

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 2 部 CTD の概要 2.5 臨床に関する概括評価

インスメッド合同会社

目次

略語及び用語の定義.....	5
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 序文.....	7
2.5.1.1.1 開発計画の名称.....	7
2.5.1.2 疾患の特徴.....	7
2.5.1.3 現在の治療法.....	8
2.5.1.4 肺 MAC 症に対する ALIS 開発の科学的根拠.....	9
2.5.1.4.1 静注アミカシンの課題.....	9
2.5.1.4.2 抗生物質の吸入療法.....	9
2.5.1.4.3 <i>In Vitro</i> 試験.....	10
2.5.1.5 ALIS 開発計画の概要.....	11
2.5.1.5.1 GCP の遵守.....	16
2.5.1.6 規制当局への対応.....	16
2.5.1.6.1 日本.....	16
2.5.1.6.2 米国.....	17
2.5.1.6.3 欧州連合.....	18
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	19
2.5.2.1 製剤及び機器.....	19
2.5.2.2 生物薬剤学試験の要約.....	19
2.5.2.2.1 曝露量への食事の影響.....	20
2.5.3 臨床薬理の概括評価.....	21
2.5.3.1 作用機序.....	21
2.5.3.2 微生物学的分析.....	21
2.5.3.3 薬物動態.....	21
2.5.3.3.1 日本人被験者を対象とした ALIS の薬物動態.....	24
2.5.3.4 母集団薬物動態.....	26
2.5.3.5 全身投与との比較.....	27
2.5.3.6 薬物動態／薬力学的相関.....	27
2.5.3.6.1 PK/PD ; アミノグリコシドの曝露量低下と腎毒性及び聴器毒性軽減との関係.....	28
2.5.3.7 用量設定の根拠.....	28
2.5.3.8 臨床薬理の結論.....	29
2.5.4 有効性の概括評価.....	30
2.5.4.1 肺 NTM 症患者を対象とした試験のデザイン.....	31
2.5.4.1.1 TR02-112 試験.....	31
2.5.4.1.2 INS-212 試験.....	32
2.5.4.1.3 INS-312 試験.....	33
2.5.4.1.4 肺 NTM 症患者を対象とした試験の主要な有効性評価項目.....	33
2.5.4.2 肺 NTM 症患者を対象とした試験の人口統計学的及びベースライン特性.....	34
2.5.4.3 肺 NTM 症患者を対象とした試験の有効性の結果.....	34
2.5.4.3.1 喀痰培養陰性化率.....	34
2.5.4.3.2 治療終了後の培養陰性化の継続.....	35
2.5.4.3.3 12 カ月治療期間中の喀痰培養陰性化の持続.....	35
2.5.4.3.4 培養陰性化までの時間.....	35
2.5.4.3.5 6 分間歩行試験 (6MWT).....	36
2.5.4.4 日本人肺 NTM 症集団における有効性の結果.....	36
2.5.4.5 有効性に影響を及ぼす内因性及び外因性因子.....	37
2.5.4.6 有効性の持続と耐薬性.....	38
2.5.4.7 有効性の結論.....	38

2.5.5	安全性の概括評価	40
2.5.5.1	ヒトでの安全性の評価方法	40
2.5.5.2	曝露状況	40
2.5.5.3	有害事象の解析	41
2.5.5.3.1	よく見られた有害事象	41
2.5.5.3.2	死亡	45
2.5.5.3.3	重篤な有害事象	46
2.5.5.3.4	特に注目すべき有害事象	47
2.5.5.3.5	投与中止に至った TEAE	48
2.5.5.3.6	投与中断に至った TEAE	49
2.5.5.4	臨床検査値の評価	50
2.5.5.5	バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	51
2.5.5.6	サブ集団における安全性	51
2.5.5.6.1	日本人 NTM 症集団における安全性	51
2.5.5.7	潜在的リスクの予防、減少または管理するための方法	60
2.5.5.7.1	有害事象を管理するための投与中断	60
2.5.5.7.2	気管支拡張薬の投与	60
2.5.5.7.3	アレルギー性肺隔炎の管理	60
2.5.5.7.4	薬物乱用、過量投与、依存性及びリバウンドの防止	60
2.5.5.8	安全性の結論	61
2.5.5.8.1	併用薬の使用上の注意	62
2.5.6	ベネフィットとリスクの結論	62
2.5.6.1	治療体系	62
2.5.6.1.1	疾患の状態	62
2.5.6.1.2	現行の治療法	62
2.5.6.2	難治性肺 MAC 症治療における ALIS 投与のベネフィット	62
2.5.6.2.1	難治性肺 MAC 症を適応とする開発計画中で確認された ALIS のその他の臨床的ベネフィット	63
2.5.6.3	難治性肺 MAC 症における ALIS のリスク	63
2.5.6.4	ベネフィット／リスク評価	64
2.5.7	参考文献	67

表一覧

表 2.5- 1	肺 MAC 症に対する化学療法薬の用量及び投与方法（JST/JRS）	8
表 2.5- 2	臨床試験一覧表	12
表 2.5- 3	薬物動態結果の要約	22
表 2.5- 4	ALIS 590 mg 1 日 1 回を投与した肺 NTM 症白人被験者及び日本人被験者の血清中アミカシン AUC ₀₋₂₄ 及び C _{max} の要約統計（TR02-112 試験及び INS-212 試験）	24
表 2.5- 5	定常状態でのアミカシンの平均血清中曝露量と喀痰中曝露量の比較	27
表 2.5- 6	肺 NTM 症患者を対象とした試験における主要な有効性の結果の概要	31
表 2.5- 7	治験薬の曝露状況	41
表 2.5- 8	TEAE の要約（併合集団）	42
表 2.5- 9	PT 別の最もよく見られた TEAE いずれかの投与群での発現頻度が 10%以上）	44
表 2.5- 10	PT 別の TEAE（いずれかの併合集団で、投与群間の発現頻度の差が 5%以上）	45
表 2.5- 11	死亡に至った有害事象	46
表 2.5- 12	PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上）	47
表 2.5- 13	特に注目すべき有害事象	48
表 2.5- 14	PT 別の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 1.5%以上）	49

表 2.5- 15	PT 別の投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 1.5%以上） ...	50
表 2.5- 16	治験薬の曝露状況（日本人 NTM 症集団）	52
表 2.5- 17	試験治療下で発現した有害事象（日本人 NTM 症集団）	53
表 2.5- 18	MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した有害事象（いずれかの群で 10%以上；日本人 NTM 症集団）	54
表 2.5- 19	MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した有害事象（いずれかの群の投与間で 5%以上の差；日本人 NTM 症集団）	55
表 2.5- 20	PT 別の薬物有害反応（NTM 症集団全体で発現頻度が 5%以上） – 日本人 NTM 症集団	56
表 2.5- 21	PT 別の試験治療下で発現した重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上及び 2%以上、日本人 NTM 症集団）	58
表 2.5- 22	特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 症集団）	58
表 2.5- 23	PT 別の試験治療下で発現した投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 1.5%以上；日本人 NTM 症集団）	59
表 2.5- 24	MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群で 1 例以上及び 1.5%以上；日本人 NTM 症集団）	60

図一覧

図 2.5- 1	NTM 日本人被験者及び白人被験者における血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の分布を示す箱ひげ図（TR02-112 試験及び INS-212 試験）	25
図 2.5- 2	ALIS 590 mg 1 日 1 回を投与した肺 NTM 症被験者における最終投与以降の喀痰中アミカシン濃度 - 時間（TR02-112 試験及び INS-212 試験）	26

略語及び用語の定義

略語	内容
6MWT	6-minute walk test (6 分間歩行検査)
ADR	adverse drug reaction (副作用)
AE	adverse event (有害事象)
AESI	adverse events of special interest (特に注目すべき有害事象)
ALIS	amikacin liposome inhalation suspension (アミカシンリポソーム吸入用懸濁液)
ATS/IDSA	American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (米国胸部疾患学会／米国感染症学会)
AUC	area under the concentration-time curve (濃度時間曲線下面積)
AUC ₀₋₂₄	area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours (0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積)
BID	twice daily (1 日 2 回)
BTS	British Thoracic Society (英国胸部疾患学会)
CF	cystic fibrosis (嚢胞性繊維症)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (欧州医薬品庁医薬品委員会)
C _{max}	maximum concentration (最高濃度)
COPD	chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)
CSR	Clinical Study Report (治験総括報告書)
CT	computed tomography (コンピュータ断層撮影)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (有害事象共通用語基準)
DPPE	Dipalmitoylphosphatidylcholine (ジパルミトイルホスファチジルコリン)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (推算糸球体ろ過量)
EMA	European Medicines Agency (欧州医薬品庁)
EOT	End of Treatment (投与終了)
EU	European Union (欧州連合)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
ITT	intent-to-treat
IV	Intravenous (静脈内)
JRS	Japanese Respiratory Society (日本呼吸器学会)
JST	Japanese Society for Tuberculosis (日本結核病学会)
LAI	liposomal amikacin for inhalation (吸入用アミカシンリポソーム製剤)
LS	least square (最小二乗)
MAA	Marketing Authorization Application (医薬品販売承認申請)
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex
MDR	multidrug regimen (多剤併用標準療法)
MIC	minimum inhibitory concentration (最小発育阻止濃度)
MIC ₅₀	MIC against 50% of isolates (50%発育阻止濃度)
MIC ₉₀	MIC against 90% of isolates (90%発育阻止濃度)
mITT	modified intent-to-treat (修正 ITT)
NaCl	sodium chloride (塩化ナトリウム)
NTM	nontuberculous mycobacterial (非結核菌性抗酸菌)
PD	Pharmacodynamic (薬力学)
PK	Pharmacokinetic (薬物動態)
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
PPK	population PK (母集団薬物動態)
<i>P aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌)
PT	preferred term (基本語)

略語	内容
QD	once daily (1 日 1 回)
SAE	serious adverse event (重篤な有害事象)
SAP	Statistical Analysis Plan (統計解析計画書)
SE	standard error (標準誤差)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire (St. George 呼吸器質問票)
SLIT	sustained release lipid inhalation targeting (持続放出型脂質吸入ターゲティング)
SOC	system organ class (器官別大分類)
spp.	Species (種)
TEAE	treatment-emergent adverse event (試験治療下で発現した有害事象)
US	United States (米国)

用語の定義

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

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 序文

治験依頼者である Insmmed 合同会社（以下、「Insmmed」とする）は、*Mycobacterium avium* complex (MAC) による肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症（以下、肺 MAC 症）成人患者に対する抗生物質併用療法として、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (ALIS) を開発した。ALIS はアミカシン（アミノグリコシド系抗生物質）をリポソーム粒子に封入した吸入用液剤であり、専用のラミラネブライザシステムを用いて投与される。この新規製剤及び投与経路により、アミカシンの全身曝露を最小に抑えつつ、肺及び肺マクロファージに高濃度のアミカシンを到達させることが可能となった。

ALIS の臨床開発計画には、MAC 又は *Mycobacterium abscessus* による肺 NTM 症患者を対象とした試験に加え、緑膿菌による慢性肺疾患を合併する嚢胞性線維症 (CF) 患者及び非 CF 気管支拡張症患者を対象とした試験も含まれる。

2.5.1.1.1 開発計画の名称

略語 ALIS は、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液に対して使用する。以前は、本剤に対して吸入用アミカシンリポソーム製剤 (LAI) という名称が社内及び公表文献で用いられていた。そのため、略語 ALIS の正式採用以前の文書では、略語 LAI が用いられている場合がある。また、申請文書中では、以前用いられていた Arikace 等の呼称がみられる場合もある。初期の製剤である持続放出型脂質吸入アミカシン製剤は SLIT™ (sustained release lipid inhalation targeting [持続放出型脂質吸入ターゲティング]) と呼ばれていた。臨床に関する概括評価である本文書中では、ALIS、LAI、Arikace 及び ARIKAYCE/Arikayce はすべて同一製剤を示すものとする。ALIS は 590 mg 1 日 1 回 (QD) で使用され、すべての肺 NTM 症患者対象とした試験においてこの用量が用いられた。

安全性解析のうち特に併合解析では、「プラセボ」は薬理学的に活性のない対照薬を示す。「プラセボ」には、塩化ナトリウム (NaCl) 溶液、空リポソーム、又は多剤併用標準療法 (MDR) 単独 (INS-212 試験) が含まれる。これらについては 2.5.5.1 項に記載する。安全性解析では、これらの「プラセボ」対照薬を併合し、適応症全体で（場合によっては同一適応症内で）安全性の結果を比較した。

2.5.1.2 疾患の特徴

肺MAC症は生命を脅かす疾患であり、近年、死亡率は上昇し続けている (Gochi et al 2015)。肺MAC症は、*Mycobacterium avium* 及び／又は *Mycobacterium intracellulare* を主な感染種とする肺 NTM 症の一種で、日本で報告された肺 NTM 症の 80%～90% 超を占める (Namkoong et al 2016、Morimoto et al 2014)。MAC は、環境的な細菌源が体内に取り込まれるため、健康な人も免疫力が低下した患者も感染すると考えられている (Ato and Hoshino 2017)。

肺MAC症の徴候や症状は多様かつ非特異的であり、難治性咳嗽、多量の痰の分泌、咯血及び疲労などが含まれる（ただし、これらに限定されない）。頻度が高くない徴候及び症状としては、倦怠感、呼吸困難、発熱、及び体重減少が挙げられる。肺MAC症は、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 及び CF などの衰弱性肺疾患と合併していることがあり、合併症の症状により肺MAC症の診断評価が困難となる。日本では、基礎疾患が認められない非喫煙の中年女性に肺

MAC症の発現頻度の増加が報告されている（JST 2015）。肺MAC症が肺の基礎疾患が認められない患者に発現する際は、進行性の肺疾患が示唆される（Prince et al 1989）。肺MAC症の進行はおおむね緩徐であり、数年から十数年かけて進行する。しかし、多くの患者が最終的に重度の呼吸不全を発症し、未治療のまま放置すると、最終的には死亡に至る場合がある困難な疾患である。

日本の国内データベースから肺 NTM 症の罹患率及び有病率を調査すると、2012 年に報告された新規肺 NTM 症患者数は 32,265 人であり、発症率は 25.3/10 万人年であった（AMED 2017）。また、2013 年には新たに報告された肺 NTM 患者は 148,029 人にのぼり、有病率は 116.3/10 万人年であった（AMED 2017）。NTM の発症率は同期間（2015 年）の結核の発症率よりも高く、NTM 症が急速に増加していることが示唆された（AMED 2017）。肺 NTM 症患者のうち肺 MAC 感染症の割合が 90%と報告されたため（Morimoto et al 2014）、肺 MAC 症患者数は 13 万人と推定された。

2.5.1.3 現在の治療法

日本では、肺 MAC 症の治療法は、リファンピシン、エタンブトール及びクラリスロマイシン（必要であればストレプトマイシン又はカナマイシン）の多剤併用療法にもとづいている。2012 年に日本結核病学会（Japanese Society for Tuberculosis、JST）及び日本呼吸器学会（Japanese Respiratory Society、JRS）による「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」において示された肺 MAC 症に対する標準化学療法を表 2.5- 1（JST/JRS 2012）に示す。

アミカシンは肺 MAC 症を対象に承認されていないが、アミカシンの静脈内投与（IV）は、ストレプトマイシン又はカナマイシンと同様に、重症の肺 MAC 症患者の治療に使用されてきた。2019 年 2 月、日本の厚生労働省により、肺 MAC 症に対するアミカシンの処方が国民健康保険の保険診療対象となる旨の通達が行われた（JST/JRS 2012、保医発 0225 第 8 号平成 31 年）。

表 2.5- 1 肺 MAC 症に対する化学療法薬の用量及び投与方法（JST/JRS）

治療薬	用量・用法
リファンピシン エタンブトール クラリスロマイシン	10 mg/kg（最大 600 mg）/日を 1 日 1 回 15 mg/kg（最大 750 mg）/日を 1 日 1 回 600～800 mg/日（15～20 mg/kg）を 1 日 1 回又は 2 回（800 mg の場合は 2 回に分ける）
ストレプトマイシン 又は カナマイシン	各 15 mg/kg 以下（最大 1000 mg）を週 2 又は 3 回筋肉内注射

JRS = 日本呼吸器学会、JST = 日本結核病学会、MAC = *Mycobacterium avium* complex

米国胸部疾患学会（ATS）／米国感染症学会（IDSA）の肺 MAC 症患者に対する記述によると、米国（US）では、クラリスロマイシン又はアジスロマイシン、リファンピシン又はリファブチン、及びエタンブトールによる多剤併用療法が推奨されている。また、投与の推奨は、疾患の範囲（小結節性型か空洞形成型か）及び過去の薬剤治療経験にも左右される。これらの要因により、投与レジメン及び／又はアミカシン又はストレプトマイシンなどのアミノグリコシドの投与が決定される（Griffith et al, 2007）。

英国胸部疾患学会 (British Thoracic Society、BTS) の肺 MAC 症患者に対する記述によると、リファンピシン、エタンブトール及びクラリスロマイシンもしくはアジスロマイシンによる多剤併用療法が推奨されている。ATS/IDSA の記述と同様に、治療法は疾患の重症度に左右される。アミノグリコシド (アミカシン又はストレプトマイシン) の非経口投与又はアミカシン吸入投与が検討される場合がある (BTS、2017)。

JST/JRS、ATS/IDSA 及び BTS の臨床ガイダンスでは、試験中に 12 ヶ月間喀痰培養陰性が達成されるまで治療を継続することが推奨されている (JST/JRS 2012, Griffith et al 2007, BTS, 2017)。

患者は初回治療に対して最もよく反応する。したがって、肺 MAC 症に対する治療を初めて受ける際に、推奨多剤併用療法を行うことが重要である (Griffith et al 2007)。いずれにしても、現在利用可能な治療法の有効性には限界がある。小林らの報告書によると、新たに NTM と診断された患者 (過去にマクロライド系抗生物質の治療を一度も受けたことがない患者) のうち、約 50% が治療に効果 (投与 6 ヶ月以内に 3 回連続で喀痰培養陰性を達成と定義される培養陰性化; Kobashi et al 2007) を示さなかった。

2.5.1.4 肺 MAC 症に対する ALIS 開発の科学的根拠

2.5.1.4.1 静注アミカシンの課題

アミカシンは肺 MAC 症に対する日本の標準化学療法に含まれていない (JST/JRS 2012) が、さまざまな細菌感染症の治療に対する全身投与の抗生物質として臨床的に長年用いられてきた。また、日本以外では、肺 MAC 症の治療での投与が推奨される注射可能なアミノグリコシドとして収載されている地域もある (Griffith et al 2007, Floto et al 2016 及び BTS, 2017)。アミカシンの静注製剤は化学的性質としてアミカシンが極性を有するため、肺への浸透性が低く、そのため肺 NTM 症の治療に対する使用は限られる。結果として、アミカシンの静注投与後に、抗抗酸菌活性に対する薬力学的 (PD) 指標が満たされることはほとんどない (van Ingen 2012)。また、アミカシンの静脈内投与は高い毒性リスクをもたらすため、腎機能障害のある患者では投与量の調節が必要であり、また、血清濃度をモニタリングして腎不全のリスクを最小限に抑えなければならない (Niederman 2003)。聴器毒性は、アミカシンの静注投与を毎日受けている結核患者又は肺 NTM 症患者の 64% に、腎毒性は 27% に認められ、これらの有害事象 (AE) に対する黒枠警告として記載されることとなった (Amikacin Injection Summary of Product Characteristics 2018; Peloquin et al 2004)。アミカシンの静注投与には重大な全身的な副作用のリスクが伴うため、アミカシンを静脈内投与する患者は、注意深い観察下におかれなければならないが、14 日間を超えるアミカシン投与期間の安全性は未だ確立されていない (Amikacin Injection Summary of Product Characteristics 2018)。したがって、静注アミカシンは、繊維空洞型、進行性、又は前治療が奏功しなかった患者などに対して、投与期間を限定して使用されてきた。

2.5.1.4.2 抗生物質の吸入療法

静注アミカシンの課題を解決する目的で、抗生物質の吸入療法が検討された。アミノグリコシド系抗生物質は、肺上皮を介する吸収が限られているため、吸入型抗生物質の開発の初期の選択肢として適していると考えられた。抗生物質の吸入投与を行う目的は、全身曝露及び全身毒性による潜在的な安全性リスクを最小にし、感染部位に高濃度の抗生物質を局所的に到達させることにある (Quon et al 2014)。この戦略はまた、多くの全身投与された抗生物質、特にアミノグリコシド系抗生物質で肺組織への分布が少ないという問題を解決するという目的もある (Canis et al,

1997)。実際、吸入アミカシン+併用剤を投与した肺 MAC 症患者の 38.1%で、喀痰培養陰性化が報告された (Yagi et al 2017)。通常静脈内投与するアミノグリコシド溶液をエアロゾル化して投与することの欠点として、肺組織からの急速なクリアランスによって投与回数が頻回となること、及び十分な薬剤を吸引するための時間が必要となることなどが挙げられる (Geller et al 2002)。

過去にアミカシンが全身投与の注射剤として開発された際に、アミカシンの *in vitro* 及び *in vivo* 試験については十分に実施されている；*in vitro* におけるアミカシンの抗菌活性については 2.5.1.4.3 項に要約し、その詳細は Module 2.7.2.4.1.1 に記載した。マウス MAC 肺感染モデルを用いて吸入アミカシンリポソームの治療効果を評価した *in vivo* 試験では、ネブライザーを介して投与された ALIS が肺中 MAC に対して殺菌効果を示した (Rose et al 2014)。結果として、Insmed は ALIS の開発においては完全な非臨床試験を実施せず、文献で発表され、既に確立されたアミカシンの非臨床データを引用した。

2.5.1.4.3 *In Vitro* 試験

アミノグリコシド系の抗生物質として、アミカシンはタンパク質合成を抑制し、臨床的に重要なグラム陽性及び陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムを有する。

アミカシンの抗酸菌種に対する *in vitro* 抗菌活性についても十分に明らかにされている。静注用アミカシンは結核菌感染のセカンドライン治療薬として臨床的に使用されてきており、線維空洞型肺 MAC 症や重症の結節・気管支拡張型肺 MAC 症の治療薬としても海外のガイドライン等において推奨されている。ALIS の MAC に対する *in vitro* 抗菌活性は、複数の試験において示されており、その中の 2 試験で多数の臨床分離株を用いて標準法で検討した結果、最小発育阻止濃度 (MIC) として、分離株の 50%の発育を阻止する濃度 (MIC₅₀) は 16 µg/mL であり、分離株の 90%の発育を阻止する濃度 (MIC₉₀) は 32 µg/mL であった。他の *in vitro* 試験でも、同様の MAC に対するアミカシンの抗菌活性が確認された (Module 2.7.2.4.1.1)。

2.5.1.4.3.1 バイオフィーム透過及びマクロファージへの取り込み

ALISを構成するリポソームは、二飽和リン脂質の2種類の脂質、すなわちジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) とコレステロールから構成されており、この 2 種類の脂質は肺の表面活性物質の主成分である。リポソームは、アミカシンが急速なクリアランスを受けることを阻害する。ALIS 及び MAC バイオフィームを用いた正式な *in vitro* 試験はこれまでに実施されていないが、緑膿菌のバイオフィーム形成が CF 患者の慢性肺感染症の病因に関連することが報告されており、そのためリポソームのバイオフィーム透過が研究されている (Meers et al 2008; Module 2.7.2.4.1.6)。

In vivo 試験では、リポソームに封入されたアミカシンは吸入投与した遊離アミカシンに比べて、高濃度で肺マクロファージに蓄積することが示された。ラットに ALIS 又は遊離アミカシンを単回吸入投与したところ、気管支肺胞洗浄により分離された細胞 (80%超が肺マクロファージ) 中のアミカシン濃度は、ALIS 投与では、遊離アミカシン投与に比べて 5~8 倍高かった。一方、肺に沈着するアミカシン量に両群間で差は認められなかった (Module 2.7.2.4.1.4)。

ALIS はマクロファージに内在化した MAC に対して殺菌効果を有していた。このモデルでは、MAC が肺マクロファージ中で生存し、増殖できる状態であったことを考慮すると、この ALIS の

殺菌効果は肺 MAC 症の治療において非常に重要である。THP-1 細胞中のヒトマクロファージに内在化した 3 系統の *M. avium* 分離株と 2 系統の *M. abscessus* 分離株に対する ALIS の殺菌効果を検討した試験では、ALIS は同じ濃度の遊離アミカシンに比べて、より強い殺菌効果を示した (Module 2.7.2.4.1.2.2) 。さらに、ALIS は *in vitro* でマクロファージの機能に対しては影響を及ぼさないことが明らかにされた (Malinin et al, 2016; Module 2.7.2.4.1.4) 。

2.5.1.5 ALIS 開発計画の概要

ALIS の安全性及び有効性は 13 の臨床試験で評価された。下記及び表 2.5- 2 にその内容を示す。

- 第 I 相単回投与試験 (2 試験)
 - － 健康成人を対象とした単回投与試験 (RD 201/23924 試験)
 - － 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした単回投与、用量漸増試験 (TR02-101 試験)
- 反復投与試験 (11 試験)
 - － 肺 NTM 症患者を対象とした 3 試験 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験)
 - － 慢性緑膿菌感染症を合併する非 CF 気管支拡張症患者を対象とした 1 試験 (TR02-107 試験)
 - － 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした 7 試験 (TR02-103 試験、TR02-104 試験、TR02-105 試験、TR02-105 Extension 試験 [TR02-105EXT] 、TR02-106 試験、TR02-108 試験及び TR02-110 試験)

すべての反復投与試験を通して、計 818 人の被験者に ALIS が投与され、212 人の被験者に対照薬が投与された。肺 NTM 症患者を対象とした 3 試験では、404 人の被験者に ALIS が投与された。

表 2.5- 2 臨床試験一覧表

試験の種類 試験番号 (状況)	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬；投与方法 用法用量	対象集団 被験者数	投与期間
単回投与試験（併合安全性集団に含めず）					
第 I 相 Module 5.3.3.1 RD 201/23924 (完了)	肺沈着、クリアランス 及び安全性	非盲検、単回投与	放射性標識リボソームアミカシン 120 mg、ネブライザー吸入	健康被験者 6 名（投与 6 名）	単回投与
第 Ia 相 Module 5.3.3.2 TR02-101 (完了)	安全性／忍容性及び PK	二重盲検、プラセボ 対照、単回投与用量 漸増	アミカシン又はプラセボ、 ネブライザー吸入 ALIS 90 mg、270 mg 及び 500 mg	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 18 名（ALIS 群 12 名、プラセボ群 6 名）	単回投与（被験者 6 名に は 2 回目の投与も実施）
目標適応症：肺 NTM 症を対象とした試験（有効性の主要エビデンスと併合安全性）					
（評価資料） 第 II 相 Module 5.3.5.1 TR02-112 (完了)	有効性、安全性／忍容 性及び PK（サブ試験）	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照期 及び続く非盲検延長 期の安全性追加試験 （治験薬の最終投与 後 1 年間追跡調査）	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー 吸入 二重盲検期： ALIS 590 mg QD 又はプラセボ 非盲検期： ALIS 590 mg QD	安定的なMDR継続中の治療抵抗性 肺NTM症患者 計90名（投与89名） ALIS群45名（投与44名） プラセボ群45名（投与45名）	二重盲検期： 84日間 延長投与期： 84日間
（評価資料） 第 III 相 Module 5.3.5.1 INS-212 ^a (完了)	有効性、安全性／忍容 性及び PK（サブ試験）	無作為化、非盲検期 とその後の 12 ヶ月 の無治療観察期	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー 吸入 ALIS 590 mg QD + MDR 又は MDR 単 独	安定的な MDR 継続中の治療抵抗 性肺 NTM 症患者 計 336 名（日本人 48 名）（投与 335 名） ALIS + MDR 群 224 名（日本人34 名）（投与 223 名） MDR 単独群 112 名（日本人 14 名）（投与 112 名）	無作為化非盲検期： 最長 8 ヶ月（非陰性化 例）又は 16 ヶ月（陰性 化例） 無治療観察期： 12 ヶ月

表 2.5- 2 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 (状況)	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬；投与方法 用法用量	対象集団 被験者数	投与期間
(評価資料) 第 III 相 Module 5.3.5.2 INS-312 ^a (完了)	長期安全性／忍容性及 び有効性	非盲検、INS- 212試験の延長試験	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー 吸入 ALIS 590 mg QD + MDR	INS-212 試験で非陰性化例と判定 された、安定的な MDR 継続中の 治療抵抗性肺 NTM 症患者 計 163 名（日本人 30名） 前 ALIS + MDR 群 73 名 （日本人17名） 前 MDR 単独群 90 名 （日本人13名）	最長 12 ヶ月
他の適応症の試験（併合安全性データに使用）					
第 Ib/IIa 相 Module 5.3.5.4 TR02-103 (完了)	安全性／忍容性、PK及 び有効性	非盲検、反復投与	アミカシン50 mg/mL、ネブライザー 吸入、 ALIS 500 mg QD	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者 13名（投与13名）	14日
第 Ib/IIa 相 Module 5.3.5.4 TR02-104 (完了)	安全性／忍容性、PK及 び有効性	非盲検、反復投与	アミカシン50 mg/mL、ネブライザー 吸入、 ALIS 500 mg QD	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者 11名（投与11名）	14日
第 IIa 相 Module 5.3.5.4 TR02-105 (完了)	安全性／忍容性、PK及 び有効性	無作為化、二重盲検 、プラセボ対照、用 量漸増	アミカシン70 mg/mL又はプラセボ、 ネブライザー吸入 コホート 1： ALIS 280 mg QD 又はプラセボ コホート 2： ALIS 560 mg QD 又はプラセボ	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者 計66名（投与64名） ALIS群44名（投与42名） プラセボ群22名（投与22名）	28日

表 2.5- 2 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 試験番号 (状況)	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	治験薬；投与方法 用法用量	対象集団 被験者数	投与期間
第 IIa 相 Module 5.3.5.4 TR02-105EXT (完了)	安全性／忍容性及び有 効性	非盲検、TR02- 105試験の延長試験	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー 吸入 ALIS 560 mg QD	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者計49名（投与49名） （TR02-105 試験の ALIS 群 33 名 及びプラセボ群 16 名）	18 ヶ月-最長 6 サイクル （28 日間投与、その後 56 日間休薬）
第 Ib/IIa 相 Module 5.3.5.4 TR02-106 (完了)	安全性／忍容性、PK 及 び有効性	FEV ₁ %予測値に基づ く層別無作為化、二 重盲検、並行群、プ ラセボ対照	アミカシン70 mg/mL、ネブライザー 吸入 コホート1及び2： ALIS 70 mg QD、ALIS 140 mg QD又はプラセボ（1：1：1） コホート 3： ALIS 560 mg QD又はプラセボ（2：1）	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者 計46名（投与41名） ALIS群30名（投与27名） プラセボ群16名（投与14名）	28日
第 II 相 Module 5.3.5.4 TR02-107 (完了)	安全性／忍容性、PK 及 び有効性	無作為化、二重盲検 、並行群、プラセボ 対照	アミカシン70 mg/mL、ネブライザー 吸入 コホート 1： ALIS 280 mg QD 又はプラセボ（2： 1） コホート 2： ALIS 560 mg QD又はプラセボ（2：1）	慢性緑膿菌感染症を合併する気管 支拡張症患者 計64名（投与62名） ALIS群44名（投与43名） プラセボ群22名（投与19名）	28日
第 III 相 Module 5.3.5.4 TR02-108 ^a (完了)	有効性、安全性／忍容 性及びPK（サブ試験）	年齢及びFEV ₁ %予測 値に基づく層別無作 為化、非盲検、実薬 対照	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー 吸入 ALIS 590 mg QD又はTOBI® 300 mg BID	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者 計302名（投与294名） ALIS群152名（投与148名） TOBI群150名（投与146名）	3サイクル（28日間投薬 及び28日間休薬）
第 III 相 Module 5.3.5.4 TR02-110 ^a (完了)	長期安全性／忍容性及 び有効性	非盲検、TR02-108 試 験の延長試験	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー 吸入 ALIS 590 mg QD	慢性緑膿菌感染症を合併するCF患 者 206名（投与206名）	最長12サイクル（28日間 投与、28日間休薬）

^a TR02-108 試験より以前の試験では、1 回 560 mg の用量を投与するためには、280 mg 含有の 4 mL バイアルを 2 本用意する必要があった。被験者の利便性向上のため、CF 患者を対象とした最初の第 III 相試験（TR02-108）からは、10 mL バイアルを 1 本用いた。ALIS が 10 mL バイアルからネブライザーに送達される容量の平均値は 8.4 mL であり、この送達された 590 mg の用量は、第 III 相 CF 試験の 2 試験（TR02-108 試験及び TR02-110 試験）及びすべての肺 NTM 症試験（TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験）で評価された製剤の用量を正確に反映するものであった。

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、BID = 1 日 2 回、CF = 嚢胞性繊維症、FEV₁ = 努力呼気量の 1 秒量、MDR = 多剤併用標準療法、NTM = 非結核性抗酸菌、PK = 薬物動態、*P aeruginosa* = 緑膿菌、QD = 1 日 1 回、TOBI = トブラマイシン吸入液

本申請で対象とした疾患は肺 MAC 症であり、これは本申請における予定適応症でもある。肺 NTM 症患者を対象とした 3 試験 (TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験) のいずれにおいても、同一のラミラネブライザシステムを用いて ALIS 590 mg を 1 日 1 回吸入投与した。使用した製剤は、市販用に計画している製剤と同一のものであった。市販用に計画しているネブライザーシステムは NTM の臨床試験に用いたものに比べて、[REDACTED] 変更を加えてはいるものの、この変更はネブライザーの機能やエアロゾル粒子の性質に影響を与えるものではなかった (Module 3.2.P.2 Nebulizer Development Report)。ラミラネブライザシステムは EU の基準に適合した CE マーク取得品である。

INS-212 試験では、投与 6 ヶ月目までの培養陰性化が試験の統計解析計画書 (SAP) に基づく主要評価項目であった。投与終了後 3 ヶ月時点の培養陰性化の持続は副次評価項目であったが、EMA での申請においては、これを主要評価項目とみなして解析を行った。各種治療ガイドラインによれば、肺 MAC 症の治療における抗生物質治療の最終目標は、患者がすべての抗生物質を中止することができる微生物学的な感染症の除去である。したがって、治療終了後 3 ヶ月時点での培養陰性化の持続は、感染症事象に対する治療が成功したという結論を裏付ける上で臨床的に意義のある評価項目とみなされる。臨床的有効性については 2.5.4 項で述べる。

ALIS の安全性は、すべての臨床試験で得られた有害事象や測定値をもとに評価した。併合解析は、ALIS の反復投与試験のすべての安全性情報を併合して行った。安全性のエビデンスは、2.5.5 項に記載したように、併合安全性集団と併合 NTM 症集団での解析結果を基に構築した。

ALIS を用いて実施した臨床薬理試験 (2.5.3 項) のデータについても検討した。

2.5.1.5.1 GCP の遵守

本申請のデータパッケージを構成するすべての試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) 及び医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドラインに従って実施し、ヘルシンキ宣言の倫理原則に適合するものであった。

2.5.1.6 規制当局への対応

2.5.1.6.1 日本

医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言 - 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月

20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に開かれた PMDA との第 I 相試験開始前相談 ([REDACTED]) において、Insmmed は、日本における ALIS 開発計画案に関する助言を求めた。この面談で、日本で ALIS 開発を実施する上での要件について合意した。PMDA と合意のうえで、日本人被験者を国際共同第 III 相試験に組み入れるために [REDACTED] を含めることとした。また、[REDACTED] も含めた。日本人 PK 試験に必要な日本人被験者の [REDACTED] は満たされた。さらに、本試験全体で日本は登録被験者数が 3 番目に多かった (336 例中 48 例)。本邦での医薬品製造販売承認申請書には、最終的な治験総括報告書 (CSR) 及びこれに付随する解析が含まれている。

PMDA からの情報提供の要請

20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月の面談にて、PMDA より Insmmed に [REDACTED]、[REDACTED]、及び [REDACTED] 情報提供が求

められた。20 年 月 日に開かれた事前面談では、PMDA より前回の上記質問の状況について質問があり、
、及び
についてさらに情報提供を求められた。

Insmmed は、20 年 月 日に開かれた申請前事前面談の相談概要にて上記質問に回答した。

医薬品申請前相談

医薬品申請前相談（20 年 月 日、）において、Insmmed は以下の点について PMDA と検討した。

- 1) 諸外国における INS-212 試験の主要評価項目の変更：PMDA より、初回解析（）とそれ以降に実施されたのの違いについての説明が受け入れられた。承認申請に関し十分な説明であると判断された。また、本邦の申請においては投与 6 カ月までの培養陰性化を主要評価、投与終了 3 カ月後の培養陰性化の継続を副次評価として扱うことについても合意を得た。
- 2) 肺 MAC 症の原因物質のアミカシンに対する感受性：PMDA は、提出したデータに基づく。Insmmed が提出した文献からの最新情報には限界がある（古い、種別のデータがない）ことが指摘された。PMDA より、追加の文献検索が必要であることが提言された。Insmmed は文献検索を継続し、これを申請書類に含めることに同意した。
- 3) ネブライザーの分類：PMDA より。PMDA より、についての準備状況について助言があった。
- 4) 適応症の記載：PMDA から、添付文書におけるが示された。PMDA より、申請書類の添付文書記載文の案に対する根拠を示すようにとの要求があった。Insmmed はこれに合意し、予定である。

2.5.1.6.2 米国

2013 年 3 月 25 日に、ALIS は米国食品医薬品局（FDA）より肺 NTM 症の治療を対象に希少疾病用医薬品指定を受けた。さらに、2013 年 6 月 28 日には、生命を脅かす重篤な感染症に対する高いアンメットメディカルニーズを ALIS が満たす可能性が認識され、FDA より NTM 感染症の治療薬として FastTrack（優先承認審査制度）及び Qualified Infectious Disease Product（認定感染症医薬品）両方の指定を受けた。2014 年 6 月 16 日には、過去の治療で奏効が得られなかった肺 NTM 症成人患者において

のデータに基づき、FDA より Breakthrough Therapy Designation（画期的治療薬指定）の指定を受けた。肺 MAC 症に対する ALIS（Arikayce）の販売承認申請は、2018 年 3 月 28 日に迅速承認手続き（21 CFR 314.510 - Subpart H）下でデータを基に行われた。

主要評価項目であった。2018 年 9 月 28 日、ALIS は Limited Population Pathway for Antibacterial Drugs（感染症治療薬の開発推進を目的とした承認）及び Accelerated Approval（迅速

承認)の承認プロセスを通じて、FDAにより承認された。ALISは、代替治療選択肢が限られている又は治療選択肢のない成人患者に対する抗生物質併用療法の一部として、肺MAC症治療に対する承認を受けた。

迅速承認の条件として、Insmmedは、[REDACTED]を要求された。Insmmedは、完全な承認を裏付ける臨床試験をデザインするべく、FDAと緊密な連絡を取りながら取り組んでいる。

2.5.1.6.3 欧州連合

ALISは、緑膿菌による肺感染症を有するCF患者の管理(2006年7月)及び肺NTM症の治療(2014年4月)に対して欧州連合(EU)の希少疾病用医薬品指定を受けた。

Arikayceに対する最初の医薬品販売承認申請(MAA)は、肺NTM病を適応として20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日に欧州医薬品庁(EMA)に対して行った。このEMA申請は、[REDACTED]の結果に基づくものであった。20[REDACTED]年[REDACTED]月の欧州ヒト用医薬品委員会(CHMP)のミーティング期間中に、CHMPより、[REDACTED]が指摘された。20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日、[REDACTED]

CHMPは、[REDACTED]とすることに同意していたことは理解したが、今後すべてのEU申請における主要評価項目は、[REDACTED]でなければならないと述べた([REDACTED])。この助言に基づき、Insmmedは、記載された[REDACTED]を主要評価項目として用いて解析を実施し、[REDACTED]CSRを作成した。このCSRを20[REDACTED]年[REDACTED]月に受理されたEUのMAA申請に含めた。本申請は現在審査中である。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤及び機器

ALISはDPPCとコレステロールより構成されるリポソームにアミカシン硫酸塩が封入された無菌、白色、乳液状、水性のネブライザー用リポソーム懸濁液である。活性成分の濃度はアミカシンフリー体をもとに表示されており、表記上は70 mg/mLである。ALISのリポソームは肺表面活性物質中に存在するものと同一のリン脂質（DPPCとコレステロール）で構成されている。これらの2種類の脂質を、DPPC対コレステロールを[REDACTED]で製剤化している。リポソーム製剤の開発では、肺での薬剤の放出を長時間にわたり最適化し、1日1回投与が可能になることを目指した。リポソームの粒子径と構成成分の選定は、ネブライザー操作中のリポソームの崩壊を最小化すると共に、リポソームの患者の肺中喀痰への浸透性を高める事を目的として行われた。これらに加えて、[REDACTED]

[REDACTED]リポソームの粒子径は、製造工程で均一に管理することができた。ALISの製剤開発の概要はModule 2.7.1.1.2に示した。

ラミラネブライザシステムは高性能電子式ネブライザーであり、振動有孔膜を用いることにより吸入可能なエアロゾルを産生する。本機器はコントローラとネブライザハンドセットから構成され、患者や介護者が自宅で薬剤を投与できるよう設計されている。ネブライザハンドセットは薬液槽キャップ、薬剤槽、エアロゾルヘッド、吸入バルブ、エアロゾルチャンバ及びマウスピースで構成されている（Module 3 Medical Device [Lamira]）。

初期の第II相肺嚢胞性繊維症（CF）患者対象試験（TR02-103試験及びTR02-104試験）では、SLIT Amikacin（リポソーム製剤）を用いてアミカシン50 mg/mLを投与した。その後のすべてのALIS臨床試験では、ALIS 70 mg/mLを使用した。

肺NTM症患者を対象とした3試験（第II相TR02-112試験、第III相INS-212試験及びINS-312試験）では、ALISは当該適応症の市販用製剤と同一の製剤を用いて、1日1回590 mgを投与した。市販用のネブライザー装置では、第III相肺NTM症患者対象試験で用いたものに比べてソフトウェアに若干の変更が加えられているが、これらの変更はネブライザー装置の機能やエアロゾルの性質に影響を与えるものではなかった。これらについては、Module 3 Nebulizer Development Reportに概要を示す。

2.5.2.2 生物薬剤学試験の要約

ALISを用いて、バイオアベイラビリティや生物学的同等性に特化した試験は実施しなかった。しかしながら、ALISの臨床試験では、血清、喀痰、尿サンプルを採取し、また、放射標識ALISの肺での沈着を検討することにより、バイオアベイラビリティを推定した。

RD 201/23924試験（Module 5.3.3.1）はガンマシンチグラフィを用いたProof of Concept試験であり、健康成人男性6名に放射標識したSLITアミカシン（リポソーム製剤）をアミカシンとして20 mg/mLの用量で投与したときの肺沈着、消失及び安全性を検討した。本試験の結果から、吸入投与されたリポソームは健康成人の肺から緩徐に消失することが示唆された。また、リポソ

ームが肺中に保持される（Module 2.7.1.1.3）ことが証明されたことから、本剤の開発継続が支持された。

健康成人を対象とした Proof of Concept 試験の終了後、4 人の NTM 症患者（Module 5.3.5.1 Study TR02-112 Appendix 16.1.16）を対象として、放射標識した ALIS の気道沈着パターンと消失速度を検討するためのシンチグラフィ副試験を実施した。基礎疾患である CF 及び気管支拡張症の重症度は被験者間でばらついていて、ALIS は肺の中央及び末梢コンパートメントに均等に分布していた。このシンチグラフィ副試験の結果から、ALIS は NTM 症患者の感染部位に沈着し、投与後も保持されていることが確認された。

ALIS を肺 NTM 症、CF 及び非 CF 気管支拡張症の被験者に吸入投与したところ、喀痰中には高濃度のアミカシンが確認されたが、血清中では低濃度であった（Module 2.7.2.3.4.1）。肺 NTM 症被験者における ALIS の尿中排泄率を基に計算すると、投与量（すなわちネブライザー内の薬物量）の約 7% が最初の 24 時間以内に全身循環に到達していた（TR02-112 試験）。肺 NTM 症被験者に ALIS を反復投与したとき、ALIS の血清中での蓄積はごくわずか、又は全く認められなかった（TR02-112 試験）。

2.5.2.2.1 曝露量への食事の影響

消化管からのアミカシンの吸収は、ほとんど認められなかった。投与したリポソームアミカシンのうち、経口摂取されたものの割合は不明である。アミカシンの全身曝露量への食事の影響はなかった（Module 2.7.1.2）。

2.5.3 臨床薬理の概括評価

臨床薬理試験のデータから、ALIS を吸入投与したときのアミカシンの肺中濃度は血清中濃度に比べて著しく高い（喀痰中濃度と血清中濃度の差に反映される）ことが示された（Module 2.7.2.1.3）。したがって、ALIS 投与後の血清中アミカシン濃度は肺の感染部位の濃度を反映するものではなく、血清中 PK と肺感染原因菌に対する臨床的及び微生物学的効果を関連付ける従来の PK/PD サロゲートは、ネブライザーを用いて吸入投与する抗生物質の用量設定の基礎データとしては使用できないことが明らかとなった。このため、ALIS の臨床用量は、TR02-112 試験及び INS-212 試験での臨床効果、CF 試験での安全性プロファイル、並びに ALIS 開発計画のすべて試験での PK プロファイルに基づいて設定した。

2.5.3.1 作用機序

アミカシンはポリカチオン性の半合成アミノグリコシドである。アミカシンは 4、6-二置換 2-デオキシストレプトタミンであり、ゲンタマイシン、カナマイシン及びトブラマイシンと同サブクラスの化合物である（Jana and Deb 2006）。すべてのアミノグリコシド類の主要な作用機序は、殺菌作用をもたらすタンパク質合成阻害である（Module 2.7.2.4.1.2）。

2.5.3.2 微生物学的分析

アミカシンの MAC に対する *in vitro* 抗菌活性は、既に明らかになっており、詳細は Module 2.7.2.4.1.1 に示した。国内文献では日本では MAC 分離株に感受性があると報告されており（アミカシン MIC で判定）、諸外国の報告と同様である。

ALIS の *in vivo* における効果は、マウス肺 MAC 症モデルの試験結果で示しており、詳細は Module 2.7.2.4.2.1 に示した。

第 III 相試験（INS-212 試験及び INS-312 試験）から得られた微生物学的データを、2016 年の FDA ガイダンス「Microbiology Data for Systemic Antibacterial Drugs – Development, Analysis, and Presentation」が推奨している方法に従って解析した（Module 2.7.2.4.3）。

喀痰培養陰性化は、肺 MAC 症の治療効果を調べるための重要な微生物学的評価項目である。2.5.4 項に記載したように、ALIS 投与により喀痰培養が陰性化したことは、ALIS が肺 MAC 症の起原菌に対して抗菌活性を有していることを示している。評価したすべての臨床試験において、ALIS + MDR 群では MDR 単独群に比べて MAC の喀痰培養陰性化の割合が高く、「投与期間中の持続的喀痰培養陰性化」や「投与終了後 3 ヶ月時点の培養陰性化の持続」が達成されていた。

ベースラインでのアミカシンの MIC ($\leq 64 \mu\text{g/mL}$) と培養陰性化については、相関関係がみられなかった。ベースラインの MIC、特に MAC に対するアミカシンの MIC は幅広く分布していたが、ALIS 投与後の培養陰性化例と非陰性化例の割合は同様であり、ベースラインの MIC の高低と培養陰性化とは関係がなかった。MIC と培養陰性化との相関関係の欠如、並びに肺感染症治療のための吸入型抗生物質に信頼できる PK/PD データがないことが、ALIS の使用方法に関する微生物学的観点からの基準を設定することを難しくしていた。

2.5.3.3 薬物動態

PK 試験結果の要約を表 2.5-3 に示す。アミカシンの吸収、分布、代謝及び排泄に関する追加情報は Module 2.7.2.3.4 に示した。

表 2.5- 3 薬物動態結果の要約

	考察	結果およびエビデンス	資料
吸収	アミカシンの血清中曝露量は試験間を通して低かった。	投与量（すなわちネブライザー内の薬物量）の約 7% が、最初の 24 時間以内に体内循環に到達した。	Module 2.7.2.2.1.1
	リポソームは肺中に沈着した。	肺の空洞領域や空気トラッピング領域への ^{99m} Tc 放射標識 ALIS の沈着は明らかではなかった（Module 2.7.2.2.1.1）。	Module 2.7.2.3.4.1
分布	ALIS は有意にアミカシンのヒトマクロファージへの取り込みを増加させた。	<i>In vitro</i> 試験（濃度範囲：32～128 µg/mL、培養時間：4 又は 24 時間）で、ALIS は遊離アミカシンに比べて有意に、アミカシンのヒトマクロファージへの取り込みを約 4 倍増加させた（ <i>P</i> < 0.05）。	Module 4.2.1.1 Report VV-NC-000181
	吸入投与後、ALIS は肺全体に多く分布した。	シンチグラフィ試験において、ALIS は二相性の減少を示し、肺に沈着した用量の半分超が投与後 24 時間においても残存し、その後 48 時間まで緩徐に減少し、肺の中心及び末梢コンパートメントの両方に到達した。	Module 2.7.2.3.4.2
代謝	アミカシン硫酸塩は代謝されない。		Bodey et al, 1974
排泄	PK サブ試験に参加した 53 名の肺 NTM 症被験者でのアミカシンの血清中半減期の中央値は 5.48 時間であった。	TR02-112 試験及び INS-212 試験の肺 NTM 症被験者でのアミカシンの血清中半減期の中央値は 5.5 時間であった。	Module 5.3.4.2 ICPD 00494-1; Module 5.3.4.2 ICPD 00494-2
線形/非線形薬物動態の評価	アミカシンの喀痰中濃度及び曝露量は、全体的には用量比例的に増加した。	CF 被験者に ALIS を 70 から 560 mg/日の用量で投与後のアミカシンの喀痰中濃度は用量比例的に増加した。 1 用量のみ投与したため、肺 NTM 症被験者では用量比例の評価は実施しなかった。	Module 2.7.2.2.2.3.4; Module 2.7.2.2.2.3.6
	アミカシンの血清中曝露量（C _{max} 及び AUC）は ALIS の用量に応じて増加しなかったが、全体的に PK は線形であると考えられた。	CF 被験者の血清中アミカシンの曝露量（C _{max} 及び AUC）は ALIS の用量に応じて増加しなかったが、尿中排泄率及び腎クリアランスは用量が変化しても同様であったことより、PK は用量依存的ではないと考えられた。	Module 2.7.2.2.2.3.4; Module 2.7.2.2.2.3.6

表 2.5- 3 薬物動態結果の要約（続き）

	考察	結果およびエビデンス	資料
母集団 PK の結果			
PPK 内因性	アミカシンの PK における被験者間変動との関連性を評価した共変量（年齢、体重、身長、性別、理想体重、体表面積及びクレアチニンクリアランス）の中で、臨床的に意味のあるものはなかった。	唯一統計学的に有意な共変量効果を示したのは、体重と腎クリアランスの関係であったが、これは ALIS の用量選択に影響を及ぼすものではなかった。	Module 5.3.4.2 ICPD 00156; Module 2.7.2.3.5
人種	アミカシンの曝露量は、日本人と白人で同様であった。	血清曝露量（AUC ₀₋₂₄ 及び C _{max} ）の中央値は日本人と白人の PK 集団で同様であった。	Module 2.7.2.3.5.3
高齢者	高齢者に特化した ALIS の PK 試験は行っていない。PK 解析を実施した 65 歳以上の肺 NTM 症被験者は 23 名であった。	アミカシンの全身投与後のクリアランスは、年齢によるクレアチニンクリアランスの低下を考慮にいれても、若年者と高齢者とで同様であった。	Bressolle et al, 1996; Delattre et al, 2010
小児	小児に特化した ALIS の PK 試験は行わなかった。しかしながら、ALIS の PK データベースには 6 歳と同程度の小児のデータが含まれていた（TR02-105 試験）。 小児臨床試験計画（EU 要件）の要請に応じ、ALIS 投与後のアミカシンの薬物動態を検討するため、成人及び小児 CF 被験者集団と成人 NTM 症被験者集団を併合して、包括的な PPK モデルを開発した。	年齢は ALIS 投与後のアミカシンの薬物動態の重要な予測因子ではなかった。アミカシンの PPK パラメータの評価結果に基づくと、ALIS 投与と年齢との間には有意な関連性はなかった。	Module 5.3.4.2 ICPD 00244-2; Module 5.3.4.2 ICPD 00193; Module 5.3.4.2 ICPD 00408
性別	ALIS 投与後のアミカシンの PPK パラメータと性別との間に有意な関連性はなかった。	ALIS を投与した肺 NTM 症被験者の PK 試験では、男性 8 名、女性 45 名の PK プロファイルは同様であった。	Module 5.3.4.2 ICPD 00244-2; Module 5.3.4.2 ICPD 00193

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、AUC₀₋₂₄ = 0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積、CF = 嚢胞性繊維症、C_{max} = 最高濃度、NTM = 非結核性抗酸菌、PK = 薬物動態、PPK = 母集団薬物動態

2.5.3.3.1 日本人被験者を対象とした ALIS の薬物動態

TR02-112 試験及び INS-212 試験の母集団薬物動態 (PPK) モデルから得た血清中アミカシンの 0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) 及び最高濃度 (C_{max}) の個々の推定値に対する要約統計を表 2.5- 4 に示す。曝露量の推定中央値は、2 集団間で同様であった。症例数が少ないため、曝露量データの中央値を用いた。

アミカシン曝露量の分布に関する箱ひげ図を図 2.5- 1 に示す。 AUC_{0-24} 及び C_{max} の分布は、分布での重なりで示されるとおり、日本人以外の被験者と日本人被験者間で一致した。

表 2.5- 4 ALIS 590 mg 1 日 1 回を投与した肺 NTM 症白人被験者及び日本人被験者の血清中アミカシン AUC_{0-24} 及び C_{max} の要約統計 (TR02-112 試験及び INS-212 試験)

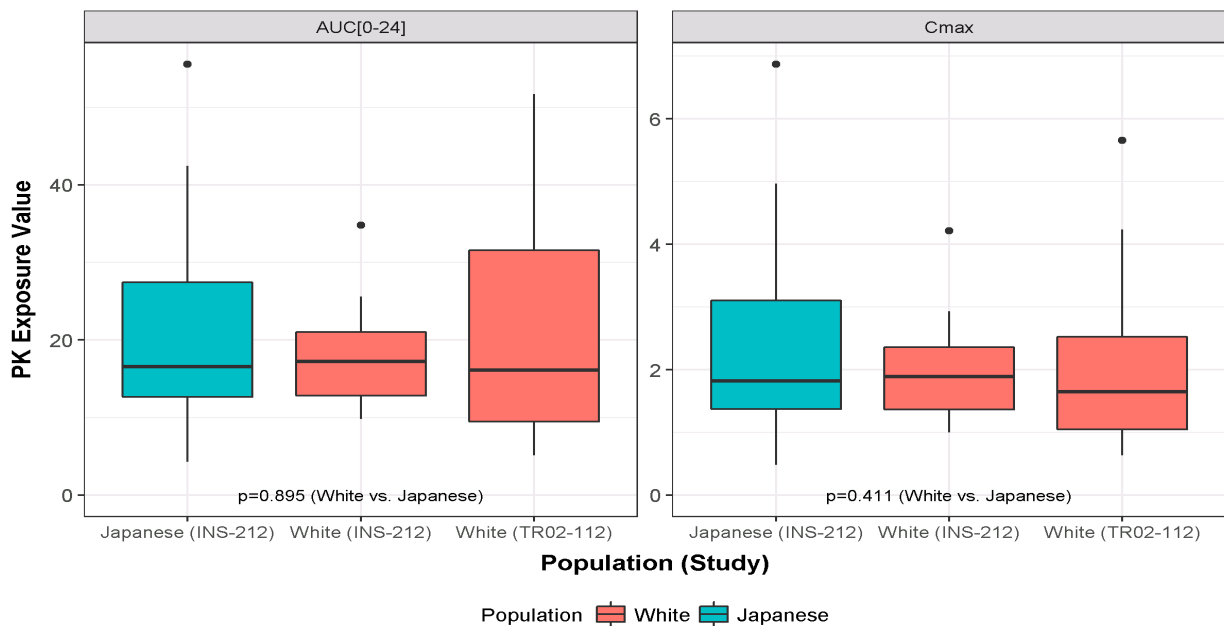
曝露量測定値	白人	日本人
TR02-112 試験		
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		
N	14	-
平均 (CV%)	21.6 (69.9%)	-
中央値 (最小値 - 最大値)	16.1 (5.11-51.7)	-
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		
N	14	-
平均 (CV%)	2.12 (71.8%)	-
中央値 (最小値 - 最大値)	1.65 (0.636-5.65)	-
INS-212 試験		
AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)		
N	11	28
平均 (CV%)	18.4 (40.0%)	20.6 (59.4%)
中央値 (最小値 - 最大値)	17.3 (9.84-34.8)	16.5 (4.31-55.6)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		
N	11	28
平均 (CV%)	2.06 (45.4%)	2.42 (63.1%)
中央値 (最小値 - 最大値)	1.89 (1.00-4.21)	1.82 (0.482-6.87)

資料 : ICPD 00494-2 Table 8

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、 AUC_{0-24} = 0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積、 C_{max} = 最高濃度、Max = 最大値、Min = 最小値、NTM = 非結核性抗酸菌

注 : 本解析では、日本人以外の被験者はすべて白人であった。

図 2.5- 1 NTM 日本人被験者及び白人被験者における血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の分布を示す箱ひげ図 (TR02-112 試験及び INS-212 試験)



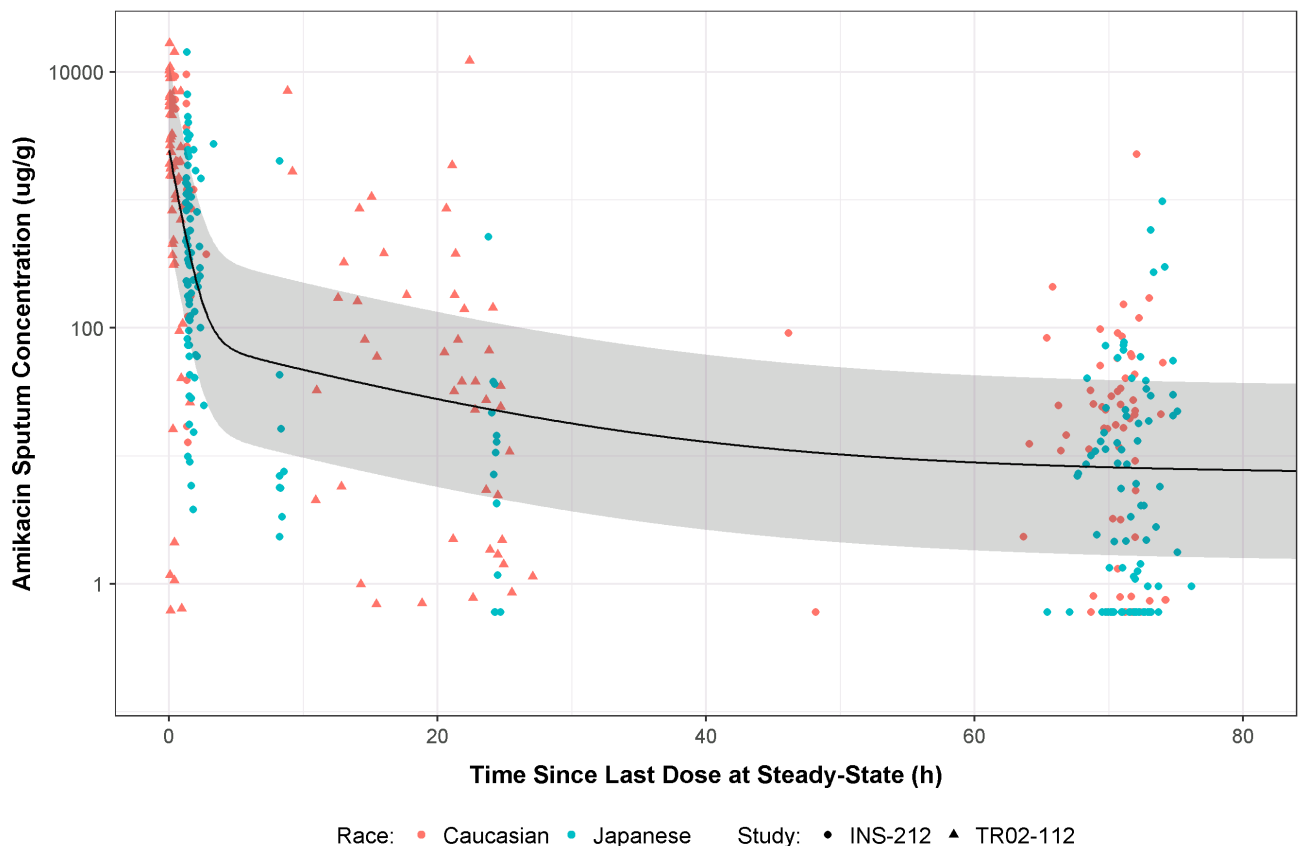
資料 : ICPD 00494-2, Figure 5

AUC_{0-24} = 0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積、 C_{max} = 最高濃度

本解析では、日本人以外の被験者はすべて白人であった。

TR02-112 試験及び INS-212 試験に組み入れられ、ALIS 590 mg 1 日 1 回の投与を受けた肺 NTM 症被験者における最終投与以降の喀痰中アミカシン濃度－時間を表すグラフを図 2.5- 2 に示す。喀痰中アミカシン濃度は日本人と白人間で同様であり、試験間でも同様であった。

図 2.5- 2 ALIS 590 mg 1 日 1 回を投与した肺 NTM 症被験者における最終投与以降の喀痰中アミカシン濃度 - 時間 (TR02-112 試験及び INS-212 試験)



ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、h = 時間

注：黒線は、喀痰中濃度の時間経過を示す経験的な 3 コンパートメントモデルを用いて、ALIS の喀痰中濃度 - 時間プロファイルのシミュレーション中央値を示す。

灰色の網掛け範囲は 5~95 パーセンタイルのシミュレーションを示す。

2.5.3.4 母集団薬物動態

臨床薬理試験では、ガンマシンチグラフィ試験と CF 患者を対象とした第 Ia 相試験を除いて、血清及び喀痰の検体採取にスパースサンプリング法を用いた。したがって、PK パラメータの大部分は母集団薬物動態 (PPK) モデリング法により算出したものである。

PPK モデルは本来、CF 患者集団の解析のために開発したものであり、肺からの 0 次の吸入投与、肺からの 1 次線形吸収過程、及び線形排泄過程を含む 3 コンパートメントモデル (吸収 [肺] コンパートメント、中央 [血清] コンパートメント、及び尿コンパートメント) であった。このモデルは、TR02-112 試験及び INS-212 試験の併合データに対して頑健な適合性を示したことから、肺 NTM 症被験者での血清中アミカシン曝露量を推定することが可能となった。アミカシンの曝露量は INS-212 試験及び TR02-112 試験に登録した被験者で類似しており、これまでに認められた ALIS の低い全身バイオアベイラビリティとも一致するものであった。NTM 被験者における PPK 解析の詳細は、Module 2.7.2.3.3 を参照のこと。また要約は表 2.5- 3 に示した。

2.5.3.5 全身投与との比較

ALIS の吸入投与及びアミカシンの静注投与後の、血清中及び喀痰中におけるアミカシン曝露量の推定値を表 2.5- 5 に示す。アミカシンの静注投与では血清中曝露量が比較的高かったのに対して喀痰中濃度は低く、肺でのアミカシン濃度が低いことが示された。一方、ALIS の吸入投与では全身曝露量が低く、感染部位である肺での濃度が比較的高かった。このことから ALIS 投与ではアミノグリコシドに起因する毒性を軽減できると考えられた。

表 2.5- 5 定常状態でのアミカシンの平均血清中曝露量と喀痰中曝露量の比較

	肺 NTM 症被験者における ALIS の 1 日 1 回吸入投与			CF 被験者におけるアミカシンの 1 日 1 回静脈内投与	
	TR02-112 試験 590 mg	INS-212 試験 590 mg	PPK ^a 590 mg	Canis et al, 1997 35 mg/kg	Byl et al, 2001 30 mg/kg
血清	N = 14	N = 39	N = 53	N = 18	N = 12
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	21.6 (69.9)	20.0 (55.2)	20.4 (59.3)	~250	235 ± 110
C _{max} (µg/mL)	2.12 (71.8)	2.32 (59.7)	2.27 (62.2)	121 ± 37.5	116 ± 37
喀痰	-	N = 59	-	N = 13	N = 12
AUC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	-	-	-	-	83.7 ± 43.4
C _{max} (µg/mL [アミカシン試験] 又は µg/g [ALIS 試験])	-	1720 (183) ^b	-	10.9 (7.5)	5.9 ± 2.7

資料：Byl et al, 2001; Canis et al, 1997; Module 5.3.4.2 ICDP 00494-2 Table 7、Table 9

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

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

注：データは平均値、平均値 ± SD 又は平均値（CV%）として示した。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、AUC₀₋₂₄ = 0 から 24 時間までの濃度時間曲線下面積、CF = 嚢胞性繊維症、C_{max} = 最高濃度、CV = 変動係数、IV = 静注、NTM = 非結核性抗酸菌、PK = 薬物動態、PPK = 母集団薬物動態、QD = 1 日 1 回; SD = 標準偏差

2.5.3.6 薬物動態／薬力学的相関

ALIS は、吸入によりアミカシンを直接肺に到達させることができる。そのため、薬剤が直接的に感染部位すなわち肺マクロファージに到達し、アミカシンの有効性を増強することができる。PK データから、ALIS 投与後のアミカシンの血清中濃度は低く、肺の感染部位でのアミカシン濃度を反映するものではないことが示された。肺 NMT 症患者を対象とした第 II 相試験（TR02-112 試験）及び第 III 相試験（INS-212 試験）において、C_{max} と AUC₀₋₂₄ は、投与 1 日目と定常状態で同様であった。このことは、アミカシンの血清中での蓄積はほとんど又は全くないことを示しており、ALIS 590 mg を 1 日 1 回吸入投与することにより、全身曝露量は最小限に抑えられることを示していた。したがって、血清曝露量は ALIS の効果とは関係がなかった。喀痰のアミカシン濃度を測定することにより、直接肺組織又は細胞内濃度（マクロファージの取り込みによる）を推測することはできないが、喀痰のアミカシン濃度は、肺疾患における微生物学的効果を予測するには有用な指標となる。

2.5.3.6.1 PK/PD ; アミノグリコシドの曝露量低下と腎毒性及び聴器毒性軽減との関係

毒性を最も予測しやすい PK/PD との関係はこれまで明らかになっていないが、アミノグリコシドの全身曝露量を低く抑えることが腎毒性のリスク軽減と関係していることはすでに確立されている (Module 2.7.2.1.3.3)。Rybak らのデータによると、全身投与のアミノグリコシドの投与回数を 1 日 2 回 (BID) とし、1 日あたりの濃度時間曲線下面積 (AUC) を 50 mg•h/L 未満とすることで、腎毒性のリスクを大幅に軽減することができる (Rybak et al 1999)。ALIS 開発プログラムでは、肺 NTM 症被験者に ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与した時の定常状態におけるアミカシンの 1 日平均 AUC は約 21 mg•h/L であり、測定された最大値は 55.4 mg•h/L であった。さらに、ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与した肺 NTM 症被験者の定常状態の平均 C_{max} は約 2.4 mg/L であり、この値はアミノグリコシドモニタリングアルゴリズム (Kovacevic et al 2016) の推奨するアミカシンの目標トラフ濃度 (5 から 10 mg/L) に比べても低いものであった。全体として、これらのデータから、肺 NTM 症患者に ALIS 590 mg を 1 日 1 回吸入投与した時の腎毒性のリスクは最小であると考えられる。

聴器毒性については特に Modongo らの報告が参考になり、これは、アミカシンを多剤耐性結核患者に投与した時の聴器毒性のリスクについて評価したものであった。被験者はアミカシンの全身投与を最大 866 日 (約 28 ヶ月) 受けており、投与期間が長期に渡っていた (Modongo et al 2015)。アミカシンの累積 AUC は、これらの被験者における聴器毒性発現の有力な予測因子であった。回帰分析により、聴器毒性が 10% 発現するリスクに対する境界値は、累積 AUC として 87232 days•mg•h/L であることが示された。参考のため記載すると、INS-212 試験で ALIS 投与を受けた被験者では、定常状態におけるアミカシンの血清中 AUC₀₋₂₄ の最大値は 55.6 mg•h/L であった。この AUC₀₋₂₄ を基に計算すると、ALIS を 16 ヶ月 (480 日) 間連日投与した時の累積曝露量は 26688 days•mg•h/L であった。定常状態の AUC₀₋₂₄ として最も高い値を用いた場合、聴器毒性が起きるリスクは 0.13% となった (Modongo et al 2015)。薬剤投与を受けた被験者の真の聴器毒性リスクには、年齢や、以前に聴器毒性薬物の投与を受けたことが影響するが、これらのデータからは、肺 NTM 症の被験者に ALIS を投与したとき、追加的に聴器毒性が起きるリスクは比較的に低いことが示唆された。

2.5.3.7 用量設定の根拠

濃度依存的な殺菌効果を示す、アミカシンのようなアミノグリコシド系抗生物質の潜在的な抗菌作用を評価する上で重要な PK パラメータは、活性を示す部位での C_{max} や AUC である (Frimodt-Møller 2002, Moore et al 1987, Owens and Shorr 2009)。抗生物質の殺菌的、静菌的作用を判定する主要な評価基準は MIC である。MIC は *in vitro* で微生物の生育を完全に阻害する抗生物質の最小濃度のことである。

第 II 相肺 NTM 症患者対象試験 (TR02-112 試験) の ALIS 用量は *in vitro* 試験データ、CF 被験者の臨床試験データ、入手可能な MAC に対する MIC データ及び ALIS の吸入投与後の喀痰中アミカシン濃度範囲のデータ等に基づいて設定した。

CF 患者を対象とした試験で用いた 590 mg 投与での安全性及び忍容性データを、肺 NTM 症の患者を対象とした試験での用量設定の根拠とした。ALIS 590 mg 投与は CF 患者を対象とした試験の治療サイクル期間で良好な安全性及び忍容性プロファイルを示した (TR02-108 試験及び TR02-

110試験)。全体では、治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度は、連続治療サイクル期間（最大 12 サイクルまで）を通して、呼吸器関連の有害事象も含めて減少した。

ピボタル第 III 相肺 NTM 症患者対象試験（INS-212 試験）の用量は、TR02-112 試験での有効性シグナルと安全性プロファイル、（慢性緑膿菌感染症の治療を検討する）CF 患者を対象とした試験で認められた安全性プロファイル、並びに ALIS 開発計画のすべての試験の PK プロファイル等に基づいて設定した。これらの検討結果により、INS-212 試験での 590 mg の用量設定は支持された。また、当該感染症における有効性シグナル及び高いアンメットメディカルニーズを踏まえて、さらなる用量設定試験は実施しなかった。INS-212 試験における日本人被験者の投与量は、予測される薬剤プロファイルを考慮してグローバルプログラムと整合性が取れるように設定された。

2.5.3.8 臨床薬理の結論

抗生物質の最適な PK プロファイルを達成することの目的は、全身曝露を最小限とし、それにより、アミノグリコシド系抗生物質の投与に伴って発現する可能性のある全身毒性を軽減させ、感染部位である肺における曝露量を最大化することである。

以上により、ALIS の臨床推奨用量は TR02-112 試験と INS-212 試験の有効性及び安全性データ、CF 患者を対象とした試験の安全性プロファイル及び ALIS 臨床開発のすべての試験での PK プロファイル等を基に設定した。日本人被験者に設定した用量は、INS-212 試験で得た PK、有効性及び安全性プロファイルを踏まえたもので、グローバルプログラムと一貫している。

2.5.4 有効性の概括評価

肺 MAC 症成人患者に対する ALIS の有効性のエビデンスは、ピボタル第 III 相 INS-212 試験と補助的試験である TR02-112 試験及び INS-312 試験の結果に基づくものである。非臨床の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果は、予定適応に対する本剤の有効性のエビデンスを裏付けるものであった (Module 2.7.2.4.1 及び Module 2.7.2.4.2)。

INS-212 試験は、1 日 1 回 590 mg の ALIS を吸入投与により MDR を併用した群と MDR 単独群を比較する無作為化、非盲検試験であった。事前に規定された主要評価項目は 6 ヶ月時点の喀痰培養陰性化 (喀痰培養が 3 ヶ月連続で陰性と定義) とし、副次的評価項目は投与終了後 3 ヶ月時点の喀痰培養陰性化の持続とした。治療ガイドラインと一貫して、肺 MAC 症の治療における抗生物質療法の最終目標は、感染の微生物学的排除であり、患者が全ての抗生物質の使用を終了できるようにすることである。そのため、投与終了後 3 ヶ月時点まで効果が持続することは臨床的に意義のある評価項目であり、感染事象に対する治療が成功したことを裏付ける。

主要な有効性の結果の概要を表 2.5- 6 に示す。試験デザインの要約と主要な有効性の結果は以下の項に記載した。肺 MAC 症は稀な疾患であり、試験の検出力を適切に確保するには、世界の各地域からの患者登録が必要であった。有効性の結果を地域で層別解析したところ、地域の違いにかかわらず、一貫した結果が認められた。日本人集団における有効性は、他の地域で得られた結果と一貫していた。有効性データの完全な記述は Module 2.7.3 に示す。

表 2.5- 6 肺 NTM 症患者を対象とした試験における主要な有効性の結果の概要

有効性の評価項目	TR02-112 試験	INS-212 試験		INS-312 試験	
	ALIS + MDR 群	ALIS + MDR 群	MDR 単独群	前 ALIS + MDR 群	前 MDR 単独群
全体、n	89	224	112	73	90
喀痰培養陰性化、n (%)					
投与 6 ヶ月目まで	-	65 (29.0)	10 (8.9)	7 (9.6)	24 (26.7)
調整オッズ比 (95% CI)	-	4.220 (2.078, 8.570)		-	
P-値	-	< 0.0001		-	
168 日目まで	20 (22.5) ^a	-	-	-	-
投与 12 ヶ月目まで	-	-		10 (13.7)	30 (33.3)
投与終了後 3 ヶ月時点の喀痰培養陰性化の持続、n (%)					
	-	36 (16.1)	0	-	
P-値	-	< 0.0001		-	
12 ヶ月の治療期間を通した持続的喀痰培養陰性化、n (%)					
	-	41 (18.3)	3 (2.7)	-	
P-値	-	<0.0001-		-	

資料：Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Section 11.5.2.1; Module 5.3.5.1 Study INS-212 Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.3.1.1; Module 5.3.5.2 Study INS-312 Table 14.2.2.1.1, Table 14.2.2.1.1.1

^a 投与 168 日目までの培養陰性化例数（ALIS + MDR の投与を 84 日間又は 168 日間受けた被験者を含む）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MDR = 多剤併用標準療法、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.4.1 肺 NTM 症患者を対象とした試験のデザイン

2.5.4.1.1 TR02-112 試験

第 II 相試験である TR02-112 試験（試験の標題：難治性肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした吸入用リポソームアミカシン [LAI] の無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験）の主目的は、MDR に追加して ALIS を 84 日間投与したときの安全性、有効性及び忍容性をプラセボ（空リポソーム）と比較して評価することであった。

対象となる患者は、2007 年の ATS/IDSA 基準に基づき肺 NTM 症と診断され、かつ胸部 CT により結節・気管支拡張（NB）型及び／又は線維空洞（FC）型と確定された 18～85 歳の成人男女とした。また、被験者はスクリーニング前 6 ヶ月以上にわたり標準療法の MDR を安定的に受けており、スクリーニング時の喀痰培養で MAC 又は *M. abscessus* 陽性であることとした。二重盲検期に被験者は 1 : 1 の割合で ALIS 590 mg 群又はプラセボ（空リポソーム）群に割り付けられ、MDR に加えて ALIS 又はプラセボを eFlow ネブライザー（ラミラネブライザシステム）を用いて 1 日 1 回、84 日間吸入投与した。被験者は CF の有無、スクリーニング時喀痰培養の優占種（MAC 又は *M. abscessus*）に基づいて層別化された。二重盲検期完了後、被験者は、さらに 84 日間の ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与する非盲検期を継続することが可能であった。全被験者は治験薬投与終了（EOT）来院 28 日後に、安全性追跡調査のために来院することとした。試験を完了した被験者は長期安全性追跡調査期に参加することが可能であり、参加した場合には治験薬最終投与

（二重盲検期完了時又は非盲検期完了時）12 ヶ月後に実施医療機関へ来院することとした（Module 2.7.3 Figure 1）。

合計で 136 例がスクリーニングされ、90 例が二重盲検期に割り付けられた。プラセボ群に割り付けられた被験者のうち 1 例が割り付け後に除外基準にあたったため、治験薬の投与を受けなかった。そのため、89 例を二重盲検期の修正 ITT 解析（mITT）/安全性解析対象集団とした。二重盲検期の投与を完了した 80 例のうち、78 例を非盲検 mITT 集団とした。本試験には日本人患者は参加していない。

2.5.4.1.2 INS-212 試験

第 III 相試験である INS-212 試験（試験の標題：*Mycobacterium avium complex* による難治性の肺非結核性抗酸菌症成人患者における吸入用アミカシンリポソーム製剤 [LAI] の無作為化、多施設、非盲検試験）では、主目的は、MDR に追加して ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 6 ヶ月目までの培養陰性化（喀痰培養が 3 ヶ月連続で陰性と定義した）を MDR 単独群と比較し、有効性を評価することであった。培養陰性化日は、1 ヶ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続で MAC 陰性となった最初の日付と定義した（2.5.4.1.4 項）。

被験者は 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の男女で、ガイドラインに基づく MDR で 6 ヶ月以上治療しても喀痰培養 MAC 陽性を示す患者とした。さらに、スクリーニング時に喀痰培養 MAC 陽性を示し、アミカシンに対する MIC 値が 64 µg/mL 以下である患者とした。MDR は、組入れ時点で継続中又はスクリーニング前 12 ヶ月以内に中止していることとした。本試験中は全被験者に MDR を実施することとした。被験者は、590 mg の ALIS を 1 日 1 回、eFlow ネブライザー（ラミラネブライザシステム）による吸入投与と MDR を併用する群（ALIS + MDR 群）又は ALIS の比較対照薬は使用せず MDR のみを受ける群（MDR 単独群）に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。被験者はスクリーニング時の喫煙状態（現在喫煙者であるか否か）及びスクリーニング時の MDR（現在治療中又は治療中止から 3 ヶ月以上）により層別化された。

投与 8 ヶ月目の来院時に、ベースライン時から投与 6 ヶ月目までの 1 ヶ月ごとの喀痰培養検査の結果に基づいて、被験者全員の培養陰性化を判定した。ベースラインから投与 6 ヶ月目までの喀痰培養のすべての検査結果は、各被験者の培養陰性化が判定される投与 8 ヶ月目まで、治験依頼者及び治験実施医療機関に開示されなかった。投与 6 ヶ月目までに、培養陰性化後に再発／再燃 [液体培地での喀痰培養で 3 回以上連続 MAC 陽性（寒天培地で陰性）、又は固体培地での喀痰培養で 1 回 MAC 陽性（寒天培地で陽性）] しなかった被験者（陰性化例）は、培養陰性化と定義される 3 ヶ月連続培養陰性を示した最初の時点から 12 ヶ月間 ALIS の投与を継続した（投与期間は最大 16 ヶ月間まで可能）。これらの被験者は EOT 来院後、追跡調査のため投与終了 28 日後、3 ヶ月後、6 ヶ月後及び 12 ヶ月後に来院した。投与終了 12 ヶ月後の追跡調査来院を本試験の治験終了（EOS）来院とし、無治療期間では MAC に対する治療は行わなかった。

培養陰性化を達成しなかった被験者（非陰性化例）は、投与 8 ヶ月目来院／EOT 来院時で本試験を中止した。投与 6 ヶ月目までに、培養陰性化後に再発／再燃した被験者もまた、投与 8 ヶ月目来院／EOT 来院で試験中止とした（Module 2.7.3 Figure 2）。INS-212 試験を中止したこれらの被験者には、別の非盲検延長試験である INS-312 試験への参加資格が与えられた。呼吸器系の事象に対応するために、ALIS 群の被験者は、症状が落ち着くまで治療を中断することが許容された。

合計で 336 例の被験者が intention-to-treat (ITT) 集団とされ、そのうち 224 例が ALIS + MDR 群、112 例が MDR 単独群であった。ITT 集団に無作為化された合計 336 例のうち、48 例が日本人であった (ALIS + MDR 群に 34 例、MDR 単独群に 14 例) [Study INS-212 Table 14.1.1.1]。

2.5.4.1.3 INS-312 試験

第 III 相延長試験である INS-312 試験 (試験の標題: *Mycobacterium avium* complex による難治性の肺非結核性抗酸菌症成人患者における吸入用アミカシンリポソーム製剤の多施設共同、安全性延長、非盲検試験) は、単群、非盲検の INS-212 試験からの安全性延長試験である。INS-212 試験の投与 6 ヶ月目来院及び EOT 来院を完了した被験者のうち、投与 6 ヶ月目までに INS-212 試験の治験実施計画書に定義した培養陰性化を達成しなかった被験者又は投与 6 ヶ月目までに INS-212 試験の治験実施計画書に定義した再発又は再燃が認められた被験者を、本試験に組み入れた。すべての被験者には MDR に追加して、eFlow ネブライザー (ラミラネブライザシステム) を用いて ALIS 590 mg を 1 日 1 回最長 12 ヶ月間吸入投与した (Module 2.7.3 Figure 4)。すべての被験者は ALIS 投与を受けたが、解析の都合上、被験者を以下の 2 コホートに分類した: INS-212 試験で ALIS + MDR の投与を受けていた被験者 (以下、「前 ALIS + MDR 群」とする) と INS-212 試験で MDR のみの投与を受けていた被験者 (以下、「前 MDR 単独群」とする)。

INS-312 試験の主目的は、INS-212 試験の非陰性化例 (INS-212 試験での投与群を問わない) に ALIS 590 mg 1 日 1 回を最長 12 ヶ月間投与した時の長期安全性及び忍容性を評価することであった。副次目的は、培養陰性化、培養陰性化までの時間及び 6 分間歩行検査 (6MWT) を評価することであった。有効性の評価項目には喀痰培養結果と 6MWT 歩行距離との関係の項目が含まれていた。被験者はこの試験に最長 13 ヶ月参加した (最長 12 ヶ月の治療期間 + 1 ヶ月の ALIS 無治療、安全性フォローアップ期間)。

合計で 163 例の被験者が組み入れられ、ALIS の投与を 1 回以上受けた。INS-212 試験での投与に基づき、73 例が前 ALIS + MDR 群、90 例が前 MDR 単独群であった。安全性解析対象集団に含めた合計 163 例のうち、30 例が日本人であった (前 ALIS + MDR 群 17 例、前 MDR 単独群 13 例) (Study INS-312 Table 14.1.1.1)。

2.5.4.1.4 肺 NTM 症患者を対象とした試験の主要な有効性評価項目

ALIS の有効性を確認するための主要な有効性評価項目を以下に示す。この開発計画で評価したその他の有効性評価項目は、Module 2.7.3.2 と各試験の治験総括報告書 (CSR) に示した。

肺 NTM 症における ALIS の有効性に関する主要なエビデンスは、ピボタルである第 III 相 INS-212 試験の主要評価項目、つまり投与 6 ヶ月目までに培養陰性化 (1 ヶ月毎に採取された喀痰培養が 3 ヶ月連続陰性) を示した被験者の割合に基づいている。これは下記の結果からも裏付けられている:

- 第 II 相無作為化、プラセボ対照 TR02-112 試験における、投与 168 日目の喀痰培養陰性化に関する事後解析
- 特に INS-212 試験で MDR 単独群に入っており、ALIS の追加投与を開始する被験者において、INS-312 試験での投与 6 ヶ月目及び投与 12 ヶ月目までの培養陰性化率

肺 NTM 症患者を対象とした試験における、重要かつ補助的な有効性の副次的評価項目には以下が含まれた:

- 投与終了後 3 ヶ月時点の培養陰性化の持続 (INS-212 試験)

- 12 ヶ月間の治療期間を通じた持続的喀痰培養陰性化（固体培地で培養陰性、かつ液体培地で3回以上連続して培養陽性を示さない）（INS-212 試験）
- 培養陰性化までの時間（INS-212 試験及び INS-312 試験）

2.5.4.1.4.1 微生物学的評価項目

INS-212 試験の主要有効性評価項目は、微生物学的評価項目である投与 6 ヶ月目までの喀痰培養陰性化であった。JST/JRS、ATS/IDSA 及び BTS の記述によると、喀痰培養陰性化が 12 ヶ月持続するまで治療を継続すべきであるとされている（2.5.1.3 項）。結果の持続性を確認する目的で、INS-212 試験の治療成功を検証するための評価項目を、投与終了後 3 ヶ月時点の培養陰性化の持続と定義した。

2.5.4.1.4.2 6MWT

6MWT は、投与 6 ヶ月目での臨床評価項目に追加するために、副次評価項目の一つとして採用された。これは第 II 相 TR02-112 試験の結果に基づくものであり、TR02-112 試験の結果は、二重盲検期の最終日（投与 84 日目）に ALIS 追加投与による有益な効果がみられたこと、並びに培養陰性化と 6 分間歩行距離との間に関連性があることを示唆していた。

TR02-112 試験の 6MWT 評価項目で良好な成績が得られたにも関わらず、INS-212 試験に組み入れられた集団の培養陰性化率は低いと想定されたため（ALIS+MDR 群で 20%、MDR 単独群で 5%）、6 分間歩行距離で有意な治療効果が得られない可能性があるかと判断された。そのため、事前に規定した探索的な評価項目として、投与 6 ヶ月目の 6 分間歩行距離のベースラインからの変化を陰性化例と非陰性化例で比較することとした。

2.5.4.2 肺 NTM 症患者を対象とした試験の人口統計学的及びベースライン特性

肺 NTM 症患者を対象とした試験に組み込まれた被験者には高齢者、白人及び女性が多く、肺 NTM 症疾患の患者集団を反映したものであった（2.5.1.2 項）。人口統計学的及びベースライン特性は、肺 NTM 症患者を対象としたすべての試験でほぼ同様であった。TR02-112 試験の平均年齢（58.5 歳）は他の INS-212 試験（64.7 歳）や INS-312 試験（64.8 歳）に比べて低かったが、これは、TR02-112 試験には CF の基礎疾患を有する若い被験者が登録されていたためであった（Module 2.7.3.3.1.1）。

2.5.4.3 肺 NTM 症患者を対象とした試験の有効性の結果

2.5.4.3.1 喀痰培養陰性化率

ピボタル INS-212 試験は主要有効性評価項目を満たした。治験集団全体（N=336）では、ALIS+MDR 群では標準治療 MDR 単独群に比べて投与 6 ヶ月目までに統計学的に有意に高い割合の被験者が培養陰性化を達成し（それぞれ 224 例中 65 例 [29.0%]、112 例中 10 例 [8.9%]）（ $p<0.0001$ ）、リスク差は 20.1%であった。これらの結果は、従来の抗生物質で数ヶ月又は数年間治療しても培養陰性化に抵抗性を示していた患者集団にとって、臨床的に意義のある結果であった。（Module 2.7.3.2.2.3.2）。

喀痰培養陰性化の達成は、補助的延長試験の INS-312 試験において、また TR02-112 試験における事後解析結果においても示された。

INS-312 試験において、治験集団全体 (N=163) では、投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合は、前 MDR 単独群が前 ALIS + MDR 群よりも高かった (それぞれ 26.7% 及び 9.6%)。投与 12 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合も同様であった (それぞれ 33.3% 及び 13.7%)。間接的な比較ではあるが、前治療が MDR であり、その後の INS-312 試験では ALIS が投与された群の投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合は、INS-212 試験の ALIS + MDR 群での割合とほぼ同様であった (それぞれ 26.7% 及び 29.0%) (Module 2.7.3.2.3.3)。

TR02-112 試験の喀痰培養陰性化についての事後解析では、投与 168 日目までに培養陰性化を達成した被験者は、ALIS + MDR 群で 89 例中 20 例 (22.5%) であった。

肺 NTM 症を対象とした試験の喀痰培養陰性化結果を表 2.5-6 に示す。

2.5.4.3.2 治療終了後の培養陰性化の継続

ピボタル INS-212 試験において、治験集団全体 (N=336) では、MDR 単独群 (0 例) に比べて ALIS + MDR 群の統計的に有意に高い割合の被験者 (36 例 [16.1%]) が、投与終了後 3 ヶ月にわたる培養陰性化の持続を達成した ($p < 0.0001$) (Module 2.7.3. Table 7)。

被験者が培養陰性化の持続に至るために、まず投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成しなければならなかったということを考慮することが重要である。投与 6 ヶ月目までに陰性化した被験者 (ALIS + MDR 群の 65 例及び MDR 単独群の 10 例) に基づき解析すると、投与終了後 3 ヶ月にわたる培養陰性化の持続は、ALIS + MDR 群の被験者 (65 例中 36 例 [55.4%]) で MDR 単独群 (10 例中 0 例) より高い割合で達成された ($P = 0.0017$) (Module 2.7.3.2.2.3.2.2.)。

TR02-112 試験の事後解析は、陰性化が持続していることを裏付けるエビデンスを示した。計 17 例の被験者が陰性化を達成し、12 ヶ月目のフォローアップ来院を完了し、そのうち 14 例 (82.4%) が 12 ヶ月目のフォローアップ来院時に培養陰性の持続を示した (Module 2.7.3.2.1.3.2.4)。

培養陰性化の持続は INS-312 試験では評価されなかった。

2.5.4.3.3 12 ヶ月治療期間中の喀痰培養陰性化の持続

ピボタル INS-212 試験において、治験集団全体 (N=336) では、12 ヶ月間の治療期間で、喀痰培養陰性化が持続した被験者の割合は、ALIS + MDR 群 (41 例 [18.3%]) が MDR 単独群 (3 例 [2.7%]) に比べて統計学的に有意に高かった ($P < 0.0001$) (Module 2.7.3.2.2.3.2.2.)。

INS-212 試験で、投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した被験者を基に解析すると (ALIS + MDR 群 65 例、MDR 群 10 例)、12 ヶ月間の治療期間で喀痰培養陰性化が持続した被験者の割合は、ALIS + MDR 群が MDR 単独群に比べて高かった (それぞれ 41/65 例 [63.1%] 及び 3/10 例 [30.0%]) ($P = 0.0644$) (Module 2.7.3.3.2.5)。

2.5.4.3.4 培養陰性化までの時間

培養陰性化までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線は、INS-212 試験の ALIS + MDR 群と INS-312 試験の前 MDR 単独群で類似していた。TR02-112 試験では、培養陰性化までの時間は評価しなかった。その理由は、TR02-112 試験の培養陰性化 (1 ヶ月毎に採取された喀痰培養が 3 ヶ月連続陰性と定義) は事後解析であったことと、培養陰性化が二重盲検期と非盲検期にわたって評価されていたためである (Module 2.7.3.3.2.4)。

2.5.4.3.5 6 分間歩行試験 (6MWT)

ピボタル INS-212 試験において、治験集団全体 (N=336) では、ベースラインから投与 6 ヶ月目、投与 8 ヶ月目又は投与終了後 3 ヶ月時点までの 6MWT 歩行距離の変化量には、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった (Module 2.7.3.3.2.2)。

2.5.4.1.4.2 項に記述したように、NTM 症患者集団における培養陰性化率は低いと予想されるため、6MWT 歩行距離に対する有意な治療効果は検知されない可能性があることと認識された。INS-212 試験における培養陰性化状態別に解析すると、陰性化を達成した被験者は改善を示したが、陰性化を達成しなかった被験者は 6MWT 歩行距離の悪化を示した。陰性化を達成した被験者と陰性化を達成しなかった被験者との差異は 6 ヶ月時点で全体 (最小 2 乗 [LS] 平均差異 [陰性化を達成した被験者－陰性化を達成しなかった被験者] : 22.69 メートル、P=0.0165 ; INS-212 試験 表 14.2.4.1.7.3)、及び ALIS+MDR 群内 (LS 平均差異 28.54 メートル、P=0.0073 ; Study INS-212 Table 14.2.4.1.7.1) で認められたが、MDR 単独群 (LS 平均差異 24.36 メートル、P=0.3431 ; Study INS-212 Table 14.2.4.1.7.2) では認められなかった。名目上の効果量が類似しているにもかかわらず、MDR 単独群において差異を達成できなかったのは、おそらくこの群 (N=10) の陰性化を達成した被験者が少数であったためである (Module 2.7.3.3.2.2)。

INS-312 試験では、投与 6 ヶ月目と投与 12 ヶ月目のいずれにおいても、6MWT 歩行距離のベースラインからの減少量は、前 ALIS + MDR 群の方が前 MDR 単独群に比べて小さかった。投与 12 ヶ月目では投与 6 ヶ月目に比べて被験者のデータが少なかったことから (治験中止及び欠測データのため)、前 ALIS + MDR 群 (INS-212 試験で ALIS が投与され、INS-312 試験でも引き続き ALIS が投与された被験者) で投与 6 ヶ月目から投与 12 ヶ月目までの 6MWT 歩行距離の減少は認められなかった。しかしながら、前 MDR 群では、6MWT 歩行距離のベースラインからの減少は投与 6 ヶ月目以降も投与 12 ヶ月目まで持続した (Module 2.7.3.3.2.2)。

第 II 相 TR02-112 試験では、ベースラインから投与 84 日目までの 6MWT 歩行距離の変化量には、ALIS + MDR 群では改善が認められたが、プラセボ + MDR 群では悪化が認められた (名目 P = 0.0090) (Module 2.7.3.3.2.2)。

2.5.4.4 日本人肺 NTM 症集団における有効性の結果

INS-212 試験及び INS-312 試験には日本人被験者が含まれた。本項では、日本人被験者を対象とするこれらの試験の有効性の結果を示す (Module 2.7.3.3.1)。

INS-212 試験では、ITT 解析対象集団に無作為化された計 336 例の被験者のうち 48 例が日本人であった (ALIS + MDR 群 34 例、MDR 単独群 14 例) (Study INS-212 Table 14.1.1.1) (Module 2.7.3.2.2.3.1)。INS-312 試験では、安全性解析対象集団に登録された 163 例中 30 例が日本人被験者であった (前 ALIS + MDR 群 17 例、前 MDR 単独群 13 例) (Study INS-312 Table 14.1.1.1) (Module 2.7.3.2.3.3.1)。

INS-212 試験及び INS-312 試験における日本人被験者の人口統計学的特性は、治験集団全体と類似していた (INS-212 試験では ITT 解析対象集団、INS-312 試験では安全性解析対象集団、2.5.4.2 項) (Study INS-212 Table 14.1.4.1.2, Study INS-312 Table 14.1.4.1)。

両試験の日本人被験者における培養陰性化データは全体集団と同様であった (2.5.4.3.1 項)。INS-212 試験では、日本人被験者 48 例中 9 例 (18.8%) が投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成した (ALIS+MDR 群の被験者 34 例中 9 例 [26.5%]、MDR 単独群 14 例中 0 例) (Study INS-212

Table 14.2.2.1.1) (Module 2.7.3.3.1.1.1)。INS-312 試験では、日本人被験者全体の 30 例中 2 例 (6.7%) が投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成し (前 MDR 単独群 13 例中 2 例 [15.4%]、前 ALIS+MDR 群 17 例中 0 例) (Study INS-312 Table 14.2.2.1.1) (Module 2.7.3.3.1.2.1)、日本人被験者 30 例中 4 例 (13.3%) が投与 12 ヶ月までに培養陰性化を達成した (前 MDR 単独群 13 例中 3 例 [23.1%]、前 ALIS+MDR 群 17 例中 1 例 [5.9%]) (Study INS-312 Table 14.2.2.1.1.1)。

日本人被験者における継続性及び持続性に関するデータは、全体集団と同様であった (2.5.4.3.2 項)。INS-212 試験では、日本人被験者全体 48 例中 4 例 (8.3%) が、投与終了後 3 ヶ月目の追跡調査来院時に継続的な培養陰性化を達成し (ALIS + MDR 群 34 例中 4 例 [11.8%]、MDR 単独群 14 例中 0 例)、陰性化から投与 12 ヶ月の時点で培養陰性化が持続した (ALIS + MDR 群 34 例中 4 例 [11.8%]、MDR 単独群 14 例中 0 例) (Study INS-212 Table 14.2.1.1.1.1, Table 14.2.3.1.1) (Module 2.7.3.3.1.1.3)。

INS-212 試験では、6MWT 歩行距離のベースラインから投与 6 ヶ月目までの変化に、ALIS + MDR 群と MDR 単独群の日本人被験者間で有意な差は認められなかった ($P = 0.2228$)。ALIS + MDR 群-MDR 単独群における最小二乗差 (標準誤差 [SE]) は、 -29.2 (23.98) メートル (95% CI : -76.3 , 17.8) であり、全体集団で認められた LS 平均差に比べて長く (LS 平均差 [SE] は -2.7 [9.75]、 $P = 0.7804$ 、95% CI : -21.8 , 16.4) (Study INS-212 Table 14.2.4.2.1)、これは、当該試験における日本人被験者数が少なかったこと、及びベースラインからの変化のばらつきが大きかったことによる可能性がある (Module 2.7.3.3.1.2.1)。INS-312 試験では、投与 6 ヶ月時点のベースラインからの 6MWT 歩行距離の減少が前 ALIS + MDR 群で前 MDR 単独群よりも大きかった (平均差 : -15.7 vs -6.9 メートル)。しかし、投与 12 ヶ月の時点では、投与 6 ヶ月時点の前 ALIS + MDR 群における低下は、前 MDR 単独群よりも小さくなった (平均差 : -29.2 vs -45.6 メートル) (Study INS-312 Table 14.2.3)。

2.5.4.5 有効性に影響を及ぼす内因性及び外因性因子

さまざまな内因性因子と外因性因子 (年齢、ベースラインのアミカシン MIC、ベースラインのクラリスロマイシン MIC、体格指数 [BMI]、現在の喫煙状態、地理的区分 [北米、欧州、日本を除くアジア、日本、オセアニア]、性別、セントジョージの呼吸器質問票 [SGRQ] の合計スコア、無作為化の層別因子及び 6MWT) のうち、どの因子が有効性の評価項目に影響を及ぼすかを検討するため、培養陰性化例と非陰性化例の間で比較解析を行った。

その結果、治療、地域、SGRQ 四分位数及びベースラインのクラリスロマイシン MIC は、喀痰培養陰性化達成の重要な予測因子であった。地域に関しては、北米に比べて、日本及び欧州の被験者は差はなく、アジア (日本を除く) は陰性化する傾向が弱かったが、オセアニアでは陰性化の可能性が高まった。ベースライン SGRQ 総スコアが第 1 及び第 2 四分位数に入っている被験者は、第 4 四分位数より陰性化の可能性が高かった ; 第 3 四分位数は第 4 四分位数と差はなかった。ベースラインのクラリスロマイシン MIC が低い (≤ 32 $\mu\text{g/mL}$) 被験者は、MIC が高い (> 32 $\mu\text{g/mL}$) 被験者に比べて培養陰性化のチャンスが高かった。段階的ロジスティック回帰分析の結果、ALIS + MDR 治療は喀痰培養陰性化の達成に影響を与える因子であるが、それ以外には決定的な因子は認められなかった (Module 2.7.3.3.3.3)。

国際共同試験である INS-212 試験において、地域ごとに得られた臨床分離株を用いた in vitro 試験において類似した活性が得られていることや、地域ごとの培養陰性化の成績が類似していることから、ALIS の活性及び有効性に対する地域の違いによる影響は認められなかった。延長試

験の INS-312 試験の結果は、ALIS の曝露歴のない被験者において MDR に ALIS を追加した場合、陰性化は INS-212 試験で認められた場合と同様の割合で達成されることを示した。

2.5.4.6 有効性の持続と耐薬性

肺 NTM 症治療の最終目標は、病原菌を体内から完全に除去することである。そのため、薬剤効果は喀痰培養陰性化の持続を第一に評価すべきである。ピボタル INS-212 試験は、現行の臨床ガイドラインに従って抗生物質を数ヵ月から数年かけて投与しても喀痰培養陽性が継続していた患者を対象に、ALIS 投与による「投与期間中の持続的喀痰培養陰性化」や「投与終了後の培養陰性化の持続」を評価するようデザインされたものであった。INS-212 試験の結果からは、「投与 6 ヶ月目までに培養陰性化が達成された被験者の割合」、「続く 12 ヶ月間の治療期間を通して持続的喀痰培養陰性化が示された被験者の割合」及び「投与終了後 3 ヶ月時点の培養陰性化の持続が認められた被験者の割合」は、ALIS+MDR 群が MDR 単独群に比べて高く、臨床的に重要かつ統計学的に有意な差が確認された。したがって、ALIS 投与により、これまで感染症の治療に用いていたすべての抗生物質の使用を終了させることができる可能性が示された。

このような薬剤効果を示すエビデンスは、補助的 II 相試験である TR02-112 試験の記述的事後解析結果において最初に認められた。当該試験では薬剤効果の持続を判定するのは困難であったものの（例えば、治験実施計画書に薬剤効果の持続に関する解析を事前に規定していなかったこと、試験の非対照期間の存在、不完全なデータの存在、何人かの被験者には MDR が継続して投与されていたこと等）、TR02-112 試験のデータは、ALIS が培養陰性化の持続効果を有していることに対して、ポジティブシグナルを与える初めてのエビデンスであった。

2.5.4.7 有効性の結論

喀痰培養陰性化

INS-212 試験では、投与 6 ヶ月目までに培養陰性化した被験者の割合は、ALIS + MDR 群が MDR 単独群に比べて統計学的に有意に高かった ($P < 0.0001$)。培養陰性化率は、ALIS + MDR 群が 29.0%、MDR 単独群が 8.9%であり、effect size の絶対値は 20.1%であった。投与 6 ヶ月目までに培養陰性化した被験者数に基づいて計算すると、約 2/3 の被験者が 12 ヶ月の追加治療期を通して喀痰培養陰性化を持続していた。

ピボタル INS-212 試験の結果は、延長試験である INS-312 試験における投与 6 ヶ月目及び投与 12 ヶ月目での喀痰培養陰性化の結果からも支持された。INS-212 試験での前 MDR 単独群が INS-312 試験で ALIS の 6 ヶ月投与を受けることにより、培養陰性化率は 26.7%となった。この値は INS-212 試験の ALIS + MDR 群の培養陰性化率である 29.0%とほぼ同様であった。INS-212 試験での前治療が ALIS で、かつ投与 6 ヶ月目までに培養陰性化を達成しなかった被験者のうち、臨床的に意義のある割合の被験者が、INS-312 試験での ALIS の追加投与により培養陰性化を達成した（投与 6 ヶ月目で 9.6%、投与 12 ヶ月目で 13.7%）。両試験の日本人被験者のデータは治験集団全体と類似していた。

肺 NTM 症を適応とするすべての試験において喀痰培養陰性化率が一貫していたことから、MDR の投与を受けているが、効果的な薬剤の追加投与が必要とされる患者にとって、ALIS を追加投与するベネフィットがあることが再確認された。INS-212 試験での前治療が MDR であり、続

く INS-312 試験で ALIS 投与を受けた被験者の培養陰性化までの時間に関する Kaplan-Meier 曲線は、INS-212 試験の ALIS + MDR 群の Kaplan-Meier 曲線と類似していた。

投与終了後の喀痰培養陰性化の継続

ピボタル試験である INS-212 試験のデータから、すべての MAC に対する薬剤投与終了後 3 ヶ月目までの喀痰培養陰性化の継続について、臨床的に意義のある統計学的有意差が示され、MDR への ALIS の追加効果が裏付けられた ($P < 0.0001$)。投与終了後 3 ヶ月時点での喀痰培養陰性化の持続は、ALIS + MDR 群 16.1%、MDR 単独群 0%において観察された。日本人被験者のデータは、ITT 解析対象集団のデータと類似していた。

6MWT

INS-212 試験では、ベースラインからの 6MWT 歩行距離の変化量には、投与群内と投与群間のいずれにおいても統計学的に有意な差は認められなかった。日本人被験者を対象とした解析でも群間差は認められなかった。投与群間において 6MWT 歩行距離の変化量に統計学的に有意な差が認められなかったものの、予め計画していた培養陰性化の有無に基づく探索的解析の結果からは、全体集団と投与群内のいずれにおいても、6MWT 歩行距離の変化量には統計学的に有意な差が認められた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 ヒトでの安全性の評価方法

ALISの安全性評価に用いたデータは主として、ALIS開発計画の13本の試験から得られたものである。これらのうち2試験は単回投与試験であり、残りの11試験は反復投与試験であった(2.5.1.5項)。

単回投与の小規模な2試験からは安全性情報に影響を与えるようなデータは得られなかったため、ALISの安全性データベースに含めなかった。

反復投与の11試験の安全性データを用いて併合データベースを作成した。データを併合することにより、症例数をできるだけ拡大し、安全性に関する事象の発現頻度をより正確に推定する事ができた。

主な併合集団はNTM症集団全体であり、肺NTM症患者を対象とした3試験(TR02-112試験、INS-212試験及びINS-312試験)のいずれかにおいて治験薬投与を受けたすべての被験者が含まれた。INS-212試験とINS-312試験の比較は、曝露量で調整した解析も含め、有害事象、死亡及び重篤な有害事象について行った。併合安全性集団にはNTM症集団のすべての被験者に加え、Insmmedが治験依頼者となった、その他のALIS反復投与試験のすべての被験者が含まれた。併合安全性集団には含まれるが、NTM症集団全体には含めなかった試験は、緑膿菌による慢性肺疾患を合併するCF又は非CF気管支拡張症患者を対象に実施した試験であった。

ALIS群の被験者は、サイクル投与(CF被験者の試験)又は連続投与(肺NTM症被験者の試験)により、さまざまな投与期間でALISを連日投与されていた。

併合集団の対照群は「プラセボ」と表記した。対照群での治療は試験によって異なるが、本申請では全体を通して、対照群を「プラセボ」と表記した。

- TR02-112試験(肺NTM症試験)では、対照群はMDR+空リポソームの投与を受けた
- INS-212試験(肺NTM症試験)では、対照群はMDRの単独投与を受けた
- INS-312試験(肺NTM症試験)は、INS-212試験の延長試験であり、非盲検、非対照試験であった
- TR02-107試験では、対照群は空リポソームの投与を受けた
- TR02-105試験及びTR020-106試験では、対照群はNaCl溶液の投与を受けた
- TR02-108試験では、対照群はTOBI投与を受けた

Insmmed主導の13本の試験に加えて、以下の二次データソースからの安全性情報も考慮した。安全性の全解析結果は臨床的安全性の概要(Module 2.7.4)に示した。

二次データソースには以下の情報が含まれる：

- 未承認薬のコンパッショネート使用プログラムに基づく使用経験(Module 2.7.4.7.3.1 参照)
- 医師主導臨床試験であるINS-IIR試験(IND 131119)(Module 2.7.4.7.3.2 参照)
- 米国での市販後経験に基づく市販後情報(Module 2.7.4.6)

2.5.5.2 曝露状況

各併合集団における治験薬の全体の曝露状況を表 2.5-7 に示す。

表 2.5- 7 治験薬の曝露状況

項目	併合肺 NTM症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a N = 404	プラセボ群 ^b N = 157	ALIS 群 N = 818	プラセボ群 N = 212
平均値 (SD) 、日	267 (183)	197 (97)	229 (177)	153 (112)
中央値 (最大値 ^c) 、日	237 (626)	239 (744)	191 (786)	174 (744)
総曝露量、人-年	295.0	84.5	513.1	88.6
試験期間中の人-年	326.7	86.5	770.5	94.8

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 301

^a ALIS + MDR.

^b (空リボソーム+MDR) 及び MDR 単独群

^c すべての投与群における最小曝露期間は 1 日であった。

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、NTM = 非結核性抗酸菌、SD = 標準偏差

安全性解析対象集団全体及び NTM 症集団全体における曝露期間の中央値は、投与群間で類似していたが、曝露期間の平均値は試験デザインのため、プラセボ群と比較して ALIS 群で長かった (Module 2.7.4.1.3)。

NTM 症集団全体では、ALIS 群の被験者の用量はすべて 590 mg であった。併合安全性集団では、ALIS 群の被験者のうち 756 人 (92.4%) の用量は 560 又は 590 mg であり、残りの被験者の用量は 70~500 mg の間であった (Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 101)。

2.5.5.3 有害事象の解析

2.5.5.3.1 よく見られた有害事象

すべての有害事象の要約を表 2.5- 8 に示す。

ALIS は吸入抗生物質であり、従来の MDR に追加して使用されるため、有害事象の発現頻度と種類は予測されるものであった。ALIS 投与で発現した有害事象の種類はアミノグリコシド系抗生物質で既知の事象と一致していたが、発現頻度は比較的低く、このことはアミカシンの全身曝露量が低かったことを反映していると考えられる (Module 2.7.4.2.1.1.1)。

表 2.5- 8 TEAE の要約（併合集団）

TEAE の区分	併合肺 NTM 症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b	ALIS 群 ^a	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての TEAE	400 (99.0)	141 (89.8)	757 (92.5)	173 (81.6)
重篤な TEAE	109 (27.0)	27 (17.2)	233 (28.5)	33 (15.6)
投与中止に至った TEAE	96 (23.8)	0	132 (16.1)	1 (0.5)
投与中断に至った TEAE	191 (47.3)	4 (2.5)	228 (27.9)	4 (1.9)
肺疾患の増悪	119 (29.5)	25 (15.9)	343 (41.9)	28 (13.2)
試験治療に関連あり	330 (81.7)	17 (10.8)	465 (56.8)	27 (12.7)
最高 CTCAE グレード：				
1（軽症）	98 (24.3)	69 (43.9)	218 (26.7)	86 (40.6)
2（中等症）	191 (47.3)	50 (31.8)	370 (45.2)	62 (29.2)
3（重症）	84 (20.8)	14 (8.9)	134 (16.4)	15 (7.1)
4（生命を脅かす）	14 (3.5)	0	21 (2.6)	2 (0.9)
5（死亡）	13 (3.2)	8 (5.1)	14 (1.7)	8 (3.8)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 501

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b（空リポソーム+MDR）及び MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、CTCAE = 有害事象共通用語基準、NTM = 非結核性抗酸菌、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

NTM 症集団全体では、ほとんどの被験者に 1 件以上の有害事象が発現した：ALIS 群で 400 例（99%）、「プラセボ」群で 141 例（90%）。

治療との因果関係が否定できない有害事象は、ALIS 群のほとんどの被験者に発現していたが（330 例、82%）、「プラセボ」群での発現頻度は低かった（17 例、11%）。試験薬投与中止に至った有害事象は ALIS 群では 96 例（24%）に報告されたが、「プラセボ」群では 0 例であった。同様に、試験薬投与中断に至った有害事象の発現頻度は、ALIS 群（191 例、47%）が「プラセボ」群（4 例、3%）よりも高かった。

重篤な有害事象の発現頻度は ALIS 群で 27%であり、「プラセボ」群の 17%より高かった。また、最大 CTCAE グレードが 3 以上の有害事象の発現頻度は、ALIS 群が 27%であり、「プラセボ」群の 14%より高かった。

個々の試験における肺増悪（試験責任医師の判断による）の発現頻度は、ALIS 群で 30%であり、「プラセボ」群の 16%より高かった。

併合 NTM 症集団で認められた有害事象の発現頻度や重症度の傾向は、併合安全性集団においても同様に認められた。

基本語（PT）別の最もよく見られた有害事象（10%以上）を表 2.5- 9 に示す。いずれかの併合集団で、投与群間の発現頻度の差が 5%以上であった有害事象を表 2.5- 10 に示す（Module 2.7.4.2.1.1.4）。

以下に示す PT 別の有害事象の発現頻度に、両併合集団の投与群間で一貫した顕著な差（両併合集団で、ALIS 群が「プラセボ」群に比べて 5%以上高いこと）が認められた。

- 咳嗽
- 発声障害
- 呼吸困難
- 喀血
- 口腔咽頭痛

さらに、併合 NTM 症集団では、以下に示す PT 別の有害事象の発現頻度に顕著な差（ALIS 群が「プラセボ」群に比べて 5%以上高いこと）が認められたが、併合安全性集団では顕著な差は認められなかった。

- 耳鳴
- 下痢
- 悪心
- 疲労
- 感染による気管支拡張症の増悪

表 2.5- 9 PT 別の最もよく見られた TEAE いずれかの投与群での発現頻度が 10%以上)

	併合肺 NTM症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b	ALIS 群 ^a	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
下痢	45 (11.1)	7 (4.5)	70 (8.6)	8 (3.8)
悪心	49 (12.1)	9 (5.7)	65 (7.9)	10 (4.7)
疲労	59 (14.6)	12 (7.6)	71 (8.7)	14 (6.6)
感染による気管支拡張症の増悪	72 (17.8)	17 (10.8)	72 (8.8)	17 (8.0)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	12 (3.0)	1 (0.6)	207 (25.3)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	32 (7.9)	8 (5.1)	121 (14.8)	11 (5.2)
咳嗽	146 (36.1)	23 (14.6)	217 (26.5)	29 (13.7)
発声障害	181 (44.8)	5 (3.2)	233 (28.5)	5 (2.4)
呼吸困難	79 (19.6)	11 (7.0)	103 (12.6)	16 (7.5)
喀血	76 (18.8)	21 (13.4)	141 (17.2)	24 (11.3)
口腔咽頭痛	47 (11.6)	3 (1.9)	77 (9.4)	3 (1.4)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 511

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b (空リボソーム+MDR) 及び MDR 単独群

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核菌性抗酸菌

表 2.5- 10 PT 別の TEAE（いずれかの併合集団で、投与群間の発現頻度の差が 5%以上）

	併合肺 NTM 症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a N = 404	プラセボ群 ^b N = 157	ALIS 群 ^a N = 818	プラセボ群 N = 212
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
耳鳴	28 (6.9)	3 (1.9)	31 (3.8)	5 (2.4)
下痢	45 (11.1)	7 (4.5)	70 (8.6)	8 (3.8)
悪心	49 (12.1)	9 (5.7)	65 (7.9)	10 (4.7)
疲労	59 (14.6)	12 (7.6)	71 (8.7)	14 (6.6)
感染による気管支拡張症の増悪	72 (17.8)	17 (10.8)	72 (8.8)	17 (8.0)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	12 (3.0)	1 (0.6)	207 (25.3)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	32 (7.9)	8 (5.1)	121 (14.8)	11 (5.2)
鼻炎	8 (2.0)	0	41 (5.0)	0
咳嗽	146 (36.1)	23 (14.6)	217 (26.5)	29 (13.7)
発声障害	181 (44.8)	5 (3.2)	233 (28.5)	5 (2.4)
呼吸困難	79 (19.6)	11 (7.0)	103 (12.6)	16 (7.5)
喀血	76 (18.8)	21 (13.4)	141 (17.2)	24 (11.3)
口腔咽頭痛	47 (11.6)	3 (1.9)	77 (9.4)	3 (1.4)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 511

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b (空リボソーム+MDR) 及び MDR 単独群

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核菌性抗酸菌

2.5.5.3.2 死亡

死亡例は少なかった。死亡に至った TEAE を発現した被験者の割合は、併合 NTM 症集団と併合安全性集団のいずれにおいても、「プラセボ」群が ALIS 群よりわずかに高かった。呼吸器及び感染症関連の有害事象による死亡が多いと予想したが、その予想に反して、いずれの併合集団においても、死亡に至る有害事象に投与群間の偏りや発現頻度の顕著な差は認められなかった (Module 2.7.4.2.1.2)。

併合 NTM 症集団において、曝露量で調整した ALIS 群の死亡割合 (100 人年あたり 3.98 人) は「プラセボ」群 (100 人年あたり 9.25 人) に比べて小さかった。この違いは併合安全性集団での結果にも反映され、ALIS 群の死亡割合は 100 人年あたり 1.82 人であり、「プラセボ」群では 100 人年あたり 8.44 人であった (Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 1301)。試験ごとの死亡割合は Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 1302 に示す。

死亡に至った有害事象のうち、最も発現頻度が高かったのは COPD であった。INS-212 試験において報告された肺感染症に起因する死亡 1 例を除き (Study INS-212 Table 14.3.2.1.3.1)、治験薬投与との関連ありと判断される死亡に至った TEAE はなかった (Study TR02-112 Section 12.3.1.1; Study INS-312 Section 12.3.1.1)。死亡に至ったすべての有害事象を PT 別に表 2.5- 11 に示す。

表 2.5- 11 死亡に至った有害事象

	併合肺 NTM症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b	ALIS 群 ^a	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
死亡に至ったすべての TEAE	13 (3.2)	8 (5.1)	14 (1.7)	8 (3.8)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.7)	0	3 (0.4)	0
呼吸不全	2 (0.5)	2 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.9)
悪液質	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.5)
肺炎	1 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.5)
下気道感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肺感染	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
急性呼吸不全	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
マイコバクテリウム・アビウムコ ンプレックス感染	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気胸	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
肺線維症	1 (0.2)	0	1 (0.1)	0
心不全	0	0	1 (0.1)	0
嚢胞性線維症における肺感染増悪	0	0	1 (0.1)	0
心原性ショック	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
高炭酸ガス血性昏睡	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	0	1 (0.6)	0	1 (0.5)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 541

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b (空リポソーム+MDR) 及び MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、COPD = 慢性閉塞性肺疾患 NTM = 非結核菌性抗酸菌

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

併合 NTM 症集団では、重篤な有害事象は ALIS 群（109 例、27.0%）の方が「プラセボ」群（27 例、17.2%）より高頻度に発現していた。同様のパターンが併合安全性集団においても認められ、重篤な有害事象の発現は ALIS 群では 233 例（28.5%）、「プラセボ」群では 33 例（15.6%）であった（表 2.5- 12 を参照）（Module 2.7.4.2.1.3.1）。

大部分の器官別大分類（SOC）では、いずれかの併合集団のいずれの投与群において、発現頻度が 4%を超える重篤な有害事象は認められなかった。例外は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」と「感染症および寄生虫症」であった（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531）。

併合 NTM 症集団では、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の重篤な有害事象の発現頻度は、ALIS 群（47 例、11.6%）が「プラセボ」群（14 例、8.9%）よりわずかに高かった（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531）。

併合 NTM 症集団では、SOC「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現頻度は、ALIS 群（51 例、12.6%）が「プラセボ」群（9 例、5.7%）より高かった。同様な傾向は併合安全性集団においても認められた（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531）。

PT 別では（表 2.5- 12）、いずれの併合集団においても、投与群間で重篤な有害事象の発現頻度に顕著な差は認められなかった（感染による CF の増悪を除く）。併合安全性集団では、嚢胞性線維症における肺感染増悪が ALIS 群（100 例、12.2%）において「プラセボ」群（0 例）よりも多く発現していた。しかしながら、この結果は、併合安全性集団において、ALIS 群での CF 被験者の割合が「プラセボ」群よりはるかに高かったことに起因すると考えられる。

表 2.5- 12 PT 別の重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 2%以上）

	併合肺 NTM 症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a N = 404	プラセボ群 ^b N = 157	ALIS 群 ^a N = 818	プラセボ群 N = 212
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
すべての重篤な TEAE	109 (27.0)	27 (17.2)	233 (28.5)	33 (15.6)
感染による気管支拡張症の増悪	11 (2.7)	4 (2.5)	11 (1.3)	4 (1.9)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	7 (1.7)	0	100 (12.2)	0
肺炎	16 (4.0)	4 (2.5)	17 (2.1)	5 (2.4)
慢性閉塞性肺疾患	13 (3.2)	3 (1.9)	14 (1.7)	3 (1.4)
喀血	10 (2.5)	5 (3.2)	13 (1.6)	5 (2.4)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b （空リボソーム+ MDR）及び MDR 単独群

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.5.3.4 特に注目すべき有害事象

併合集団における、特に注目すべき有害事象（AESI）を AESI グループ別に表 2.5- 13 に示す（Module 2.7.4.2.1.4.3）。

表 2.5- 13 特に注目すべき有害事象

	併合 NTM 症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b	ALIS 群 ^a	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
AESI 群	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
その他の呼吸器事象 ^c	295 (73.0)	58 (36.9)	466 (57.0)	79 (37.3)
気管支痙攣	110 (27.2)	17 (10.8)	177 (21.6)	24 (11.3)
感染による基礎疾患の増悪	109 (27.0)	23 (14.6)	305 (37.3)	23 (10.8)
喀血	76 (18.8)	21 (13.4)	141 (17.2)	24 (11.3)
聴器毒性	72 (17.8)	16 (10.2)	84 (10.3)	20 (9.4)
慢性閉塞性肺疾患の増悪	29 (7.2)	6 (3.8)	30 (3.7)	6 (2.8)
腎毒性	17 (4.2)	4 (2.5)	19 (2.3)	5 (2.4)
アレルギー性胞隔炎	13 (3.2)	2 (1.3)	13 (1.6)	2 (0.9)
神経筋疾患	12 (3.0)	1 (0.6)	12 (1.5)	1 (0.5)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5171

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b (空リボソーム+MDR) 及び MDR 単独群

^c 呼吸器、胸郭および縦隔障害の有害事象を含む。

AESI = 特に注目すべき有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、NTM = 非結核性抗酸菌

併合 NTM 症集団では、すべての AESI グループにおいて、AESI の発現頻度は ALIS 群の方が「プラセボ」群より高かった。聴器毒性の事象の大部分は重篤な有害事象ではなく、また、治験薬投与中止に至るものでもなかった (Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531, Table 551)。「プラセボ」群よりも ALIS 群で聴器毒性の事象の発現頻度が高かったのは、主として耳鳴及び浮動性めまいの発現によるものであった (Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5172)。

腎毒性、神経筋疾患及びアレルギー性胞隔炎の事象の発現頻度は低かった。アレルギー性胞隔炎の事象の大部分は重篤かつ治験薬投与中止に至るものであった (Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531, Table 551)。

併合安全性集団は、併合 NTM 症集団に主に CF の被験者を追加して構成されており、全体として、併合 NTM 症集団よりも投与期間が短かった。AESI のうち、併合安全性集団の ALIS 群の方が併合 NTM 症集団の ALIS 群よりも発現頻度が高かったものは、感染による基礎疾患の増悪 (それぞれ、305 例 [37.3%] 及び 109 例 [27.0%]) のみであった。これは CF の基礎疾患を有する被験者が感染症に対して、比較的高い感受性を示すことを反映したものと考えられる。その他すべての AESI の発現頻度は、併合安全性集団の ALIS 群の方が併合 NTM 症集団の ALIS 群に比べて低かった。

2.5.5.3.5 投与中止に至った TEAE

併合安全性集団の「プラセボ」群では、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者は 1 名のみであった。この有害事象は、CF 試験で認められた肺障害であった。

NTM 症集団全体では、治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALIS 群の 96 例（23.8%）に発現していたが、「プラセボ」群での発現例はなかった（Module 2.7.4.2.1.4.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象のほぼ半数の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。このうち、最もよく見られた事象（PT 別）は呼吸困難であり、12 例（3.0%）の被験者に発現していた（表 2.5- 14）。次に発現頻度の高かった SOC は、「感染症および寄生虫症」であり、ALIS 群の 24 例（5.9%）が投与中止となった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現パターンは、併合安全性集団と併合 NTM 症集団で類似していた（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 551）。

表 2.5- 14 PT 別の投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 1.5%以上）

	併合 NTM 症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b	ALIS 群 ^a	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸困難	12 (3.0)	0	16 (2.0)	0
発声障害	7 (1.7)	0	10 (1.2)	0
感染による気管支拡張症の増悪	7 (1.7)	0	7 (0.9)	0
咳嗽	6 (1.5)	0	8 (1.0)	0
嚢胞性線維症における肺感染増悪	5 (1.2)	0	22 (2.7)	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 551

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.5.3.6 投与中断に至った TEAE

併合安全性集団の「プラセボ」群では、4 例（1.9%）が投与中断に至った有害事象を発現した（表 2.5- 15）（Module 2.7.4.2.1.4.2）。

併合 NTM 症集団では、投与中断に至った有害事象を発現した被験者は、ALIS 群で 191 例（47.3%）、「プラセボ」群で 4 例（2.5%）であった。

ALIS 投与中断に至った有害事象の大部分の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（127 例、31.4%）。次に発現頻度の高かった SOC は「感染症および寄生虫症」であり、ALIS 群の 49 例（12.1%）が投与を中断した。

最もよく見られた投与中断に至った有害事象（PT 別）は発声障害であり、59 例（14.6%）に発現していた（表 2.5- 15）。

治験薬の投与中断に至った有害事象の発現パターンは、併合安全性集団と併合 NTM 症集団で類似していた（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5191）。

表 2.5- 15 PT 別の投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 1.5%以上）

	併合肺 NTM 症集団		併合安全性集団	
	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b	ALIS 群 ^a	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
投与中断に至ったすべての TEAE	191 (47.3)	4 (2.5)	228 (27.9)	4 (1.9)
発声障害	59 (14.6)	0	59 (7.2)	0
咳嗽	31 (7.7)	0	33 (4.0)	0
呼吸困難	27 (6.7)	0	30 (3.7)	0
喀血	16 (4.0)	0	22 (2.7)	0
感染による気管支拡張症の増悪	12 (3.0)	1 (0.6)	12 (1.5)	1 (0.5)
疲労	11 (2.7)	0	11 (1.3)	0
慢性閉塞性肺疾患	10 (2.5)	0	10 (1.2)	0
口腔咽頭痛	10 (2.5)	0	10 (1.2)	0
耳鳴	9 (2.2)	0	9 (1.1)	0
頭痛	8 (2.0)	0	9 (1.1)	0
悪心	6 (1.5)	0	8 (1.0)	0
肺炎	6 (1.5)	1 (0.6)	6 (0.7)	1 (0.5)
喉頭炎	6 (1.5)	0	6 (0.7)	0
失声症	6 (1.5)	0	6 (0.7)	0
嚢胞性線維症における肺感染増悪	5 (1.2)	0	24 (2.9)	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5191

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.5.4 臨床検査値の評価

肝及び腎機能関連の臨床検査値において、ベースライン後に臨床的に意味のある異常が認められた被験者の割合はおおむね低かった。5%超の被験者で異常が認められた項目は「推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/min 未満」のみであり、併合 NTM 症集団の ALIS 群では 124 例 (30.7%)、「プラセボ」群では 42 例 (26.8%) であった。安全性解析対象集団において、追加事象 (NTM 症集団において観察された事象以外) は報告されなかった (Module 2.7.4.3.1.1)。

肝機能、腎機能、血清化学的検査及び血液学的検査関連の臨床検査値では、ベースラインでは正常値であったが、ベースラインから 6 カ月後の値が異常値となった被験者の割合は低かった。併合 NTM 症集団の ALIS 群において、ベースラインから 6 カ月後での異常値への変化が 5%超の被験者で認められた項目は「血清リン酸塩」(6 カ月後の値が高値)のみであり、ALIS 群では 28 例 (6.9%)、「プラセボ」群では 11 例 (7.0%) であった。併合安全性集団でのベースラインから 6 カ月後の値が異常値となった被験者の割合は、併合 NTM 症集団と同様であった。

結論として、臨床検査値の解析結果には、予期しない安全性所見を示唆するものはなかった。中等度（又は高度）の腎障害（ $eGFR < 60 \text{ mL/min}$ と定義）は、併合 NTM 症集団では両投与群で同様に発現していたこと、さらに、併合安全性集団で臨床的に意味のある異常が認められた項目は、併合 NTM 症集団と一致していたこと等により、この腎障害は併合 NTM 症集団で高齢の被験者が多かったことに起因する予期された所見であると考えられた。

2.5.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

併合 NTM 症集団では、ベースライン後の少なくとも 1 つの測定時点において、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数が増加した被験者の割合は、ALIS 群の方が「プラセボ」群に比べて高かった。この差は、解析した血圧上昇に関するすべてのカテゴリーにおいて同様に認められた。しかしながら、「拡張期血圧の 100 mmHg 以上への上昇」又は「心拍数の 120 bpm 超又は 130 bpm 超への上昇」が認められた被験者の割合には、投与群間で顕著な差はなかった。ベースライン後のいずれかの測定時点で収縮期血圧が 160 mmHg 以上となった被験者の割合は、ALIS 群（37 例、9.2%）が「プラセボ」群（8 例、5.1%）よりわずかに高かった。このように、ALIS 投与が血圧に及ぼす影響については、一貫した傾向は認められなかった（Module 2.7.4.4.1）。

聴覚検査、心電図検査、難聴検査及び肺機能検査については、いずれの併合集団においても、投与群間で顕著な差は認められなかった。

2.5.5.6 サブ集団における安全性

全体的に、サブグループ間に性別、年齢又は地域による注目すべき差は認められなかった。全体として、SAE は女性（23.5%）よりも男性（36.8%）においてより多く報告された（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 531.1）。

2.5.5.6.1 日本人 NTM 症集団における安全性

INS-212 試験及び INS-312 試験において曝露した日本人 NTM 症集団を対象に安全性解析を実施した（Module 2.7.4.5.1.3.1）。

2.5.5.6.1.1 曝露状況

日本人 NTM 症集団における治験薬の全体の曝露状況を表 2.5- 16 に示す。曝露期間の平均値及び中央値は、プラセボ群と比較して ALIS 群で長かった。

表 2.5- 16 治験薬の曝露状況（日本人 NTM 症集団）

項目	ALIS 群 ^a N = 47	プラセボ群 ^b N = 14
平均（SD）、日	361 (195)	239 (5)
中央値（最大値 ^c ）、日	356 (599)	239 (247)
総曝露量、人-年	46.4	9.2
試験期間中の人-年	50.1	9.2

資料：Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 302.1

^a ALIS + MDR 群

^b MDR 単独群

^c すべての投与群における最小曝露期間は 1 日であった。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、NTM = 非結核性抗酸菌、SD = 標準偏差

2.5.5.6.1.2 よく見られた TEAE

日本人 NTM 症集団における TEAE の要約を表 2.5- 17 に示す。

日本人 NTM 症集団において、TEAE は、ほぼ全被験者、すなわち ALIS 群 46 例（97.9%）及びプラセボ群 14 例（100%）で報告された。日本人 NTM 症集団における有害事象のプロファイルは全体の NTM 症集団と全般的に同様であった。SAE の発現率は全体の NTM 集団と比較して僅かに高かった（40.4%）。しかし、試験中止に至る有害事象の発生率（10.6% vs. 全体の NTM 症集団 23.8%）及び肺疾患の増悪（2.1% vs. 29.2%）は低かった。

日本人 NTM 症集団において、試験治療と関連性があると考えられる有害事象は ALIS 群で報告され（41 例、87.2%）、プラセボ群では報告されなかった。投与中止に至る有害事象は ALIS 群で 5 例（10.6%）に報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。同様に、投与中断に至った有害事象が ALIS 群で多く（18 例、38.8%）、プラセボ群では発生した被験者はいなかった。

ALIS 群で SAE が発現した被験者の割合は（40.4%）、プラセボ群（7.1%）と比較して高く、ALIS 群で、最高 CTCAE グレード 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合（36.2%）は、プラセボ群（7.1%）と比較して高かった。

日本人 NTM 症集団で認められた有害事象発現率が高い傾向及び有害事象の重症度が全般的に高い傾向は NTM 集団全体の安全性でも認められた（Module 2.7.4.5.1.3.1）。

ALIS 群で肺疾患が増悪した（治験責任医師により判断）被験者の割合は、全日本人 NTM 集団（2.1%）とプラセボ群（7.1%）で同様であった。

表 2.5- 17 試験治療下で発現した有害事象（日本人 NTM 症集団）

TEAE の区分	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
	n (%)	n (%)
すべての TEAE	46 (97.9)	14 (100)
重篤な TEAE	19 (40.4)	1 (7.1)
投与中止に至った TEAE	5 (10.6)	0
投与中断に至った TEAE	18 (38.3)	0
肺疾患の増悪	1 (2.1)	1 (7.1)
試験治療に関連あり	41 (87.2)	0
最高 CTCAE グレード：		
1（軽症）	15 (31.9)	9 (64.3)
2（中等症）	14 (29.8)	4 (28.6)
3（重症）	14 (29.8)	1 (7.1)
4（生命を脅かす）	3 (6.4)	0
5（死亡）	0	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 502.2

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、CTCAE = 有害事象共通用語基準、NTM = 非結核性抗酸菌、TEAE = 試験治療下で発現した有害事象

PT により最も多く報告された有害事象を表 2.5- 18 に示す。ALIS の投与を受けた日本人 NTM 症集団で最も多く報告された有害事象は、NTM 症集団全体で報告された有害事象と同様であった。これらには発声障害（55.3%）、鼻咽頭炎（36.2%）、咯血（23.4%）、咳嗽（19.1%）、発熱（14.9%）、MAC 感染（14.9%）、及び体重減少（14.9%）が含まれた（Module 2.7.4.5.1.3.1.2）。

いずれの集団においても投与群間で 5%以上の差があった有害事象を表 2.5- 19 に示す。以下に示す PT 別の有害事象の発現頻度に顕著な差（ALIS 群が「プラセボ」群に比べて 5%以上高いこと）がみられた。

- 下痢
- マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染
- 鼻咽頭炎
- 肺炎
- 体重減少
- 咳嗽
- 発声障害
- 呼吸困難
- 肺臓炎
- 声帯の炎症

- 湿疹

さらに、併合 NTM 症集団では、以下に示す PT 別の有害事象の発現頻度に顕著な差（ALIS 群が「プラセボ」群に比べて 5%以上高いこと）が認められたが、併合安全性集団では顕著な差は認められなかった。

- 聴力低下
- 下痢
- マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染
- 体重減少
- 肺臓炎
- 声帯の炎症
- 湿疹

表 2.5- 18 MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した有害事象（いずれかの群で 10%以上；日本人 NTM 症集団）

基本語	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
	n (%)	n (%)
発声障害	26 (55.3)	0
鼻咽頭炎	17 (36.2)	3 (21.4)
喀血	11 (23.4)	3 (21.4)
咳嗽	9 (19.1)	1 (7.1)
発熱	7 (14.9)	1 (7.1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	7 (14.9)	0
体重減少	7 (14.9)	0
気管支炎	2 (4.3)	2 (14.3)
腹部不快感	0	2 (14.3)

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 512.2

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核菌性抗酸菌

表 2.5- 19 MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した有害事象（いずれかの群の投与間で 5%以上の差；日本人 NTM 症集団）

基本語	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
	n (%)	n (%)
腹部不快感	0	2 (14.3)
便秘	0	1 (7.1)
下痢	4 (8.5)	0
胃炎	1 (2.1)	1 (7.1)
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)	1 (7.1)
発熱	7 (14.9)	1 (7.1)
気管支炎	2 (4.3)	2 (14.3)
感染による気管支拡張症の増悪	1 (2.1)	1 (7.1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	7 (14.9)	0
鼻咽頭炎	17 (36.2)	3 (21.4)
肺炎	3 (6.4)	0
尿路感染	0	1 (7.1)
聴覚刺激検査異常	0	1 (7.1)
体重減少	7 (14.9)	0
食欲減退	0	1 (7.1)
変形性脊椎症	0	1 (7.1)
身体症状症	1 (2.1)	1 (7.1)
咳嗽	9 (19.1)	1 (7.1)
発声障害	26 (55.3)	0
呼吸困難	3 (6.4)	0
肺臓炎	3 (6.4)	0
気胸	1 (2.1)	1 (7.1)
アレルギー性鼻炎	1 (2.1)	1 (7.1)
声帯の炎症	4 (8.5)	0
湿疹	3 (6.4)	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 512.2

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核菌性抗酸菌

2.5.5.6.1.3 基本語別の薬物有害反応（試験治療下で発現した治験薬との因果関係が疑われる有害事象）

日本人の ALIS 投与 NTM 症安全性解析対象集団における薬物有害反応（ADR）の発現率を Module 2.7.4-58 に示す。日本人 NTM 症集団で 5%以上に発現した基本語別の ADR を表 2.5- 20 に示す。

日本人 NTM 症集団における ADR の傾向は TEAE と同様であった。日本人 NTM 症集団において、ALIS 群で報告されたがプラセボ群で報告されなかった ADR は、発熱（2 例、4.3% vs. 0%）及び口腔咽頭痛（2 例、4.3% vs. 0%）であった（Section 2.7.4.5.1.3.1.3）。

表 2.5- 20 PT 別の薬物有害反応（NTM 症集団全体で発現頻度が 5%以上）－日本人 NTM 症集団

項目	日本人 NTM 症集団		NTM 症集団			
	ALIS 群		ALIS 群		プラセボ群	
	N = 47		N = 404		N = 157	
	n	(%)	n	(%)	N	(%)
下痢	3	6.4	20	5.0	1	0.6
咳漱	9	19.1	125	30.9	3	0.9
発声障害	26	55.3	172	42.6	3	1.9
咯血	4	8.5	42	10.4	1	0.6
肺臓炎	3	6.4	5	1.2	0	0
声帯の炎症	4	8.5	4	1.0	0	0
耳鳴	1	2.1	21	5.1	1	0.6
感染による気管支拡張症の増悪	-	-	25	6.2	0	0

資料：ISS Tables, Ad hoc tables

3 例の日本人被験者に ADR として肺臓炎が報告された（2 件は SAE と報告された）。これらの 3 症例に共通するパターンは観察されず、日本人固有のパターンも認められなかった。2 件の SAE はそれぞれ軽度及び中等度と報告された。これらの事象を重篤に分類した理由は、入院に至ったためであった。SAE を発現した被験者 1 例でアリケイスを投与中止し、SAE を発現しなかった被験者ではアリケイスの用量に変更はなかった。SAE を発現した 2 例の被験者で ALIS の投与が中止され、SAE が発現しなかった被験者では ALIS の用量は変更されなかった。SAE が発現した被験者 2 例で肺臓炎は回復したとみなされ、SAE が認められなかった被験者で軽快と報告された。

肺臓炎の発現率には数字上の不均衡が多少あると考えられるが、日本人被験者にとっての安全性シグナル警告とはみなされていない。これは、主に事象が生命を脅かすという理由ではなく、日本人の治験責任医師が肺 NTM 症患者を入院下で慎重に治療する傾向を反映している可能性がある。

日本人被験者の安全性プロファイルは、全体集団で認められた安全性プロファイルと一致する。

2.5.5.6.1.4 重篤な有害事象

ALIS 群における SAE の発現率は、日本人 NTM 症集団（40.4%、表 2.5- 17）の方が全体の NTM 症集団（27%、表 2.5- 12）よりも高かった（Module 2.7.4.5.1.3.1.5）。

日本人 NTM 症集団に報告された SAE の要約を表 2.5- 21 に示す。ALIS を投与した被験者に 2 例以上報告された SAE は、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（4 例、8.5%）、肺炎（3 例、6.4%）、活動状態低下（2 例、4.3%）、喀血（2 例、4.3%）、及び肺造炎（2 例、4.3%）であった。マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染及び肺炎は、プラセボ群（両 AE とも 0 例）よりも ALIS 群（それぞれ 8.5%、6.4%）で多く報告された。

ほとんどの器官別大分類（SOC）内で、SAE は各群で被験者の 5%を超えなかった。例外は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（ALIS 群 6.4%）、「感染症および寄生虫症」（ALIS 群 17.0%、プラセボ群 7.1%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ALIS 群 17.0%、プラセボ群 7.1%）であった（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 532.2）。

ALIS 群の被験者における SAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（日本人 NTM 症集団 6.4%、全体の NTM 症集団 1.0%）及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（日本人 NTM 症集団 17.0%、全体の NTM 症集団 11.6%）の SOC で、日本人 NTM 症集団の方が全体 NTM 症集団よりも高い発現率が報告された（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Tables 531 and 532.2）。

日本人 NTM 症集団では、以下の SOC において ALIS 群の被験者の方がプラセボ群の被験者に比べて高い SAE 発現率が報告された：「眼障害」（0.2% vs 0）、「胃腸障害」（4.3% vs 0）、「一般・全身障害および投与部位の状態」（6.4% vs 0）、「肝胆道系障害」（2.1% vs 0）、「感染症および寄生虫症」（17.0% vs 7.1%）、「臨床検査」（2.1% vs 0）、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（2.1% vs 0）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（17.0% vs 7.1%）及び「血管障害」（2.1% vs 0）（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 532.2）。

表 2.5- 21 PT 別の試験治療下で発現した重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 例以上及び 2%以上、日本人 NTM 症集団）

	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
基本語	n (%)	n (%)
すべての試験治療下で発現した重篤な有害事象	19 (40.4)	1 (7.1)
活動状態低下	2 (4.3)	0
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	4 (8.5)	0
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (7.1)
肺炎	3 (6.4)	0
喀血	2 (4.3)	0
肺臓炎	2 (4.3)	0

資料：Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 532.2.

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.5.6.1.5 特に注目すべき有害事象

日本人 NTM 症集団の AESI 群における AESI の発現率を表 2.5- 22 に示す。日本人 NTM 症集団において、ALIS 群で AESI を発現した被験者の割合は、感染症及び寄生虫症、気管支拡張症の感染性増悪、及びアレルギー性鼻炎を除く全てのカテゴリーにおいてプラセボ群で高かった (Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5172.2) (Module 2.7.4.5.1.3.1.6.1.3)。

日本人 NTM 症集団における AESI の発現率は NTM 症集団全体と比較して低かった。

表 2.5- 22 特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 症集団）

	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
AESI 群	n (%)	n (%)
その他の呼吸器事象	38 (80.9)	3 (21.4)
気管支痙攣	4 (8.5)	0
感染による基礎疾患の増悪	1 (2.1)	1 (7.1)
喀血	11 (23.4)	3 (21.4)
聴器毒性	5 (10.6)	0
腎毒性	1 (2.1)	0
アレルギー性胞隔炎	5 (10.6)	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5172.2.

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群.

AESI = 特に注目すべき有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.5.6.1.6 ALIS の投与中止に至った TEAE

日本人 NTM 症集団において、ALIS の中止に至った TEAE が ALIS 群で 5 例（10.6%）報告されたがプラセボ群では報告されなかった（表 2.5- 17）（Module 2.7.4.5.1.3.1.6.1.1）。

投与中止に至った有害事象は SOC 別に、胃腸障害（1 例；2.1%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（1 例；2.1%）、及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（2 例；4.3%）が報告された（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 552.2）。投与中止に至った 5 件の TEAE は全て各 1 例の被験者で報告された（表 2.5- 23）。

表 2.5- 23 PT 別の試験治療下で発現した投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で 1.5%以上；日本人 NTM 症集団）

	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
基本語	n (%)	n (%)
腸壁気腫症	1 (2.1)	0
乳癌	1 (2.1)	0
アレルギー性胞隔炎	1 (2.1)	0
肺臓炎	1 (2.1)	0
喉頭肉芽腫	1 (2.1)	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 552.9, Listing 550

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリボソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.5.5.6.1.7 ALIS の投与中断に至った TEAE

日本人 NTM 症集団において、投与中断に至った TEAE は ALIS 群で 18 例（38.3%）及びプラセボ群で 14 例（8.9%）にみられた（表 2.5- 17）（Module 2.7.4.5.1.3.1.6.1.2）。

投与中断に至った TEAE は第一に SOC の呼吸器、胸郭および縦隔障害（14 例；29.8%）であった。次に最も多くみられた SOC は感染症および寄生虫症であった（3 例；6.4%）。

最も多く報告された PT は発声障害であり（表 2.5- 24）、これは全体の NTM 集団でも最も多く報告された（表 2.5- 15）。

表 2.5- 24 MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した投与中断に至った有害事象（いずれかの投与群で 1 例以上及び 1.5%以上；日本人 NTM 症集団）

基本語	ALIS 群 ^a	プラセボ群 ^b
	N = 47	N = 14
	n (%)	n (%)
投与中断に至ったすべての TEAE	18 (38.3)	0
発声障害	7 (14.9)	0
声帯の炎症	3 (6.4)	0

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 5192.2

^a TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の ALIS+MDR 群

^b MDR 単独群

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MedDRA = 医薬品規制用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

全般的に、日本人 NTM 症集団の安全性プロファイルは全体の NTM 症集団の安全性プロファイルと一致している（2.5.5.3 項）。

2.5.5.7 潜在的リスクの予防、減少または管理するための方法

2.5.5.7.1 有害事象を管理するための投与中断

ALIS 投与を中断することは、有害事象（特に局所における呼吸器関連事象）を管理するために、試験実施計画書で認められており（INS-212 試験及び INS-312 試験）、症状寛解後は ALIS を再投与することも認められていた。肺 NTM 症に対し ALIS の投与を受けていて投与中止に至った有害事象の発現頻度（23.8%）は、投与中断に至った有害事象の発現頻度（47.3%）に比べて低かった。このことは、投与中断することは、ALIS 治療に伴う有害事象を管理する上で、適切な選択肢になっていることを示している。

2.5.5.7.2 気管支拡張薬の投与

被験者は ALIS 投与前に、短時間作用型 β アゴニストの前投与を受けることが、試験実施計画書で認められており（INS-212 試験及び INS-312 試験）、この前投与により、ALIS 投与に伴う気管支痙攣の有害事象の発現を抑えることができる。

反応性気道疾患、喘息又は気管支痙攣などの病歴をもつ患者に対しては、ALIS の投与は、短時間作用型気管支拡張剤を前投与した後に行うべきである。治療によって気管支痙攣が起こった病歴のある患者には、医師は気管支拡張剤を前投与すべきである。

2.5.5.7.3 アレルギー性胞隔炎の管理

肺 MAC 症患者の治療において、ALIS の投与期間中に、アレルギー性胞隔炎が発現することがある。アレルギー性胞隔炎は、ALIS 群において全体の NTM 症集団で 4 例（1.0%）及び日本人 NTM 症集団で 1 例（2.1%）に報告された（Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 511 及び Table 512.2）。

アレルギー性胞隔炎が発現した場合は、ALIS の投与を中止し、患者には必要に応じて、全身ステロイド療法を施す。

2.5.5.7.4 薬物乱用、過量投与、依存性及びリバウンドの防止

ALIS の依存性の可能性を示唆するデータはない。ALIS の有効活性成分であるアミカシンは既知の抗生物質であり、これまで数十年にわたって医療現場で使用されてきた。アミカシンは中枢

神経系に影響を及ぼさないため、ALIS の薬物乱用の可能性について、さらなる評価を行い、添付文書で記載する必要はないと考えられる。

過量投与に関しては、体内から ALIS を除去する方法の変更と薬物動態の変化を伴う薬物相互作用の可能性について考慮すべきである。血液透析はアミカシンを体内から除去する手段として有用である。

ALIS 投与中止後に離脱症状やリバウンドが起きることを示唆するデータはない。これは治験薬投与終了後 28 日以内に発現した有害事象と 29 日以降に発現した有害事象を、併合 NTM 症集団の試験治療下で発現した有害事象と比較した結果に基づくものである (Module 2.7.4.5.7)。併合安全性集団及び日本人 NTM 症集団においても同様なパターンが認められたことから、ALIS 投与中止後に離脱症状やリバウンドが起こる可能性は低いと考えられる。

2.5.5.8 安全性の結論

大部分の有害事象は呼吸器関連の事象であり、本剤が吸入型抗生物質であることと一致していた。アミノグリコシド投与に関連する有害事象の発現頻度はおおむね低く、重篤なものではなかった。このことは、吸入投与により全身曝露が低く抑えられた結果を反映していると考えられた。

PT 別の比較では、有害事象の発現頻度に ALIS 群と「プラセボ」群の間で顕著な差は認められなかった。死亡の発現頻度は低く、INS-212 試験において報告された肺感染症に起因する死亡 1 例を除き (Study INS 212 Table 14.3.2.1.3.1)、治験薬投与との関連ありと判断される死亡に至った TEAE はなかった。

ALIS 投与を中断することは、有害事象（特に局所における呼吸器関連事象）を管理するために認められており、症状寛解後は ALIS を再投与することも認められていた。有害事象のため ALIS 投与を中止した被験者の割合は、ALIS 投与を中止した被験者の割合の半分であった（それぞれ 23.8% 及び 47.3%）。このことは、ALIS 投与を中断することにより、ALIS 投与中止に至る被験者数を減少させ、結果としてそれらの被験者が投与を継続したことを示している。ALIS 投与中止に至った有害事象の発現頻度は、当該有害事象全体の発現頻度に比べて低かった。

併合 NTM 症集団では、AESI を発現した被験者の割合は、ALIS 群の方が「プラセボ」群より高かった。腎毒性及び神経筋などの有害事象は、他の吸入型抗生物質と同様に発現頻度は低かった。大部分の聴器毒性の事象は重篤なものではなく、また、治験薬投与中止に至るものでもなかった。アレルギー性胞隔炎の AESI の発現頻度は低かったが、その大部分は重篤な有害事象であり、投与中止に至った有害事象であった。

併合 NTM 症集団における ALIS の安全性プロファイルは、併合安全性集団と同様であった。このことは、肺 NTM 症被験者で観察された有害事象が、より多くの被験者を対象とした ALIS 開発計画で観察された有害事象と一貫していたことを示している。併合 NTM 症集団の被験者における ALIS の安全性プロファイルと、併合安全性集団 (CF 又は気管支拡張症を基礎疾患に持つ被験者を含む) の被験者における ALIS の安全性プロファイルとの違いは、おおむね基礎疾患を持つ患者の違いが反映されたものであった。

日本人 NTM 症集団における ALIS の安全性プロファイルは、全体の NTM 症集団と全般的に同様であった。

2.5.5.8.1 併用薬の使用上の注意

ALIS 投与後のアミカシンの全身曝露量は低い、ALIS を以下の薬剤と併用する際には注意する必要がある：全身投与のアミノグリコシド系抗生物質、又は聴覚機能、前庭機能若しくは腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤を含む）。利尿剤（エタクリン酸、フロセミド、尿素、静注用マンニトール等）との併用は推奨できない。このような薬剤はアミノグリコシドの血清中濃度や組織中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高める可能性がある。神経毒性、腎毒性又は聴器毒性を引き起こす可能性があるその他の薬剤との併用も推奨できない。

2.5.6 ベネフィットとリスクの結論

本申請資料のすべてのデータから、ALIS が難治性肺 MAC 症患者で培養陰性化を達成可能であること、さらに、培養陰性化の持続により、患者は抗生物質によるすべての治療を終了することが可能であることが示された。リボソーム製剤を吸入投与することによって、アミカシン（アミノグリコシド）の経静脈投与に比べて全身曝露量を減少させ、既知の全身臓器における毒性の発現を減少させることができた。ALIS は、予測可能かつ管理可能な安全性プロファイルを有するとともに、難治性肺 MAC 症の成人患者の治療における多剤併用療法の一部として、良好なベネフィット／リスクプロファイルを示した。

2.5.6.1 治療体系

ALIS（590 mg の 1 日 1 回投与）はアミカシンのリボソーム製剤であり、難治性の肺 MAC 症成人患者の治療のための多剤併用療法の一部として開発されたものである。この新規製剤により、遊離アミカシンに比べてマクロファージへの取り込みが増加し、バイオフィルムの透過性が亢進し、その結果として、主要な感染源や感染臓器での曝露量を増加させることが可能となった。また、肺への直接的な薬剤曝露により、全身曝露量を最小化し、アミノグリコシドで既知の毒性が発現する可能性を抑える一方、有効性を得るための肺の曝露量を増加することが可能となった。

喀痰培養の陰性化は難治性肺 MAC 症患者にとって重要なベネフィットであり、担当する医師にとっても治療の目標になっている。さらに、抗生物質によるすべての治療を中止することができる ALIS の持続的効果は、臨床的に重要な意味を持つ。

2.5.6.1.1 疾患の状態

疾患状態の詳細については、2.5.1.2 項を参照のこと。

2.5.6.1.2 現行の治療法

現行の治療法の詳細については、2.5.1.3 項を参照のこと。

2.5.6.2 難治性肺 MAC 症治療における ALIS 投与のベネフィット

全体として、本臨床開発プログラムは、難治性肺 MAC 症の治療において、多剤併用標準療法の抗生物質レジメンに追加投与した ALIS の有意な有効性のエビデンスを示した。

ピボタル INS-212 試験では、投与 6 ヶ月目までに喀痰培養陰性を達成した被験者の割合は、ALIS+MDR 群の方が MDR 単独群に比べて高く、統計学的に有意かつ臨床的に重要なベネフィットが認められ（29.0%及び 8.9%、 $P < 0.0001$ ）、リスク差は 20.1%であった。投与 6 ヶ月目までに陰性化した被験者のうち、約 2/3 では、続く 12 ヶ月間の投与を通して培養陰性化が持続されてお

り、この結果は治療ガイドラインが推奨する基準に合致するものであった（ATS/IDSA statement [Griffith et al 2007], BTS [Haworth et al 2017]) 及び JST/JRS [JST/JRS 2008]）。さらに、ALIS + MDR の投与は、MDR 単独投与と比較してすべての MAC 治療薬を中止後 3 ヶ月間継続的な喀痰培養陰性化を達成する上で、統計学的に有意かつ臨床的に重要なベネフィットを示した（16.1%及び 0%、 $P < 0.0001$ ）。さらに、ALIS の有効性のエビデンスは他の 2 試験（INS-312 試験及び TR02-112 試験）のデータにも裏付けられており、これらの試験では、肺 NTM 症被験者に対して ALIS を MDR に追加投与したとき、投与 6 ヶ月までの喀痰培養陰性化率における一貫性が示された。日本人 NTM 症集団についても同様の有効性の結果が認められた。

肺 NTM 症患者を対象とした 3 試験すべてが、無作為化前に 6 ヶ月間以上 MDR による投与を受け、十分な効果（陰性化）が得られなかった被験者を対象に実施された。NTM 試験全体にわたる有効性は、MDR 単独では臨床効果が得られなかった患者や、（腎毒性、聴器毒性、高血圧などのため）全身性アミノグリコシド製剤の投与に適さない患者など治療選択肢が限られる患者にとって、ALIS が 1 つの効果的な治療選択肢であることを示している。

過去の治療が奏功しなかった肺 MAC 症患者を扱った文献から得られたデータは、培養陰性化率及び持続的な培養陰性化に限られており、抗生物質治療を中止したときの陰性化の継続に関するデータは提供されていない（Jo et al 2014; Koh et al 2013; Tanaka et al 1999; Wallace et al 1996）。ALIS の肺 NTM 症患者を対象とした試験では、培養陰性化の成功について、より厳格な定義を適用しており、文献データと比較して何らかの結論を出すことはできなかった。しかしながら、肺 NTM 症患者を対象とした試験の被験者は、過去数ヶ月から数年間にわたって抗生物質による治療を実施したにも関わらず、喀痰培養陰性化を達成できなかった被験者であったことが確認された。

2.5.6.2.1 難治性肺 MAC 症を適応とする開発計画中で確認された ALIS のその他の臨床的ベネフィット

6MWT の結果には、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、これはベースライン時の 6MWT 歩行距離にばらつきがあり、検出力が不足していたためと考えられる。培養陰性化の状態に基づき事前に規定した探索的解析では、意味のある差が示された。培養陰性化例と非陰性化例の比較により、一貫してベネフィットが認められたことは、投与 6 ヶ月目までの喀痰培養陰性化と 6MWT 歩行距離の改善との間に明らかな関連性があることを示していた。この結果は、MAC 菌の除去と、肺 MAC 症の効果的な治療によりもたらされる臨床的ベネフィットの重要性を強調するものであった。

2.5.6.3 難治性肺 MAC 症における ALIS のリスク

ALIS の安全性について、徹底した体系的解析を実施することにより、安全性プロファイルは十分に明らかになっており、確立された有効性の観点から見るとこの安全性プロファイルは受け入れ可能である。ALIS はアドオンする治療法としての吸入型抗生物質であるため、事象の発現頻度と種類は吸入療法として予想できるものであり、アミノグリコシド系クラスの薬剤としては、アミカシンの全身吸収率の低さを反映して発現頻度は比較的低かった。

最もよく見られた TEAE は呼吸器関連の事象であった。呼吸器関連の TEAE の大部分は局所的なものであり、重症度は軽度から中等度であった。ALIS の投与中止に至った最もよく見られた

各 TEAE の発現率は、その TEAE の発現率と比較して相対的に低かった。治験薬投与の中断は、局所における呼吸器関連の有害事象を管理する上で有効であることが多かった。

被験者は ALIS 投与により気管支痙攣を発現する可能性がある。そのため、ALIS 投与前に短時間作用型気管支拡張剤を投与することにより、気管支痙攣の可能性を減少させることができる。

咳嗽の事象の特徴は、INS-212 試験で明らかになった。大部分の咳嗽は一時的であり、持続時間は 10 分未満であり、ALIS 投与中又は投与後に発現した (Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 33)。

基礎肺疾患の増悪は、ALIS を投与した被験者でより高頻度に発現した。

聴器毒性及び腎毒性は、NTM 症集団の MDR 単独群の被験者と比較して ALIS 群の被験者において高頻度に発現した。これらの有害事象は、アミカシンを含むアミノグリコシド系薬剤の十分に確立されたクラスエフェクトである。患者の聴覚障害及び前庭障害についてモニターすることが推奨される。聴器毒性が発生した場合は、ALIS を中止することを検討する。既知の腎障害又は腎障害が疑われる患者のモニターが必要な場合もある。

アレルギー性胞隔炎の発現を経験した被験者は少なかった。アレルギー性胞隔炎が発現した場合は、ALIS 投与の中止や、必要に応じて全身性ステロイド剤による治療が推奨される場合がある。

併合 NTM 症集団では、ALIS の TEAE プロファイルに関して、年齢又は地域による臨床的に重要な影響は認められなかった。しかしながら、ALIS 群での重篤な TEAE の発現頻度は、男性の方が女性よりも高かった。同様なパターンは併合安全性集団においても確認された。SOC 別の有害事象の発現頻度においても、年齢上昇による明らかな増加は認められなかった。日本人 NTM 症集団における ALIS の安全性プロファイルは、全体の併合 NTM 症集団とおおむね同様であった。ただし、ALIS を投与した被験者では、日本人 NTM 症集団の方が SAE の発現率が高かった。

ALIS が肝障害のある被験者に投与された経験はないが、アミカシンは代謝されないため、アミカシンの薬物動態は肝障害による影響を受けないと考えられる。ALIS の全身バイオアベイラビリティは低いと、腎機能に応じて ALIS の用量を調節する必要はないと考えられる。

2.5.6.4 ベネフィット／リスク評価

MAC は後天的又は遺伝的感受性を示す病態 (気管支拡張症等) を基礎疾患として有する患者にとって、重大な脅威をもたらす可能性のある病原体である。易感染者が MAC に感染すると、肺 MAC 症が引き起こされる。肺 MAC 症は稀で、重大な、生命を脅かす感染症であり、世界的に有病率が増えているが、現在のところ日本では、この疾患に対して臨床試験で有効性及び安全性が確認されて承認を受けている治療薬はない。

肺 MAC 症患者が未治療の場合、死亡リスクは高く、特に排菌が持続する患者は、喀痰培養陰性化を達成した患者に比べて、死亡リスクが高かったとの報告がある (2.5.1.2 項)。

現在の肺 MAC 症の標準療法は、多剤併用化学療法である。治療は ATS/IDSA、BTS ガイドライン並びに JST 及び JRS による合同推奨事項に基づいており、治療期間は最短でも 12 ヶ月から 18 ヶ月が必要であり、患者の臨床所見や疾患の進行状況に基づいて決定される。現在の肺 MAC 症の抗生物質による治療レジメンは、患者個人の病歴、年齢及び併存疾患に基づいて個々に決められており、最適な治療レジメンは未だ確立されていない (2.5.1.3 項)。不十分な治療の結果、喀痰培養陽性の状態が持続する。それに伴い薬剤への暴露期間延長と死亡リスクの上昇につながる。

肺 MAC 症患者の治療には重大なアンメットニーズが存在する。現在の標準治療の有効性を支持するエビデンスは少なく、奏効が十分に得られない患者では特にエビデンスが少ない。本疾患の当該ガイドラインでは、アミカシンの静注を、進行性で重症な患者に限定することが推奨されている。

ALIS は、難治性肺 MAC 症を治療する、より効果的で、より毒性の低い治療を求めるアンメットメディカルニーズに応えるために開発されてきた。

アミカシンの全身曝露を最小化しつつ、アミカシンを感染部位に直接送達させるため、吸入製剤である ALIS による治療が考案された。この新規リポソーム製剤により、バイオフィルムの透過性が亢進し、MAC が存在する肺マクロファージへの取り込みが遊離アミカシンの吸入に比べて 5～8 倍増加した。

治療の最終目標は基礎にある感染の除去であり、これはすべての抗生物質の投与終了後の喀痰培養陰性化が継続されることをもって示される。投与 6 ヶ月目までの喀痰培養陰性化の臨床的エビデンスが、各試験で示された（Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Section 11.5.2.1; Module 5.3.5.2 Study INS-312 Table 14.2.2.1.1 及び Table 14.2.2.1.1.1）。喀痰培養陰性化の継続は、投与中止後 3 ヶ月間においても示された（Module 5.3.5.1 Study INS-212 Table 14.2.1.1.1.1）。6MWT 歩行距離の結果、喀痰培養陰性化例では改善が見られたが、非陰性化例では逆に悪化していた（Module 5.3.5.1 Study INS-212 Table 14.2.4.1.7.3, Table 14.2.4.1.7.1, Table 14.2.4.1.7.2）。日本人 NTM 症集団でも同様の有効性データが認められた。

今回申請したデータは、有効性に関して十分なエビデンスを示すものであった。ALIS により、治療が困難な患者が、喀痰培養陰性化を達成し、治験薬投与終了後の臨床的に意義のある期間も培養陰性化を継続できることが明確に示された。これにより、患者はすべての MDR 治療を終了できるようになる。

ALIS は種々の疾患群の被験者に幅広く曝露され、体系的な解析が実施されたため、ALIS の安全性プロファイルは十分に明らかになった。MDR に追加する吸入型抗生物質としての全体的な安全性プロファイルは予測可能であり、また管理可能なものである。最もよくみられた TEAE は呼吸器関連の事象であり、ほとんどの重症度は軽度から中等度であった。治験薬の投与中断は可能であり、TEAE は投与中断によっても対処可能なものであった。ALIS 投与中止に至った TEAE の割合は、その事象の発現頻度と比較して相対的に低かった（Module 2.7.4.2.1.1.1）。重篤な TEAE は、ALIS + MDR 群と MDR 単独群との間で同程度であった（Module 2.7.4.2.1.1.1）。

アミノグリコシド系抗生物質で既知の全身毒性と一致する有害事象は、全般的に発現頻度が低く、重篤なものではなかった。聴器毒性は「プラセボ」群より ALIS 群でより高頻度に発現していたが、それらの大部分は重篤なものではなく、治験薬の投与中止に至るものでもなかった。腎毒性、神経筋障害、アレルギー性胞隔炎の試験治療下で発現した AESI の発現頻度は全般的には低かったが、「プラセボ」群より ALIS 群でより高頻度に発現していた（Module 2.7.4.2.1.4.3.2）。

ALIS の TEAE プロファイルに、年齢又は地域による臨床的に重要な影響はみられなかった（Module 2.7.4.5）。SAE の発現率は全体の肺 NTM 症集団よりも日本人肺 NTM 症集団の ALIS 群において高かったものの、日本人 NTM 症集団における ALIS の安全性プロファイルは全体の肺 NTM 症集団とおおむね同様であった。

以下に、難治性肺 NTM 症患者を対象とした試験の結果に基づいた、安全性関連の推奨事項を示す。

- ALIS 投与の中断は、局所における呼吸器関連の TEAE を管理する上で有効であることが多い。
- ALIS 投与前に短時間作用型気管支拡張剤を投与することにより、気管支痙攣が発現する可能性を軽減させることができる。
- 腎毒性はアミノグリコシドの既知の副作用である。ALIS を処方する際には、腎障害を有する患者又は腎障害の疑いのある患者については、慎重にモニターする必要がある。
- アミノグリコシドは神経筋接合部でアセチルコリンの遊離を阻害することにより筋力低下を悪化させる可能性があるため、神経筋障害の患者又はその疑いのある患者についても慎重にモニターする必要がある。
- 聴器毒性が発現した場合、ALIS 投与の中止の可能性も検討すべきである。
- アレルギー性胞隔炎が発現した場合は、ALIS 投与を中止し、必要に応じて全身ステロイド療法を開始することが推奨される。

添付文書には、薬剤クラス関連の警告（静注用アミノグリコシド）を含める予定である。アミノグリコシドを妊婦に投与すると、胎児への障害を引き起こす可能性がある。ALIS を妊娠期間中に投与する場合は、予防措置として、妊婦に胎児への潜在的风险を知らせるべきである。添付文書案及び医薬品安全性監視情報の定期報告により、十分にリスクを軽減し、肺 MAC 症治療における ALIS のベネフィットを提供できるものとする。

以上の知見により、既存の治療を上回るベネフィットが示されていること、更に安全性プロファイルが全体として受け入れ可能であることを考慮すると、ALIS の潜在的ベネフィットは潜在的风险を上回っていると考えられ、難治性肺 MAC 症成人患者の多剤併用標準療法の一部としての ALIS 投与のベネフィット／リスクプロファイルは良好である。

このことから、本薬は治療選択肢の乏しい難治性肺 MAC 症患者に対して新たな治療選択肢を提供できるものであると考える。

2.5.7 参考文献

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

Amikin Injection 100 mg/2 mL (amikacin sulphate) (Summary of Product Characteristics), Bristol Myers Squibb Pharmaceuticals, Uxbridge, UB8 1DH, United Kingdom; February 2018.

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/8960/smpc>. Accessed: 5 December 2018.

Ato, M, and Hoshino Y. Non-tuberculosis mycobacteria. IASR. 2017;38:245-7.

Bodey GP, Valdivieso M, Feld R, Rodriguez V. Pharmacology of amikacin in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1974 May;5(5):508-12.

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.

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.

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.

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.

Committee on Management of Non-Tuberculous Acid-Fast Bacterial Infection, Japanese Society of Tuberculosis; Infection and Tuberculosis Section of Japanese Society of Respiratory Diseases. Opinions on chemotherapy of non-tuberculous acid-fast bacterial infection of the lung. Kekkaku. 2012;87:83-6.

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.

FDA. Patient-Focused Drug Development Workshop. Public meeting on patient-focused drug development for nontuberculous mycobacterial lung infections; FDA 15 October 2015. Available from:

<https://wayback.archiveit.org/7993/20170112080412/http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM485206.pdf> and

<https://wayback.archiveit.org/7993/20170111082849/http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm453877.htm>

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.

Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? Int J Antimicrob Agents. 2002 Apr;19(4):333-9.

Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest. 2002;122:219-26.

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. BMJ Open. 2015;5:1-8.

Griffith DE, Aksamit TR, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. 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.

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.

Jana S, Deb JK. Molecular understanding of aminoglycoside action and resistance. Appl Microbiol Biotechnol. 2006;70(2):140-50.

Japanese Society of Tuberculosis (ed). Clinical manual of non-tuberculous mycobacteriosis. 1st ed. Igakushoin. 2015 (Japanese)

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.

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.

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.

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.

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.

P Meers, M Neville, V Malinin, A W Scotto, G Sardaryan, R Kurumunda, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008;61(4):859–868.

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.

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.

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.

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.

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>.

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.

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.

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.

Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Mar;11(3):425-34.

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.

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.

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.

ARIKAYCE United States Product Information, Insmed Incorporated, Bridgewater, New Jersey 08807; September 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207356s000lbl.pdf. Accessed: May 2019.

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.

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.

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.

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