic acid $C_{22}H_{27}FO_5$
flutonidinum flutonidine	2-(5-fluoro-*o*-toluidino)-2-imidazoline $C_{10}H_{12}FN_3$
formebolonum formebolone	11α,17β-dihydroxy-17-methyl-3-oxoandrosta-1,4-diene-2-carboxaldehyde $C_{21}H_{28}O_4$
furbucillinum furbucillin	6-[(*R*)-2-hydroxy-4-methylvaleramido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid 2-furoate (ester) $C_{19}H_{24}N_2O_7S$
furobufenum furobufen	γ-oxo-2-dibenzofuranbutyric acid $C_{16}H_{12}O_4$
glibutiminum glibutimine	*N*-[*p*-[[3-(3-cyclohexen-1-yl)-2-imino-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]phenethyl]butyramide $C_{21}H_{30}N_4O_3S$
guanoxabenzum guanoxabenz	1-[(2,6-dichlorobenzylidene)amino]-3-hydroxyguanidine $C_8H_8Cl_2N_4O$
halocortolonum halocortolone	9-chloro-6α,11β-difluoro-21-hydroxy-16α-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione $C_{22}H_{27}ClF_2O_3$
halonaminum halonamine	2-[[*p*-chloro-α-(*p*-fluorophenyl)benzyl]oxy]ethylamine $C_{15}H_{15}ClFNO$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
hexaprofenum hexaprofen	*p*-cyclohexylhydratropic acid $C_{15}H_{20}O_2$
ibuterolum ibuterol	5-[2-(*tert*-butylamino)-1-hydroxyethyl]-*m*-phenylene diisobutyrate $C_{20}H_{31}NO_5$
idrocilamidum idrocilamide	*N*-(2-hydroxyethyl)cinnamamide $C_{11}H_{13}NO_2$
idropranololum idropranolol	1-[(5,6-dihydro-1-naphthyl)oxy]-3-(isopropylamino)-2-propanol $C_{16}H_{23}NO_2$
indanorexum indanorex	2-(1-aminopropyl)-2-indanol $C_{12}H_{17}NO$
indocatum indocate	2-(dimethylamino)ethyl 1-benzyl-2,3-dimethylindole-5-carboxylate $C_{22}H_{26}N_2O_2$
ipriflavonum ipriflavone	7-isopropoxyisoflavone $C_{18}H_{16}O_3$
isoconazolum isoconazole	1-[2,4-dichloro-β-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]phenethyl]imidazole $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$
isoxicamum isoxicam	4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-3-isoxazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide $C_{14}H_{13}N_3O_5S$
keracyaninum keracyanin	3-[[6-*O*-(6-deoxy-α-L-mannopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-3',4',5,7-tetrahydroxyflavylium chloride $C_{27}H_{31}ClO_{15}$
lasalocidum lasalocid	6-[7(*R*)-[5(*S*)-ethyl-5-(5(*R*)-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6(*S*)-methyl-2*H*-pyran-2(*R*)-yl)tetrahydro-3(*S*)-methyl-2(*S*)-furyl]-4(*S*)-hydroxy-3(*R*),5(*S*)-dimethyl-6-oxononyl]-2,3-cresotic acid $C_{34}H_{54}O_8$
lefetaminum lefetamine	(−)-*N*,*N*-dimethyl-1,2-diphenylethylamine $C_{16}H_{19}N$
lifibratum lifibrate	1-methyl-4-piperidyl glyoxylate 2-[bis(*p*-chlorophenyl) acetal] $C_{20}H_{21}Cl_2NO_4$
magnesii clofibras magnesium clofibrate	bis[2-(*p*-chlorophenoxy)-2-methylpropionato]magnesium $C_{20}H_{20}Cl_2MgO_6$
mecinaronum mecinarone	1-[6-[2-(dimethylamino)ethoxy]-4,7-dimethoxy-5-benzofuranyl]-3-(*p*-methoxyphenyl)-2-propen-1-one $C_{24}H_{27}NO_6$
meptazinolum meptazinol	*m*-(3-ethylhexahydro-1-methyl-1*H*-azepin-3-yl)phenol $C_{15}H_{23}NO$
metanixinum metanixin	2-(2,6-xylidino)nicotinic acid $C_{14}H_{14}N_2O_2$
metiamidum metiamide	1-methyl-3-[2-[[(5-methylimidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]-2-thiourea $C_9H_{16}N_4S_2$
metoprololum metoprolol	(±)-1-(isopropylamino)-3-[*p*-(2-methoxyethyl)phenoxy]-2-propanol $C_{15}H_{25}NO_3$
midecamycinum midecamycin	7-(formylmethyl)-4,10-dihydroxy-5-methoxy-9,16-dimethyl-2-oxooxacyclohexadeca-11,13-dien-6-yl 3,6-dideoxy-4-*O*-(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-α-L-*ribo*-hexopyranosyl)-3-(dimethylamino)-β-D-glucopyranoside 4',4''-dipropionate (ester) $C_{41}H_{67}NO_{15}$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
mirincamycinum mirincamycin	methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-(*cis*-4-pentyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-*threo*-α-D-*galacto*-octopyranoside mixture with methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-(*trans*-4-pentyl-L-2-pyrrolidinecarboxamido)-1-thio-L-*threo*-α-D-*galacto*-octopyranoside $C_{19}H_{35}ClN_2O_5S$
motrazepamum motrazepam	1,3-dihydro-1-(methoxymethyl)-7-nitro-5-phenyl-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one $C_{17}H_{15}N_3O_4$
naftoxatum naftoxate	2-benzoxazolyl *N*-methyldithio-1-naphthalenecarbamate $C_{19}H_{14}N_2OS_2$
nicofibratum nicofibrate	3-pyridylmethyl 2-(*p*-chlorophenoxy)-2-methylpropionate $C_{16}H_{16}ClNO_3$
olaquindoxum olaquindox	*N*-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-2-quinoxalinecarboxamide 1,4-dioxide $C_{12}H_{13}N_3O_4$
omidolinum omidoline	2-methyl-3-(β-piperidino-*p*-phenetidino)phthalimidine $C_{22}H_{27}N_3O_2$
ontianilum ontianil	4'-chloro-2,6-dioxocyclohexanecarbothioanilide $C_{13}H_{12}ClNO_2S$
oxantelum oxantel	(*E*)-*m*-[2-(1,4,5,6-tetrahydro-1-methyl-2-pyrimidinyl)vinyl]phenol $C_{13}H_{16}N_2O$
oxaprozinum oxaprozin	4,5-diphenyl-2-oxazolepropionic acid $C_{18}H_{15}NO_3$
oxibendazolum oxibendazole	methyl 5-propoxy-2-benzimidazolecarbamate $C_{12}H_{15}N_3O_3$
oxilorphanum oxilorphan	(−)-17-(cyclopropylmethyl)morphinan-3,14-diol $C_{20}N_{27}NO_2$
oxiperomidum oxiperomide	1-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidyl]-2-benzimidazolinone $C_{20}H_{23}N_3O_2$
pazoxidum pazoxide	6,7-dichloro-3-(3-cyclopenten-1-yl)-2*H*-1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxide $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2S$
pegoteratum pegoterate	condensation polymer between terephthalic acid and ethylene glycol as microcrystals of colloidal dimensions; poly(oxyethyleneoxyterephthaloyl) $(C_{10}H_8O_4)_n$ where n = 20 to 100. Average molecular weight: 5000, with a molecular weight range from 3000 to 7000
piprofurolum piprofurol	α-(*p*-hydroxyphenethyl)-4,7-dimethoxy-6-(2-piperidinoethoxy)-5-benzofuranmethanol $C_{26}H_{33}NO_6$
pirazofurinum pirazofurin	4-hydroxy-5-β-D-ribofuranosyl-1*H*-pyrazole-3-carboxamide $C_9H_{13}N_3O_6$
pirbuterolum pirbuterol	α^6-[(*tert*-butylamino)methyl]-3-hydroxy-2,6-pyridinedimethanol $C_{12}H_{20}N_2O_3$
pirenzepinum pirenzepine	5,11-dihydro-11-[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]-6*H*-pyrido[2,3-*b*]-[1,4]benzodiazepin-6-one $C_{19}H_{21}N_5O_2$
policapramum policapram	poly(iminocarbonylpentamethylene) ; approximate molecular weight = 5668 $C_{300}H_{552}N_{50}O_{51}$ (approximate)

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name or Description and Molecular Formula*
prazocillinum prazocillin	6-[1-(2,6-dichlorophenyl)-4-methylpyrazole-5-carboxamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_4S$
prednimustinum prednimustine	11β,17,21-trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione 21-[4-[*p*-[bis-(2-chloroethyl)amino]phenyl]butyrate] $C_{35}H_{45}Cl_2NO_6$
proflazepamum proflazepam	7-chloro-1-(2,3-dihydroxypropyl)-5-(*o*-fluorophenyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazepin-2-one $C_{18}H_{16}ClFN_2O_3$
promestrienum promestriene	17β-methoxy-3-propoxyestra-1,3,5(10)-triene $C_{22}H_{32}O_2$
protirelinum protirelin	5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-prolinamide $C_{16}H_{22}N_6O_4$
quincarbatum quincarbate	ethyl 10-chloro-3-(ethoxymethyl)-2,3,6,9-tetrahydro-9-oxo-*p*-dioxino[2,3-*g*]quinoline-8-carboxylate $C_{17}H_{18}ClNO_6$
reproterolum reproterol	7-[3-[(β,3,5-trihydroxyphenethyl)amino]propyl]theophylline $C_{18}H_{23}N_5O_5$
romifenonum romifenone	2'-hydroxy-3-morpholinopropiophenone $C_{13}H_{17}NO_3$
salprotosidum salprotoside	ethyl 3-*O*-propyl-D-glucofuranoside 5,6-disalicylate $C_{25}H_{30}O_{10}$
salverinum salverine	2-[2-(diethylamino)ethoxy]benzanilide $C_{19}H_{24}N_2O_2$
saralasinum saralasin	*N*-[1-[*N*-[*N*-[*N*-[*N*-[*N*^{2}-(*N*-methylglycyl)-L-arginyl]-L-valyl]-L-tyrosyl]-L-valyl]-L-histidyl]-L-prolyl]-L-alanine $C_{42}H_{65}N_{13}O_{10}$
secnidazolum secnidazole	α,2-dimethyl-5-nitroimidazole-1-ethanol $C_7H_{11}N_3O_3$
seractidum seractide	25-L-aspartic acid-26-L-alanine-27-glycine-30-L-glutamine-31-L-serine-α^{1-39}-corticotropin (pig) *or* H-L-Ser-L-Tyr-L-Ser-L-Met-L-Glu-L-His-L-Phe-L-Arg-L-Trp-Gly-L-Lys-L-Pro-L-Val-Gly-L-Lys-L-Lys-L-Arg-L-Arg-L-Pro-L-Val-L-Lys-L-Val-L-Tyr-L-Pro-L-Asp-L-Ala-Gly-L-Glu-L-Asp-L-Gln-L-Ser-L-Ala-L-Glu-L-Ala-L-Phe-L-Pro-L-Leu-L-Glu-L-Phe-OH $C_{207}H_{308}N_{56}O_{58}S$
serrapeptasum serrapeptase	a proteolytic enzyme derived from *Serratia sp.*E15
siccaninum siccanin	(13a*S*)-1,2,3,4,4aβ,5,6,6a,11bβ,13bβ-decahydro-4,4,6aβ,9-tetramethyl-13*H*-benzo[*a*]furo[2,3,4-*mn*]xanthen-11-ol $C_{22}H_{30}O_3$
subendazolum subendazole	4,5,7-trichloro-2-[[3-(methylthio)-1,2,4-thiadiazol-5-yl]-thio]benzimidazole $C_{10}H_5Cl_3N_4S_3$
sulfacecolum sulfacecole	2-ethoxy-4'-[(5-methyl-3-isoxazolyl)sulfamoyl]acetanilide $C_{14}H_{17}N_3O_5S$
sulfametrolum sulfametrole	*N*^{1}-(4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-3-yl)sulfanilamide $C_9H_{10}N_4O_3S_2$
sulfonterolum sulfonterol	α-[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-3-[(methylsulfonyl)methyl]benzyl alcohol $C_{14}H_{23}NO_4S$
suloctidilum suloctidil	*p*-(isopropylthio)-α-[1-(octylamino)ethyl]benzyl alcohol $C_{20}H_{35}NOS$

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)	*Chemical Name of Description and Molecular Formula*
suloxifenum suloxifen	*N*-[2-(diethylamino)ethyl]-*S,S*-diphenylsulfoximide $C_{18}H_{24}N_2OS$
talampicillinum talampicillin	D-(-)-6-(2-amino-2-phenylacetamido)-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid ester with 3-hydroxyphthalide $C_{24}H_{23}N_3O_6S$
temefosum temefos	*O,O'*-(thiodi-*p*-phenylene) *O,O,O',O'*-tetramethyl bis-(phosphorothioate) $C_{16}H_{20}O_6P_2S_3$
terbuficinum terbuficin	bis(3,5-di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)acetic acid $C_{30}H_{44}O_4$
tianafacum tianafac	5-chloro-3-methylbenzo[*b*]thiophene-2-acetic acid $C_{11}H_9ClO_2S$
tiazurilum tiazuril	2-[4-[(*p*-chlorophenyl)thio]-3,5-xylyl]-*as*-triazine-3,5(2*H*,4*H*)-dione $C_{17}H_{14}ClN_3O_2S$
tibenzatum tibenzate	*S*-benzyl thiobenzoate $C_{14}H_{12}OS$
tioclomarolum tioclomarol	3-[5-chloro-α-(*p*-chloro-β-hydroxyphenethyl)-2-thenyl]-4-hydroxycoumarin $C_{22}H_{16}Cl_2O_4S$
tiopronинum tiopronin	*N*-(2-mercaptopropionyl)glycine $C_5H_9NO_3S$
toloxatonum toloxatone	5-(hydroxymethyl)-3-*m*-tolyl-2-oxazolidinone $C_{11}H_{13}NO_3$
tramadolum tramadol	(±)-*trans*-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol $C_{16}H_{25}NO_2$
triazolamum triazolam	8-chloro-6-(*o*-chlorophenyl)-1-methyl-4*H*-*s*-triazolo[4,3-*a*]-[1,4]benzodiazepine $C_{17}H_{12}Cl_2N_4$
triclonidum triclonide	9,11β,21-trichloro-6α-fluoro-16α,17-dihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic acetal with acetone $C_{24}H_{28}Cl_3FO_4$
trimazosinum trimazosin	2-hydroxy-2-methylpropyl 4-(4-amino-6,7,8-trimethoxy-2-quinazolinyl)-1-piperazinecarboxylate $C_{20}H_{29}N_5O_6$
trixolanum trixolane	4-[[2-methyl-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]-morpholine $C_{18}H_{27}NO_6$
uldazepamum uldazepam	2-[(allyloxy)amino]-7-chloro-5-(*o*-chlorophenyl)-3*H*-1,4-benzodiazepine $C_{18}H_{15}Cl_2N_3O$
viloxazinum viloxazine	2-[(*o*-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine $C_{13}H_{19}NO_3$
warfarinum warfarin	3-(α-acetonylbenzyl)-4-hydroxycoumarin $C_{19}H_{16}O_4$
xantifibratum xantifibrate	7-[2-hydroxy-3-[(2-hydroxyethyl)methylamino]propyl]theophylline compound with 2-(*p*-chlorophenoxy)-2-methylpropionic acid (1 : 1) $C_{13}H_{21}N_5O_4 \cdot C_{10}H_{11}ClO_3$ or $C_{23}H_{32}ClN_5O_7$
xenbucinum xenbucin	α-ethyl-4-biphenylacetic acid $C_{16}H_{16}O_2$

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS

Vol. 16, No. 3

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 4

p 108 paromomycinum
paromomycin

replace the present definition by the following: *O*-2,6-diamino-2,6-dideoxy-β-L-idopyranosyl-(1→3)-*O*-β-D-ribofuranosyl-(1→5)-*O*-[2-amino-2-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-2-deoxystreptamine
$C_{23}H_{45}N_5O_{14}$

Vol. 19, No. 4

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 5

p. 168 butopiprinum
butopiprine

replace chemical name by the following:
2-butoxyethyl α-phenyl-1-piperidineacetate

Vol. 27, No. 10

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 13

p. 453 acidum cicloxilicum
cicloxilic acid

replace chemical name by the following:
cis-2-hydroxy-2-phenylcyclohexanecarboxylic acid

p. 457 ipratropii bromidum
ipratropium bromide

replace chemical name by the following:
(8*r*)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH,5αH-tropanium bromide (±)-tropate

p. 459 timololum
timolol

replace molecular formula by the following:
$C_{13}H_{24}N_4O_3S$

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

インスメッド合同会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>一般名：アミカシン硫酸塩（Amikacin Sulfate）
化学名：3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine disulfate
分子式：$C_{22}H_{43}N_5O_{13}・2H_2SO_4$</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>別紙参照</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td><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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>該当なし</td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>市販名：アリケイス吸入液 590mg
有効成分：アミカシン 590 mg（力価）/バイアル</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>亜急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/kg)</th><th>無毒性量 (mg/kg)</th><th>Main findings</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週</td><td>吸入</td><td>0, 10, 30, 90</td><td>10（上気道に対して）
30（肺に対して）</td><td>肺重量の増加／肺胞泡沫マクロファージの集簇／鼻甲介の変性／肺の亜急性・慢性の活動性炎症の病巣／体重減少／粗毛／立毛／円背位／努力性呼吸／乾性ラ音</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>30 日</td><td>吸入</td><td>0, 10, 30, 100</td><td>100</td><td>肺重量の増加／びらん性肺胞泡沫マクロファージの集簇／気管支クララ細胞の肥大／上気道の刺激のエビデンス（鼻腔、喉頭及び気管）</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>30 日</td><td>吸入</td><td>0, 4, 10, 31*</td><td>31</td><td>肺重量の増加／肺への肺胞及び間質泡沫マクロファージの集簇／流入気管リンパ節での泡沫マクロファージの増加／肺の血管周囲・細気管支周囲のリンパ様細胞の浸潤／喉頭の限局性びらん</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td>3 ヵ月</td><td>吸入</td><td>0, 5, 10, 30</td><td>30（肺及び流入リンパ節に対して）
10（腎臓に対して）</td><td>肺重量の増加／肺への肺胞泡沫マクロファージの集簇／縦隔及び気管気管支リンパ節での泡沫マクロファージの集簇／喉頭潰瘍／近位尿細管の好酸球物質の沈着増加</td></tr>
</table>
*；推定用量</td></tr>
</table>

慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	Main findings
ラット	6 ヵ月	吸入	0, 10, 30, 90	10（肺及び上気道に対して） 30（腎臓に対して）	体重減少／粗毛／立毛／絶対好中球数の増加／血清リンの増加／血清トリグリセリドの低下／血清グロブリンの低下／肺重量の増加／肺胞泡沫マクロファージの集簇／肺の亜急性・慢性の活動性炎症の病巣／鼻甲介の変性／喉頭の偽重層円柱上皮の変性／気管上皮の変性／腎症
イヌ	9 ヵ月	吸入	0, 5, 10, 30	30	肺重量の増加／泡沫肺胞マクロファージの集簇／呼吸上皮の変性／鼻甲介の嗅上皮の変性／気管分岐部の尖部の上皮細胞中の塩基性顆粒／腎臓の近位尿細管での細胞質内褐色色素の増加／肺の主な流入リンパ節での泡沫及び非泡沫マクロファージの増加

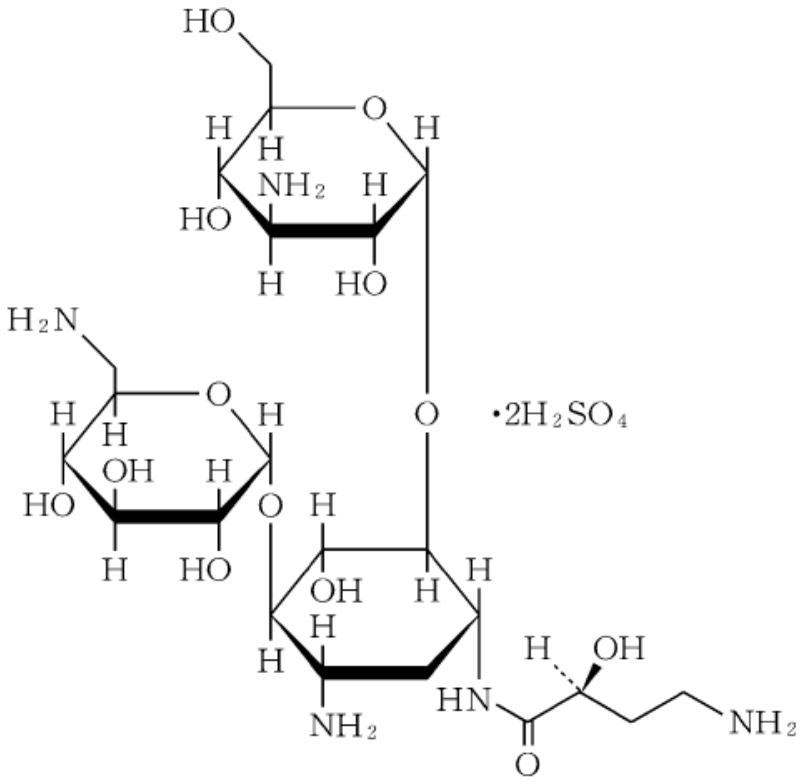
副作用

発現率　1%未満、1～5%未満、および 5%以上の副作用は以下の通りである

発現率 分類	1%未満	1%以上 5%未満	5%以上
血液及びリンパ系	白血球減少		
心臓障害	動悸		
耳及び迷路	耳痛 めまい	耳の不快感 難聴	耳鳴
眼障害	流涙低下		
胃腸障害	腹痛 舌炎 舌変色 嘔吐	口内乾燥 悪心 下痢	
全身障害及び投与部位の状態	悪寒 発熱 無力症	胸部不快感	疲労
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	呼吸音異常	体重減少	

	代謝及び栄養障害		食欲減退		
	筋骨格系及び結合組織障害	胸筋骨格痛 筋肉痛	関節痛		
	神経系障害	錯感覚 平行障害	失声 めまい 味覚障害 頭痛		
	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	咽頭紅斑 ラ音 鼻詰まり 声帯炎症	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	咳嗽 発声困難 呼吸困難 口腔咽頭痛	
	皮膚及び皮下組織障害	皮膚乾燥 多汗症	寝汗 掻痒 発疹		
会社名	インスメッド合同会社　　製剤：輸入				

別紙:　化学構造式


HO
O
H
H
NH2
H
HO
H
HO
H2N
O
H
H
H
O
·2H2SO4
OH
H
HO
O
H
H
HO
OH
H
H
H
H
NH2
HN
H
OH
O
NH2

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590 mg

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報に関する資料
1.12.1 添付資料一覧

インスメッド合同会社

目次

第 3 部　品質に関する文書 3
第 3 部　参考文献 12
第 4 部　非臨床試験報告書 16
第 4 部　参考文献 23
第 5 部　臨床試験報告書 27
第 5 部　参考文献（全て参考資料） 34

第 3 部　品質に関する文書

3.2.S 原薬

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表論文	評価資料/参考資料
3.2.S.1　一般情報				
3.2.S.1.1	名称	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2　製造				
3.2.S.2.1	製造業者	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程の管理	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程開発の経緯	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3　特性				
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4　原薬の管理				
3.2.S.4.1	規格及び試験法	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	海外	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.5　標準品又は標準物質				
3.2.S.5	標準品又は標準物質	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.6　容器及び施栓系				
3.2.S.6	容器及び施栓系	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7　安定性				
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	海外	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3	安定性データ	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.1　製剤の処方				
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2　製剤開発の経緯				
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	Nebulizer Development Report	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3　製造				
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4　添加剤の管理：DPPC (non-compendial)				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.4　添加剤の管理：All Compendial				
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4　添加剤の管理：Human, Animal or Novel				
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin (Cholesterol HP)	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5　製剤の管理				
3.2.P.5.1	Specification	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.6　標準品又は標準物質				
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.7　容器及び施栓系				
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8　安定性				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

3.2.P 製剤,　3.2.A その他,　3.2.R 各局の要求資料

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
3.2.A　その他				
3.2.A.1	Facility and Equipment	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	海外	社内資料	評価資料
3.2.A.3 添加剤 ：MC3				
3.2.A.3	Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)	海外	社内資料	評価資料
	Cholesterol	海外	社内資料	評価資料
	Sodium Chloride	海外	社内資料	評価資料
	DPPC Bath Analysis	海外	社内資料	評価資料
M3.2.R　各局の要求資料：該当資料なし				

第 3 部　参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
3.3.1	Braganza LF, Blott BH, Coe TJ, Melville D. Dye permeability at phase transitions in single and binary component phospholipid bilayers. Biochim Biophys Acta. 1983 Jun 10;731(2):137-44.	海外
3.3.2	Caracciolo G. Liposome-protein corona in a physiological environment: challenges and opportunities for targeted delivery of nanomedicines. Nanomedicine. 2015 Apr;11(3):543-57	海外
3.3.3	Claes PJ, Vanderhaeghe H, Compernolle F. Isolation and identification of minor components of commercial kanamycin. Antimicrob Agents Chemother. 1973 Nov;4(5):560-3.	海外
3.3.4	Clements JA, Nellenbogen J, Trahan HJ. Pulmonary surfactant and evolution of the lungs. Science. 1970 Aug 7;169(3945):603-4.	海外
3.3.5	Edwards KA, Baeumner AJ. Analysis of liposomes. Talanta. 2006 Feb 28;68(5):1432-41.	海外
3.3.6	Fisher AB, Dodia C. Lysosomal-type PLA2 and turnover of alveolar DPPC. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001 Apr;280(4):L748-54.	海外
3.3.7	Fornasier M, Puccini P, Razzetti R, Acerbi D, Bongrani S, Ventura P. Evaluation of potentially injurious effects of exogenous surfactant lysophospholipids on the alveolar epithelium and pulmonary mechanics. Biol Neonate. 1997;71(5):337-44.	海外
3.3.8	Fröhlich M, Brecht V, Peschka-Süss R. Parameters influencing the determination of liposome lamellarity by 31P-NMR. Chem Phys Lipids. 2001 Jan;109(1):103-12.	海外
3.3.9	Grit M, Smidt JHD, Struijke A, Crommelin DJA. Hydrolysis of phosphatidylcholine in aqueous liposome dispersions. Int J Pharm. 1989; 50:1-6.	海外
3.3.10	Gruber HJ, Schindler H. External surface and lamellarity of lipid vesicles: a practice-oriented set of assay methods. Biochim Biophys Acta. 1994 Jan 19;1189(2):212-24.	海外
3.3.11	Gurel O, Ikegami M, Chroneos ZC, Jobe AH. Macrophage and type II cell catabolism of SP-A and saturated phosphatidylcholine in mouse lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001 Jun;280(6):L1266-72.	海外
3.3.12	Halwani M, Mugabe C, Azghani AO, Lafrenie RM, Kumar A, Omri A. Bactericidal efficacy of liposomal aminoglycosides against Burkholderia cenocepacia. J Antimicrob Chemother. 2007 Oct;60(4):760-9.	海外
3.3.13	Haumont D, Rössle C, Clercx A, Spehl M, Biver A, Richelle M, Carpentier YA. Modifications of surfactant phospholipid pattern in premature infants treated with curosurf: clinical and dietary correlations. Biol Neonate. 1992;61 Suppl 1:37-43.	海外
3.3.14	Hills BA. The biology of surfactant. Cambridge University Press. 1988;408	海外

3.3.15	Hinna A, Steiniger F, Hupfeld S, Stein P, Kuntsche J, Brandl M. Filter-extruded liposomes revisited: a study into size distributions and morphologies in relation to lipid-composition and process parameters. J Liposome Res. 2016;26(1):11-20.	海外
3.3.16	Hope MJ, Bally MB, Mayer LD, Janoff, AS, Cullos PR. Generation of multilamellar and unilamellar phospholipid vesicles. Chem Phys Lipids. 1986;40:89-107	海外
3.3.17	Jousma H, Talsma H, Spies F, Joosten JGH, Junginger HE and Crommelin DJA. Int J Pharm. Characterization of liposomes. The influence of extrusion of multilamellar vesicles through polycarbonate membranes on particle size, particle size distribution and number of bilayers.1987; 35:263-274	海外
3.3.18	Kirby C, Clarke J, Gregoriadis G. Effect of the cholesterol content of small unilamellar liposomes on their stability in vivo and in vitro. Biochem J. 1980 Feb 15;186(2):591-8.	海外
3.3.19	Kramer BW, Ikegami M, Jobe AH. Surfactant phospholipid catabolic rate is pool size dependent in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000 Nov;279(5):L842-8.	海外
3.3.20	Kresch MJ, Cipriani LA, Lu H, Christian C. Developmental regulation of re-uptake of phosphatidylcholine by type II alveolar epithelium. Biochim Biophys Acta. 1994 Jan 3;1210(2):167-73.	海外
3.3.21	Lichtenberg D, Robson RJ, Dennis EA. Solubilization of phospholipids by detergents. Structural and kinetic aspects. Biochim Biophys Acta. 1983 May 24;737(2):285-304.	海外
3.3.22	Mabrey S, Mateo PL, Sturtevant JM. High-sensitivity scanning calorimetric study of mixtures of cholesterol with dimyristoyl- and dipalmitoylphosphatidylcholines. Biochemistry. 1978 Jun 13;17(12):2464-8.	海外
3.3.23	Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR. Pulmonary Deposition and Elimination of Liposomal Amikacin for Inhalation and Effect on Macrophage Function after Administration in Rats. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Oct 21;60(11):6540-6549.	海外
3.3.24	Martini WZ, Chinkes DL, Barrow RE, Murphey ED, Wolfe RR. Lung surfactant kinetics in conscious pigs. Am J Physiol. 1999 Jul;277(1):E187-95.	海外
3.3.25	Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, Mackinson C, James G, Fisher S, Perkins WR. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008 Apr;61(4):859-68.	海外
3.3.26	Mugabe C, Azghani AO, Omri A. Liposome-mediated gentamicin delivery: development and activity against resistant strains of Pseudomonas aeruginosa isolated from cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 2005 Feb;55(2):269-71.	海外
3.3.27	Mui BL, Cullis PR, Evans EA, Madden TD. Osmotic properties of large unilamellar vesicles prepared by extrusion. Biophys J. 1993 Feb;64(2):443-53.	海外

3.3.28	Nair B; Cosmetic Ingredients Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of stearoxy dimethicone, dimethicone, methicone, amino bispropyl dimethicone, aminopropyl dimethicone, amodimethicone, amodimethicone hydroxystearate, behenoxy dimethicone, C24-28 alkyl methicone, C30-45 alkyl methicone, C30-45 alkyl dimethicone, cetearyl methicone, cetyl dimethicone, dimethoxysilyl ethylenediaminopropyl dimethicone, hexyl methicone, hydroxypropyldimethicone, stearamidopropyl dimethicone, stearyl dimethicone, stearyl methicone, and vinyldimethicone. Int J Toxicol. 2003;22 Suppl 2:11-35.	海外
3.3.29	New RRC; Liposomes: a practical approach. IRL Press. 1990 :1-104	海外
3.3.30	Niven RW, Schreier H. Nebulization of liposomes. I. Effects of lipid composition. Pharm Res. 1990 Nov;7(11):1127-33.	海外
3.3.31	Niven RW, Speer M, Schreier H. Nebulization of liposomes. II. The effects of size and modeling of solute release profiles. Pharm Res. 1991 Feb;8(2):217-21.	海外
3.3.32	Norwood DL, Nagao LM, Stults CL. Perspectives on the PQRI Extractables and Leachables "Safety Thresholds and Best Practices" Recommendations for Inhalation Drug Products. PDA J Pharm Sci Technol. 2013 Sep-Oct;67(5):413-29.	海外
3.3.33	Ong HX, Benaouda F, Traini D, Cipolla D, Gonda I, Bebawy M, Forbes B, Young PM. In vitro and ex vivo methods predict the enhanced lung residence time of liposomal ciprofloxacin formulations for nebulisation. Eur J Pharm Biopharm. 2014 Jan;86(1):83-9.	海外
3.3.34	Parent RA. 90-day sub-chronic inhalation toxicity of a mercapto-functional silicone oil in rats. Drug Chem Toxicol. 1979;2(4):355-67.	海外
3.3.35	Perkins WR, Minchey SR, Ahl PL, Janoff AS. The determination of liposome captured volume. Chem Phys Lipids. 1993 Sep;64(1-3):197-217.	海外
3.3.36	Qian S, Li C, Zuo Z. Pharmacokinetics and disposition of various drug loaded liposomes. Curr Drug Metab. 2012 May 1;13(4):372-95.	海外
3.3.37	Seidner SR, Jobe AH, Ikegami M, Pettenazzo A, Priestley A, Ruffini L. Lysophosphatidylcholine uptake and metabolism in the adult rabbit lung. Biochim Biophys Acta. 1988 Aug 12;961(3):328-36.	海外
3.3.38	Semple SC, Chonn A, Cullis PR. Interactions of liposomes and lipid-based carrier systems with blood proteins: Relation to clearance behaviour in vivo. Adv Drug Deliv Rev. 1998 Jun 8;32(1-2):3-17.	海外
3.3.39	Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. Biochim Biophys Acta. 1998 Nov 19;1408(2-3):90-108.	海外
3.3.40	Wagner A, Vorauer-Uhl K. Liposome technology for industrial purposes. J Drug Deliv. 2011;2011:591325.	海外

3.3.41	Weers J, Perkins W. Reduction of Administration Time for SLIT™ Amikacin. Transave; Reserch & Development Technical Report 2005; 1-20	海外
3.3.42	Xu X, Khan MA, Burgess DJ. A quality by design (QbD) case study on liposomes containing hydrophilic API: II. Screening of critical variables, and establishment of design space at laboratory scale. Int J Pharm. 2012 Feb 28;423(2):543-53.	海外
3.3.43	Xu X, Khan MA, Burgess DJ. A two-stage reverse dialysis in vitro dissolution testing method for passive targeted liposomes. Int J Pharm. 2012 Apr 15;426(1-2):211-218.	海外
3.3.44	Yan X, Scherphof GL, Kamps JA. Liposome opsonization. J Liposome Res. 2005;15(1-2):109-39.	海外

第 4 部　非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.1　薬理試験 4.2.1.1　効力を裏付ける試験					
4.2.1.1-1	VV-NC-000181	Liposomal amikacin for inhalation enhances amikacin uptake into macrophages	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	VV-NC-000474	Amikacin liposome inhalation suspension enhances amikacin uptake into lung macrophages in vivo	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	[redacted]	Determination of the In Vitro Bactericidal Effect of Arikace™ Upon Phagocytized Mycobacterium avium	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	[redacted]	The Effect of Multiple Inhaled Doses of Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace®) on Mycobacterium avium Lung Infection of C56Bl/6 Mice	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.2　副次的薬理試験					
4.2.1.2-1	AMIK-BRD-2007-01-PC	Penetration of Liposomes into a Sputum Sample of a Cystic Fibrosis Patient	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.3　安全性薬理試験					
4.2.1.3-1	27657 Amendment No. 1	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験：該当資料なし					

第 4 部　非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2　薬物動態試験 4.2.2.1　分析方法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-1	27127	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-2	27566		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-3	27705		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-4	07-8992		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-5	07-8993		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-6	07-8995		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-7	07-8995a	Partial Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of Amikacin in Rat Serum	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-8	07-8996	Validation of a Liquid Chromatographic Method with MS/MS Detection for the Analysis of Amikacin in Rat Urine	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-9	07-8996b	Partial Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of Amikacin in Rat Urine	海外	社内資料	評価資料

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2 薬物動態試験 4.2.2.1 分析方法及びバリデーション報告書					
4.2.2.1-10	07-8997	Validation of a Liquid Chromatographic Method with MS/MS Detection for the Analysis of Amikacin in Rat Lung	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-11	07-8997a	Partial Validation of an LC-MS/MS Bioanalytical Method for the Analysis of Amikacin in Rat Lung Homogenate	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-12	07-8516	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-13	07-8517		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-14	07-8518		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-15	AMIK-RES-2009-21-FORM		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.1-16	AMIK-RES-2009-22-FORM		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.2 吸収：該当資料なし					
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	AMIK-BIO-2009-25-PCLN	Comparison of DMPK of TAMRA-Amikacin and Amikacin after Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-2	AMIK-BIO-2009-27-PCLN	Comparison of DMPK of TAMRA-Amikacin and Amikacin after Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-3	AMIK-BIO-2009-26-PCLN	Distribution of DilC18(5)-DS Liposomes in Rat Lungs after Inhalation	海外	社内資料	評価資料

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.2 薬物動態試験 4.2.2.1 分析方法及びバリデーション報告書					
4.2.2.3-4	AMIK-BIO-2009-28-PCLN	Distribution of DilC18(5)DS Liposomes in Rat Lungs after Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-5	AMIK-BIO-2009-31-PCLN	Distribution of the Fluorescent Lipid DilC18(5)DS in Rat Lungs after Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-6	AMIK-BIO-2009-29-PCLN	Biodistribution of Arikace™ Liposome Lipids and Amikacin in Rat Lungs after Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-7	AMIK-BIO-2009-32-PCLN	Biodistribution of Arikace™ Liposome Lipids and Amikacin in Rat Lungs after Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.3-8	AMIK-BIO-2009-33-PCLN	Biodistribution and Clearance of Arikace™ Liposome Lipids and Amikacin in Rat Lungs after Repeated Inhalation	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4 代謝：該当資料なし					
4.2.2.5 排泄					
4.2.2.5-1	AMIK-BRD-2007-04-PK	Integrated Summary: Studies on the Pharmacokinetics and Biodistribution of Inhaled Arikace™ in Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5-2	AMIK-BIO-2009-24-PCLN	Biodistribution and Clearance of Arikace™ Amikacin and Free Amikacin after a Single Dose of Inhalation in Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.5-3	AMIK-BIO-2009-30-PCLN	Biodistribution and Clearance of Arikace™ Amikacin and Free Amikacin after a Single Dose of Inhalation in Rats	海外	社内資料	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用：該当資料なし					
4.2.2.7 その他の薬物動態試験：該当資料なし					

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.1 単回投与毒性試験：該当資料なし					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	07-6307	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-2	667621		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-3	667396		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-4	07-6308		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-5	667637		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-6	667574		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-7	07-6306		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.2-8	11-6400		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験					
4.2.3.3.1 *In Vitro 試験*					
4.2.3.3.1-1	7522-100	[redacted]	海外	社内資料	評価資料

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.3.1-2	7522-102	L5178Y TK+/- Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay with a Confirmatory Assay	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-3	7522-101	Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary (CHO) Cells	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo 試験*					
4.2.3.3.2-1	07-6315	Arikace™ A 3-Day Inhalation Toxicity Study in Rats with a Micronucleus Evaluation	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験					
4.2.3.4.1 長期がん原性試験					
4.2.3.4.1-1	09-6345	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験：該当資料なし					
4.2.3.4.3 その他の試験：該当資料なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験					
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：該当資料なし					
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験：該当資料なし					
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験：該当資料なし					
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験					
4.2.3.5.4-1	14-6480	Arikace: 28-Day Preliminary Toxicity Study via Inhalation (Nose Only) in The Juvenile Rat	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4-2	14-6002	Arikace™: 28-Day Inhalation (Nose Only) Toxicity Study in Neonatal/Juvenile Rats Followed by a 28-Day Recovery Period	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.6 局所刺激性試験：該当資料なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.1 抗原性試験：該当資料なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験					
4.2.3.7.2-1	AMIK-BRD-2005-19-TOX	Inhalation of SLIT™ Amikacin for 14 Consecutive days: Functional Analysis of Lung Macrophages	海外	社内資料	評価資料

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料
4.2.3.7.2-2	AMIK-BIO-2009-16-MAC	Macrophage Function Study: Effects of Multiple Inhaled Doses of Arikace™ on the Functions of Alveolar Macrophages	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験：該当資料なし					
4.2.3.7.4　依存性試験：該当資料なし					
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験：該当資料なし					
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6-1	HUD0381	[redacted]	海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-2	TQ72SR		海外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7　その他の試験：該当資料なし					

第 4 部　参考文献

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.1	Bernard B, Abate M, Thielen PF, Attar H, Ballard CA, and Wehrle PF. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. J Infect Dis. 1977;135(6):925-932.	海外
4.3.2	Bodey GP, Valdivieso M, Feld R, Rodrigues V. Pharmacology of amikacin in humans. Antimicrob Ag Chemother. 1974;5(5):508-512.	海外
4.3.3	Boorman GA, Morgan KT, Uriah LC. Nose, larynx, and trachea, Pathology of the Fischer Rat Reference and Atlas. Academic Press, Inc. 1990;20:315-337.	海外
4.3.4	Borm PJA, Schins RPF, Albrecht C. Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. Int J Cancer 2004;110:3-14.	海外
4.3.5	Cabana BE, Taggart JG. Comparative Pharmacokinetics of BB-K8 and Kanamycin in Dogs and Humans. Antimicrob Ag Chemother. 1973; 3(4):478-483.	海外
4.3.6	Contrepois A, Brion N, Garaud JJ, et al. Renal disposition of gentamicin, dibekacin, tobramycin, netilmicin, and amikacin in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1985;27(4):520-524.	海外
4.3.7	Daigle CC, Chalupa DC, Gibb FR, Morrow PE, Oberdörster G, Utell MJ, et al. Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. Inhal Toxicol. 2003;15(6):539-552.	海外
4.3.8	DeGeorge JJ, Ahn CH, Andrews PA, Brower ME, Choi YS, Chun M, et al. Considerations for toxicology studies of respiratory drug products. Reg Toxicol Phamacol. 1997;25:189-193.	海外
4.3.9	Drugs.com (2019). https://www.drugs.com/mmx/netilmicin-sulfateaminoglycosides.html#citec00102973. Accessed 23 September 2019.	海外
4.3.10	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) (1996). Committee for Veterinary Medicinal Products. Aminosidine. Summary report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/mrl-report/aminosidine-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf	海外
4.3.11	FDA (CDER), NDA Application Number 20-744 (Curosurf®), Pharmacology Review 1997.	海外
4.3.12	Flores-Mercado F. Clinical Pharmacology of Amikacin Sulphate: J Int Med Res(1977)5, 292	海外
4.3.13	Greaves, P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies (3rd ed.): Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, Amsterdam: Elsevier Science; 2007	海外
4.3.14	Greenspan P, Yu H, Mao F, Gutman RL. Cholesterol deposition in macrophages: foam cell formation mediated by cholesterol-enriched oxidized low density lipoprotein. J Lipid Res 1997;38(1):101–9.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.15	Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.	海外
4.3.16	Hahn FF. Carcinogenicity: Testing, predicting, and interpreting chemical effects. Marcel Dekker (ed) New York: 1999; 531-561.	海外
4.3.17	Herbert RA, Leninger JR. Nose, larynx and trachea. In: Maronpot RR, Boorman GA, Gaul BW (eds) Pathology of the mouse. Cache River Press; 1999:278.	海外
4.3.18	Hext PM. Current perspectives on particulate induced pulmonary tumours. Hum Exp Toxicol 1994;13(10):700–15.	海外
4.3.19	ILSI Risk Science Institute. The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report. Inhal Toxicol 2000;12:1-17.	海外
4.3.20	Jones RM, Neef N. Interpretation and prediction of inhaled drug particle accumulation in the lung and its associated toxicity. Xenobiotica 2012; 42(1):86-93.	海外
4.3.21	Kelly C, Jefferies C, Cryan S-A. Targeted liposomal drug delivery to monocytes and macrophages. J Drug Deliv. 2011;2011:1-11.	海外
4.3.22	Kirby WMM, Clarke JT, Libke RD and Regamey C. Clinical pharmacology. Clinical pharmacology of amikacin and kanamycin. J Infect Dis. 1976;134(S):S312-S315.	海外
4.3.23	Lenz B, Crameri FM, Eichler DA, Schläppi B, Wiltshire H, Wood J, et al. Modulation of oral squamous cell carcinoma incidence in rats via diet and a novel calcium channel antagonist. Toxicol Pathol. 2005;33:356-364.	海外
4.3.24	Lewis DJ, Williams TC, Beck SL. Foamy macrophage responses in the rat lung following exposure to inhaled pharmaceuticals: a simple, pragmatic approach for inhaled drug development. J Appl Toxicol. 2014;34(4):319-331.	海外
4.3.25	Madsen C. Squamous-cell carcinoma and oral, pharyngeal and nasal lesions caused by foreign bodies in feed. Cases from a long-term study in rats. Lab Anim. 1989;23:241-247.	海外
4.3.26	Mauderly JL and McCunney RJ (Eds.). Particle Overload in the Rat Lung and Lung Cancer: Implications for Human Risk Assessment, Philadelphia, PA: Taylor & Francis; 1996.	海外
4.3.27	Monteleone PM, Muhammad N, Brown RD, et al. Amikacin Sulfate. In: Florey K; ed. Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press; 1983;(Vol 12):37-71.	海外
4.3.28	Newton PE. Fundamental Inhalation Toxicology. In: MJ Delranko and MA Hollinger (Eds). Handbook of Toxicology (2nd ed.), Boca Raton, FL: CRC Press. 2002;267-333.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.29	Nikula KJ, McCartney JE, McGovern T, Miller GK, Odin, M, Pino MV, et al. STP position paper: interpreting the significance of increased alveolar macrophages in rodents following inhalation of pharmaceutical materials. Toxicol Pathol. 2014;42(3):472-486.	海外
4.3.30	Oberdörster G, Yu CP. The carcinogenic potential of inhaled diesel exhaust: a particle effect? J Aersol Sci. 1990;21(sup 1):S397-S401.	海外
4.3.31	Oberdörster G. Lung particle overload: implications for occupation exposure to particles. Regul Toxicol and Pharmacol. 1995;27:123-135.	海外
4.3.32	Oberdörster G. Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles. Inhal Toxicol. 1996;8(Suppl 1):73-89.	海外
4.3.33	Oberdörster G. Pulmonary carcinogenicity of inhaled particles and the maximum tolerated dose. Environ Health Perspect. 1997;105(supp5):1347-1355.	海外
4.3.34	Oberdörster G. Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. Inhal Toxicol. 2002;14(1), 29-56.	海外
4.3.35	Olivier KN, Maass-Moreno R, Whatley M, Cheng KT, Lee J-h, Folio L, et al. Airway deposition and retention of liposomal amikacin for inhalation in patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. American Thoracic Society meeting, 2016, Poster A3732.	海外
4.3.36	P3435 LAI Pre-PI Consultation Minutes 20141216.	国内
4.3.37	Peto R, Pike MC, Day NE, Gray RG, Lee PN, Parish S, et al. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In: IARC Mongr Eval Carcinog Risk Chem Hum. WHO IARC, Lyon. 1980;(suppl 2):311-426.	海外
4.3.38	Renne R, Brix A, Harkema J, Herbert R, Kittel B, Lewis D, et al. Proliferation and Nonproliferative Lesions of the Rat and Mouse Respiratory Tract. Toxicol Pathol. 2009;37:5S-73S.	海外
4.3.39	Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. PLOS One 2014; 9:e108703.	海外
4.3.40	Schwartz et al. (1994), Proliferative Lesions of the Rat Respiratory Tract, In: Guides for Toxicologic Pathology, Washington, DC: STP/ARP/AFIP. 1-24.	海外
4.3.41	Snipes MB. Current Information on Lung Overload in Nonrodent Mammals: Contrast with Rats. Inhal Toxicol. 1996;8(suppl):91-109	海外
4.3.42	TOBI® PODHALER®. Product Monograph Including Patient Medication Information. April 10, 2019 version.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
4.3.43	Transave (Insmed) Position Paper 2009: Appendix 1. End of Phase 2 Briefing Book. Justification for excluding inhalation reproductive toxicology and safety pharmacology studies from the nonclinical development plan for Arikace™.	海外
4.3.44	Vostal JJ. (1986), Factors limiting the evidence for chemical carcinogenicity of diesel emission in long-term inhalation experiments, In: N. Ishinishi, A. Koizumi, R.O. McClelland and W. Stober (Eds.), Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust, New York: Elsevier. 329-348.	海外
4.3.45	World Health Organization, WHO (1995a). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 34. Geneva. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v34je03.htm	海外
4.3.46	World Health Organization, WHO (1995b). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 34. Geneva. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v34je07.htm	海外
4.3.47	World Health Organization, WHO (2012). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 66. Geneva. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v66je01.pdf	海外
4.3.48	Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. Frontiers in Microbiology 2018; 9:1-12	海外
4.3.49	阿久津貞夫、加藤誠、川名研一、他（1982）Amikacin の点滴静注による生殖に及ぼす影響 ラットにおける妊娠前及び妊娠初期腹腔内投与実験 Seg.I. Jpn J Antibiot; 2100:194-204.	国内
4.3.50	松崎明紀、阿久津貞夫、向川秀生、他（1975a）Amikacin (BB-K8) の催奇形性に関する研究 妊娠ウサギに対する筋肉内注射による胎仔に及ぼす影響. Jpn J Antibiot; 28:366-71.	国内
4.3.51	松崎明紀、阿久津貞夫、向川秀生、他（1975b）Amikacin (BB-K8) の催奇形性に関する研究 マウス・ラットの胎児および新生仔の発育に及ぼす影響. Jpn J Antibiot; 28:372-84.	国内

第 5 部　臨床試験報告書

資料番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.2	全臨床試験一覧表		社内資料		無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1　生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書：該当資料なし						
5.3.1.2　比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書：該当資料なし						
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書：該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4-1	VTRSA7900E1	Bioanalytical Method Validation Report for the Determination of Amikacin in Human Serum, by LC/MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-2	BISMN1104E1	The Determination of Amikacin in Human Serum by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-3	VTRSA7900S1	Bioanalytical Method Validation Report for the Determiniation of Amikacin in Human Sputum by LC-MS/MS (VTRSA7900S1) Addendum 1 and 2	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-4	BISMN1104S1	The Determination of Amikacin in Human Sputum by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-5	VTRSA7900U1	Bioanalytical Method Validation Report for the Determiniation of Amikacin in Human Urine by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-6	BISMN1104U1	The Determination of Amikacin in Human Urine by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-7	AMIK-RES-2011-06-PROC	Modifications of the Arikace 99mTc Radiolabeling Method for use in Clinical Scintigraphy Study	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-8	BISMN1401E1	The Determination of Amikacin in Human Serum by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.1.4-9	BISMN1401S1	The Determination of Amikacin in Human Sputum, by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.1.4-10	BTRSA8900E2	The Determination of Amikacin in Human Serum, by LC-MS/MS	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書：該当資料なし						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書：該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書：該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書：該当資料なし						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.3-1	RD 201/23924	RD 201/23924 A Gamma Scintigraphy Study to Investigate the Lung Deposition of Inhaled Amikacin-Loaded Liposomes in Healthy Male Volunteers	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2-1	TR02-101	Safety and Tolerability Study of Single Dose Escalations of TR02 (SLIT™ Amikacin) by Inhalation in Cystic Fibrosis Study Patients with Chronic Infections of Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書：該当資料なし						
5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書：該当資料なし						
5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書：該当資料なし						
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書：該当資料なし						
5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書						
5.3.4.2-1	ICPD-00244	Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of Liposomal Amikacin for Inhalation Using Data from Phase 1b/2a, 2a, and 3 Studies in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infections Due to Pseudomonas aeruginosa (105/106/108)	海外	社内資料	参考資料	無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.4.2-2	ICPD-00132	A Pharmacokinetic and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Arikace™ in Two Phase 1b/2a Multiple Dose Studies in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Pseudomonal Infection (103/104)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2-3	ICPD-00156	Pharmacokinetics and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of Liposomal Amikacin for Inhalation in Two Multiple Dose Parallel Group Dose Escalation Studies in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Pseudomonal Infection (105/106)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2-4	ICPD-00193	Pharmacokinetic and Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Evaluation of Liposomal Amikacin for Inhalation Using Data from a Phase 2 Multiple Dose Level Study in Patients with Bronchiectasis Complicated by Chronic Pseudomonal Infection (107)	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2-5	ICPD-00316	Pharmacokinetic Evaluation of Liposomal Amikacin for Inhalation Using Data From a Phase 2b Study in Patients with Recalcitrant Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease (112)	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2-6	ICPD-00244-2	Evaluation of the Efficacy of Liposomal Amikacin for Inhalation Using Data from Study TR02-105 Extension in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infections Due to Pseudomonas aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.4.2-7	ICPD 00494-1	Population PK Analysis for ALIS Using Data from Studies TR02-112 and INS-212	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2-8	ICPD 00494-2	Population PK Analysis for ALIS Using Data from Studies TR02-112 and INS-212	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.4.2-9	ICPD 00408	Extrapolation of Pharmacokinetic Data of Liposomal Amikacin for Inhalation from Adult and Pediatric Patients with Cystic Fibrosis to Pediatric Patients with Cystic Fibrosis and Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease	海外	社内資料	参考資料	無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書						
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1-1	TR02-112 Amendment No. 1	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Of Liposomal Amikacin For Inhalation (Arikace™) In Patients With Recalcitrant Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.1-2	INS-212	A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections caused by Mycobacterium avium complex (MAC) that are refractory to treatment	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.2　非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	INS-312	An Open-Label Safety Extension Study to a Multicenter Study of Liposomal Amikacin for Inhalation (LAI) in Adult Patients with Nontuberculous Mycobacterial (NTM) Lung Infections caused by Mycobacterium avium complex (MAC) that are refractory to treatment	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3-1	—	Additional Analysis of Safety	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-2	—	Additional Analysis of Efficacy	—	社内資料	—	無
5.3.5.3-3	—	Risk Management Plan Tables, Figures and Listings	—	社内資料	—	無
5.3.5.4　その他の試験報告書						
5.3.5.4-1	TR02-108	Randomized, Open Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of ArikaceTM in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.4-2	TR02-105	Multidose Safety and Tolerability Study of Dose Escalation of Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infections due to Pseudomonas aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-3	TR02-106	Multidose Safety and Tolerability Study of Dose Escalation of Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infections Due to Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-4	TR02-110	Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Lipsomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-5	TR02-105 EXT	Long Term Safety and Tolerability Study of Open-Label Lipsomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Cystic Fibrosis Patients with Chronic Infection Due to Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-6	TR02-103	Safety and Tolerability Study of SLIT™ Amikacin 500 mg Once Daily for 14 Days by Inhalation in Cystic Fibrosis Study Subjects Chronically Infected with Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-7	TR02-104	Safety and Tolerability Study of Arikace™ 500 mg Once Daily for 14 Days by Inhalation in Cystic Fibrosis Study Subjects Chronically Infected with Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-8	TR02-107	A Placebo Controlled, Randomized, Parallel Cohort, Safety and Tolerability Study of Two Dose Levels of Liposomal Amikacin for Inhalation (Arikace™) in Patients with Bronchiectasis Complicated by Chronic Infection due to Pseudomonas Aeruginosa	海外	社内資料	参考資料	無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.4-9	TR02-112	Microbiological Data Tables, Figure, and Listings for Study TR02-112	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.4-10	INS-212	Microbiological Data Tables, Figure, and Listings for Study INS-212	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.4-11	INS-312	Microbiological Data Tables, Figure, and Listings for Study INS-312	海外	社内資料	評価資料	無
5.3.5.4-12	Microbiology Statistical Analysis Plan	Microbiology Statistical Analysis Plan	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-13	Quality Control Data for Susceptibility Testing	Quality Control Data for Susceptibility Testing	海外	社内資料	参考資料	無
5.3.5.4-14	PADER 1	Periodic Adverse Drug Experience (PADER) No. 1	海外	社内資料	—	無
5.3.5.4-15	PADER 2	Periodic Adverse Drug Experience (PADER) No. 2	海外	社内資料	—	無

資料番号	試験番号	表題	国内/海外	社内資料/公表文献	評価資料/参考資料	申請電子データの有無
5.3.5.4-16	PADER 3	Periodic Adverse Drug Experience (PADER) No. 3	海外	社内資料	—	無
5.3.5.4-13	PADER 4	Periodic Adverse Drug Experience (PADER) No. 4	海外	社内資料	—	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書：該当資料なし						
5.3.7　患者データ一覧及び症例記録						
主要な試験の症例一覧表						
5.3.7-1		Patient list	海外	社内資料	評価資料	無
患者ごとの副作用一覧						
5.3.7-2		Adverse event list	海外	社内資料	評価資料	無
重篤な有害事象一覧						
5.3.7-3		Serious Adverse event list	海外	社内資料	評価資料	無
臨床検査値異常変動一覧						
5.3.7-4		Abnormal lab data list	海外	社内資料	評価資料	無
臨床検査値異常変動一覧						
5.3.7-5		Figures of the changes in laboratory values	海外	社内資料	評価資料	有

第５部　参考文献（全て参考資料）

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.1	Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med.　2012;185(8):881-6.	海外
5.4.2	Aínsa JA, Blokpoel MC, Otal I, Young DB, De Smet KA, Martín C. Molecular cloning and characterization of Tap, a putative multidrug efflux pump present in Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium tuberculosis. J Bacteriol. 1998 Nov;180(22):5836-43.	海外
5.4.3	Aires JR, Köhler T, Nikaido H, Plésiat P. Involvement of an active efflux system in the natural resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Nov;43(11):2624-8.	海外
5.4.4	Akaike H, A bayesian extension of the minimum AIC procedure of autoregressive model fitting Biostrika 1979, 66.2; 237-42	海外
5.4.5	Akutsu S, Katoh M, Kawana K, Shimamura T, Fukushima Y, Matsuzaki M. [The effect of intravenous infusion of amikacin on reproduction. fertility study in rats before pregnancy and early pregnancy following intraperitoneal administration Seg. I]. Jpn J Antibiot. 1982 Aug; 35(8):2100-10. Japanese	国内
5.4.6	Allen PN, Noller HF. Mutations in ribosomal proteins S4 and S12 influence the higher order structure of 16 S ribosomal RNA. J Mol Biol. 1989 Aug 5;208(3):457-68.	海外
5.4.7	AMED Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections. Report on 31 May 2017. 平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）成果報告書　平成 29 年 5 月 31 日	国内
5.4.8	Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science. 2003 Jul 4;301(5629):105-7.	海外
5.4.9	Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Mar 1;181(5):514-21.	海外
5.4.10	Asakura T, Suzuki S, Fukano H, Okamori S, Kusumoto T, Uwamino Y, et al. Sitafloxacin-Containing Regimen for the Treatment of Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease. Open Forum Infect Dis. 2019 Mar 7;6(4):ofz108	海外
5.4.11	Ato, M, and Hoshino Y. Non-tuberculousis mycobacteria. IASR. 2017;38:245-7.	国内
5.4.12	Aubry A, Jarlier V, Escolano S, Truffot-Pernot C, Cambau E. Antibiotic susceptibility pattern of Mycobacterium marinum. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Nov;44(11):3133-6.	海外
5.4.13	Bajaksouzian S, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin, alone and in combination with amikacin, against acinetobacters as determined by checkerboard and time-kill studies. Antimicrob Agents Chemother. 1997 May;41(5):1073-6.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.14	Bakker-Woudenberg IA, van Vianen W, van Soolingen D, Verbrugh HA, van Agtmael MA. Antimycobacterial agents differ with respect to their bacteriostatic versus bactericidal activities in relation to time of exposure, mycobacterial growth phase, and their use in combination. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jun;49(6):2387-98.	海外
5.4.15	Bakuła Z, Napiórkowska A, Kamiński M, Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z, Bielecki J, et al. Second-line anti-tuberculosis drug resistance and its genetic determinants in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. J Microbiol Immunol Infect. 2016 Jun;49(3):439-44.	海外
5.4.16	Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ, Holland SM, Prevots DR. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs. Respir Med. 2009 Oct;103(10):1448-55.	海外
5.4.17	Barmada S, Kohlhepp S, Leggett J, Dworkin R, Gilbert D. Correlation of tobramycin-induced inhibition of protein synthesis with postantibiotic effect in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Dec;37(12):2678-83.	海外
5.4.18	Baron EJ, Young LS. Amikacin, ethambutol, and rifampin for treatment of disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. Diagn Microbiol Infect Dis. 1986 Sep;5(3):215-20.	海外
5.4.19	Barrow WW, Wright EL, Goh KS, Rastogi N. Activities of fluoroquinolone, macrolide, and aminoglycoside drugs combined with inhibitors of glycosylation and fatty acid and peptide biosynthesis against Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Apr;37(4):652-61.	海外
5.4.20	Baudoux P, Bles N, Lemaire S, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Combined effect of pH and concentration on the activities of gentamicin and oxacillin against Staphylococcus aureus in pharmacodynamic models of extracellular and intracellular infections. J Antimicrob Chemother. 2007 Feb;59(2):246-53.	海外
5.4.21	Belousoff MJ, Graham B, Spiccia L, Tor Y. Cleavage of RNA oligonucleotides by aminoglycosides. Org Biomol Chem. 2009 Jan 7;7(1):30-3.	海外
5.4.22	Berenbaum MC. A method for testing for synergy with any number of agents. J Infect Dis. 1978 Feb;137(2):122-30.	海外
5.4.23	Bermudez LE, Shelton K, Young LS. Comparison of the ability of Mycobacterium avium, M. smegmatis and M. tuberculosis to invade and replicate within HEp-2 epithelial cells. Tuber Lung Dis. 1995 Jun;76(3):240-7.	海外
5.4.24	Bermudez LE, Wu M, Young LS, Inderlied CB. Postantibiotic effect of amikacin and rifapentine against Mycobacterium avium complex. J Infect Dis. 1992;166:923-6.	海外
5.4.25	Bernard B, Abate M, Ballard C, Wehrle P. Maternal-fetal pharmacology of BB-K8. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 14th Annual Conference, Montreal, Quebec Canada, 1974, Abstract 71.	海外
5.4.26	Bernard B, Abate M, Thielen PF, Attar H, Ballard CA, Wehrle PF. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. J Infect Dis. 1977 Jun;135(6):925-32.	海外
5.4.27	Bernard EM, Edwards FF, Kiehn TE, Brown ST, Armstrong D. Activities of antimicrobial agents against clinical isolates of Mycobacterium haemophilum. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Nov;37(11):2323-6.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.28	Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. J Infect Dis. 1993 Jan;167(1):173-9.	海外
5.4.29	Bodey GP, Valdivieso M, Feld R, Rodriguez V. Pharmacology of amikacin in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1974 May;5(5):508-12.	海外
5.4.30	Bressolle F, Gouby A, Martinez JM, Joubert P, Saissi G, Guillaud R, et al. Population pharmacokinetics of amikacin in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Jul;40(7):1682-9.	海外
5.4.31	Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2017.	海外
5.4.32	British Thoracic Society NTM Guideline Development Group. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Non-tuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease (NTM-PD). Thorax. 2017;72:ii1-64.	海外
5.4.33	Brossier F, Pham A, Bernard C, Aubry A, Jarlier V, Veziris N, et al; CNR-MyRMA. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in France. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jan 24;61(2):e01299-16.	海外
5.4.34	Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, Woods GL, Stout JE, Wolfe CR, et al. In vitro activity of amikacin against isolates of Mycobacterium avium complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. J Clin Microbiol. 2013 Oct;51(10):3389-94. Erratum in: J Clin Microbiol. 2014 Apr;52(4):1311.	海外
5.4.35	Brown-Elliott BA, Rubio A, Wallace RJ Jr. In Vitro Susceptibility Testing of a Novel Benzimidazole, SPR719, against Nontuberculous Mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Oct 24;62(11). e01503-18.	海外
5.4.36	Byl B, Baran D, Jacobs F, Herschuelz A, Thys JP. Serum pharmacokinetics and sputum penetration of amikacin 30 mg/kg once daily and of ceftazidime 200 mg/kg/day as a continuous infusion in cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 2001 Aug;48(2):325-7.	海外
5.4.37	Canis F, Husson MO, Turck D, Vic P, Launay V, Ategbo S, et al. Pharmacokinetics and bronchial diffusion of single daily dose amikacin in cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother. 1997;39(3):431-3.	海外
5.4.38	Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother. 1993 May;31 Suppl D:159-66.	海外
5.4.39	Carter G, Wu M, Drummond DC, Bermudez LE. Characterization of biofilm formation by clinical isolates of Mycobacterium avium. J Med Microbiol. 2003 Sep;52(Pt 9):747-52.	海外
5.4.40	Catanzaro A, Rodwell TC, Catanzaro DG, Garfein RS, Jackson RL, Seifert M, et al. Performance comparison of three rapid tests for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. PLoS One. 2015 Aug 31;10(8):e0136861.	海外
5.4.41	Cebula BR, Rocco JM, Maslow JN, Irani VR. Mycobacterium avium serovars 2 and 8 infections elicit unique activation of the host macrophage immune responses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;31(12):3407-12.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.42	Chazel M, Marchandin H, Keck N, Terru D, Carrière C, Ponsoda M, et al. Evaluation of the SLOMYCO Sensititre(®) panel for testing the antimicrobial susceptibility of Mycobacterium marinum isolates. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016 May 6;15:30.	海外
5.4.43	Chen W, Green KD, Tsodikov OV, Garneau-Tsodikova S. Aminoglycoside multiacetylating activity of the enhanced intracellular survival protein from Mycobacterium smegmatis and its inhibition. Biochemistry. 2012 Jun 19;51(24):4959-67.	海外
5.4.44	Cho EH, Huh H, Song DJ, Lee SH, Kim CK, Shin SY, et al. Drug susceptibility patterns of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense isolated from respiratory specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Feb;93(2):107-111.	海外
5.4.45	Cho EH, Huh HJ, Song DJ, Moon SM, Lee SH, Shin SY et al. Differences in drug susceptibility pattern between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare isolated in respiratory specimens. J Infect Chemother. 2018 Apr;24(4):315-318.	海外
5.4.46	Contrepois A, Brion N, Garaud JJ, Faurisson F, Delatour F, Levy JC, et al. Renal disposition of gentamicin, dibekacin, tobramycin, netilmicin, and amikacin in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Apr;27(4):520-4.	海外
5.4.47	Cuevas-Córdoba B, Cuellar-Sánchez A, Pasissi-Crivelli A, Santana-Álvarez CA, Hernández- Illezcas J, Zenteno-Cuevas R. rrs and rpsL mutations in streptomycin-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis from Mexico. J Microbiol Immunol Infect. 2013 Feb;46(1):30-4.	海外
5.4.48	Cynamon MH, Swenson CE, Palmer GS, Ginsberg RS. Liposome-encapsulated-amikacin therapy of Mycobacterium avium complex infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Aug;33(8):1179-83.	海外
5.4.49	da Silva Telles MA, Chimara E, Ferrazoli L, Riley LW. Mycobacterium kansasii: antibiotic susceptibility and PCR-restriction analysis of clinical isolates. J Med Microbiol. 2005 Oct;54(Pt 10):975-9.	海外
5.4.50	Daley CL. Mycobacterium avium complex disease. Microbiol Spectr. 2017 Apr;5(2).	海外
5.4.51	Danilchanka O, Pires D, Anes E, Niederweis M. The Mycobacterium tuberculosis outer membrane channel protein CpnT confers susceptibility to toxic molecules. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr;59(4):2328-36.	海外
5.4.52	Dauendorffer JN, Laurain C, Weber M, Dailloux M. In vitro sensitivity of Mycobacterium xenopi to five antibiotics. Pathol Biol (Paris). 2002 Dec;50(10):591-4.	海外
5.4.53	Davies J, Gilbert W, Gorini L. Streptomycin, suppression, and the code. Proc Natl Acad Sci USA. 1964 May;51:883-90.	海外
5.4.54	Davies JE. Studies on the ribosomes of streptomycin-sensitive and resistant strains of Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci U S A. 1964 Apr;51:659-64.	海外
5.4.55	Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. Microbiol Rev. 1987 Sep;51(3):341-50. Review. Erratum in: Microbiol Rev 1988 Mar;52(1):153.	海外
5.4.56	Davey ME, Caiazza NC, O'toole GA. Rhamnolipid Surfactant Production. J. Bacteriology, Feb.2003, 1027-1036	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.57	De Stasio EA, Moazed D, Noller HF, Dahlberg AE. Mutations in 16S ribosomal RNA disrupt antibiotic--RNA interactions. EMBO J. 1989 Apr;8(4):1213-6.	海外
5.4.58	de Steenwinkel JE, de Knegt GJ, ten Kate MT, van Belkum A, Verbrugh HA, Kremer K, et al. Time-kill kinetics of anti-tuberculosis drugs, and emergence of resistance, in relation to metabolic activity of Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2010 Dec;65(12):2582-9.	海外
5.4.59	Delattre IK, Musuamba FT, Verbeeck RK, Dugernier T, Spapen H, Laterre PF, et al. Empirical models for dosage optimization of four beta-lactams in critically ill septic patients based on therapeutic drug monitoring of amikacin. Clin Biochem. 2010 Apr;43(6):589-98.	海外
5.4.60	Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: a systematic review. BMC Infect Dis. 2018 May;18(1):206.	海外
5.4.61	Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. Infect Dis Clin North Am. 2016 Jun;30(2):523-37.	海外
5.4.62	Du Q, Dai G, Long Q, Yu X, Dong L, Huang H, Xie J. Mycobacterium tuberculosis rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical isolates from mainland China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Oct;77(2):138-42.	海外
5.4.63	Düzgüneş N, Perumal VK, Kesavalu L, Goldstein JA, Debs RJ, Gangadharam PR. Enhanced effect of liposome-encapsulated amikacin on Mycobacterium avium-M. intracellulare complex infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1988 Sep;32(9):1404-11.	海外
5.4.64	Eagle G, Brown K, Floto RA. Examining the effect of residual amikacin on sputum culture for nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jan 15;197(2):267-9.	海外
5.4.65	Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrell CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. Mayo Clin Proc. 2004 Sep;79(9):1185-91.	海外
5.4.66	Fattorini L, Li B, Piersimoni C, Tortoli E, Xiao Y, Santoro C, et al. In vitro and ex vivo activities of antimicrobial agents used in combination with clarithromycin, with or without amikacin, against Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Mar;39(3):680-5.	海外
5.4.67	Fattorini L, Xiao Y, Mattei M, Li Y, Iona E, Ricci ML, et al. Activities of isoniazid alone and in combination with other drugs against Mycobacterium avium infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Mar;42(3):712-4.	海外
5.4.68	Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Pascual A, Perea EJ. In vitro activity of azithromycin in combination with amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin or imipenem against clinical isolates of Acinobacter baumannii. Chemotherapy. 2003 May;49(1-2):24-6.	海外
5.4.69	Ferro BE, Meletiadis J, Wattenberg M, de Jong A, van Soolingen D, Mouton JW, et al. Clofazimine prevents the regrowth of mycobacterium abscessus and mycobacterium avium type strains exposed to amikacin and clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 2016a Feb;60(2):1097-105.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.70	Ferro BE, Srivastava S, Deshpande D, Pasipanodya JG, van Soolingen D, Mouton JW, et al. Failure of the amikacin, cefoxitin, and clarithromycin combination regimen for treating pulmonary mycobacterium abscessus infection. Antimicrob Agents Chemother. 2016b Sep 23;60(10):6374-6.	海外
5.4.71	Ferro BE, van Ingen J, Wattenberg M, van Soolingen D, Mouton JW. Time-–kill kinetics of slowly growing mycobacteria common in pulmonary disease. J Antimicrob Chemother. 2015 Oct;70(10):2838-43.	海外
5.4.72	File TM Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. Clin Infect Dis. 2010 Aug 1;51 Suppl 1:S42-7.	海外
5.4.73	Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al; US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax. 2016;71:i1-22.	海外
5.4.74	François B, Russell RJ, Murray JB, Aboul-ela F, Masquida B, Vicens Q, et al. Crystal structures of complexes between aminoglycosides and decoding A site oligonucleotides: role of the number of rings and positive charges in the specific binding leading to miscoding. Nucleic Acids Res. 2005 Oct 7;33(17):5677-90.	海外
5.4.75	Freeman R, Geier H, Weigel KM, Do J, Ford TE, Cangelosi GA. Roles for cell wall glycopeptidolipid in surface adherence and planktonic dispersal of Mycobacterium avium. Appl Environ Microbiol. 2006 Dec;72(12):7554-8.	海外
5.4.76	Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? Int J Antimicrob Agents. 2002 Apr;19(4):333-9.	海外
5.4.77	Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T. Worldwide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):2949-53.	海外
5.4.78	Gangadharam PR, Perumal VK, Podapati NR, Kesavalu L, Iseman MD. In vivo activity of amikacin alone or in combination with clofazimine or rifabutin or both against acute experimental Mycobacterium avium complex infections in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1988b Sep;32(9):1400-3.	海外
5.4.79	Garfein RS, Catanzaro DG, Rodwell TC, Avalos E, Jackson RL, Kaping J, et al. Phenotypic and genotypic diversity in a multinational sample of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Apr;19(4):420-7. Erratum in: Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jul;19(7):874.	海外
5.4.80	Garneau-Tsodikova S, Labby KJ. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. Medchemcomm. 2016 Jan 1;7(1):11-27.	海外
5.4.81	Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest. 2002;122:219-26.	海外
5.4.82	Gikalo MB, Nosova EY, Krylova LY, Moroz AM. The role of eis mutations in the development of kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region. J Antimicrob Chemother. 2012 Sep;67(9):2107-9.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.83	Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/ bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. BMJOpen. 2015;5:1-8.	海外
5.4.84	Gorini L, Kataja E. Streptomycin-induced oversuppression in E. Coli. Proc Natl Acad Sci USA. 1964 Jun;51:995-1001.	海外
5.4.85	Goswami B, Narang P, Mishra PS, Narang R, Narang U, Mendiratta DK. Drug susceptibility of rapid and slow growing non-tuberculous mycobacteria isolated from symptomatics for pulmonary tuberculosis, Central India. Indian J Med Microbiol. 2016 Oct-Dec;34(4):442-7.	海外
5.4.86	Goto ”後藤美紀、市川真由美、渡邉真博、他；ブロスミック NTM で測定した Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare Complex に対する最小発育阻止濃度の再現性、日本臨床微生物学会誌; 2006. 16(2): 67-73 "	国内
5.4.87	Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. J Antimicrob Chemother. 2002 Mar;49(3):437-44.	海外
5.4.88	Green KD, Pricer RE, Stewart MN, Garneau-Tsodikova S. Comparative study of Eis-like enzymes from pathogenic and nonpathogenic bacteria. ACS Infect Dis. 2015 Jun 12;1(6):272-83.	海外
5.4.89	Greendyke R, Byrd TF. Differential antibiotic susceptibility of Mycobacterium abscessus variants in biofilms and macrophages compared to that of planktonic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jun;52(6):2019-26.	海外
5.4.90	Gresham HD, Lowrance JH, Caver TE, Wilson BS, Cheung AL, Lindberg FP. Survival of Staphylococcus aureus inside neutrophils contributes to infection. J Immunol. 2000 Apr 1;164(7):3713-22.	海外
5.4.91	Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2007 Apr 1;175(7):744-5. Dosage error in article text.	海外
5.4.92	Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 15;174(8):928-34.	海外
5.4.93	Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial lung disease. Curr Opin Infect Dis. 2010 Apr;23(2):185-90.	海外
5.4.94	Hallander HO, Dornbusch K, Gezelius L, Jacobson K, Karlsson I. Synergism between aminoglycosides and cephalosporins with antipseudomonal activity: interaction index and killing curve method. Antimicrob Agents Chemother. 1982 Nov;22(5):743-52.	海外
5.4.95	Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. Semin Pediatr Infect Dis. 2002 Oct;13(4):239-48.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.96	Haworth CS, Banks, J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al; Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017 Nov;72 Suppl 2:ii1-ii64.	海外
5.4.97	Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Mar 1;185(5):575-83.	海外
5.4.98	Heifets L, Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against Mycobacterium avium and M. tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Aug;33(8):1298-301.	海外
5.4.99	Heifets L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of Mycobacterium avium strains to seven antituberculosis drugs. Antimicrob Agents Chemother. 1988 Aug;32(8):1131-6.	海外
5.4.100	Ho YI, Chan CY, Cheng AF. In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 1997 Jul;40(1):27-32.	海外
5.4.101	Hoban DJ, Reinert RR, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004-2013. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015 May 10;14:27.	海外
5.4.102	Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, Schechter MS, Nagaraj SK, Bitzan MM. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. Pediatr Pulmonol. 2002 Nov;34(5):375-7.	海外
5.4.103	Hombach M, Somoskövi A, Hömke R, Ritter C, Böttger EC. Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXiST. Int J Med Microbiol. 2013 Jul;303(5):270-6.	海外
5.4.104	Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. Clin Chest Med. 2015 Mar;36(1):1-11. Erratum in: Clin Chest Med. 2015 Jun;36(2):xvii.	海外
5.4.105	Horgen L, Jerome A, Rastogi N. Pulsed-exposure and postantibiotic leukocyte enhancement effects of amikacin, clarithromycin, clofazimine, and rifampin against intracellular Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Nov;42(11):3006-8.	海外
5.4.106	Horgen L, Legrand E, Rastogi N. Postantibiotic effect of amikacin, rifampin, sparfloxacin, clofazimine and clarithromycin against Mycobacterium avium. Res Microbiol. 1997 Nov;148(8):673-81.	海外
5.4.107	Houghton JL, Biswas T, Chen W, Tsodikov OV, Garneau-Tsodikova S. Chemical and structural insights into the regioversatility of the aminoglycoside acetyltransferase Eis. Chembiochem. 2013 Nov 4;14(16):2127-35.	海外
5.4.108	Huang CC, Wu MF, Chen HC, Huang WC. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-cycloserine and dapsone against 83 Mycobacterium avium complex clinical isolates. J Microbiol Immunol Infect. 2017 Jun 28. pii:S1684-1182(17)30081-6.	海外
5.4.109	Huang C-T,Tsai Y-J,Wu J-Y,Wang, J-Y, Yu C-J, Lee L-N et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012 Feb 8;16(4):539-45.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.110	Inderlied CB, Kolonoski PT, Wu M, Young LS. Amikacin, ciprofloxacin, and imipenem treatment for disseminated Mycobacterium avium complex infection of beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Feb;33(2):176-80.	海外
5.4.111	Inderlied CB, Young LS, Yamada JK. Determination of in vitro susceptibility of Mycobacterium avium complex isolates to antimycobacterial agents by various methods. Antimicrob Agents Chemother. 1987 Nov;31(11):1697-702.	海外
5.4.112	Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(3):408-14.	海外
5.4.113	Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F, Calabia ER, Ruiz JC, de Francisco AL, et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with Pseudomonas aeruginosa. Clin Nephrol. 2006 Dec;66(6):464-7.	海外
5.4.114	Jagielski T, Ignatowska H, Bakuła Z, Dziewit Ł, Napiórkowska A, Augustynowicz-Kopeć E, et al. Screening for streptomycin resistance-conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Poland. PLoS One. 2014 Jun 17;9(6):e100078.	海外
5.4.115	Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. Appl Microbiol Biotechnol. 2006;70(2):140-50.	海外
5.4.116	Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. Antibiotic treatment of Mycobacterium abscessus lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):896-902.	海外
5.4.117	Ji B, Lefrançois S, Robert J, Chauffour A, Truffot C, Jarlier V. In vitro and in vivo activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against Mycobacterium ulcerans. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jun;50(6):1921-6.	海外
5.4.118	Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J. Effectiveness of various antimicrobial agents against Mycobacterium avium complex in the beige mouse model. Antimicrob Agents Chemother. 1994 Nov;38(11):2521-9.	海外
5.4.119	Ji YE, Colston MJ, Cox RA. The ribosomal RNA (rrn) operons of fast-growing mycobacteria: primary and secondary structures and their relation to rrn operons of pathogenic slow-growers. Microbiology. 1994 Oct;140 (Pt 10):2829-40.	海外
5.4.120	Jiang X, Zhang W, Zhang Y, Gao F, Lu C, Zhang X, Wang H. Assessment of efflux pump gene expression in a clinical isolate Mycobacterium tuberculosis by real-time reverse transcription PCR. Microb Drug Resist. 2008 Mar;14(1):7-11.	海外
5.4.121	Jo KW, Kim S, Lee JY, Lee SD, Kim WS, Kim DS, et al. Treatment outcomes of refractory MAC pulmonary disease treated with drugs with unclear efficacy. J Infect Chemother. 2014 Oct;20(10):602-6.	海外
5.4.122	Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis. 2014 Mar;6(3):210-20.	海外
5.4.123	JST/JRS,2012 Kekkaku；2012, 87(2): 83-86 日本結核病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；肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解―2012 年改訂	国内
5.4.124	JST. 2015（Japanese）日本結核病学会　非結核性抗菌症　診療マニュアル　医学書院	国内

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.125	Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.	海外
5.4.126	Karakoç B, Gerçeker AA. In-vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against Pseudomonas aeruginosa. Int J Antimicrob Agents. 2001 Dec;18(6):567-70.	海外
5.4.127	Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahm DF. Activity of ceftazidime- avibactam against extended-spectrum- and AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae collected in the INFORM global surveillance study from 2012 to 2014. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Apr 22;60(5):2849-57.	海外
5.4.128	Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013 Feb;34(1):87-94.	海外
5.4.129	Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Nov 15;178(10):1066-74.	海外
5.4.130	Klemens SP, DeStefano MS, Cynamon MH. Activity of clarithromycin against Mycobacterium avium complex infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Nov;36(11):2413-7.	海外
5.4.131	Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respir Med. 2007;101:130-8.	海外
5.4.132	Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Arai T, Tsuji T, Maekura T, Kurahara Y et al. Change in lung function in never-smokers with nontuberculous mycobacterial lung disease: A retrospective study. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2018 May;11:17-21.	海外
5.4.133	Koh W-J, Hong G, Kim S-Y, Jeong B-H, Park HY, Jeon K, et al. Treatment of refractory Mycobacterium avium complex lung disease with a moxifloxacin-containing regimen. AAC. 2013 May;57(5):2281-5.	海外
5.4.134	Koike”小池祐史、重原克則、外山智貴、他；当院における Mycobacterium avium / intraoellulare complex 分離株に対するモキシフロキサシンとリファブチンを含めた薬剤に対する感受性の検討、医学検査; 2013. 62(3): 268-73 ”	国内
5.4.135	Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. J Basic Clin Pharma. 2016;7(3):65-9.	海外
5.4.136	Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Jun 1;6(6). pii: a027029.	海外
5.4.137	Lambert PA. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. J Appl Microbiol. 2002;92 Suppl:46S-54S.	海外
5.4.138	Lefebvre AL, Dubée V, Cortes M, Dorchêne D, Arthur M, Mainardi JL. Bactericidal and intracellular activity of β-lactams against Mycobacterium abscessus. J Antimicrob Chemother. 2016 Jun;71(6):1556-63.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.139	Leitzke S, Bucke W, Borner K, Müller R, Hahn H, Ehlers S. Rationale for and efficacy of prolonged-interval treatment using liposome-encapsulated amikacin in experimental Mycobacterium avium infection. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Feb;42(2):459-61.	海外
5.4.140	Lema G, Dryja D, Vargas I, Enhorning G. Pseudomonas aeruginosa from Patients with Cystic Fibrosis. Pediatric Research Vol. 47, No. 1, 2000	海外
5.4.141	Litvinov V, Makarova M, Galkina K, Khachaturiants E, Krasnova M, Guntupova L, et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. PLoS One. 2018 Sep 17;13(9):e0203108.	海外
5.4.142	Liu S, Neville ME. Immunofluorescent study of the biodistribution and clearance of amikacin. Poster session abstruct. 2009 Cystic Fibrosis Conference.	海外
5.4.143	Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, Murcia M. [Prevalence of Mycobacterium tuberculosis resistance to quinolones and injectables in Colombia, 2012-2013]. Biomédica. 2017 Jan 24;37(1):96-103. Spanish.	海外
5.4.144	Lounis N, Ji B, Truffot-Pernot C, Grosset J. Comparative activities of amikacin against Mycobacterium avium complex in nude and beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1997 May;41(5):1168-9.	海外
5.4.145	Lowary TL. Twenty years of Mycobacterial glycans: furanosides and beyond. Acc Chem Res. 2016 Jul 19;49(7):1379-88.	海外
5.4.146	Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in Acinetobacter baumannii strain BM4454. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Dec;45(12):3375-80.	海外
5.4.147	Magnet S, Smith TA, Zheng R, Nordmann P, Blanchard JS. Aminoglycoside resistance resulting from tight drug binding to an altered aminoglycoside acetyltransferase. Antimicrob Agents Chemother. 2003 May;47(5):1577-83	海外
5.4.148	Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR. Pulmonary deposition and elimination of liposomal amikacin for inhalation and effect on macrophage function after administration in rats. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Oct 21;60(11):6540-9.	海外
5.4.149	Malinin V, Neville M, Eagle G, Gupta R, Perkins WR. Pulmonary deposition and elimination of liposomal amikacin for inhalation and effect on macrophage function after administration in rats. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Oct 21;60(11):6540-9.	海外
5.4.150	Malinin V, Neville M, Perkins WR. Biodistribution and clearance of liposomal amikacin for inhalation and free amikacin after a single-dose inhalation in rats. Poster presentation at: American Thoracic Society International Conference; 2016b; San Francisco, CA. Poster #A5482.	海外
5.4.151	Mallié et al, 1988: Mallié JP, Coulon G, Billerey C, Faucourt A, Morin JP. In utero aminoglycosides-induced nephrotoxicity in rat neonates. Kidney Int. 1988 Jan;33(1):36-44.	海外
5.4.152	Maurer FP, Bruderer VL, Castelberg C, Ritter C, Scherbakov D, Bloemberg GV, et al. Aminoglycoside-modifying enzymes determine the innate susceptibility to aminoglycoside antibiotics in rapidly growing mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 2015 May;70(5):1412-9.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.153	Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, Castelberg C, Bloemberg GV, Böttger EC. Lack of antimicrobial bactericidal activity in Mycobacterium abscessus. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul;58(7):3828-36.	海外
5.4.154	Maurer FP, Pohle P, Kernbach M, Sievert D, Hillemann D, Rupp J, et al. Differential drug susceptibility patterns of Mycobacterium chimaera and other members of the Mycobacterium avium-intracellulare complex. Clin Microbiol Infect. 2019 Mar;25(3):379.e1-379.e7.	海外
5.4.155	Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008 Apr;61(4):859-68.	海外
5.4.156	Mehta R, Champney WS. 30S ribosomal subunit assembly is a target for inhibition by aminoglycosides in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2002 May;46(5):1546-9.	海外
5.4.157	Mikkelsen NE, Brännvall M, Virtanen A, Kirsebom LA. Inhibition of RNase P RNA cleavage by aminoglycosides. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 May 25;96(11):6155-60.	海外
5.4.158	Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Apr;43(4):727-37.	海外
5.4.159	Miranda-Novales G, Leaños-Miranda BE, Vilchis-Pérez M, Solórzano-Santos F. In vitro activity effects of combinations of cephalothin, dicloxacillin, imipenem, vancomycin and amikacin against methicillin-resistant Staphylococcus spp. strains. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2006 Oct 12;5:25.	海外
5.4.160	Modongo C, Pasipanodya JG, Zetola NM, Williams SM, Sirugo G, Gumbo T. Amikacin concentrations predictive of ototoxicity in multidrug-resistant tuberculosis patients. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(10):6337-43.	海外
5.4.161	Moellering RC Jr, Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against Enterococci. J Infect Dis. 1971 Dec;124 Suppl:S207-9.	海外
5.4.162	Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis. 1987 Jan;155(1):93-9.	海外
5.4.163	Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, Okumura M, Yoshiyama T, Yoshimori K, et al. A steady increase in nontuberculous Mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. Ann Am Thorac Soc. 2014;11:1-8.	海外
5.4.164	Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. Chest. 2002 Jan;121(1):55-63.	海外
5.4.165	Murdoch MB, Peterson LR. Antimicrobial penetration into polymorphonuclear leukocytes and alveolar macrophages. Sem Respir Infect. 1991;6(2):112-21.	海外
5.4.166	Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. Pharmacotherapy. 1999 Nov;19(11):1252-60.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.167	Nagai J, Takano M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. Drug Metab Pharmacokinet. 2004 Jun;19(3):159-70.	海外
5.4.168	Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):853-67.	海外
5.4.169	Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, Hoshino Y, Hasegawa N, Ato M, Mitarai S. Nationwide survey on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Japan. Emerg Infect Dis. 2016; 22:1116-7.	海外
5.4.170	Nanavaty J, Mortensen JE, Shryock TR. The effects of environmental conditions on the in vitro activity of selected antimicrobial agents against Escherichia coli. Curr Microbiol. 1998 Apr;36(4):212-5.	海外
5.4.171	Niederman MS. Antibiotic therapy in critical illness. ACCP Crit Care Board Rev 2003; Available at: http://www.saithan.net/critical%20care/Antibiotoc%20In%20ICU.pdf.	海外
5.4.172	Niederweis M. Mycobacterial porins--new channel proteins in unique outer membranes. Mol Microbiol. 2003 Sep;49(5):1167-77.	海外
5.4.173	Ogle JM, Brodersen DE, Clemons WM Jr, Tarry MJ, Carter AP, Ramakrishnan V. Recognition of cognate transfer RNA by the 30S ribosomal subunit. Science. 2001 May 4;292(5518):897-902.	海外
5.4.174	Oh TS, Kim YJ, Kang HY, Kim CK, Cho SY, Lee HJ. RNA expression analysis of efflux pump genes in clinical isolates of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in South Korea. Infect Genet Evol. 2017 Apr;49:111-5.	海外
5.4.175	Olivier KN, Eagle G, McGinnis JP II, Micioni L, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Amikacin minimum inhibitory concentrations and mutational resistance in patients with treatment- refractory nontuberculous mycobacteria lung disease treated with liposomal amikacin for inhalation. Poster session presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2015 Sep 26-30; Amsterdam, Netherlands. Poster # PA371	海外
5.4.176	Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP 2nd, Micioni L, Liu K, et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Mar 15;195(6):814-823.	海外
5.4.177	Omri A, Ravaoarinoro M. Preparation, properties and the effects of amikacin, netilmicin and tobramycin in free and liposomal formulations on Gram-negative and Gram-positive bacteria. Int J Antimicrob Agents. 1996 May;7(1):9-14.	海外
5.4.178	Orefici G, Scopetti F. In vitro effect of cefoxitin and amikacin combination on M. fortuitum. Boll Ist Sieroter Milan. 1988;67(2):97-104.	海外
5.4.179	Ochsner UA, Snyder A, Vasil A, Vasil M. Effects of the twin-arginine translocase on secretion of virulence factors. PNAS June 11, 2002 vol.99 no.12	海外
5.4.180	Owens RC Jr, Shorr AF. Rational dosing of antimicrobial agents: pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. Am J Health Syst Pharm. 2009 Jun 15;66(12 Suppl 4):S23-30.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.181	Pang H, Li G, Wan L, Jiang Y, Liu H, Zhao X, et al. In vitro drug susceptibility of 40 international reference rapidly growing mycobacteria to 20 antimicrobial agents. Int J Clin Exp Med. 2015 Sep 15;8(9):15423-31.	海外
5.4.182	Park HY, Jeong BH, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh WJ. Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease. Chest. 2016 Dec;150(6):1222-32.	海外
5.4.183	Park IK, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Apr;36(2):217-24.	海外
5.4.184	Pellegrin I, Maugein J, Lapeyre C, Barbeau P, Leng B, Pellegrin JL. Activity of rifabutin, clarithromycin, ethambutol, sparfloxacin and amikacin, alone and in combination, against Mycobacterium avium complex in human macrophages. J Antimicrob Chemother. 1996 Mar;37(3):501-10.	海外
5.4.185	Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, Simone PM, Goble M, Huitt GA, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. Clin Infect Dis. 2004 Jun 1;38(11):1538-44.	海外
5.4.186	Philips JB, Cassady G. Amikacin: pharmacology, indications and cautions for use, and dose recommendations. Semin Perinatol. 1982 Apr;6(2):166-71.	海外
5.4.187	Possoz C, Newmark J, Sorto N, Sherratt DJ, Tolmasky ME. Sublethal concentrations of the aminoglycoside amikacin interfere with cell division without affecting chromosome dynamics. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jan;51(1):252-6.	海外
5.4.188	Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med. 2015 Mar;36(1):13-34.	海外
5.4.189	Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(7):970-6.	海外
5.4.190	Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with Mycobacterium avium complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989 Sep 28;321(13):863-8.	海外
5.4.191	Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. Ann Am Thorac Soc. 2014 Mar;11(3):425-34.	海外
5.4.192	Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat. 2010 Dec;13(6):151-71.	海外
5.4.193	Ramis IB, Cnockaert M, von Groll A, Nogueira CL, Leão SC, Andre E, et al. Antimicrobial susceptibility of rapidly growing mycobacteria using the rapid colorimetric method. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jul;34(7):1403-13.	海外
5.4.194	Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1993 Jun 17;328(24):1740-6.	海外
5.4.195	Rastogi N, Goh KS, Horgen L, Barrow WW. Synergistic activities of antituberculous drugs with cerulenin and trans-cinnamic acid against Mycobacterium tuberculosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 1998 Jun;21(2):149-57.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.196	Rastogi N, Labrousse V, Bryskier A. Intracellular activities of roxithromycin used alone and in association with other drugs against Mycobacterium avium complex in human macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Apr;39(4):976-8.	海外
5.4.197	Rastogi N, Labrousse V, Goh KS, De Sousa JP. Antimycobacterial spectrum of sparfloxacin and its activities alone and in association with other drugs against Mycobacterium avium complex growing extracellularly and intracellularly in murine and human macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Dec;35(12):2473-80.	海外
5.4.198	Reeves AZ, Campbell PJ, Sultana R, Malik S, Murray M, Plikaytis BB, et al. Aminoglycoside cross-resistance in Mycobacterium tuberculosis due to mutations in the 5' untranslated region of whiB7. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Apr;57(4):1857-65.	海外
5.4.199	Renvoise A, Bernard C, Veziris N, Galati E, Jarlier V, Robert J. Significant difference in drug susceptibility distribution between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare. J Clin Microbiol. 2014 Dec;52(12):4439-40.	海外
5.4.200	Rey-Jurado E, Tudó G, de la Bellacasa JP, Espasa M, González-Martín J. In vitro effect of three- drug combinations of antituberculous agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. Int J Antimicrob Agents. 2013 Mar;41(3):278-80.	海外
5.4.201	Rhomberg PR, Jones RN. In vitro activity of 11 antimicrobial agents, including gatifloxacin and GAR936, tested against clinical isolates of Mycobacterium marinum. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002 Feb;42(2):145-7.	海外
5.4.202	Ripoll F, Pasek S, Schenowitz C, Dossat C, Barbe V, Rottman M, et al. Non mycobacterial virulence genes in the genome of the emerging pathogen Mycobacterium abscessus. PLoS One. 2009 Jun 19;4(6):e5660.	海外
5.4.203	Rodrigues L, Machado D, Couto I, Amaral L, Viveiros M. Contribution of efflux activity to isoniazid resistance in the Mycobacterium tuberculosis complex. Infect Genet Evol. 2012 Jun;12(4):695-700.	海外
5.4.204	Rominski AA, Selchow P, Becker K, Brülle JK, Dal Molin M, Sander P. Elucidation of Mycobacterium abscessus aminoglycoside and capreomycin resistance by targeted deletion of three putative resistance genes. J Antimicrob Chemother. 2017 Aug 1;72(8):2191-200.	海外
5.4.205	Rose SJ, Neville ME, Gupta R, Bermudez LE. Delivery of aerosolized liposomal amikacin as a novel approach for the treatment of nontuberculous mycobacteria in an experimental model of pulmonary infection. PLoS One. 2014 Sep 29;9(9):e108703	海外
5.4.206	Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jul;43(7):1549-55.	海外
5.4.207	Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Apr;79(2):74-84.	海外
5.4.208	Sarathy JP, Dartois V, Lee EJ. The role of transport mechanisms in mycobacterium tuberculosis drug resistance and tolerance. Pharmaceuticals (Basel). 2012 Nov 9;5(11):1210-35.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.209	Schoenfeld N, Haas W, Richter E, Bauer T, Boes L, Castell S, et al. Recommendations of the German Central Committee against tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterioses. Pneumologie. 2016 Apr;70(4):250–76.	海外
5.4.210	Schön T, Chryssanthou E. Minimum inhibitory concentration distributions for Mycobacterium avium complex-towards evidence-based susceptibility breakpoints. Int J Infect Dis. 2017 Feb;55:122-4.	海外
5.4.211	Schorey JS, Holsti MA, Ratliff TL, Allen PM, Brown EJ. Characterization of the fibronectin- attachment protein of Mycobacterium avium reveals a fibronectin-binding motif conserved among mycobacteria. Mol Microbiol. 1996 Jul;21(2):321-9.	海外
5.4.212	Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. Microbiol Rev. 1993 Mar;57(1):138-63.	海外
5.4.213	Siddiqi N, Das R, Pathak N, Banerjee S, Ahmed N, Katoch VM, et al. Mycobacterium tuberculosis isolate with a distinct genomic identity overexpresses a tap-like efflux pump. Infection. 2004 Apr;32(2):109-11.	海外
5.4.214	Silva PE, Bigi F, Santangelo MP, Romano MI, Martín C, Cataldi A, Aínsa JA. Characterization of P55, a multidrug efflux pump in Mycobacterium bovis and Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Mar;45(3):800-4.	海外
5.4.215	Sousa S, Bandeira M, Carvalho PA, Duarte A, Jordao L. Nontuberculous mycobacteria pathogenesis and biofilm assembly. Int J Mycobacteriol. 2015 Mar;4(1):36-43.	海外
5.4.216	Sowajassatakul A, Prammananan T, Chaiprasert A, Phunpruch S. Molecular characterization of amikacin, kanamycin and capreomycin resistance in M/XDR-TB strains isolated in Thailand. BMC Microbiol. 2014 Jun 22;14:165.	海外
5.4.217	Spoering AL, Lewis K. Biofilms and planktonic cells of Pseudomonas aeruginosa have similar resistance to killing by antimicrobials. J Bacteriol. 2001 Dec;183(23):6746-51.	海外
5.4.218	Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Williams DL, Kreiswirth BN, Musser JM. Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse geographic localities. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Apr;40(4):1024-6.	海外
5.4.219	Stubbings W, Bostock J, Ingham E, Chopra I. Mechanisms of the post-antibiotic effects induced by rifampicin and gentamicin in Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):444-8.	海外
5.4.220	Suzuki Y, Katsukawa C, Tamaru A, Abe C, Makino M, Mizuguchi Y, et al. Detection of kanamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis by identifying mutations in the 16S rRNA gene. J Clin Microbiol. 1998 May;36(5):1220-5.	海外
5.4.221	Taber HW, Mueller JP, Miller PF, Arrow AS. Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. Microbiol Rev. 1987 Dec;51(4):439-57.	海外
5.4.222	Tai PC, Wallace BJ, Davis BD. Streptomycin causes misreading of natural messenger by interacting with ribosomes after initiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1978 Jan;75(1):275-9.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.223	Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, et al. Effect of clarithromycin regimen for Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(3):866-72.	海外
5.4.224	Tateishi "立石善隆、元根正晴、好村研二、他；肺 Mycobacterium avium complex 症持続排菌症例における薬剤感受性試験、日呼吸会誌; 2010. 48(11): 797-801 "	国内
5.4.225	Tenover FC, Tickler I, Armstrong ES, Kubo A, Lopez S, Persing DH, Miller GH. Activity of ACHN-490 against meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates from patients in US hospitals. Int J Antimicrob Agents. 2011 Oct;38(4):352-4.	海外
5.4.226	TREK SENSITITRE BMD Method, 2012	海外
5.4.227	Tsai A, Uemura S, Johansson M, Puglisi EV, Marshall RA, Aitken CE, et al. The impact of aminoglycosides on the dynamics of translation elongation. Cell Rep. 2013 Feb 21;3(2):497-508.	海外
5.4.228	Tsui SY, Yew WW, Li MS, Chan CY, Cheng AF. Postantibiotic effects of amikacin and ofloxacin on Mycobacterium fortuitum. Antimicrob Agents Chemother. 1993 May;37(5):1001-3.	海外
5.4.229	Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991 Feb;10(2):100-6.	海外
5.4.230	Udou T. Comparative evaluation of the in vitro antimycobacterial activities of six aminoglycoside antibiotics using an agar dilution method. J Chemother. 2006 Dec;18(6):610-6.	海外
5.4.231	Van Bambeke F, Barcia-Macay M, Lemaire S, Tulkens PM. Cellular pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics: current views and perspectives. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006 Mar;9(2):218-30.	海外
5.4.232	van Ingen J, Egelund EF, Levin A, Totten SE, Boeree MJ, Mouton JW, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pulmonary Mycobacterium avium complex disease treatment. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 15;186(6):559-65.	海外
5.4.233	Vanhoof R, Sonck P, Hannecart-Pokorni E. The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycoside uptake in Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia. J Antimicrob Chemother. 1995 Jan;35(1):167-71.	海外
5.4.234	Verma JS, Gupta Y, Nair D, Manzoor N, Rautela RS, Rai A, et al. Evaluation of gidB alterations responsible for streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov;69(11):2935-41.	海外
5.4.235	Veyssier P, Bryskier A. Aminocyclitol aminoglycosides. In: Bryskier A, editor. Antimicrobial agents. Washington, DC: ASM Press; 2005. p. 453-69.	海外
5.4.236	Vicens Q, Westhof E. Molecular recognition of aminoglycoside antibiotics by ribosomal RNA and resistance enzymes: an analysis of x-ray crystal structures. Biopolymers. 2003 Sep;70(1):42-57.	海外
5.4.237	Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, et al. Novel plasmid- mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated Escherichia coli strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Dec;51(12):4401-9.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.238	Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuik A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. Antimicrob Agents Chemother. 2014 May;58(5):2554-63.	海外
5.4.239	Wallace RJ Jr, Brown, BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary Mycobacterium avium complex. The first 50 patients. Am J Respir Crit Car Med. 1996;153:1766-72.	海外
5.4.240	Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, Philley JV, Killingley J, Wilson RW, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. Chest. 2014 Aug;146(2):276-282.	海外
5.4.241	Warkany J. Antituberculous drugs. Teratology. 1979 Aug;20(1):133-7	海外
5.4.242	White BP, Lomaestro B, Pai MP. Optimizing the initial amikacin dosage in adults. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov;59(11):7094-6.	海外
5.4.243	Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D. Antibiotic Treatment of Adults With Infective Endocarditis Due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci, and HACEK Microorganisms. JAMA. 1995;274:1706-13.	海外
5.4.244	Wong CH, Hendrix M, Priestley ES, Greenberg WA. Specificity of aminoglycoside antibiotics for the A-site of the decoding region of ribosomal RNA. Chem Biol. 1998 Jul;5(7):397-406.	海外
5.4.245	Wong SY, Lee JS, Kwak HK, Via LE, Boshoff HI, Barry CE 3rd. Mutations in gidB confer low- level streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jun;55(6):2515-22.	海外
5.4.246	Xia H, Zheng Y, Zhao B, van den Hof S, Cobelens F, Zhao Y. Assessment of a 96-well plate assay of quantitative drug susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis complex in China. PLoS One. 2017 Jan 12;12(1):e0169413.	海外
5.4.247	Yagi K, Ishii M, Namkoong H, Asami T, Iketani O, Asakura T, et al. The efficacy, safety, and feasibility of inhaled amikacin for the treatment of difficult-to-treat non-tuberculous mycobacterial lung diseases. BMC Infect Dis. 2017;17:558.	海外
5.4.248	Yajko DM, Sanders CA, Madej JJ, Cawthon VL, Hadley WK. In vitro activities of rifabutin, azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, clofazimine, ethambutol, and amikacin in combinations of two, three, and four drugs against Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Mar;40(3):743-9.	海外
5.4.249	Yamazaki Y, Danelishvili L, Wu M, Hidaka E, Katsuyama T, Stang B, et al. The ability to form biofilm influences Mycobacterium avium invasion and translocation of bronchial epithelial cells. Cell Microbiol. 2006 May;8(5):806-14.	海外
5.4.250	Young D, Hussell T, Dougan G. Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. Nat Immunol. 2002 Nov;3(11):1026-32.	海外
5.4.251	Zaher HS, Green R. Fidelity at the molecular level: lessons from protein synthesis. Cell. 2009 Feb 20;136(4):746-62.	海外
5.4.252	Zaunbrecher MA, Sikes RD Jr, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 24;106(47):20004-9.	海外

資料番号	表題 / 著者 / 掲載誌	報告書の種類 (国内/海外)
5.4.253	Zhanel GG, Saunders MH, Wolfe JN, Hoban DJ, Karlowsky JA, Kabani AM. Comparison of CO2 generation (BACTEC) and viable-count methods to determine the postantibiotic effect of antimycobacterial agents against Mycobacterium avium complex. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jan;42(1):184-7.	海外
5.4.254	Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. Front Microbiol. 2018;9:915.	海外
5.4.255	Zhao X, Wang Y, Pang Y. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of Mycobacterium intracellulare in China. Infect Genet Evol. 2014 Oct;27:332-8.	海外
5.4.256	Zheng HW, Pang Y, He GX, Song YY, Zhao YL. Comparing the genotype and drug susceptibilities between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare in China. Biomed Environ Sci. 2017 Jul;30(7):517-25.	海外
5.4.257	保医発 0225 第 8 号　「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	国内
5.4.258	Mok S, Hannan M, Nölke L. Antimicrobial Susceptibility of Clinical and Environmental Mycobacterium chimaera Isolates	海外
5.4.259	Wang S, Jiang G, Wei G. Antimicobial susceptibility and genotyping of Mycobacterium intracellulare. Chi J. Tuber and Respir Diseases. 1001-0939, July 2018, Vol41. No.7	海外