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
2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

インスメッド合同会社

目次

頁
略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 背景 4
2.7.1.1.2 製剤開発の概観 4
2.7.1.1.2.1 原薬 4
2.7.1.1.2.2 名称 5
2.7.1.1.2.3 製剤及び機器 5
2.7.1.1.3 バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性の概観 8
2.7.1.1.4 臨床試験で使用した分析法の概観 9
2.7.1.1.4.1 臨床生体試料中薬物濃度分析法 9
2.7.1.1.4.2 喀痰検体の微生物学的分析法 13
2.7.1.2 個々の臨床試験結果の要約 18
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.1.4 付録 20
2.7.1.4.1 付録 1　ALIS 臨床試験 20

表一覧

表 2.7.1- 1　臨床試験プログラムで使用した ALIS の液剤及びネブライザーの要約 8
表 2.7.1- 2　ALIS 反復投与試験：臨床薬理報告書、生体試料中薬物濃度分析報告書及び分析法バリデーション報告書 10
表 2.7.1- 3　臨床生体試料中アミカシン濃度分析法バリデーションの分析法パフォーマンス特性の要約 13
表 2.7.1- 4　アミカシン 3 濃度を含む ALIS 製剤投与後の血清アミカシン AUC_{0-24}（µg•h/mL） 18
表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約 21

図一覧

図 2.7.1- 1　アミカシン硫酸塩の構造式 5

略号一覧表

略語・用語	内容
%CV	coefficient of variation expressed as a percentage （変動係数［%表示］）
^{99m}Tc	technetium-99m（テクネチウム-99m）
AFB	acid-fast bacilli（抗酸菌）
ALIS	amikacin liposome inhalation suspension （アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）
ATCC	American Type Culture Collection（アメリカ培養細胞系統保存機関）
AUC	area under the serum concentration-time curve（血清中濃度時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}24}$	area under the serum concentration-time curve from time 0 to 24 hours （0 から 24 時間まで清中濃度時間曲線下面積）
$AUC_{24\text{-}48}$	area under the serum concentration-time curve from 24 to 48 hours （24 時間から 48 時間までの血清中濃度時間曲線下面積）
$AUC_{48\text{-}72}$	area under the serum concentration-time curve from 48 to 72 hours （48 時間から 72 時間までの血清中濃度時間曲線下面積）
BID	twice daily（1 日 2 回）
CF	cystic fibrosis（嚢胞性繊維症）
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute（米国臨床検査標準協議会）
DPPC	dipalmitoylphosphatidylcholine（ジパルミトイルホスファチジルコリン）
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second（努力呼気量の 1 秒量）
HPLC	high performance liquid chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LAI	liposomal amikacin for inhalation（吸入用リポソームアミカシン）
LC/MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry （液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析）
LLOQ	lower limit of quantitation（定量下限）
MAC	Mycobacterium avium Complex
MIC	minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
NaCl	sodium chloride（塩化ナトリウム）
NALC	N-acetyl-L-cysteine（N-アセチル-L-システイン）
NaOH	sodium hydroxide（水酸化ナトリウム）
NA	not applicable（該当なし）
NTM	nontuberculous mycobacteria（非結核性抗酸菌）
PK	pharmacokinetic（薬物動態）
QC	quality control
QD	once daily（1 日 1 回）
RGM	rapidly growing mycobacteria（迅速発育抗酸菌）
SGM	slowly growing mycobacteria（遅発育抗酸菌）
SLIT	sustained release lipid inhalation targeting
TOBI	tobramycin inhalation solution（トービイ、トブラマイシン吸入液）
VNTR	variable number tandem repeats（反復配列多型解析）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　背景

非結核性抗酸菌（以下、「NTM」）による肺 NTM 症を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「ALIS」）臨床開発プログラムは、第 III 相試験の INS-212 試験、無作為化対照第 II 相試験の TR02-112 試験、及び、非対照試験の INS-312 試験（INS-212 試験の延長試験）に基づいている。これらの試験において ALIS 投与にラミラネブライザシステムを使用した。上記 3 試験を含む ALIS 臨床開発プログラムは 13 試験で構成される。このうち 10 試験には血清、喀痰及び／又は尿検体を採取する臨床薬理パートがあった。これらの検体中のアミカシンを測定するバリデートした分析法を本モジュールで提示する。喀痰中の抗酸菌を測定する分析法も本モジュールで提示する。

略語 ALIS はアミカシンリポソーム吸入用懸濁液に使用される。以前には本製品は吸入用リポソームアミカシン（以下、「LAI」）として公表文献及び社内的に参照していた。その結果、略語 LAI は過去に作成された申請資料に残存する。また、過去の申請資料における名称には Arikace も使用しており残存する。初期の製剤 Sustained release lipid inhalation amikacin は Sustained release lipid inhalation targeting（以下、「SLIT™」）と呼称されていた。閲覧者は本モジュール中の文章の前後関係で、LAI、ALIS、Arikace 及び ARIKAYCE は同義語として取り扱って頂きたい。ALIS は、すべての肺 NTM 症患者を対象とする試験（以下、「NTM 試験」）で 1 日 1 回（以下、「QD」）アミカシン 590 mg が投与されたため、アミカシンの同用法用量を示している。

2.7.1.1.2　製剤開発の概観

2.7.1.1.2.1　原薬

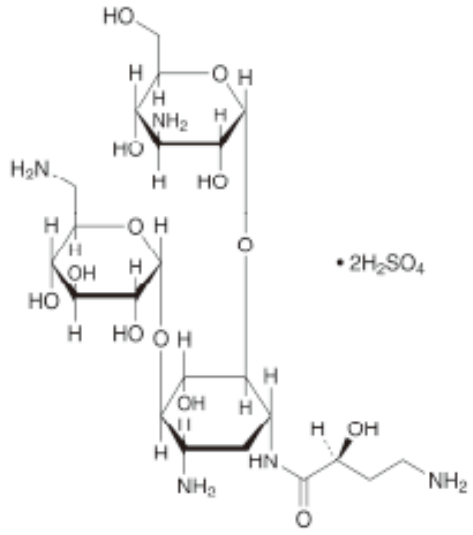
原薬の化学名：

- 日本薬局方：
  3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-1-*N*-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine disulfate
- 欧州薬局方：
  6-*O*-(3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-*O*-(6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-*N*-[(*2S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate
- IUPAC：
  (2*S*)-4-amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-amino-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-4-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(aminomethyl)-3,4,5-trihydroxy-oxan-2-yl]oxy-3-hydroxy-cyclohexyl]-2-hydroxy-butan-amide, sulfate (1:2 salt)

IUPAC；国際純正・応用化学連合

アミカシン硫酸塩の化学構造を以下の図 2.7.1- 1 に示す。

図 2.7.1- 1　　アミカシン硫酸塩の構造式



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

分子量：
781.76

2.7.1.1.2.2　　名称

国際一般名（INN）：Amikacin sulfate (1:2)
日本医薬品一般的名称（JAN）：アミカシン硫酸塩
公定書における名称（米国薬局方、欧州薬局方）：Amikacin sulfate
公定書における名称（日本薬局方）：アミカシン硫酸塩
その他の一般名（USAN、BAN）：Amikacin sulfate
CAS 登録番号：39831-55-5

2.7.1.1.2.3　　製剤及び機器

ALIS はリポソームに封入されたアミカシン硫酸塩から成る無菌、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。リポソームは、1.5%（w/w）塩化ナトリウム（以下、「NaCl」）水溶液に分散されたジパルミトイルホスファチジルコリン（以下、「DPPC」）及びコレステロールで構成される。有効成分の濃度はアミカシンフリー体で表示され、名目 70 mg/mL である。ALIS 製剤中のリポソームは肺表面活性物質中に見出されるリン脂質で構成される（すなわち、DPPC 及びコレステロール）。これらの 2 種の脂質を DPPC 対コレステロール[redacted]で製剤化している。製剤はタイプ I の透明なホウケイ酸ガラス製の 10 mL 単回使用バイアルに充填しており、20 mm のブロモブチル栓をし、アルミニウム製フリップオフ／ティアオフキャップで密封している。バイアルにはアミカシンとして 9.3 g を含む ALIS 8.9 mL を含有し、懸濁液の約 8.8 g（8.4 mL）を製品専用ラミラネブライザシステム（eFlow® technology）に注入する。ALIS 臨床開発プログラムで使用する薬剤の詳細は 2.7.1.1.2.3.1 項を参照。

ALIS はラミラネブライザシステムを使用して送達する。ラミラネブライザシステムは吸入可能なエアゾルを生成する有孔振動膜を用いる高性能電子式ネブライザーである。本機器はコントローラ及びネブライザーハンドセットで構成される。ネブライザーハンドセットはリザーバーカバー、薬剤リザーバー、エアゾルヘッド、吸入バルブ、エアゾルチャンバー及びマウスピースで構成される。ALIS 開発中にラミラネブライザシステムへの変更が行われた（Module 3. Nebulizer Development Report）。

2.7.1.1.2.3.1　　治験用製剤

肺の細菌感染症の場合には、全身性の吸収が最小（< 12%）で、関連する全身性の毒性を伴わずにアミノグリコシド系薬を作用部位に直接届けられるという点で、静脈内（以下、「IV」）経路より吸入投与経路が有利である（2.7.2.3.3.1 項）。通常は IV 投与されるアミノグリコシド系薬液剤を噴霧液化することのデメリットには、肺組織からの急速な消失（クリアランス）のために高頻度に薬剤を投与する必要があることが含まれる（Geller et al, 2002）。さらに、IV 用アミカシン液剤と異なり ALIS のリポソーム成分はマクロファージへのアミカシンの移行を促進する（2.7.2.3.4.2 項）。IV 用アミカシン液剤の IV 投与及び吸入投与（及び十分量を吸入する時間を要すること）とも患者に重い治療負担を強いて、患者のコンプライアンスを制限する可能性がある。このような制限を一部改善するために ALIS は開発された。

リポソーム抗生物質は肺に直接投与することが可能で、そのため投与量及び全身性の毒性が減弱し、肺の細菌感染症の治療に有利である。肺 NTM 症患者を対象とした試験（以下、「NTM 試験」）で ALIS の送達に使用したものと同じ脂質／リポソーム送達システムは、複数の注射用治療薬の治療係数を向上させるために使用されている。リポソーム薬物送達システムではリポソーム中に封入した生理活性物質を患者に投与する。あるいは、薬物を脂質と組み合わせ治療上有利となるような非封入の脂質薬物複合体を形成することも可能である。抗がん剤のリポソームドキソルビシン（ドキシル®）及びリポソームダウノルビシン*（Daunosome®）並びにリポソームアムホテリシン B（アムビゾーム®）及びアムホテリシン B 脂質複合体*（Abelcet®）のような抗真菌薬等のいくつかの市販製品では、脂質への封入又は脂質との複合体化後に治療的特性が著しく向上している。これらの市販製品は IV 投与されているが、アムビゾーム吸入投与は予防的使用で現在検討されている。　　*国内未承認

[redacted]

3.2.P.1 項に示す。

アミカシン濃度 70 mg/mL を使用した初期の嚢胞性繊維症（以下、「CF」）反復投与試験（TR02-105 試験及び TR02-105EXT 試験）は、5 mL バイアルを 1 又は 2 バイアル使用して実施した。各バイアルからは ALIS 約 4 mL（アミカシン約 280 mg と同等）がネブライザーに注入された。これら

の試験では、被験者には総投与量が 560 mg/日（280 mg/バイアル）のため 2 バイアルが使用された。将来の治験における被験者のコンプライアンス及びその後の利便性を向上するため、第 II 相 NTM 試験（TR02-112 試験）及び第 III 相 NTM 試験（INS-212 試験及び INS-312 試験）、並びに CF 患者を対象とした第 III 相試験（TR02-108 試験及び TR02-110 試験）用の単一製剤として、アミカシン 70 mg/mL と同濃度の ALIS を 8.9 mL を含有する 10 mL バイアルを開発した。TR02-108、TR02-110 及び TR02-112 試験用に製造された 10 mL バイアルの全バッチの総合的な見直しから、バイアルからネブライザーに注入される平均 ALIS 容量が 8.0 mL ではなく、約 8.4 mL であることが判明した。このため、CF 患者を対象とした第 III 相試験（TR02-108 及び TR02-110 試験）及び肺 NTM 症患者を対象とした第 II 相 TR02-112 試験及び第 III 相試験（INS-212 及び INS-312 試験）で評価した有効成分量は、注入投与量 590 mg がより実質的である。

ALIS は CF 試験ではサイクルベース（ほとんどの試験では 28 日間投薬及び 28 日間休薬、TR02-105EXT では 28 日間投薬及び 56 日間休薬）で投与し、NTM 試験では連日投与した点に留意することは重要である。

2.7.1.1.2.3.2　ALIS の治験におけるプラセボ

ALIS を使用した試験で使用したプラセボは総脂質濃度が 2.25 mg/mL で、ALIS と同じ脂質から成る無菌懸濁液である。開発の初期段階には 5 mL バイアルの使用をサポートするため、プラセボ製剤は ALIS 製剤中と同じ脂質を 1.5%NaCl 水溶液中に懸濁したものを使用した。

2.7.1.1.2.3.3　治験における ALIS とのネブライザーの使用

以上のように、抗生物質を吸入剤として使用する理論的根拠は、関連した全身性の曝露が低レベルであることによって潜在的な安全性の懸念を最小限にしながら、抗生物質を感染部位に限局して届けることである。この戦略が全身投与する薬剤の多くで問題となる肺組織への移行性が不十分であること及び喀痰中の濃度が十分に上昇しないことを効果的に解決する。アミノグリコシド系薬は、肺上皮を通した吸収が限定的であることから、アミノグリコシド系薬の全身性の投与に伴う潜在的な腎毒性及び聴器毒性を最小限にしながら肺における薬剤曝露を可能にする抗生物質吸入剤として開発する意義があると考えられた（Quon et al, 2014）。

抗生物質の吸入剤の試験から、全身循環に移行するのは投与された抗生物質の一部であり、その結果、抗生物質の全身性の療法に伴う安全性の懸念が軽減／最小限にされることが示された。ALIS では直接肺にリポソームアミカシンを噴霧することで、抗酸菌が発育する気道及び肺胞のマクロファージに高濃度で効果的に送達することができようになる。このことにより全身性の曝露が抑えられ、アミノグリコシド系薬の全身投与により生じる腎毒性や聴力損失のような毒性が制限されると同時に、抗酸菌が直接の標的となる（Quon et al, 2014）。

第 III 相試験で使用した製剤は市販製剤と同一である。[redacted]

ALIS 治験で使用した投与濃度製剤及びネブライザーを表 2.7.1- 1 に要約する。

表 2.7.1- 1　　臨床試験プログラムで使用した ALIS の液剤及びネブライザーの要約

試験	ALIS 中アミカシン濃度	ネブライザー
肺非結核性抗酸菌症の患者を対象とした試験		
TR02-112（第 II 相）	70 mg/mL	ラミラ [a]
INS-212（第 III 相）	70 mg/mL	ラミラ [a]
INS-312（INS-212 の延長）	70 mg/mL	ラミラ [a]
嚢胞性繊維症の患者を対象とした試験		
TR02-108[b]（第 III 相）	70 mg/mL	ラミラ [a]
TR02-110（TR02-110 の延長）	70 mg/mL	ラミラ [a]
TR02-106（第 Ib/IIa 相）	70 mg/mL	PARI eFlow
TR02-105（第 IIa 相）	70 mg/mL	PARI eFlow
TR02-105EXT（TR02-105 の延長）	70 mg/mL	PARI eFlow
TR02-104（第 Ib/IIa 相）	50 mg/mL	PARI LC Star
TR02-103（第 Ib/IIa 相）	50 mg/mL	PARI LC Star
TR02-101（第 Ia 相)	20 mg/mL	PARI LC Star
気管支拡張症の患者を対象とした試験		
TR02-107（第 II 相）	70 mg/mL	PARI eFlow
健康成人を対象とした試験		
RD201/23924（第 I 相）	20 mg/mL	PARI LC Star

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液；TOBI = トブラマイシン吸入液
a：ラミラは PARI eFlow の変更版である。変更についての情報は 3.2.R.2.4 項 Nebulizer Development Report に記載した。
b：ラミラネブライザシステムを使用して ALIS 投与を受けた被験者；PARI LC PLUS ネブライザーを使用して TOBI®投与を受けた被験者
出典 : RD201/23924、TR02-101、TR02-103、TR02-104、TR02-105、TR02-105EXT、TR02-106、TR02-107、TR02-108、TR02-112、INS-212 及び INS-312 試験

2.7.1.1.3　　バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性の概観

ALIS を使用した特定のバイオアベイラビリティ試験は実施していない。また、生物学的同等性試験も実施していない。しかしながら、ALIS プログラムの試験において、バイオアベイラビリティを測定するため、血清、喀痰及び尿検体、又は肺における放射標識 ALIS の沈着について試験した。喀痰中の抗酸菌を同定するため喀痰検体を採取した。

RD201/23924 試験は健康男子成人を対象としたガンマシンチグラフィを用いた Proof of Concept 試験で、SLIT アミカシン（20 mg/mL アミカシン製剤）の肺沈着、クリアランス及び安全性を検討した。被験者 6 名を組み入れ、放射標識リポソームの SLIT アミカシン 120 mg を単回投与した。被験者は放射標識治験薬をネブライザーで約 10～20 分間又はネブライザーチャンバーが空になるまで吸入した（いずれか早い方で）。被験者 3 名では PARI LC Star ネブライザーと PARI コンプレッサーで、被験者 3 名では Akita コンプレッサーと組み合わせて PARI LC ネブライザーで治験薬を投与した。被験者が投与を受ける間、呼気相時に放出された薬剤をとらえるため、ネブライザーシステムに呼気フィルターを取り付けた。被験者は噴霧中鼻クリップを装着した。被験者への最大放射線の曝露量は 1.4 mSv を超えなかった。噴霧放射線量はネブライザーのマウスピースを出て、その後肺及び口腔咽頭部（口内洗浄液及び胃内沈着を含む）並びに呼気フィルターで検出した放射能の量と定義した。

負荷した投与量 120 mg の約 38.8%がネブライザーを出て、平均 61.2%が投与後ネブライザー内に留まった。肺に送達される放射線量分画は 39.9%であった。これらの値を用いると、負荷した投与量 120 mg の 15.5%(ネブライザーを出た 38.8%のうちの 39.9%)が肺に達したと推定された。被験者ごとに算出したとき、平均肺到達量はアミカシン 17.2 mg と算出された（17.2 mg/120 mg から、負荷した投与量の約 14.3%となる)。放射標識体は二相性で時間依存性の貯留を示し、最初の 3 時間で初期の急速な放射能の減少がみられ、その後 48 時間緩徐に減少する相が続いた。24 時間及び 48 時間の平均総貯留率はそれぞれ 60.4%及び 38.3%であった。平均して標識体の 41.8%が 48 時間貯留した。解離した ^{99m}Tc は肺から速やかに排出されるため、24 時間及び 48 時間で肺にみられた ^{99m}Tc は放射標識されたリポソームから生じたものと推定される。以上の所見から、吸入されたリポソームが健康被験者の肺から緩徐に消失することが示唆された。この試験結果からリポソームが肺内に貯留する強いエビデンスが得られた（RD201/23924 試験)。

健康成人を対象とした Proof of Concept 試験の後に、肺 NTM 症の患者を対象としたシンチグラフィ・サブ試験（TR02-112 試験 CSR Appendix 16.1.16）を実施した。ガンマシンチグラフィを実施し、被験者 4 名で放射標識 ALIS の気道沈着パターン及び除去率を検討した。放射標識 ^{99m}Tc は治験薬のリポソームに標識されていたが、アミカシンは標識されていなかった。1 バイアル（8.43 mL）を使用し、放射標識 ALIS（70 mg/mL 製剤）590 mg を投与した。治験薬を、ラミラネブライザを用いて被験者 4 名に投与した。その後、被験者は初期の薬物沈着及び除去率を測定する 120 分を 10 分間隔に区切り、その 10 分間の最初の 2 分間にガンマシンチグラフィを実施した。追加の薬物保持スキャンは最初の治験薬の吸入後 18～30 時間で実施した。

投与後直ちに、^{99m}Tc 標識 ALIS の負荷投与量 590 mg の 42.8% ± 5.6%（又は ^{99m}Tc 標識 ALIS 約 252 mg）が、NTM 被験者の肺の中央及び末梢コンパートメントにラミラネブライザシステムにより送達された。また、沈着した投与量の 1/2 以上が投与後 24 時間時点で保持されていた。^{99m}Tc 標識 ALIS の沈着は、空洞化及びエア・トラッピング領域では明白ではなかった。本シンチグラフィ・サブ試験で、ALIS が NTM 被験者の感染部位に投与後沈着し保持されることが確認された。

NTM、CF 及び気管支拡張症被験者での ALIS 吸入後、喀痰中に高濃度のアミカシンが、血清中では低濃度が認められた（2.7.2.3.4.1 項)。NTM 被験者の尿中排泄率（ALIS 投与量%）に基づくと、負荷した投与量の< 10%が初めの 24 時間以内に全身循環に移行している（TR02-112 試験)。血清中への蓄積は、NTM 被験者での反復投与ではほとんどないかあるいは全くみられなかった（TR02-112 試験)。

2.7.1.1.4　臨床試験で使用した分析法の概観

2.7.1.1.4.1　臨床生体試料中薬物濃度分析法

臨床開発プログラムにおける ALIS 反復投与試験についての臨床薬理報告書と同じく、関連するすべての生体試料中薬物濃度分析報告書及び関連する分析法バリデーション報告書の要約を以下の表 2.7.1- 2 に示す。

表 2.7.1- 2　　ALIS 反復投与試験：臨床薬理報告書、生体試料中薬物濃度分析報告書及び分析法バリデーション報告書

総括報告書	臨床薬理報告書	生体試料中薬物濃度分析報告書 [a]	分析法バリデーション報告書 [a]
TR02-103	AMIK-CLIN-009-PKPD (ICPD-00132)	BTRSA7900E1 BTRSA7900S1 BTRSA7900U1	VTRSA7900E1 VTRSA7900S1 VTRSA7900U1
TR02-104	AMIK-CLIN-009-PKPD (ICPD-00132)	BTRSA7900E2 BTRSA7900S2 BTRSA7900U2	
TR02-105	ICPD-00156	BTRSA8900E1 BTRSA8900S1 BTRSA8900U1	
	ICPD-00244		
	ICPD-00244-2		
TR02-105EXT	ICPD-00244-2	BTRSA8900E2[b]	VTRSA7900E1
TR02-106	ICPD-00156	BTRSA8901E1 BTRSA8901S1 BTRSA8901U1	VTRSA7900E1 VTRSA7900S1 VTRSA7900U1
	ICPD-00244		
	ICPD-00244-2		
TR02-107	ICPD-00193	BTRSA9900E1 BTRSA9900U1 BTRSA9900S1	VTRSA7900E1 VTRSA7900S1 VTRSA7900U1
TR02-108	ICPD-00244	BISMN1100E1 BISMN1100S1 BISMN1100U1	VTRSA7900E1 VTRSA7900S1 VTRSA7900U1
	ICPD-00244-2		
TR02-112	ICPD-00494-2	BISMN1104E1 BISMN1104S1 BISMN1104U1 AMIK-RES-2011-06-PROC	VTRSA7900E1 VTRSA7900S1 VTRSA7900U1
	ICPD-00316		

表 2.7.1- 2　　ALIS 反復投与試験：臨床薬理報告書、生体試料中薬物濃度分析報告書及び分析法バリデーション報告書（続き）

総括報告書	臨床薬理報告書	生体試料中薬物濃度分析報告書 [a]	分析法バリデーション報告書 [a]
INS-212	ICPD-00494-2	BISMN1401E1 BISMN1401S1	VTRSA7900E1 VTRSA7900S1 VTRSA7900U1

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

a：前社から受け継いだ単回投与の治験については生体試料中薬物濃度分析報告書及び関連する分析法バリデーション報告書は、試験の終了後に行われた企業買収プロセスの間に残されていなかったため、添付できない。したがって、該当する単回投与試験、RD201/23924 試験及び TR02-101 試験は、本表から省かれている。

b：喀痰及び尿の薬物動態用検体採取は TR02-105EXT 試験の計画された治験実施計画書の手順の一部ではなかった。

血清中（VTRSA7900E1）、喀痰中（VTRSA7900S1）及び尿中（VTRSA7900U1）のアミカシン測定法は 2007 年に最初にバリデートしており、CF、気管支拡張症及び NTM 患者を対象とした試験に用いた。[redacted]分析法バリデーションの詳細は、それぞれの分析法バリデーション報告書（VTRSA7900E1、VTRSA7900S1 及び VTRSA7900U1）中に示す。

併用薬の影響の可能性を検討するために、albuterol（サルブタモール）、ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、イブプロフェン、コリスチン硫酸塩、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、シプロフロキサシン及びトブラマイシンを含む薬剤（あるいは、これらに限定されることなく）を選択し、各薬剤を治療域濃度で血清の低濃度 quality control 試料（以下、「LQC」）に共存させた。これらの薬剤を共存させたときに、バリデーション分析で LQC の定量値の変化（%）は± 10.0%以内であることが必要とされた。アミカシン測定への影響は spike 検体で認められなかった（VTRSA7900E1 Addendum 2 Tables 4～7）。なお、併用薬の影響の可能性は喀痰又は尿では検討しなかった。

溶血及び脂血症の影響をヒト血清において 2 濃度で検討した。その結果から、溶血及び脂血症血清がヒト血清中アミカシン分析に影響しないことが示されている（VTRSA7900E1 Addendum 5）。

血清、喀痰／血清ホモジネート及び尿中アミカシンの測定に使用した臨床バリデーション分析法の主な分析法パフォーマンス特性を表 2.7.1- 3 に示す。

表 2.7.1- 3　　臨床生体試料中アミカシン濃度分析法バリデーションの分析法パフォーマンス特性の要約

マトリックス	バリデートされた定量範囲 [a] (µg/mL)	分析単位間 真度 (%理論値)	分析単位間 精度 (%CV)	分析単位内 真度 (%理論値)	分析単位内 精度 (%CV)
血清	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
血清	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
喀痰/血清ホモジネート	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
喀痰/血清ホモジネート	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
尿	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

%CV = 変動係数（%表示）; LLOQ = 定量下限
a：バリデート範囲の下限は LLOQ
b：希釈の妥当性は 2 倍、5 倍及び 10 倍の希釈倍率で確認した。
c：希釈の妥当性は 2 倍及び 5 倍の希釈倍率で確認した。
Source: VTRSA7900E1 Table 4、VTRSA7900S1 Table 4 及び VTRSA7900U1 Table 4

2.7.1.1.4.2　　喀痰検体の微生物学的分析法

INS-212 及び INS-312 試験で採取した *Mycobacterium avium* Complex（以下、「MAC」）用の喀痰検体の分析は、INS-212 試験 CSR Appendix 16.1.10 に示した。本項における分析法の記述は、上記資料の原理セクションから引用した。

喀痰検体を受領し、MAC が得られた培養物を分子法により同定した。MAC の分離菌は DNA プローブ又は DNA シークエンシングにより同定した。同定後、MAC スクリーニング分離菌は感受性試験及びアミカシン耐性因子試験に供された。各試験間隔で得た喀痰の寒天平板培養及びブロス培養で、MAC の存在の有無を検討した。アミカシン耐性因子の遺伝子検査、16S rRNA MicroSeq シークエンシングによる菌種レベルでの同定又は反復配列多型解析（以下、「VNTR」）

フィンガープリンティングは、必要に応じて実施した。感受性試験は、指定された培養間隔で最終的に同定された MAC 分離菌について実施した。

2.7.1.1.4.2.1　　喀痰検体からの培養

抗酸菌培養用に供された喀痰検体は、[redacted]

[redacted]

2.7.1.1.4.2.2　　微生物の同定

AFB スライドの陽性又は陰性の判読は、検体及びコントロールを含め標準化した。平板及びブロスともに MAC 発育が陰性のとき、MAC 陰性とされ、平板及びブロスともに MAC 発育が陽性のとき、MAC 陽性とされた。MAC 発育が平板で陰性で、ブロスで陽性のとき、ブロスのみ MAC 陽性とされた。ブロスボトルがブロス塗抹標本について AFB 陽性であったとき、AFB 陽性とされた。ブロスボトルで陽性のシグナルがみられたが、ブロス塗抹標本については AFB 陰性であるとき、汚染による AFB 陰性（インキュベーション 6 週間未満）とされた。寒天平板が AFB 陰性と報告される前には、35°C でインキュベートし 3 週間維持した。

抗酸菌の同定は、伝統的にいくつかの基準（抗酸性、発育速度、色素産生、コロニー形態及び特徴的な生化学的プロファイルを含む）に基づいている。最近、より迅速な抗酸菌同定に役立つ方法が開発されている。これらには、HPLC／ガス液体クロマトグラフィー、核酸プローブ、65kDa hsp ポリメラーゼ連鎖反応／制限酵素分析、16S rDNA、rpoβ 及び erm 遺伝子シークエンシングが含まれる。

市販のシステムの[redacted]培養確認検査が、抗酸菌のいくつかの菌種の同定用に利用できる。同システムでは菌種特異的な rRNA に相補的である DNA プローブを利用する。抗酸菌細胞を超音波処理により細胞溶解し、加熱殺菌し、DNA を露出させ、その DNA に化学発光化合物タグで標識する。標識 DNA プローブは、微生物の rRNA と結合し、安定な DNA-RNA ハイブリッドを形成する。加水分解試薬（Selection Reagent）は未結合の DNA すべてのシグナルを消去する。DNA-RNA ハイブリッドより生じる化学発光をルミノメーターで計測する。核酸プローブでは、すべての同定システム中で最速の同定結果が得られる。プローブ法は新鮮な臨床検体に使用することはできず、培養同定用のみである。

[redacted]

MAC DNA プローブで同定できなかった SGM は、16S rDNA シークエンシングによる同定を照会することは可能であった。同定のオーダーがあった場合、オリジナルの分離斜面培地を使用した [redacted] 法を用いて DNA を抽出した。微生物から得た特異的遺伝子をシークエンスし、その結果と既知の ID データベースを比較することにより同定した。SGM は部分的 16S rDNA シークエンシングにより同定される。陽性のブロスボトルからブロスを移し、特異的プローブで直接検査するため、核酸プローブ法では抗酸菌が迅速に同定される。このことにより、同定手順を開始する前に、固体培地上での微生物の同定に要する追加の時間が不要となる。[redacted]

ジェノタイピング（遺伝子型判定）は、マイコバクテリウム散在性反復配列ユニット（MIRU）遺伝因子の異なったクラスの VNTR に基づいて行われた。[redacted]

2.7.1.1.4.2.3　最小発育阻止濃度の測定

アミカシンの感受性試験（最小発育阻止濃度［MIC］で表示）を、[redacted]

接種の手順

[redacted]

[redacted]

判定の手順

[redacted]

（微生物試験法資料 Section 2.7、INS-212 試験 CSR Appendix 16.1.10）。

2.7.1.2　個々の臨床試験結果の要約

ALIS について生物学的同等性試験は実施しなかった。エアゾル化アミカシンの活性及び局在性は胃腸管吸収に依存していないため、食事の影響試験は実施しなかった。臨床試験では、血清及び尿中の ALIS の薬物動態及びバイオアベイラビリティを測定し、採取した喀痰検体を用いて抗酸菌を評価した。2.7.1.4.1 項、付録 1 に、ALIS 治験（血清、喀痰及び／又は尿検体を採取した試験、放射標識 ALIS の組織沈着を検討した試験、あるいは抗酸菌測定用の喀痰検体を採取した試験）を要約する。

これらの臨床試験を通して、ALIS の 3 製剤（アミカシン 20、50 又は 70 mg/mL）及び各種の投与量を用いた。血清中濃度時間曲線下面積（以下、AUC）を表 2.7.1- 4 に示す。製剤の濃度が、血清中濃度時間曲線下面積（AUC）に影響するとは考えられなかった。

個々の前臨床毒性試験及び薬理試験については、それぞれ 2.6.7 項及び 2.6.3 項を、試験の臨床薬理の詳細については 2.7.2 項を参照のこと。

表 2.7.1- 4　　アミカシン3濃度を含むALIS製剤投与後の血清アミカシンAUC_{0-24}（µg•h/mL）

試験 投与量（試験の最高投与量）	**血清 AUC_{0-24} (µg•h/mL)** **Day 1**	**血清 AUC_{0-24} (µg•h/mL)** **定常状態**
20 mg/mL		
TR02-101 500 mg	1.23 (0-12.1)	—[a]
50 mg/mL		
TR02-103 500 mg	5.29 (3.37-12.0)	10.9 (5.65-30.1)
TR02-104 500 mg	9.95 (5.04-20.1)	10.33 (7.75-17.4)
70 mg/mL		
TR02-105 560 mg	7.63 (3.54-15.5)	9.65 (3.09-54.3)
TR02-106 560 mg	9.63 (0.739-20.6)	14.8. (0.993-28.0)
TR02-107 560 mg	6.07 (3.32-15.1)	9.49 (0.06-26.8)
TR02-108 590[b] mg	6.72 (2.43-16.4)	—[c]
TR02-112 590 [b] mg	15.2 (3.82-42.7)	17.8 (4.47-54.3)
INS-212 590 [b] mg	15.8 (4.16-53.5)	16.7 (4.31-55.6)

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液；AUC_{0-24} = 0 から 24 時間までの血清中濃度時間曲線下面積

a：TR02-101 試験は単回投与試験であった。

b：TR02-008 試験より以前の試験では、4 mL バイアル（280 mg）を 2 バイアルとして 560 mg の投与として用いていた。被験者の利便性の向上のため第 III 相の最初の試験（TR02-108）において、10 mL バイアルを 1 バイアル使用した。TR02-108、TR02-110 及び TR02-112 試験の間の使用のために製造した 10 mL バイアルの全バッチの総合的な見直しから、バイアルからネブライザーに注入される平均 ALIS 容量が 8.0 mL ではなく 8.4 mL であることが判明した。このため、TR02-108、TR02-110、TR02-112、INS-212 及び INS-312 試験で評価した製剤での注入投与量は、590 mg がより実質的である

c：TR02-108 に組み入れられた被験者は、各サイクルの初日に PK サンプリングを実施した。したがって、この試験では定常状態の値は計算されなかった。

出典：TR02-101、TR02-103、TR02-104、TR02-105、TR02-105EXT、TR02-106、TR02-107、TR02-108 及び INS-212 試験

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

上述したように、ALIS 吸入投与後のアミカシンのバイオアベイラビリティは、尿中排泄データを用いて算出した。血清中濃度及び曝露（AUC）により測定された ALIS 吸入投与後のアミカシンの全身曝露は、全身性の投与（IV）後の血清中曝露について公表された推定値に比較して非常に低かった。

NTM、CF 及び気管支拡張症患者においてネブライザーによる ALIS 吸入後、腎毒性及び聴器毒性を伴うような血清中濃度がみられることなく、喀痰中に高濃度のアミカシンが認められた（2.7.2 項）。尿中排泄率（ALIS 投与量%）に基づくと、目標投与量の約 7%が最初の 24 時間以内に全身循環に移行した（TR02-112 試験）。血清中への蓄積は、NTM 被験者での反復投与ではほとんどないかあるいは全くみられなかった（TR02-112 試験）。

試験の臨床薬理の詳細については 2.7.2 項を参照のこと。

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　付録 1　ALIS 臨床試験

ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約を表 2.7.1- 5 に示す。

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約

試験	試験の目的	相、試験デザイン、 対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
RD201/23924 健康男子成人を対象としたアミカシン充填リポソーム吸入の肺沈着を検討するガンマシンチグラフィ試験	肺沈着、消失 及び安全性	第 I 相； 非盲検、 単回投与	120 mg 放射標識 SLIT アミカシン (アミカシン 20 mg/mL； ネブライザー吸入) PARI LC Star	健康成人 N = 6 (投与 6 名)	単回投与	終了
TR02-101 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした吸入による TR02 (SLIT™アミカシン) 単回用量漸増投与の安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性 及び PK	第 Ia 相； 二重盲検、 プラセボ対照、 単回投与、 用量漸増	90 mg、270 mg 及び 500 mg SLIT アミカシン (アミカシン 20 mg/mL 又はプラセボ； ネブライザー吸入) PARI LC Star	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 N = 18 (ALIS 12 名、 プラセボ 6 名)	単回投与 (6 名には 2 回目の投与も実施)	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-103 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした吸入による SLIT™ アミカシン 500 mg 1 日 1 回 14 日間投与の安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性、 PK 及び有効性	第 Ib/IIa 相； 非盲検、 反復投与	500 mg QD SLIT アミカシン (アミカシン 50 mg/mL、 ネブライザー吸入) PARI LC Star	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 N = 13 (投与 13 名)	14 日間	終了
TR02-104 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした吸入による SLIT™ アミカシン 500 mg 1 日 1 回 14 日間投与の安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性、 PK 及び有効性	第 Ib/IIa 相； 非盲検、 反復投与	500 mg QD SLIT アミカシン (アミカシン 50 mg/mL、 ネブライザー吸入) PARI LC Star	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 N = 11 (投与 11 名)	14 日間	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-105 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした吸入用リポソームアミカシン(Arikace) 用量漸増の反復投与安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性、 PK 及び有効性	第 IIa 相； 無作為化、 単盲検、 プラセボ対照 用量漸増	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 (アミカシン 70 mg/mL 又はプラセボ； ネブライザー吸入) ラミラネブライザ システム	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 合計：N = 66 (投与 64 名) ALIS：N = 44 (投与 42 名) プラセボ：N = 22 (投与 22 名)	28 日間	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-105EXT 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした吸入用リポソームアミカシン(Arikace) 用量漸増の反復投与の安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性、 PK (すべての投与中来院時のみ) 及び有効性	TR02-105 主試験において無作為化され、試験プロトコルを遵守し、適格性基準に引き続き合致した被験者で、18 ヵ月間に渡る 6 サイクルの ALIS 560 mg QD 投与の安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検延長試験への参加に文書同意を得ることが可能であったすべての被験者	ALIS 560 mg QD (アミカシン 70 mg/mL、 ネブライザー吸入) ラミラネブライザ システム	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 合：N = 49 (TR02-105 における投与群：ALS 33 名、 プラセボ 16 名)	18 ヵ月間- 6 サイクル (28 日間投薬、 56 日間休薬)	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-106 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした吸入用リポソームアミカシン(Arikace) 反復投与の安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性、 PK 及び有効性	第 Ib/IIa 相； FEV_1%予測値に基づく層別、 無作為化、 多施設共同、 二重盲検、 並行群、 プラセボ対照	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) (アミカシン 70 mg/mL、 ネブライザー吸入) ラミラネブライザ システム	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 合計：N = 46 (投与 41 名) ALIS：N = 30 (投与 27 名) プラセボ：N = 16 (投与 14 名)	28 日間	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-107 慢性緑膿菌感染症を合併する気管支拡張症患者を対象とした吸入用リポソームアミカシン (Arikace) 2 用量のプラセボ対照、無作為化、並行群、安全性及び忍容性試験	安全性／忍容性、 PK 及び有効性	第 II 相； 無作為化、 二重盲検、 並行群、 プラセボ対照	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) (アミカシン 70 mg/mL、 ネブライザー吸入) ラミラネブライザ システム	慢性緑膿菌感染症を合併する気管支拡張症患者 合計：N = 64 (投与 62 名) ALIS：N = 44 (投与 43 名) プラセボ：N = 22 (投与 19 名)	28 日間	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-108 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした Arikayce の有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同試験	有効性、 安全性／忍容性、 及び PK (サブ試験)	第 III 相； 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	ALIS 590[a] mg QD (アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入) ラミラネブライザシステム又は TOBI 300 mg BID PARI LC PLUS	慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 合計：N = 302 (投与 294 名) ALIS：N = 152 (投与 148 名) TOBI：N = 150 (投与 146 名)	3 サイクル (28 日間投薬、 28 日間休薬)	終了
TR02-110 慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者を対象とした非盲検吸入用リポソームアミカシン (Arikace) の長期安全性及び忍容性試験	長期安全性／忍容性及び有効性	TR02-108 の被験者に対する長期、 非盲検、 多サイクル延長試験	ALIS 590[a] mg QD (アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入) ラミラネブライザシステム	TR02-108 を完了した慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者 ALIS：N = 206	2 期間の連続した延長期間 (1 期間 48 週間)。 合計試験期間は 96 週間までであった (約 2 年間)。	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
TR02-112 難治性肺 NTM 症患者を対象とした吸入用リポソームアミカシンの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験	有効性、 安全性／忍容性、 及び PK (サブ試験)	第 II 相； 無作為化、 二重盲検、 プラセボ対照期、 続く非盲検延長期、 及び安全性追加試験 (治験薬の最終投与から 12 ヵ月間の追跡調査)	二重盲検期： ALIS 590[a] mg QD 又はプラセボ 非盲検期: ALIS 590 mg QD (アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入) ラミラネブライザシステム	一定の多剤併用療法を継続中の難治性肺 NTM 症患者 合計：N = 90 (投与 89 例) ALIS：N = 45 (投与 44 例) プラセボ：N = 45 (投与 45 例)	84 日間 (二重盲検期)、 続く追加の 84 日間 (延長期)、 治験薬投与終了後の 12 ヵ月間の追跡調査期 (12 ヵ月間の安全性追加試験)	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
INS-212 難治性の MAC による肺 NTM 症成人被験者を対象とした吸入用リポソームアミカシンの無作為化、非盲検、多施設共同試験	有効性、 安全性／忍容性、 及び PK (サブ試験)	第 III 相； 無作為化、 非盲検期 及びそれに続く 無治療観察期	ALIS 590[a] mg QD + 多剤併用療法 又は多剤併用療法単独 (アミカシン 70 mg/mL、 ネブライザー吸入) ラミラネブライザ システム	一定の多剤併用療法を継続中の難治性肺 NTM 症患者計 336 例（うち日本人 48 例） ALIS + 多剤併用療法： N = 224（うち日本人 34 例） 多剤併用療法単独： N = 112（うち日本人 14 例）	無作為化、 非盲検期 8 ヵ月間まで(非陰性化例) 又は 16 ヵ月間まで(陰性化例) それに続く 12 ヵ月間の追加の無治療観察期	終了

表 2.7.1- 5　ALIS 臨床試験（血清、喀痰、及び／又は尿検体を採取した試験又は放射標識 ALIS の沈着を検討した試験）の要約（続き）

試験	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	投与量 (製剤) ネブライザー	被験者数	投与期間	試験の 進行状況
INS-312 難治性の MAC による肺 NTM 症成人患者を対象とした吸入用リポソームアミカシンの多施設共同試験の非盲検安全性延長試験	長期安全性／忍容性及び有効性	INS-212 の非盲検長期安全性延長試験	ALIS 590[a] mg QD + 多剤併用療法 (アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入) ラミラネブライザシステム	INS-212 試験の非陰性化患者 N = 163 うち日本人 30 例 ALIS +多剤併用療法群より移行：17 例 多剤併用療法単独群より移行 13 例	13 ヵ月間まで (12 ヵ月間投与 + 1 ヵ月間の無治療安全性追跡調査)	終了

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液；BID = 1 日 2 回；CF = 嚢胞性繊維症；FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量；MAC = *Mycobacterium avium* Complex；NTM = 非結核性抗酸菌；*P aeruginosa* = *Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）；PK = 薬物動態；QD = 1 日 1 回；SLIT = sustained release lipid inhalation；TOBI = トブラマイシン吸入液

a : TR02-008 試験より以前の試験では、4 mL バイアル（280 mg）を 2 バイアルとして 560 mg の投与として用いていた。被験者の利便性の向上のため、第 III 相の最初の TR02-108 試験において 10 mL バイアルを 1 バイアル使用した。TR02-108、TR02-110 及び TR02-112 試験の間の使用のために製造した 10 mL バイアルの全バッチの総合的な見直しから、バイアルからネブライザーに注入される平均 ALIS 容量が 8.0 mL ではなく 8.4 mL であることが判明した。このため、TR02-108、TR02-110、TR02-112、INS-212 及び INS-312 試験で評価した製剤での投与量は、590 mg がより実質的である。

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液
アリケイス吸入液 590 mg

第 2 部 CTD の概要
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理の概要

インスメッド合同会社

目次

頁
略号一覧表 9
2.7.2 臨床薬理の概要 12
2.7.2.1 背景及び概観 12
2.7.2.1.1 背景 12
2.7.2.1.2 概観 12
2.7.2.1.2.1 薬剤 12
2.7.2.1.2.2 製剤及び使用器具 12
2.7.2.1.3 ALIS に関する臨床薬理 13
2.7.2.1.3.1 ALIS に関する非臨床薬理試験のまとめ 13
2.7.2.1.3.2 ALIS に関する臨床薬理 13
2.7.2.1.3.3 用量設定根拠 14
2.7.2.1.3.4 ヒト由来試料を用いた試験 16
2.7.2.1.3.5 臨床薬理試験 17
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.2.2.1 ALIS に関する臨床薬理 22
2.7.2.2.1.1 TR02-112: 治療抵抗性肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした LAI の無作為、二重盲検、プラセボ対照試験 22
2.7.2.2.1.2 INS-212: Mycobacterium avium Complex による治療抵抗性肺非結核性抗酸菌症成人患者を対象とした ALIS の無作為、多施設共同、非盲検試験 27
2.7.2.2.2 肺非結核性抗酸菌症患者以外の被験者における試験 33
2.7.2.2.2.1 健康成人男性 34
2.7.2.2.2.2 気管支拡張症患者 34
2.7.2.2.2.3 嚢胞性線維症患者 38
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 51
2.7.2.3.1 血清中、喀痰中及び尿中アミカシン濃度 51
2.7.2.3.2 全試験を通しての臨床薬理学的結果の要約 57
2.7.2.3.3 母集団薬物動態 57
2.7.2.3.3.1 背景 57
2.7.2.3.3.2 肺非結核性抗酸菌症被験者における母集団薬物動態 59
2.7.2.3.3.3 小児嚢胞性繊維症及び肺非結核性抗酸菌症被験者への外挿 63
2.7.2.3.4 薬物動態における特性 68
2.7.2.3.4.1 吸収 68
2.7.2.3.4.2 分布 68
2.7.2.3.4.3 代謝 68
2.7.2.3.4.4 排泄 69
2.7.2.3.4.5 用量依存性 69
2.7.2.3.4.6 全身性投与との比較 69
2.7.2.3.5 特定の集団 69
2.7.2.3.5.1 年齢 69

2.7.2.3.5.2 性別 70
2.7.2.3.5.3 人種 70
2.7.2.3.5.4 腎機能障害 70
2.7.2.3.5.5 肝機能障害 71
2.7.2.3.6 薬物相互作用 71
2.7.2.4 特別な試験（微生物学的検査） 71
2.7.2.4.1 *In vitro* における微生物学的成績 71
2.7.2.4.1.1 アミカシンの MAC に対する活性 71
2.7.2.4.1.2 作用機序 78
2.7.2.4.1.3 耐性の機序 82
2.7.2.4.1.4 アミカシンのマクロファージにおける細胞内蓄積 85
2.7.2.4.1.5 抗菌剤との相互作用 86
2.7.2.4.1.6 バイオフィルム及び喀痰に対する ALIS の透過性 92
2.7.2.4.1.7 喀痰培養結果の信頼性 94
2.7.2.4.2 *In vivo* における微生物学的成績 95
2.7.2.4.2.1 動物における治療効果の検討 95
2.7.2.4.3 臨床試験における微生物学的成績 103
2.7.2.4.3.1 TR02-112 試験 103
2.7.2.4.3.2 INS-212 試験（第 III 相ピボタル試験） 107
2.7.2.4.3.3 INS-312 試験（INS-212 試験からの第 III 相延長試験） 122
2.7.2.4.3.4 アミカシンの MIC 値の分布 – 臨床試験のベースラインにおける分離株と調査研究成績との比較 136
2.7.2.4.3.5 耐性発現によりアミカシンに対する MIC が上昇する可能性の評価 137
2.7.2.4.3.6 臨床試験における感受性試験の際の品質管理データの要約 143
2.7.2.4.3.7 判定基準 144
2.7.2.4.3.8 まとめ 144

表一覧

表 2.7.2-1 ALIS 臨床開発計画全体における臨床薬理試験の要約 18
表 2.7.2-2 肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された PK 解析対象集団の人口統計学的基準値の要約統計量 22
表 2.7.2-3 肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者の喀痰中アミカシン濃度（測定可能であった全ての検体の測定値）の要約統計量（N = 44） 24
表 2.7.2-4 肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者の投与 1 日目及び定常状態における血清中アミカシン推定曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）の要約統計量（N = 14） 25
表 2.7.2-5 肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者のアミカシン投与量に対する尿中アミカシン排泄率 (%)

を投与日数により層別した要約統計量.....26
表 2.7.2-6　肺 NTM 症患者を対象とした INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された PK 解析対象被験者の人口統計学的基準値の要約統計量.....28
表 2.7.2-7　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者の投与 1 日目及び定常状態における血清中アミカシン推定曝露量の要約統計量（N = 39）.....29
表 2.7.2-8　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験及び INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された白人及び日本人被験者における血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の要約統計量.....30
表 2.7.2-9　INS-212 試験における全被験者の来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度（μg/g）の要約統計量（N = 59）.....31
表 2.7.2-10　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした INS-212 試験の包括的 PK サブスタディ対象被験者に ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与した時の来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度（μg/g）の要約統計量（N = 15）.....32
表 2.7.2-11　気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験におけるコホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとの採痰時間による喀痰中アミカシン濃度の要約統計量.....35
表 2.7.2-12　気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験におけるコホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとの来院日による血清中アミカシン曝露量の要約統計量.....35
表 2.7.2-13　気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験における血清中及び尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた PK パラメータを用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した要約統計量.....37
表 2.7.2-14　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-101 試験における用量（SLIT™ 90 mg、270 mg 及び 500 mg）ごとに層別した血清中アミカシン曝露量.....39
表 2.7.2-15　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-103 試験における ALIS 500 mg を投与した時の血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ の要約統計量（N = 13）.....40
表 2.7.2-16　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-104 試験における ALIS 500 mg を投与した時の血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 推定値の要約統計量（N = 11）.....41
表 2.7.2-17　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-105 試験における用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した喀痰中アミカシン濃度の要約統計量.....42
表 2.7.2-18　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-105 試験における用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量.....42
表 2.7.2-19　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-105 試験において被験者ごとに推定した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した要約統計量.....43
表 2.7.2-20　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験における用量コホート（ALIS 70 mg 及び 140 mg）ごとに層別した各採痰時期の喀痰中アミカシン濃度（μg/g）の要約統計量.....45
表 2.7.2-21　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験における用量コホート（ALIS 70 mg 及び 140 mg）ごとに層別した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量.....45

表 2.7.2-22　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験において被験者ごとに推定した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを用量コホート（ALIS 70 mg 及び 140 mg）ごとに層別した要約統計量 47
表 2.7.2-23　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-108 試験において ALIS 590 mg を投与した時の個々の採痰時間における喀痰中アミカシン濃度を投与周期（来院日）ごとに層別した要約統計量..... 49
表 2.7.2-24　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-108 試験において ALIS 590 mg を投与した時の血清中アミカシン濃度の AUC と投与周期（来院日）との関連性 49
表 2.7.2-25　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-108 試験において ALIS 590 mg を投与した時の被験者ごとに得られた血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを投与周期（来院日）ごとに層別した要約統計量..... 50
表 2.7.2-26　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験において ALIS 590 mg を投与した時の被験者ごとの血清中及び尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた PK パラメータの要約統計量 50
表 2.7.2-27　ALIS 投与試験における血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$（最高用量、初回及び最終投与後又は定常状態における値）の要約統計量..... 51
表 2.7.2-28　ALIS を投与した被験者における血清中及び尿中薬物動態の要約..... 52
表 2.7.2-29　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 及び INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者（N = 53）より併合して得られたデータによるアミカシンの母集団 PK パラメータ推定値及び標準誤差 60
表 2.7.2-30　MAC に対するアミカシンの活性 75
表 2.7.2-31　A140G 突然変異を有する被験者の背景情報..... 84
表 2.7.2-32　薬剤の併用による MAC に対する FICI 値..... 87
表 2.7.2-33　播種性感染症モデルマウスにおけるアミカシンの有効性..... 96
表 2.7.2-34　リポソーム封入アミカシンを播種性 MAC 感染症モデルマウスに投与した時の MAC 細菌負荷量の減少 98
表 2.7.2-35　事後解析において培養陰性化が認められた被験者（TR02-112 試験、mITT and OLmITT）..... 105
表 2.7.2-36　培養陰性化の割合 – 事後解析（TR02-112 試験、mITT 及び OLmITT）..... 107
表 2.7.2-37　ベースライン／スクリーニング期における MAC 分離株（INS-212 試験、ITT）. 108
表 2.7.2-38　検査機関によるベースラインにおける MAC 種、ベースラインで MAC 種を特定できなかった被験者（全地域）（INS-212 試験、ITT）..... 109
表 2.7.2-39　アミカシンの活性 – ベースライン／スクリーニング期の MAC（INS-212 試験、ITT）..... 110
表 2.7.2-40　培養陰性化が認められた被験者の割合（INS-212 試験、ITT）..... 115
表 2.7.2-41　培養陰性化を達成した被験者のうち、再発又は再燃した割合（ITT 集団）..... 117
表 2.7.2-42　ベースラインにおける MAC 分離株（INS-312 試験、ITT）..... 123
表 2.7.2-43　ベースラインにおける MAC に対するアミカシンの活性の要約（INS-312 試験、ITT）..... 125
表 2.7.2-44　培養陰性化が認められた被験者の割合（INS-312 試験、ITT）..... 130
表 2.7.2-45　アミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示す MAC 分離株..... 137

表 2.7.2-46　INS-212 試験においてアミカシンに対する MIC 値 > 64 μg/mL を示す分離株を有する被験者における培養及び感受性試験成績.....139

図一覧

図 2.7.2-1　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者における血清中アミカシン濃度と時間との線形（A）及び対数線形（B）散布図.....23
図 2.7.2-2　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者における喀痰中アミカシン濃度と投与後経過時間との散布図（N = 44）.....24
図 2.7.2-3　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験及び INS-212 試験より併合された PK 解析対象集団において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者における血清中アミカシン濃度と前回投与時からの経過時間との線形（A）及び対数線形（B）散布図.....29
図 2.7.2-4　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験及び INS-212 試験において日本人及び白人被験者に ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与した時の血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$（μg*h/mL）及び C_{max}（μg/mL）推定値の分布の箱ひげ図.....31
図 2.7.2-5　TR02-108 試験における ALIS 580 mg の前回投与時からの経過時間に対する血清中アミカシン濃度の散布図（左右のパネルはそれぞれ濃度の対数及び線形プロットを表す）.....48
図 2.7.2-6　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 及び INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者より併合して得られた血清中アミカシン濃度データに対する PPK モデルの Goodness-of-fit プロット.....61
図 2.7.2-7　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者（包括的 PK 解析対象部分集団に組み入れられた被験者のみ）における、PPK モデルに基づく $AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）及び C_{max}（μg/mL）とノンコンパートメントモデルでの値との比較.....62
図 2.7.2-8　嚢胞性繊維症及び肺非結核性抗酸菌症被験者における血清中アミカシン濃度を併合したデータセットに適用した最終 PPK モデルに対する Goodness-of-fit プロット.....64
図 2.7.2-9　嚢胞性繊維症及び肺非結核性抗酸菌症被験者における尿中アミカシン排泄量を併合したデータセットに適用した最終 PPK モデルに対する Goodness-of-fit プロット.....65
図 2.7.2-10　投与量で補正した血清中アミカシン $AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）及び C_{max}（μg/mL）と体重（A）及び年齢（B）による散布図.....66
図 2.7.2-11　投与量で補正した血清中アミカシン $AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）及び C_{max}（μg/mL）と診断名による箱ひげ図.....67
図 2.7.2-12　MAC に対するアミカシンの MIC 値の分布.....78
図 2.7.2-13　リボソームの A 部位における 16S rRNA のステムループ構造.....79

図 2.7.2-14　*M avium* IWGMT49 に対するアミカシンの時間-殺菌法試験 81
図 2.7.2-15　*M avium* 101（血清型 1）に対するアミカシンの時間-殺菌法試験 81
図 2.7.2-16　アミカシン及び他の薬剤単独及び併用によるヒトマクロファージ内の MAC に対する活性 88
図 2.7.2-17　アミカシン及び他の薬剤のロキシスロマイシンとの併用によるヒトマクロファージ内の MAC に対する活性 90
図 2.7.2-18　アミカシン及び他の薬剤の単独及び併用によるヒトマクロファージ内の感染後 4 及び 7 日目の MAC に対する活性 91
図 2.7.2-19　嚢胞性線維症患者の喀痰及び *Pa* バイオフィルム中へのリポソームの透過像 93
図 2.7.2-20　アミカシンの MIC が既知の MAC 分離株を、喀痰検体中で種々の濃度のアミカシンと 72 時間インキュベートした時の培養結果 95
図 2.7.2-21　リポソーム又は遊離アミカシン 40 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響 100
図 2.7.2-22　リポソーム又は遊離アミカシン 110 mg/kg を週 2 回、3 週間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響 100
図 2.7.2-23　リポソーム封入アミカシン 110 mg/kg を週 3 回、3 週間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響 101
図 2.7.2-24　リポソーム封入アミカシン 2000 mg を週 1 回、6 週間及び月 1 回、6 ヵ月間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響 102
図 2.7.2-25　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の MAC（INS-212 試験） 111
図 2.7.2-26　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の *M avium*（INS-212 試験） 111
図 2.7.2-27　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の *M intracellulare*（INS-212 試験） 112
図 2.7.2-28　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の MAC 種を特定できなかった分離株（INS-212 試験） 112
図 2.7.2-29　ベースライン／スクリーニング期に得られた MAC に対するアミカシンの MIC の地域ごとの分布（INS-212 試験） 113
図 2.7.2-30　ALIS + MDR 投与群の被験者における MAC に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-212 試験） 120
図 2.7.2-31　ALIS + MDR 投与群の被験者における MAC 菌種ごとのアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-212 試験、ITT） 121
図 2.7.2-32　ベースラインにおける MAC に対するアミカシンの MIC の分布（INS-312 試験、ITT） 127
図 2.7.2-33　ベースラインにおける MAC 菌種に対するアミカシンの MIC の分布（INS-312 試験、ITT） 128
図 2.7.2-34　ALIS の前投与を受けた及び受けなかった被験者に ALIS + MDR を投与した時の MAC に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-312 試験、ITT） 133
図 2.7.2-35　ALIS の前投与を受けた及び受けなかった被験者に ALIS + MDR を投与した時の

M avium に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-312 試験、ITT）.....134
図 2.7.2-36　ALIS の前投与を受けた及び受けなかった被験者に ALIS + MDR を投与した時の *M avium* に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-312 試験、ITT）.....135
図 2.7.2-37　MAC に対するアミカシンの MIC 値の分布 – 調査研究と臨床試験の比較.....136
図 2.7.2-38　アミカシンの MIC 値の分布 – *M avium* ATCC 700898.....143
図 2.7.2-39　クラリスロマイシンの MIC 値の分布 – *M avium* ATCC 700898.....144

略号一覧表

略語・用語	内容
2-DOS	2-deoxystreptamine（2-デオキシストレプタミン）
AFB	acid-fast bacilli（抗酸菌）
ALIS	Amikacin Liposome Inhalation Suspension（アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）
AME	aminoglycoside modifying enzyme（アミノグリコシド修飾酵素）
ATS/IDSA	American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America（米国胸部疾患学会）
AUC	area under the curve（濃度-時間曲線下面積）
BAL	bronchoalveolar lavage（気管支肺胞洗浄液）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BLQ	below the limit of quantification（定量下限未満）
BMD	broth microdilution（微量液体希釈法）
BMI	body mass index（体容量指数）
BTS	British Thoracic Society（英国胸部疾患学会）
CAMHB	cation-adjusted Mueller-Hinton broth（陽イオン調整ミューラー・ヒントン液体培地）
CF	cystic fibrosis（嚢胞性線維症）
CFU	colony-forming units（コロニー形成単位）
CL_r	renal clearance（腎クリアランス）
CL_t/F	apparent total serum clearance（見かけの全身血清クリアランス）
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute（臨床・検査標準協会）
C_{max}	maximum (serum) concentration（最高（血清中）濃度）
CO_2	carbon dioxide（二酸化炭素）
COPD	chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）
CSR	clinical study report（治験統括報告書（試験報告書））
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholine（ジパルミトイルホスファチジルコリン）
EDP	energy-dependent phase（エネルギー依存性の段階）
Eis	enhanced intracellular survival（細胞内生存）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FIC	fractional inhibitory concentration（併用発育阻止濃度）
FICI	fractional inhibitory concentration index（併用発育阻止指数）
HBSS	Hank’s balanced salt solution（ハンクス液）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全症ウイルス）
IM	intramuscular（筋肉内）
IP	intraperitoneal（腹腔内）
ITT	intent-to-Treat（－；無作為割付けされた全ての被験者）
IV	intravenous（静脈内）
LAI	liposomal amikacin for inhalation（吸入用アミカシンリポソーム製剤）
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry （高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法）

略語・用語	内容
MAC	*Mycobacterium avium* Complex
MBC	minimal bactericidal concentration at which a 99.9% kill is observed（最小殺菌濃度）
MDR	multidrug regimen（多剤併用療法）
MDR-TB	multidrug-resistant tuberculosis（多剤耐性結核）
MFI	mean fluorescence intensity（平均蛍光強度）
MIC	minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
mITT	modified intent-to-treat （－；無作為割付け後に治験薬を 1 回でも投与された全ての被験者）
MTB	*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）
N、n	number of subjects in the indicated treatment group, number of observations or subjects （被験者数）
NaCl	sodium chloride（塩化ナトリウム）
NCF	non-cystic fibrosis（非嚢胞性線維症）
NTM	nontuberculous mycobacteria（非結核性抗酸菌）
OADC	oleic albumin dextrose catalase （オレイン酸・アルブミン・デキストロース・カタラーゼ）
OLmITT	open-label modified intent-to-treat（－；無作為割付け後の非盲検期において治験薬を 1 回でも投与された全ての被験者）
Pa	*Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）
PAE	postantibiotic effect（抗生物質持続効果）
PALE	postantibiotic leukocyte enhancement（後白血球効果）
PD	pharmacodynamic(s)（薬力学）
PE	pulsed exposure（パルス曝露）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PMA	（酢酸ミリスチン酸ホルボール）
PP	per-protocol（－；治験実施計画書に適合した）
PPK	population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
QC	quality control（品質管理）
QD	once daily（1 日 1 回）
rRNA	ribosomal ribonucleic acid（リボソームリボ核酸）
RMME	repeated measures mixed effect(s) 繰り返し測定値に関する混合効果モデル
RMTases	ribosomal RNA methyltransferases（リボソーム RNA メチルトランスフェラーゼ）
ROW	rest of world（その他の地域）
SAP	Statistical Analysis Plan（解析計画書）
SC	Subcutaneous（皮下）
SD	standard deviation（標準偏差）
SME	sub-inhibitory MIC effect（MIC 以下の濃度における効果）
spp.	species (plural)（属菌）

略語・用語	内容
SQS	semi-quantitative scale（半定量スケール）
TB	tuberculosis（結核症）
TEAE	treatment-emergent adverse event（治療下で発現した有害事象）
TOBI	tobramycin inhalation solution（トービイ、トブラマイシン吸入液）
US	United States（米国）
USP	United States Pharmacopeia（米国薬局方）
VAP	ventilator-associated pneumonia（人工呼吸器関連肺炎）
V_c/F	apparent central volume of distribution（見かけの中央コンパートメント分布容積）
VNTR	variable-number tandem repeat（縦列反復配列多型）

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 背景

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）の肺非結核性抗酸菌（NTM）症患者における臨床開発計画は、第 III 相ピボタル試験（INS-212 試験）、無作為プラセボ対照第 II 相サポーティブ試験（TR02-112 試験）及び対照群を設定していない第 III 相サポーティブ試験（INS-312 試験［INS-212 試験からの延長試験］）の 3 試験に基づいている。これらの試験においては、eFlow®技術に基づくラミラネブライザシステムを用いて ALIS を投与した。

本項では、ALIS 臨床開発計画における TR02-112 試験及び INS-212 試験、並びに健康成人を対象とした試験、慢性 *Pseudomonas aeruginosa (Pa)* 感染を合併する気管支拡張症患者嚢胞性線維症（CF）患者及び気管支拡張症患者を対象とした試験より、臨床薬理に関する成績を記載した。PMDA の助言に従って、[redacted]

特別な試験（2.7.2.4 項）として、肺 NTM 症患者を対象とする ALIS の臨床試験における微生物学的検査成績を記載した。

ALIS は、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液の頭文字を由来とする。以前は、本剤を吸入用アミカシンリポソーム製剤（LAI）として、内部的に又は外部公表に用いていた。そのため、以前の提出資料では LAI の名称で記載されている。また、以前の提出資料では、Arikace™ の名称も使用している。アミカシン吸入用徐放性脂肪乳剤を用いた開発初期段階における製剤は Sustained release lipid inhalation targeting（SLIT™）と表記された。本資料において LAI、ALIS、Arikace™ 及び ARIKAYCE は同義である。また、全ての肺 NTM 症患者対象試験では、ALIS 590 mg の 1 日 1 回（QD）投与が用いられたことから、この用法・用量を推奨する。

2.7.2.1.2 概観

2.7.2.1.2.1 薬剤

アミカシンは、非経口投与により、様々な細菌感染を引き起こす薬剤感受性微生物に対する治療目的で、長年にわたり臨床的使用が認められている、よく知られた薬剤である。アミカシン硫酸塩（USP 及び Ph. Eur.）は、臨床試験における ALIS 製剤の製造に用いられ、市販薬 ARIKAYCE の製造にも用いられている。

2.7.2.1.2.2 製剤及び使用器具

ALIS は、アミカシン硫酸塩が封入されたリポソームをネブライザー用に懸濁した乳白色・無菌の水性懸濁液である。リポソームはジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）及びコレステロールで構成され、1.5%（w/w）塩化ナトリウム（NaCl）水溶液中に分散されている。有効成分濃度は、アミカシン塩基として 70 mg/mL である。製剤は Type I の 10 mL ホウケイ酸ガラスバイアル（単回使用）に充填され、20 mm のブロモブチル製ゴム栓で施栓され、アルミニウム製フリップオフキャップで巻締めされている。ALIS 8.8 g（8.4 mL）が専用のラミラネブライザシステム（eFlow®技術）に送られるように、バイアルには 9.3 g（8.9 mL）の ALIS が含まれている。ALIS 臨床用製剤に関する詳細は 2.7.1.1.2.3.1 項に記載した。

ALIS はラミラネブライザシステムを用いて投与される。ラミラは、振動する穿孔膜を用いることで吸入用エアロゾルの生成効率を高くしている電子ネブライザーである。本装置はコントロー

ラー及び携帯用ネブライザーで構成されている。携帯用ネブライザーは、リザーバーカバー、薬液リザーバー、エアロゾル発生器、吸入バルブ、エアロゾルチャンバー及びマウスピースから構成されている。PARI eFlow®ネブライザーを改良しラミラネブライザシステムとした（CTD 第 3 部 Nebulizer Development Report 参照）。

2.7.2.1.3 ALIS に関する臨床薬理

2.7.2.1.3.1 ALIS に関する非臨床薬理試験のまとめ

ALIS の臨床応用をサポートするため、ALIS の非臨床における薬理学的プロファイルを *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験により検討した。これらの試験のうちのいくつかは、現在開発に用いられていない ALIS 製剤によるもので、現行の ALIS 製剤（70 mg/mL アミカシン）と製剤中のアミカシン濃度及び／又は脂質対アミカシン組成比が異なっているものの、活性成分及び賦形剤成分（アミカシン、DPPC、コレステロール及び NaCl）が ALIS 製剤と同一であることから、それらの成績は現行の ALIS 製剤に対しても適用可能と考えた。

In vitro において、ALIS はヒト喀痰に対し、生理的に適切な時間内で浸透した。培養ヒトマクロファージを ALIS 又は遊離アミカシンに 24 時間曝露したところ、検討した濃度範囲において、ALIS は遊離アミカシンの場合より約 4 倍高い細胞内アミカシン濃度を示した（VV-NC-000181 試験）。また、*Mycobacterium avium* 又は *M abscessus* に感染させた培養ヒトマクロファージにおける細胞内細菌に対する殺菌作用は、ALIS が遊離アミカシンより著しく高かった（Rose *et al*, 2014）。これらの結果は、*in vitro* において、ALIS 中のアミカシンがヒト喀痰に浸透し感染マクロファージ内に到達することで、細胞内 NTM 感染が減少する可能性を示している。

In vivo において、ALIS はラットに反復吸入投与することによって肺全体に分布し、肺組織及び肺胞マクロファージにおける持続的な曝露が認められた。ALIS を反復吸入投与したラットより採取したマクロファージは、貪食能、殺酵母作用及びリポ多糖刺激に対する反応性を保持していた（Malinin *et al*, 2016a）。ALIS を投与したラットの気管支肺胞洗浄液（BAL）細胞ペレットを、フローサイトメトリーにより分析したところ、80%超のマクロファージを含み、BAL 細胞内アミカシン濃度は、遊離アミカシンを投与した場合に比し、高用量及び低用量投与で、それぞれ 5 倍及び 8 倍高値であった（VV-NC-000474 試験）。更に、遊離アミカシンの用量を 2 倍にしても、肺に沈着したアミカシンは、ALIS 投与後の種々の時点における細胞内アミカシン濃度より 4～6 倍低値であった。*M avium* 肺感染マウスに ALIS を 28 日間吸入投与したところ、細菌数を著しく減少させた。これらの結果は、*in vivo* において ALIS が肺胞マクロファージにアミカシンを到達させ、非臨床の肺 NTM 感染症モデルにおいて治療効果を発揮することを示している。

非臨床薬理試験の詳細は CTD2.6.2 に記載した。

2.7.2.1.3.2 ALIS に関する臨床薬理

感染病巣もしくは部位において達成すべき薬剤濃度は、多くの場合、関係する病原菌が抗菌療法に反応する可能性を判定するための、当該病原菌における最小発育阻止濃度（MIC）と関係している。アミノグリコシド系抗生物質に関しては、その抗菌活性は濃度依存的であることから、抗菌療法の目標は薬剤濃度を最大にすることである（Frimodt Móller, 2002、Moore *et al*, 1987、Owens and Shorr, 2009）。

ALIS は、NTM 抗菌療法の目的である肺の細菌感染部位へのアミカシンの到達量を最大にする一方で、血清中アミカシン濃度を最小にできる。血清中アミカシン濃度を最小にすることは、現

行のアミカシン療法に伴う全身性の腎毒性や聴覚毒性を減少させる利点がある。臨床薬理試験の成績から、ALIS の吸入投与により、血清中アミカシン濃度に比し、肺で著しく高いアミカシン濃度が認められた（喀痰中アミカシン濃度と血清中アミカシン濃度との比較により認められた差による）。したがって、ALIS 投与後の血清中アミカシン濃度は、必ずしも肺の細菌感染部位における薬剤濃度を反映していないと考えられ、血清中アミカシンの薬物動態（PK）と肺感染症の原因菌における臨床的及び微生物学的反応とを関連付けている標準的な薬物動態（PK）／薬力学（PD）の代用指標は、吸入投与する抗生物質の用量設定の根拠として使用することはできないと考えられる。

CF 患者に ALIS 35 mg/kg を 30 分間静脈内（IV）持続投与した時の血清中及び喀痰中アミカシンの最高濃度（C_{max}）は、それぞれ 121 及び 10.9 µg/mL であった（Canis *et al*, 1997）。アミカシンを IV 投与した時のこれらの曝露量に対し、リポソーム封入したアミカシンを吸入投与した時のアミカシンの全身濃度は最小となった。INS-212 試験における肺 NTM 症被験者に ALIS 590 mg を吸入投与したところ、定常状態における血清中アミカシンの平均 C_{max} は 2.32 µg/mL であった。全ての被験者より投与 1、3 及び 6 ヵ月目の投与後 1～4 時間に採取した喀痰検体（n = 59）における喀痰中平均アミカシン濃度は、それぞれ 1720、884 及び 1300 µg/g であった。また、日本人と非日本人被験者の薬物動態は類似していた（ICPD 00494-2）。この結果より、アミカシンを吸入投与により直接的に肺に到達させることは、組織への浸透が不十分であるアミカシンの IV 投与と比較してアミカシンの送達を向上させると考えられた。

なお、10 mL バイアルに関する製品説明は、以前 ALIS 70 mg/mL を封入した 8 mL バイアル（560 mg の用量に相当）のものを参照していた。しかし、製剤 24 ロットを再検査した結果、それらのバイアルからネブライザーに送られる平均容量の実測値は 8.4 mL であった。このため、590 mg が実際に送られる用量であるとする方が、*Pseudomonas aeruginosa*（*Pa*）感染症を伴う CF 患者を対象とした第 III 相 TR02-108 試験、及び、長期投与安全性を検討する TR02-110 試験、並びに肺 NTM 症患者を対象とした第 II 相 TR02-112 試験、第 III 相 INS-212 試験及び第 III 相 INS-312 試験における用量をより正確に反映している。

以上、ALIS の臨床薬理試験により、リポソーム封入アミカシンの吸入投与による高い喀痰中アミカシン濃度と低い血清中アミカシン濃度が認められた。この PK プロファイルは、肺の細菌感染部位における薬物への曝露を最大化するとともに、全身性の曝露を最小化させ、アミノグリコシド系抗生物質に関係する毒性発現の可能性を減少させることにつながると考えられる。

2.7.2.1.3.3　　用量設定根拠

第 III 相肺 NTM 症患者対象試験（INS-212 試験）の用量は、第 II 相肺 NTM 症患者対象試験（TR02-112 試験）において認められた有効性の成績及び安全性プロファイル、CF 患者対象試験（慢性 *Pa* 感染の治療を目的とした試験）において認められた安全性プロファイル、並びに ALIS 臨床試験において認められた PK プロファイルに基づいて選定した。これらの試験成績に加え、患者数が少ない疾患における詳細な用量設定が困難な状況を考慮し、肺 NTM 症患者に適用するための更なる用量探索は実施しなかった。

第 II 相肺 NTM 症患者対象試験（TR02-112 試験）において、プラセボ投与群に比し、ALIS 投与群において、より多くの被験者が二重盲検期の終了時（投与 84 日目）における喀痰培養陰性化（喀痰培養が 3 ヵ月連続で陰性と事後に定義した）を達成し、ALIS 投与終了後 28 日目の追跡調査時にも培養陰性化が認められた。二重盲検期間中、ALIS 投与群において、治療下で発現した有

害事象（TEAEs）を発現した被験者の割合は高く、その多くは呼吸器関連の事象であった。ALIS 投与群において、重篤な有害事象を発現した被験者の割合はプラセボ投与群に比し高く、最も頻度が高かった事象は気管支拡張症（ALIS 投与群に 2 名、プラセボ投与群に 1 名）及び肺炎（ALIS 投与群に 1 名、プラセボ投与群に 2 名）であった。二重盲検期間中、ALIS 投与群にのみ TEAE による治験薬投与中止例が認められた。これらの治療抵抗性肺 NTM 症患者集団における有効性の成績及び安全性プロファイルを考慮すると、第 III 相試験（INS-212 試験）においても同じ投与計画とすることが適切と考えられた。

第 III 相肺 NTM 症患者対象試験（INS-212 試験）において、被験者は ALIS 590 mg の QD 投与と多剤併用療法（MDR）を併用する群（ALIS 投与群）又は MDR 単独投与群に無作為に割り付けられた。Month 6 までに培養陰性化した被験者は、MDR 単独投与群に比し、ALIS 投与群で多かった。TEAEs を発現した被験者数は、MDR 単独投与群に比し、ALIS 投与群で多く、その多くは呼吸器関連の事象であった。重篤な TEAEs の発現率は、両群で同程度であった。その多くは呼吸器関連の事象であり、重症度は軽度又は中等度であった。INS-312 延長試験における重篤な TEAEs の発現率は、その試験に先立つ INS-212 試験における ALIS 投与群及び MDR 単独投与群の間で認められた発現率と同程度であった。

CF 患者対象臨床試験における 590 mg の用量の安全性及び忍容性についても、肺 NTM 症患者対象試験における用量選定において考慮した。CF 患者における ALIS 590 mg の周期的投与期間中において、良好な安全性及び忍容性プロファイルが認められた（TR02-108 試験及び TR02-110 試験）。全体での TEAEs 発現率は、呼吸器関連の事象も含め、投与周期（12 周期まで）の経時的推移に伴って減少した。

抗生物質が有効性を示す可能性を評価する上で、PK パラメータは重要であり、アミカシンのようなアミノグリコシド系抗生物質では濃度に依存した殺菌作用を発現することから、活性発現部位における C_{max} 及び濃度-時間曲線下面積（AUC）が重要である（Frimodt-Móller, 2002、Moore *et al*, 1987、Owens and Shorr, 2009）。抗生物質の殺菌作用又は静菌作用の主要な評価指標は MIC である。MIC は、*in vitro* において微生物の発育を完全に抑制する最低濃度である。

ALIS は、吸入投与により肺の感染部位にアミカシンを直接到達させることで、PK／PD を最大にする。ALIS 投与後のアミカシンの PK は、ALIS を投与した CF 患者対象試験において、喀痰及び血清の両 PK パラメータに基づいて確認された。また、第 II 相肺 NTM 症患者対象試験（TR02-112 試験）においても同様の検討が行われた。これらの PK データに基づき、ALIS 投与後の血清中アミカシン曝露量は低値であり、肺感染症部位におけるアミカシン濃度を予測できなかった。第 II 相肺 NTM 症患者対象試験（TR02-112 試験）及び第 III 相肺 NTM 症患者対象試験（INS-212 試験）における血清中アミカシンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、投与 1 日目と定常状態では同程度であり、血清中アミカシンの蓄積はほとんど認められなかったことから、ALIS 590 mg の QD 吸入投与による全身的な曝露が最小であったことが示唆された。したがって、ALIS の有効性を評価する上で、血清中アミカシン曝露量を用いることは適切ではないと考えられた。ALIS は、ネブライザーを介して肺に直接アミカシンを到達させ、最高血清中アミカシン濃度よりも十分に高い喀痰中アミカシン濃度の中央値が、投与後に認められた（2.7.2.2 項参照）。これらのことから、喀痰中アミカシン濃度は肺組織中又は細胞内（マクロファージによる取込み）のアミカシン濃度を直接測定したものではないものの、アミカシンの喀痰中 PK は、肺感染症における微生物学的な治療成績を予測するために最も有用な指標であると考えられた。

抗生物質の用量選定においては、安全性及び忍容性もまた指針となり、第 III 相肺 NTM 症患者

対象試験（INS-212 試験）においてもこれらを考慮した。上記に述べた有効性に関する PK／PD と異なり、肺 NTM 感染症での推奨用量において全身性の毒性が生じる可能性を評価するためには、ALIS 投与後の複数の試験において、アミノグリコシド系抗生物質の全身投与による腎毒性発現に関わるリスク要因が評価されている（Bertino *et al*, 1993、Murry *et al*, 1999、Rybak *et al*, 1999）。これらの試験では、被験者の年齢及び併用薬といったリスク要因に加え、アミノグリコシド系抗生物質の全身曝露量（トラフ濃度及び／又は AUC）が、アミノグリコシド系抗生物質による腎毒性のリスク要因を修飾することが一貫して確認されている。毒性発現を最も予測し得る PK／PD パラメータは十分に解明されてはいないものの、アミノグリコシド系抗生物質への曝露が少ないほど、また投与回数が少ないほど、腎毒性のリスクがより低いことが既に立証されている。Rybak らの成績において、アミノグリコシド系抗生物質の 1 日 2 回（BID）の全身投与でも、1 日当たりの AUC 値が 50 mg•h/L 未満では腎毒性のリスクが極めて低いことが示唆されている（Rybak *et al*, 1999）。ALIS の臨床開発計画において、肺 NTM 症被験者に ALIS 590 mg を QD 投与した後の定常状態における 1 日当たりの AUC は、平均で約 21 mg•h/L であり、最大値は 55.4 mg•h/L であった。更に、ALIS 590 mg を QD 投与された肺 NTM 症被験者における定常状態での平均 C_{max} は約 2.4 mg/L であり、この濃度は、アミノグリコシド系抗生物質のモニタリング・アルゴリズムにおいて許容可能なアミカシントラフ濃度（5～10 mg/L）と考えられた（Kovacevic *et al*, 2016）。以上のことから、肺 NTM 症患者に ALIS を 590 mg の用量で吸入投与した時の腎毒性のリスクは最小限にとどまると考えられた。

聴覚毒性に関しては、Modongo らが非常に有用な事例を報告し、多剤耐性結核（MDR-TB）患者のアミカシン治療時における聴覚毒性のリスクを評価している（Modongo *et al*, 2015）。患者はアミカシンを 866 日間（約 28 ヵ月間）全身投与され、アミカシンの累積 AUC がこれらの患者における聴覚毒性の発現予測に高く結び付いていることが報告された。回帰分析により、累積 AUC が 87.232 days•mg•h/L になると 10%の聴覚毒性発現リスクに関与することが示唆された。参考として、もし仮に ALIS 投与による定常状態での最高血清 $AUC_{0\text{-}24}$ が 55.6 mg•h/L を示した被験者が ALIS 投与を 16 ヵ月間（480 日間）継続した場合、それらの被験者における累積 AUC は 26.688 days•mg•h/L と予測される。この累積 AUC は、約 0.13%の聴覚毒性リスクに該当すると考えられる（Modongo *et al*, 2015）。特定の被験者における聴覚毒性の真のリスクは、年齢及び聴覚毒性を有する薬剤による障害の経験などの要因により複雑に影響されるものの、前述の成績より、肺 NTM 症患者における ALIS 吸入投与後に認められる全身曝露量に由来して付加されるリスクは比較的低いと考えられた。

肺 NTM 症及び CF 患者における臨床開発計画で認められた有効性の成績及び安全性プロファイル、並びに ALIS の全ての臨床開発計画において認められた PK プロファイルに基づき、ALIS の 590 mg QD の用量が選定された。日本人被験者の用量は非日本人での用量と同一である。これらの安全性及び有効性に関する成績は、抗生物質の開発において、感染部位における抗生物質濃度の最大化を図るとともに、全身性の曝露を最小にすることを目的とした標準的な PK／PD 原則に合致するものと考えられた。

2.7.2.1.3.4　　ヒト由来試料を用いた試験

ヒト由来試料を用いた試験は、CF 患者から採取したヒトマクロファージ及び喀痰検体を用いて実施した。

貪食された *M avium* 又は *M abscessus* に対する ALIS の *in vitro* 殺菌作用を、*M avium* 又は *M*

abscessus に感染させたヒトマクロファージを用いて検討した。また、ヒトマクロファージの ALIS 又は遊離アミカシンに対する取込み能を *in vitro* で評価した。これら 2 試験の詳細は 2.7.2.4.3.1 項に記載した。

CF 患者より採取した喀痰検体を用い、*in vitro* におけるリポソームの透過性を検討した（AMIK BRD-2007-01-PC 試験）。ALIS リポソームと同一脂質組成及び同一平均サイズ（0.2 μm）の蛍光標識リポソームの大部分が、*Pa* 感染を有する喀痰の薄層（厚さ 1 mm）を 24 時間で透過したのに対し、1 μm 径のポリスチレンビーズの透過率はわずかであった。ALIS リポソームの平均サイズ（0.2 μm）に近いサイズのポリエチレンビーズは喀痰層を透過した。顕微鏡下において、蛍光標識リポソームの広範囲にわたる透過像が、30 分間のインキュベート後に観察された。これらの結果より、リポソームは、生理的に適切な時間内でヒト喀痰中に十分透過することが示唆された。

2.7.2.1.3.5　　臨床薬理試験

ALIS の安全性及び有効性を 13 臨床試験により評価した。13 試験のうち 11 試験では臨床薬理学的検討項目が含まれていた。2.7.1.1.4.1 項に、臨床薬理試験報告書及びそれに関連する生体試料中の薬物濃度分析法バリデーション報告書の参照表を掲載した。

臨床薬理学的検討項目を含む試験は、健康成人男性を対象とした第 I 相ガンマシンチグラフィ試験（RD 201/23924 試験）、慢性 *Pa* 感染を合併する気管支拡張症患者を対象とした第 II 相試験（TR02-107 試験）、肺 NTM 感染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）、並びに CF 及び慢性 *Pa* 感染を有する患者を対象とした 7 試験が含まれる（表 2.7.2-1）。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ALIS 臨床開発計画全体における臨床薬理試験の要約を表 2.7.2-1 に示す。

表 2.7.2-1 ALIS 臨床開発計画全体における臨床薬理試験の要約

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与経路、投与レジメン	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の状況
第 I 相 PK	RD 201/23924	5.3.3.1	肺沈着、クリアランス及び安全性	非盲検、単回投与	放射標識アミカシン含有リポソーム、ネブライザー吸入	N = 6（投与完了 6 名）	健康成人	単回投与	終了
第 Ia 相 PK	TR02-101	5.3.3.2	安全性／忍容性及び PK	二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、単回投与	アミカシン又はプラセボ、ネブライザー吸入 (PARI LC Star)、ALIS 90 mg、 270 mg 及び 500 mg	N = 18 （ALIS 投与群 12 名、プラセボ投与群 6 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	単回投与 （6 名には 2 回目の投与も実施した）	終了
第 Ib/IIa 相 安全性／忍容性	TR02-103	5.3.5.4	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 (PARILC Star)、ALIS 500 mg QD	N = 13 （投与完了 13 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	14 日間	終了
第 Ib/IIa 相 安全性／忍容性	TR02-104	5.3.5.4	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 (PARILC Star)、ALIS 500 mg QD	N = 11 （投与完了 11 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	14 日間	終了

表 2.7.2-1　ALIS 臨床開発計画全体における臨床薬理試験の要約（続き）

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与経路、投与レジメン	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の状況
第 IIa 相安全性／忍容性	TR02-105	5.3.5.4	安全性／忍容性、PK 及び有効性	無作為、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 [a] 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	計 N = 66（投与完了 64 名） ALIS 投与群 N = 44（投与完了 42 名）、プラセボ投与群 N = 22（投与完了 22 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	28 日間	終了
第 IIa 相安全性／忍容性	TR02-105EXT 延長投与	5.3.5.4	安全性／忍容性、PK（全治療期来院時の投与前のみ）及び有効性	非盲検、TR02-105 試験の延長投与期	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入 [a] ALIS 560 mg QD	N = 49（投与完了 49 名） TR02-105 で 33 名は ALIS を、16 名はプラセボを投与	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	18 ヵ月、最長 6 周期（28 日間投薬、56 日間休薬）	終了
第 Ib/IIa 相安全性／忍容性	TR02-106	5.3.5.4	安全性／忍容性、PK 及び有効性	層別無作為（層別化は FEV_1%予測値による）、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入 [a] 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）	計 N = 46（投与完了 41 名） ALIS 投与群 N = 30（投与完了 27 名） プラセボ投与群 N = 16（投与完了 14 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	28 日間	終了

表 2.7.2-1　ALIS 臨床開発計画全体における臨床薬理試験の要約（続き）

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与経路、投与レジメン	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の状況
第 II 相 安全性／忍容性	TR02-107	5.3.5.4	安全性／忍容性、PK 及び有効性	無作為、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入[a] 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）	計 N = 64（投与完了 62 名） ALIS 投与群 N = 44（投与完了 43 名）、プラセボ投与群 N = 22（投与完了 19 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する気管支拡張症	28 日間	終了
第 III 相 有効性及び安全性	TR02-108	5.3.5.4	有効性、安全性／忍容性及び PK（サブスタディ）	層別無作為（層別化は年齢及び FEV_1% 予測値による）、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[a] QD 又は TOBI 300 mg BID（PARI LC PLUS）	計 N = 302（投与完了 294 名） ALIS 投与群 N = 152（投与完了 148 名）、TOBI 投与群 N = 150（投与完了 146 名）	慢性 *Pa* 感染を合併する CF	3 周期（28 日間投与期、28 日間休薬期）	終了
第 II 相 安全性／忍容性	TR02-112	5.3.5.1	有効性、安全性／忍容性及び PK（サブスタディ）	無作為、二重盲検、プラセボ対照、同試験期に続く非盲検延長投与の安全性追加試験（治験薬の最終投与から 12 ヵ月まで追跡調査）	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入 二重盲検期: ALIS 590 mg[a] QD 又はプラセボ 非盲検期: ALIS 590 mg QD	計 N = 90（投与完了 89 名） ALIS 投与群 N = 45（投与完了 44 名） プラセボ投与群 N = 45（投与完了 45 名）	安定な MDR 治療中の治療抵抗性肺 NTM 症	84 日間（二重盲検期）、追加 84 日間（非盲検期） 投与終了後の観察期間 12 ヵ月（12 ヵ月間安全性追加調査）	終了

表 2.7.2-1　ALIS 臨床開発計画全体における臨床薬理試験の要約（続き）

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験目的	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、投与経路、投与レジメン	被験者数	対象被験者	投与期間	試験の状況
第 III 相有効性／安全性	INS-212	5.3.5.1	有効性、安全性／忍容性及び PK (サブスタディ)	無作為、非盲検、投与終了後に続けて休薬観察期	アミカシン 70 mg/mL ネブライザー吸入 無作為、非盲検期 ALIS 590 mg[a] QD ＋ MDR 又は MDR 単独	ALIS + MDR（N = 224）（日本人 34 名） MDR 単独（N = 112）（日本人 14 名）	安定な MDR 治療中の治療抵抗性肺 NTM 症	最長 8 ヵ月間（非陰性化例）又は無作為、非盲検期投与後に 12 ヵ月間の後観察期間を加えた 16 ヵ月間（陰性化例）	終了

ラミラネブライザシステムは PARI eFlow®の改良型である。詳細は 3.2.P.2.2 項「製剤」及び 3.2.P.2.4 項「Nebulizer Development Report」を参照。

[a] TR02-008 試験より以前は 560 mg の用量に対し、280 mg 入り 4-mL バイアル 2 本を使用した。最初の第 III 相試験（TR02-108）において被検者の利便性を向上させるため、10 mL バイアル 1 本を使用した。TR02-108 試験、TR02-110 試験及び TR02-112 試験を通じて製造し使用した 10 mL バイアル全てのバッチの包括的再検査により、それらのバイアルからネブライザーに送られた ALIS の平均容量は 8.0 mL ではなく 8.4 mL であることが判明した。このため、TR02-108、TR02-110、TR02-112、INS-212 及び INS-312 試験での評価に使用した本製剤の用量をより正確に反映し 590 mg とした。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; BID = 1 日 2 回; CF = 嚢胞性線維症; FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; N = 被験者数; MDR = 多剤併用療法; NTM = 非結核性抗酸菌; *Pa* = 緑膿菌; PD = 薬力学; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; TOBI = トブラマイシン吸入液

2.7.2.2.1 ALIS に関する臨床薬理

肺 NTM 症患者を対象とした ALIS の臨床薬理を、第 II 相試験（TR02-112 試験）及び第 III 相試験（INS-212 試験）においても検討した。肺 NTM 症患者を対象とした両試験とも市販予定のラミラネブライザ装置を使用した。

2.7.2.2.1.1 TR02-112: 治療抵抗性肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした LAI の無作為、二重盲検、プラセボ対照試験

TR02-112 試験は、安定な MDR 治療中の治療抵抗性肺 NTM 症患者を対象とした第 II 相無作為二重盲検試験であり、その二重盲検期において ALIS 590 mg QD 又はプラセボを 84 日間投与し、続く非盲検期において ALIS を 84 日間投与し、ALIS の有効性、安全性及び忍容性を検討することを目的とした。

アミカシン濃度測定のため、PK 解析対象部分集団の被験者より血清、喀痰及び尿検体を採取した。血液検体は、投与 1、2、28、56、84、112 及び 168 日目の投与前（投与前 0～4 時間）、投与 1 及び 2 日目の投与後 0～1 時間、投与 1、28、56 及び 84 日目の投与後 3～4 時間及び投与 112 及び 168 日目の投与後 1～3 時間に採取した。アミカシン濃度測定のための喀痰検体は、投与 1、2、28、56、84、112 及び 168 日目の投与前（投与前 0～4 時間）及び投与後 0～1 時間に採取した。24 時間蓄尿を、投与 1、84 及び 168 日目の投与直後より開始した。被験者 16 名より PK 分析用検体が採取されたが、2 名はプラセボ群であった。このため、PK 解析対象集団は 14 名で構成された。最終的に、14 名の被験者より全 111 個の血清アミカシン濃度データ及び 23 個の尿中アミカシン濃度データが PK 解析用に用いられた。全ての PK 解析対象被験者が女性であり、年齢の中央値は 57 歳であった。PK 解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2-2 に示した。

表 2.7.2-2　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された PK 解析対象集団の人口統計学的基準値の要約統計量

PK 解析対象集団（N = 14）

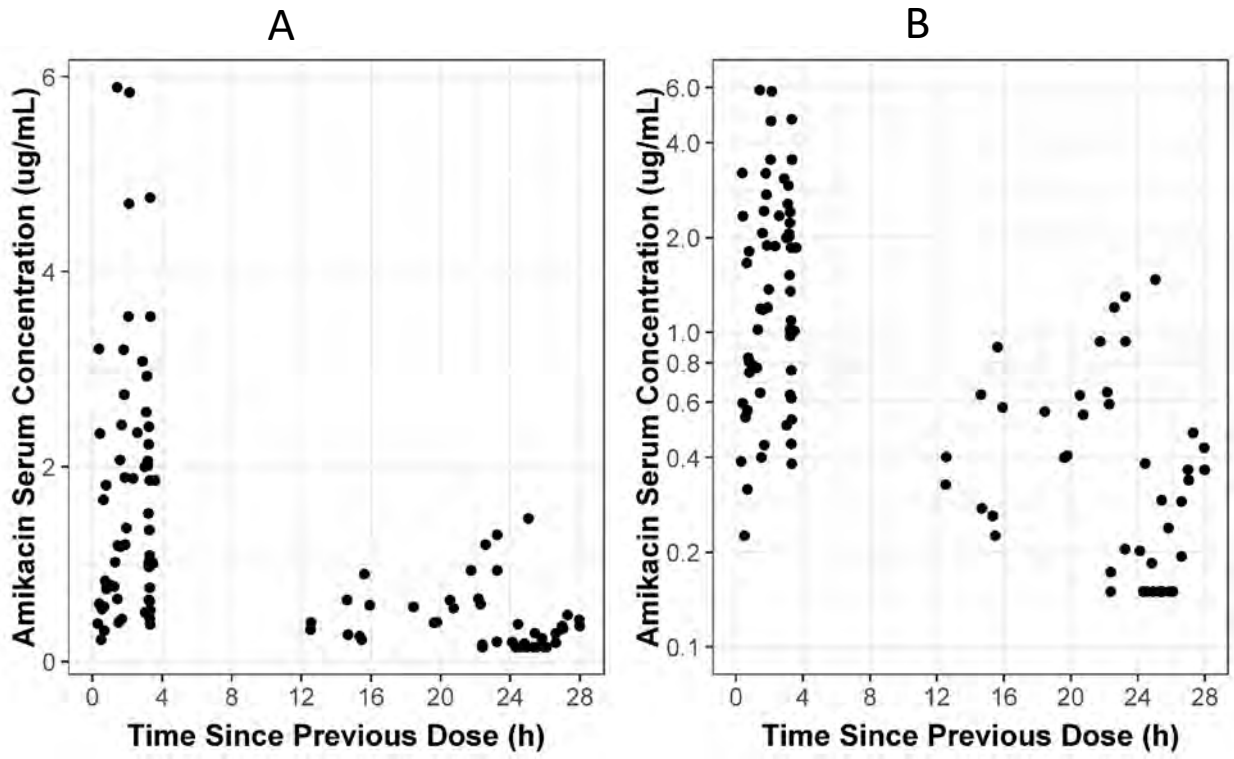
項目	平均値（%CV）	中央値	最小値	最大値
年齢（歳）[a]	55.8（27.9）	57	20	77
体重（kg）	63.0（17.2）	65.2	43.9	80.0
身長（cm）	165（4.7）	165	149	182
BMI（kg/m^2）	23.2（15.7）	21.6	18.6	29.3
標準体重（kg）	56.5（12.4）	57.1	42.4	72.3
体表面積（m^2）	1.69（9.45）	1.75	1.35	1.91
クレアチニンクリアランス（$mL/min/1.73\ m^2$）	87.7（21.4）	86.3	63.3	140.0

出典: ICPD 00494-2 Table 1 より作成
[a] 3 名は 65 歳以上。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; BMI = 体容量指数; min = 分; N = 被験者数; PK = 薬物動態

血清中アミカシン濃度と時間との線形及び対数線形散布図を図 2.7.2-1 に示した。また、喀痰中アミカシン濃度と ALIS 投与後経過時間との散布図を図 2.7.2-2 に示した。試験実施計画書に規

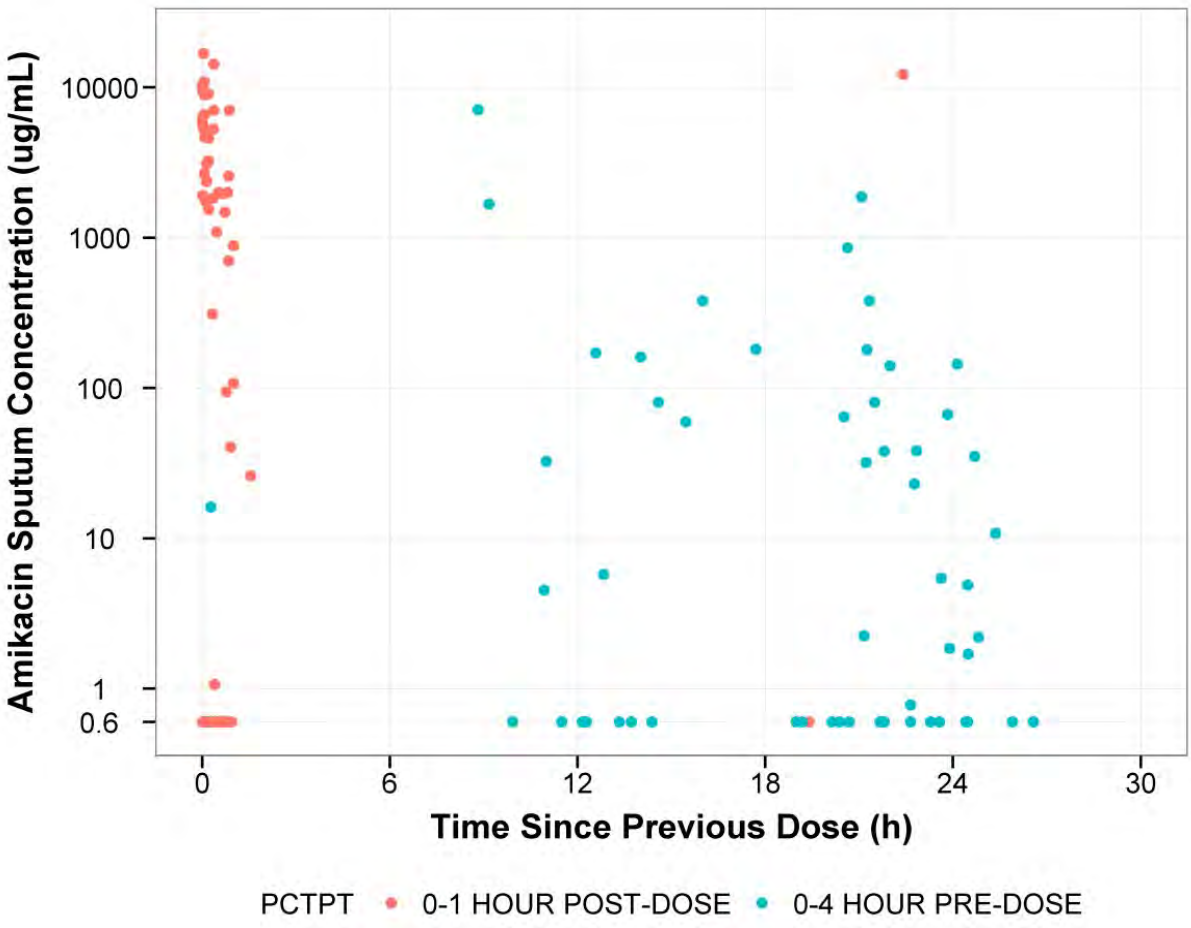
定された検体採取計画に従い、各検体は 6 時点で採取され、投与後 0～4 時間及び 12～24 時間の 2 つの主要な検体集団に分類された。数検体は、前回の投与から 24 時間以上経過してから採取されたため、それらの PK 検体採取までの時間は、自宅での投与時から医療機関来院時までの時間を反映していると考えられた。喀痰検体のアミカシン濃度は、投与後 0～1 時間に最低約 1 μg/mL から最高 10000 μg/mL の範囲にわたる大きなばらつきを示した。これに対し、血清中アミカシン濃度においても投与後 0～4 時間にばらつきが認められたものの、最高濃度は約 6 μg/mL であった。

図 2.7.2-1　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者における血清中アミカシン濃度と時間との線形（A）及び対数線形（B）散布図



出典: ICPD 00316 Figure 4-1
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; h = 時間

図 2.7.2-2　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者における喀痰中アミカシン濃度と投与後経過時間との散布図（N = 44）



出典: ICPD 00316 Figure 4-4
注: 被験者番号 [redacted] は、二重盲検期に ALIS 投与群に割り付けられた。投与 2 日目の投与前検体中アミカシン濃度は 53.9 µg/mL（検体採取時刻= 13:02）、投与後の検体では 0.600 µg/mL 未満（検体採取時刻 = 14:14）であった。この時点での ALIS 投与は 13:39 から 13:55 の間であった。検体のラベル表示に誤りがあった可能性が考えられたものの、当該医療機関では確認できなかった。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; h = 時間

TR02-112 試験における投与前及び投与後の喀痰中アミカシン濃度の要約統計量を表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-3　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者の喀痰中アミカシン濃度（測定可能であった全ての検体の測定値）の要約統計量（N = 44）

検体採取時期	N	アミカシン濃度（µg/mL）	
		平均値（%CV）	中央値（範囲）
投与前	35[a]	395（314）	38.2（0.78–7080）
投与後	44[b]	4808（87.8）	3185（1.07–16.799）

出典: ICPD00316 Table 4-7 より作成
[a] この値は投与前に採取した全検体の 47.9%に相当する。38 検体が BLQ（0.6 µg/mL 未満）であった。

[b] この値は投与後に採取した全検体の 62.9%に相当する。26 検体が BLQ（0.6 µg/mL 未満）であった。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; BLQ = 定量下限未満

全体的に、投与前の喀痰中アミカシン濃度は定量下限未満（BLQ）を示す傾向が認められ、定量可能な場合においても投与後のアミカシン濃度に比し、はるかに低値であった。多数の検体が BLQ であったことを考慮すると、平均値及び中央値は、検体採取した対象集団における真の代表値ではないと考えられた。

TR02-112 試験より得られた血清及び尿におけるアミカシン濃度のデータを PPK の手法により解析した。CF 患者対象試験（TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験）より併合して得られた PPK モデルは、TR02-112 試験単独の成績に対し、良好な適合性を示した（ICPD 00316）。詳細は 2.7.2.3.3 項に記載した。十分な PK 情報を有する個々の被験者のデータを PPK モデルに適合させて算出した血清中アミカシン推定曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）の要約統計量を表 2.7.2-4 に示した。

表 2.7.2-4　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者の投与 1 日目及び定常状態における血清中アミカシン推定曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$）の要約統計量（N = 14）

項目、検体採取時期 [a]	平均値（%CV）	中央値（範囲）
C_{max}（µg/mL）、投与 1 日目	1.91（75.0）	1.31（0.621–5.48）
$AUC_{0\text{-}24}$（µg•h/mL）、投与 1 日目	19.0（68.4）	15.1（4.99–44.3）
C_{max}（µg/mL）、定常状態	2.12（71.8）	1.65（0.636–5.65）
$AUC_{0\text{-}24}$（µg•h/mL）、定常状態	21.6（69.9）	16.1（5.11–51.7）
$T_{1/2}$（h）[b]	6.71（45.7）	5.48（4.32–14.0）

出典: ICPD 00494-2 Table 7 より作成
[a] 初回投与前に採取した血清検体中濃度は解析から除外した。
[b] $T_{1/2}$ は試験とは別の機会に CL_t/F and V_c/F より事後算出した（ICPD 00494-2 Table 7）。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; $AUC_{0\text{-}24}$ = 投与後 0‑24 時間の濃度-時間曲線下面積（µg•h/mL）; C_{max} = 最高濃度（µg/mL）; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス（L/h）; h = 時間; $T_{1/2}$ = 消失半減期; V_c/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積（L）

定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ は、投与 1 日目に比し、わずかに高値を示したものの、両者の差は小さかったことから、ALIS の反復投与による蓄積はほとんど無いと考えられた。定常状態における血清中 C_{max} の中央値は、喀痰中アミカシン濃度よりはるかに低値であった（1.65 vs. 3185 µg/mL）。これらの差異は、図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に示した。

ALIS を投与した時の尿中アミカシン排泄率（%）の要約統計量を表 2.7.2-5 に示した。

表 2.7.2-5　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者のアミカシン投与量に対する尿中アミカシン排泄率（%）を投与日数により層別した要約統計量

投与日数	N	平均値（%CV）	中央値（範囲）
1 日目	6	4.46（54.8）	3.25（2.71–8.95）
84 日目	6	7.74（77.5）	6.88（1.55–17.2）
168 日目	11	8.85（70.3）	8.42（0.72–22.6）
全体	23	7.42（74.6）	5.64（0.72–22.6）

出典: ICPD 00316 Table 4-6 より作成
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; N = 各投与日数における被験者数

投与量の約 7%が、投与間隔に相当する時間内（約 24 時間）に尿中に排泄された。検体の測定値が広範囲に分布したことから、肺からのアミカシンの吸収における固有のばらつきや、24 時間蓄尿に固有の誤差が関与した可能性が考えられた。アミカシンの排泄のほとんどが腎臓を介していることを考慮すると、尿中排泄の成績は、投与したアミカシンの 10%より少ない量が全身的に吸収されることを示していると考えられた。

また、肺 NTM 症患者を対象とした TR02-112 試験においてガンマシンチグラフィサブスタディが実施された（TR02-112 試験 付録 16.1.16）。ガンマシンチグラフィは、放射標識 ALIS の気道への沈着及びクリアランス速度を検討するため、4 名の被験者において実施された。治験薬はアミカシンの化学修飾を行わず、リポソームを ^{99m}Tc 放射標識した。各被験者に 1 回の投与で 590 mg の放射標識 ALIS（製剤 70 mg/mL）を投与するため、バイアル（8.43 mL）を 1 本ずつ使用した。治験薬はラミラネブライザを用いて 4 名の被験者に 1 回投与された。続いて 10 分間ごとに初めの 2 分間ガンマシンチグラフィを実施し、これを投与 120 分後まで繰り返し、初期薬物沈着量及びクリアランス速度を測定した。薬物滞留測定のための追加のスキャンが、最初の薬物吸入投与後 18 から 30 時間に実施された。

投与直後に、投与量 590 mg の ^{99m}Tc 放射標識 ALIS の 42.8%±5.6%（すなわち、252 mg の ^{99m}Tc 放射標識 ALIS）がラミラネブライザを介して被験者の肺の中心及び末梢コンパートメントの両方に分布した。沈着した薬物の半量以上が投与後 24 時間において残存していた。肺の空洞性病巣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。

以上より、アミカシンの血清中 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ が、投与 1 日目と定常状態とで同程度であったことは、血清中にアミカシンがほとんど蓄積せず、アミカシン 590 mg の QD 吸入投与による全身曝露が最小限であることを示している。尿中排泄率がアミカシン投与量のごく一部を占めるものであったことも、ALIS 投与によるアミカシンの全身バイオアベイラビリティが低いことを示している。図 2.7.2-2 に示したとおり、投与後の喀痰中アミカシン濃度の中央値である 3185 μg/mL は、観察された血清中最高濃度である約 6 μg/mL に比し、かなり高値であった。ガンマシンチグラフィサブスタディより、投与後の ALIS が肺 NTM 症患者において肺感染部位に沈着し滞留することが確認された。

2.7.2.2.1.2 INS-212: Mycobacterium avium Complex による治療抵抗性肺非結核性抗酸菌症成人患者を対象とした ALIS の無作為、多施設共同、非盲検試験

INS-212 試験は、*Mycobacterium avium* Complex（MAC）による治療抵抗性肺 NTM 症成人患者における ALIS の有効性、安全性及び忍容性を検討する第 III 相無作為非盲検試験である。本試験では 336 名の被験者が無作為に割り付けられた。MAC による肺 NTM 感染症と診断された被験者を組入れ可能とし、被験者は ALIS + MDR 投与群又は MDR 単独投与群に 2 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。主要な目的は、ALIS（590 mg）QD 投与を MDR に追加した時の Month 6 までの培養陰性化（喀痰培養が 3 ヵ月連続で陰性の場合と定義した）を MDR 単独の場合と比較することであった。

PPK 解析対象部分集団（US 及び日本の被験者のみで構成）では、ALIS 投与の同意を得た被験者において、Month 1、3 及び 6 の投与前 0～1 時間及び投与後 1～4 時間に血液及び喀痰検体を採取し、アミカシン濃度を測定した。

喀痰のみの PK 解析対象部分集団（US 及び日本の被験者のみにより構成）では、ALIS を投与された被験者の部分集団において、様々な時点における ALIS 投与中断／終了後（ベースライン、Month 4、5 及び 6 における 2 日間の ALIS 投与中断後及び投与終了後 28 日目及び 3 ヵ月目）に喀痰検体を採取し、喀痰中の残存アミカシン濃度を測定した。

包括的 PK 解析対象部分集団（日本人被験者により構成）では、日本人被験者において、ベースライン及び Month 1、3 及び 6 の投与前、ベースライン及び Month 3 の投与後 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間、並びに Month 1 及び 6 の投与後 1～4 時間に血液検体を採取した。喀痰検体は、ベースライン及び Month 1、3 及び 6 の投与前 0～1 時間、ベースラインの投与後 8（任意）及び 24 時間、並びに Month 1、3 及び 6 の投与後 1～4 時間に採取した。

INS-212 試験では 39 名の PK 被験者が得られ、11 名が US からの白人、28 名が日本からの日本人被験者であった。日本人被験者は INS-212 試験の包括的 PK サブスタディに組み入れられた。INS-212 試験で得られたデータは、TR02-112 試験（被験者 14 名）のデータと併合され、本項に示す PK 解析に使用された。TR02-112 試験及び INS-212 試験より併合された PK 解析対象集団は 53 名であった。

全体での PK 解析の目的は以下のとおりであった。

- PPK 解析手法により ALIS を投与した時の PK を評価すること（Month 1、3 及び 6）
- 部分集団における 2 日間の ALIS 投与中断後の喀痰中アミカシン濃度を評価すること（Month4、5 及び 6）
- 部分集団における ALIS 投与終了後 28 日目の喀痰中アミカシン濃度を評価すること
- 部分集団における ALIS 投与終了後 3 ヵ月目の喀痰中アミカシン濃度を評価すること

日本人における包括的 PK サブスタディの目的は以下のとおりであった。

- PPK モデルにより血清中におけるアミカシンの体内動態を評価し、日本人被験者における全身バイオアベイラビリティの近似値を含むアミカシンの全身曝露量を評価すること
- 日本人被験者における ALIS を投与した時の PPK モデルの成績を、過去に得られた PPK モデルと比較すること
- 日本人被験者における喀痰中アミカシン濃度を評価すること

全体で 39 名の被験者（女性 31 名／男性 8 名、白人 11 名／日本人 28 名）が INS-212 試験において ALIS 投与群に無作為に割り付けられ、実薬投与期間中に血清中アミカシン濃度測定のための血液検体を採取された。血清中アミカシン濃度を評価された被験者の人口統計学的特性を表

2.7.2-6 に示した。

表 2.7.2-6　肺 NTM 症患者を対象とした INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された PK 解析対象被験者の人口統計学的基準値の要約統計量

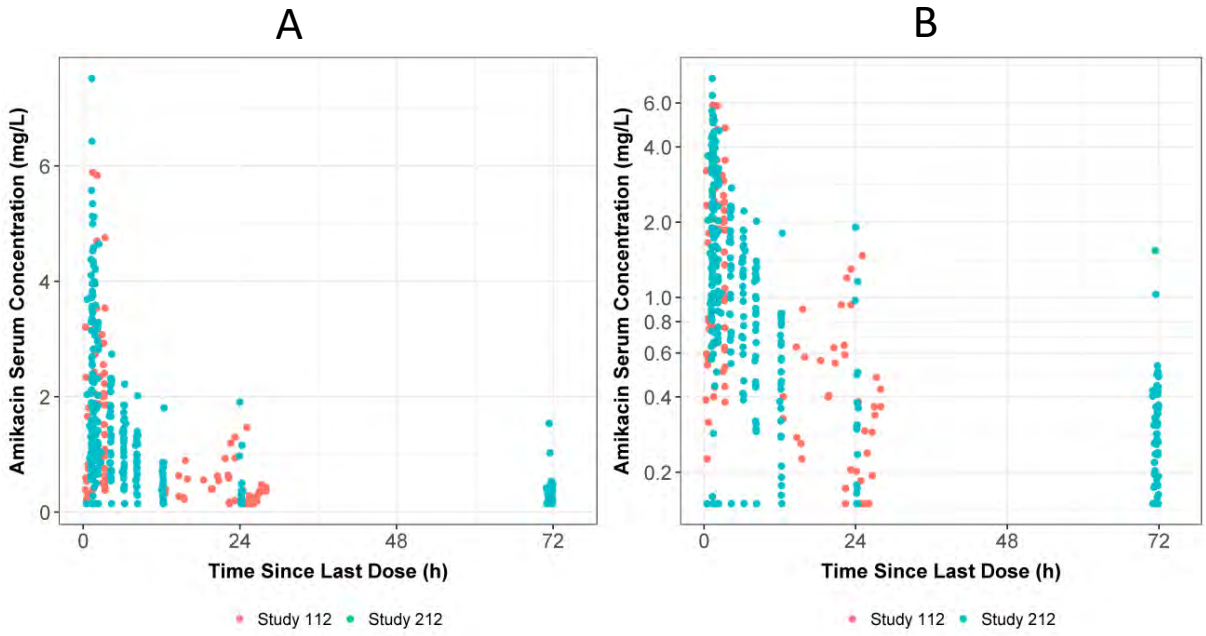
PK 解析対象集団（N = 39）

項目	平均値（%CV）	中央値	最小値	最大値
年齢（歳）[a]	64.4（13.8）	66	47	84
体重（kg）	51.1（19.4）	50.0	33.8	77.1
身長（cm）	160（5.2）	158	145	180
BMI（kg/m^2）	19.9（13.2）	20.1	13.5	24.9
標準体重（kg）	52.9（16.3）	50.6	38.6	75.0
体表面積（m^2）	1.51（11.5）	1.48	1.25	1.97
クレアチニンクリアランス（$mL/min/1.73\ m^2$）	88.9（19.4）	88.4	57.4	124

出典: ICPD 00494-2 Table 1 より作成
[a] 20 名は 65 歳以上。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; BMI = 体容量指数; min = 分; N = 被験者数; PK = 薬物動態

TR02-112 試験及び INS-212 試験における血清中アミカシン濃度と前回投与時からの経過時間との関係を図 2.7.2-3 に示した。TR02-112 試験の試験実施計画書に規定した検体採取計画に従い、各検体は 6 時点で採取され、投与後 0–4 時間及び 12–24 時間の 2 つの主要な検体集団に分類された。数検体は、前回の投与から 24 時間以上経過してから採取されたため、それらの PK 検体採取までの時間は、自宅での投与時から医療機関来院時までの時間を反映していると考えられた。INS-212 試験においては、投与後最初の 24 時間を通じての検体集団に加え、投与後約 72 時間の検体集団が設定された。

図 2.7.2-3　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験及び INS-212 試験より併合された PK 解析対象集団において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者における血清中アミカシン濃度と前回投与時からの経過時間との線形（A）及び対数線形（B）散布図



出典: ICPD 00494-2 Figure 1
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; h = 時間; PK = 薬物動態

PK 解析対象集団の全被験者における血清中アミカシン濃度の要約統計量を表 2.7.2-7 に示した。総じて、定常状態における $AUC_{0\text{-}24}$ は、投与 1 日目に比し、わずかに高値を示したものの、両者の差は小さかった（中央値の差が 10%未満）ことから、ALIS の反復投与による蓄積はほとんど無いと考えられた。

表 2.7.2-7　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者の投与 1 日目及び定常状態における血清中アミカシン推定曝露量の要約統計量（N = 39）

項目、時点	平均値（%CV）	中央値（最小値、最大値）
C_{max}（μg/mL）、投与 1 日目	2.21（60.4）	1.75（0.465、6.61）
$AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）、投与 1 日目	19.0（55.7）	15.8（4.16、53.5）
C_{max}（μg/mL）、定常状態	2.32（59.7）	1.85（0.482、6.87）
$AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）、定常状態	20.0（55.2）	16.7（4.31、55.6）
$T_{1/2}$（h）[a]	5.34（14.8）	5.48（3.29、7.37）

出典: ICPD 00494-2 Table 7 より作成
[a] $T_{1/2}$ は CL_t/F 及び V_c/F より事後的に算出した（ICPD 00494-2 Table 7）。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; $AUC_{0\text{-}24}$ = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高濃度; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス（L/h）; $T_{1/2}$ = 消失半減期; Vc/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積（L）

2.7.2.2.1.2.1　　日本人被験者における PK の要約

TR02-112 及び INS-212 試験の白人及び日本人被験者における血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の要約統計量を表 2.7.2-8 に示した。推定曝露量の中央値は両集団間で同程度であった。曝露量の分布を示した箱ひげ図（図 2.7.2-4）においてプロットの分布が重複していることから、白人及び日本人被験者における血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の分布はほぼ一致していることが示された。

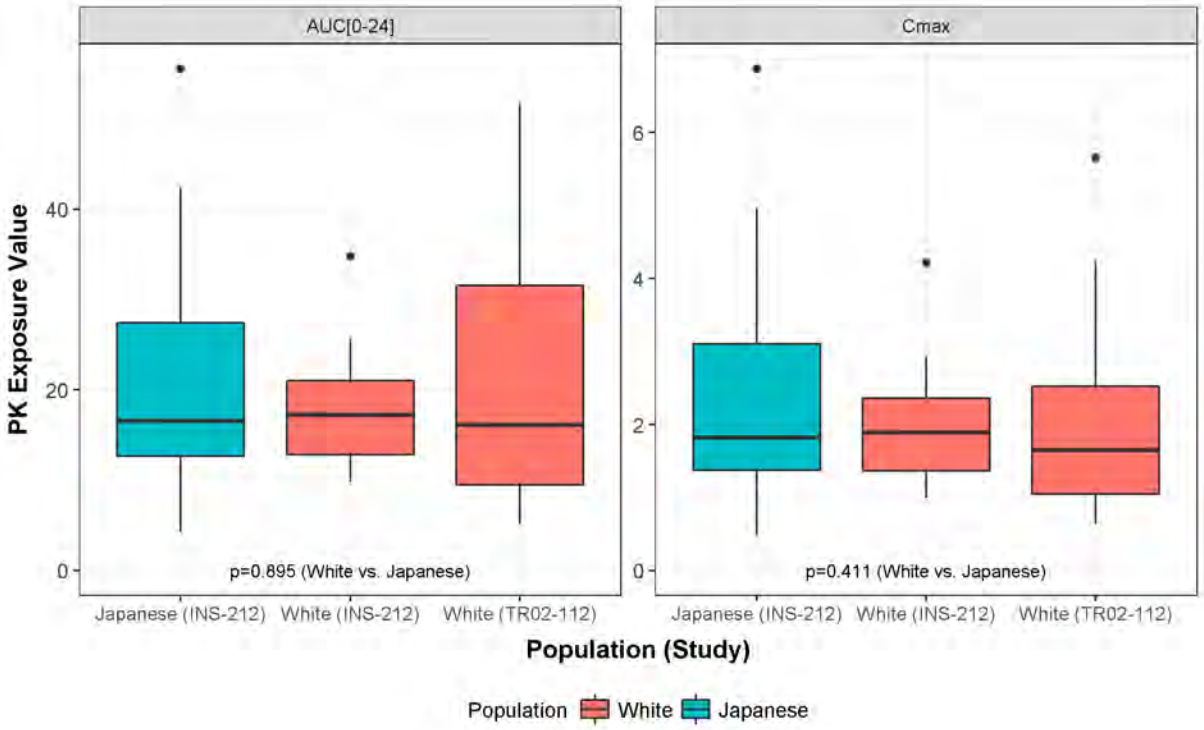
表 2.7.2-8　　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験及び INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された白人及び日本人被験者における血清中アミカシンの AUC_{0-24} 及び C_{max} の要約統計量

項目	AUC_{0-24}（μg•h/mL）平均値（%CV） 中央値（最小値、最大値）	C_{max}（μg/mL）平均値（%CV） 中央値（最小値、最大値）
TR02-112 試験		
白人（N = 14）	21.6（69.9） 16.1（5.11、51.7）	2.12（71.8） 1.65（0.636、5.65）
INS-212 試験		
白人（N = 11）	18.4（40.0） 17.3（9.84、34.8）	2.06（45.4） 1.89（1.00、4.21）
日本人（N = 28）	20.6（59.4） 16.5（4.31、55.6）	2.42（63.1） 1.82（0.482、6.87）

出典: ICPD 00494-2 Table 8 より作成
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; $AUC_{0\ 24}$ = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高濃度

両試験の日本人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} 推定値の分布の箱ひげ図を図 2.7.2-4 に示した。

図 2.7.2-4　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 試験及び INS-212 試験において日本人及び白人被験者に ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与した時の血清中アミカシンの AUC_{0-24}（μg*h/mL）及び C_{max}（μg/mL）推定値の分布の箱ひげ図



出典: ICPD 00494-2 Figure 5
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; $AUC_{0\,24}$ = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高濃度; PK = 薬物動態; vs = versus

INS-212 試験の被験者における喀痰中アミカシン濃度の要約統計量を表 2.7.2-9 に示した。いずれの投与時期においても投与前の喀痰中アミカシン濃度は、ALIS 投与後 1～4 時間の値に比し、一貫して低値を示した。また、いずれの投与時期においても投与前又は投与後 24～72 時間に採取した喀痰中アミカシン濃度は、投与後 1～4 時間の値に比し、低値を示した。

表 2.7.2-9　INS-212 試験における全被験者の来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度（μg/g）の要約統計量（N = 59）

来院日 [a]	規定の採痰時間	N	平均値（%CV）	中央値	最小値	最高値	BLQ[b]	欠測
投与前								
Month 1	投与前 0–1 時間	38	20.8（24.7）	3.64	0.300	299	12	0
Month 3	投与前 0–1 時間	31	17.6（180）	6.06	0.300	152	10	0
Month 6	投与前 0–1 時間	30	69.7（294）	1.34	0.300	972	11	0
投与後								

Day 1	投与後 8 時間	9	233 （286）	6.96	2.33	2010	0	0
Day 1	投与後 24 時間	15	44.3 （294）	7.14	0.300	512	4	0
Month 1	投与後 1–4 時間	36	1720 （183）	426	3.8	14300	0	0
Month 3	投与後 1–4 時間	30	884 （152）	242	24.8	5640	0	0
Month 4	投与後 72 時間	20	23.9 （124）	13.1	0.300	91.2	4	0
Month 5	投与後 72 時間	23	175 （309）	16.3	0.300	2270	4	0
Month 6	投与後 1–4 時間	30	1300 （132）	414	5.83	6660	0	0
Month 6	投与後 72 時間	21	44.5 （133）	17.4	0.300	209	5	0
安全性追跡調査 28 日目		9	1.2 （174）	0.300	0.300	6.66	6	0
安全性追跡調査 3 ヵ月目		9	1.737 （121）	0.300	0.300	3.07	5	0

出典: ICPD 00494-2 Table 9 より作成
[a] Month 4、5 及び 6 の検体採取は、検体採取前に 2 日間の投与中断後に実施した。
[b] 要約統計量を算出するため、BLQ であった喀痰検体の濃度は定量下限値の半分の値（0.300 µg/g）とみなした。
%CV = %変動係数; BLQ = 定量下限未満

包括的 PK サブスタディの対象被験者のみにおける来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度（µg/g）の要約統計量を表 2.7.2-10 に示した。

表 2.7.2-10　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした INS-212 試験の包括的 PK サブスタディ対象被験者に ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与した時の来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度（µg/g）の要約統計量（N = 15）

来院日 [a]	規定の採痰時間	N	平均値 （%CV）	中央値	最小値	最高値	BLQ[b]	欠測
投与前								
Month 1	投与前 0–1 時間	15	31.4 （244）	4.07	0.300	299	4	0
Month 3	投与前 0–1 時間	13	12 （107）	8.58	0.300	38.6	3	0
Month 6	投与前 0–1 時間	13	105 （259）	5.72	0.300	972	3	0
投与後								

Day 1	投与後 8 時間	9	233 (286)	6.96	2.33	2010	0	0
Day 1	投与後 24 時間	15	44.3 (294)	7.14	0.300	512	4	0
Month 1	投与後 1–4 時間	14	1810 (207)	315	3.80	14300	0	0
Month 3	投与後 1–4 時間	12	1080 (132)	342	24.8	4450	0	0
Month 4	投与後 72 時間	2	6.31 (112)	6.31	1.33	11.3	0	0
Month 5	投与後 72 時間	2	31.9 (117)	31.9	5.55	58.3	0	0
Month 6	投与後 1–4 時間	13	1250 (97.9)	577	40.6	4000	0	0
Month 6	投与後 72 時間	2	28.3 (136)	28.3	1.14	55.4	0	0
安全性追跡調査 28 日目		1	0.300	0.300	0.300	0.300	1	0
安全性追跡調査 3 ヵ月目		1	0.690	0.690	0.690	0.690	0	0

出典: ICPD 00494-2 Table 10 より作成
[a] Month 4、5 及び 6 の検体採取は、検体採取前に 2 日間の投与中断後に実施した。
[b] 要約統計量を算出するため、BLQ であった喀痰検体の濃度は定量下限値の半分の値（0.300 µg/g）とみなした。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; BLQ = 定量下限未満; PK = 薬物動態

喀痰中アミカシン濃度の中央値は、Month 1、3 及び 6 の投与後 1～4 時間に最も高値を示した。Month 4、5 及び 6 の検体採取は、検体採取前に 2 日間の投与中断後に実施した。Month 4、5 及び 6 における投与後 72 時間の濃度は、他の時期に観察された投与後 1～4 時間の値の約 10%に低下した。喀痰中アミカシン濃度には被験者間変動が認められた。安全性追跡調査時 28 日目及び 3 ヵ月目に採取された少数の喀痰検体におけるアミカシン濃度は、ほとんどが BLQ であり、予測どおりの最低値であった。

血清中アミカシン濃度の平均値は約 2 µg/mL であり、多くが 6 µg/mL 未満であったことから、喀痰検体の値より著しく低値であった。血清及び喀痰の両検体おける測定値の変動幅は、肺からのアミカシンの吸収における固有のばらつきや、検体採取時間（投与前 0～1 時間、投与後 1～4 時間）が複合的に影響した結果である可能性が考えられた。

PPK 解析結果は、2.7.2.3.3 項に記載した。

2.7.2.2.2　肺非結核性抗酸菌症患者以外の被験者における試験

サポーティブな臨床薬理試験は、健康成人男性、気管支拡張症患者及び CF 患者を対象とした試験から構成される。健康成人男性を対象とした試験（RD 201/23924 試験）及び CF 患者を対象とした試験（TR02-101 試験）を除き、これら全ての試験は少数の PK 検体採取数とする方針で実施されたため、PK パラメータは PPK 解析手法により算出した。

2.7.2.2.2.1 健康成人男性

2.7.2.2.2.1.1 RD201/23924: 健康成人男性を対象に吸入投与したリポソーム封入アミカシンの肺沈着を検討するガンマシンチグラフィ試験

RD201/23924 試験は、健康成人男性を対象とした SLIT™ アミカシン（20 mg/mL アミカシン製剤）の吸入投与による肺沈着、クリアランス及び安全性を検討するガンマシンチグラフィ試験である。全 6 名の健康成人男性被験者が試験に参加した。本試験は 1 期試験であり、全ての被験者が ^{99m}Tc 放射標識 SLIT™ アミカシン 120 mg 投与群に組み入れられ、同一用量のリポソーム封入アミカシンが投与された。被験薬は、PARI LC Star®ネブライザーを用いて約 10 から 20 分間又はネブライザーのチャンバーが空になるまでのいずれか早い方で吸入投与された。3 名の被験者における被験薬の投与には、PARI コンプレッサー及び PARI LC Star ネブライザーを用い、他の 3 名は Akira コンプレッサーを取り付けた PARI LC Star ネブライザーを用いた。被験者に投与している間、呼気相に放出された治験薬を捕えるため、ネブライザーシステムに呼気フィルターが取り付けられた。吸入投与中の被験者には鼻クリップが装着された。被験者の最大被爆量は 1.4 mSy を超えなかった。放出線量は、ネブライザーのマウスピースに残存する放射能に加え、後に肺及び口腔咽頭部（口腔洗浄液及び胃内沈着を含む）、並びに呼気フィルターで検出した値と定義した

120 mg の充填用量に対し、投与後のネブライザー中には実測値で平均 61.2%が残留し、38.8%が放出された。この放出された 38.8%のうち、肺に送られた量は 39.9%であった。これらの値を用いて、120 mg の充填用量の 15.5%（ネブライザーから放出された 38.8%のうちの 39.9%）が肺に送られたと算出された。個々の被験者についての算出結果より、肺への平均投与量はアミカシン 17.2 mg（17.2 mg/120 mg より、充填用量の約 14.3%と算出）であった。放射標識体は時間依存的に二相性の減少を示し、最初の 3 時間においては急速に減少し、その後 48 時間まで緩徐に減少した。48 時間後には平均 41.8%が残存した。これらの結果から、アミカシンリポソームの肺沈着が示された。

2.7.2.2.2.2 気管支拡張症患者

2.7.2.2.2.2.1 TR02-107: 慢性 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する気管支拡張症患者を対象にリポソーム封入アミカシン（Arikace™）2 用量の吸入投与におけるコホート、安全性及び忍容性を検討するプラセボ対照無作為並行群間試験

TR02-107 試験は、慢性 *Pa* 感染を合併する気管支拡張症患者を対象に ALIS（280 mg 又は 560 mg QD）又はプラセボの 28 日間投与における PK、有効性、安全性及び忍容性を検討する第 II 相プラセボ対照無作為並行群間試験である。PARI eFlow®ネブライザー（ラミラネブライザシステムに改良する前の装置）を使用した。全 60 名の被験者を ALIS 280mg 又は 560mg 投与群又はプラセボ投与群に 1：1：1 の割合で無作為に割り付けた。PK 検体を 31 名の被験者より採取し、うち 8 名はプラセボ投与群であった。ALIS が投与され、PK 検体を採取した 23 名の被験者を PK 解析に含めた。本試験においては、PK 用血清検体を投与前及び投与後 1 時間に採取した。24 時間蓄尿を投与 1、14 及び 28 日目に実施した。

来院日及び規定の採痰時間ごとの喀痰中アミカシン濃度の要約統計量を表 2.7.2-11 に示した。

表 2.7.2-11　気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験におけるコホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとの採痰時間による喀痰中アミカシン濃度の要約統計量

来院日	採痰時間	喀痰中アミカシン濃度（μg/g）					
		コホート 1（ALIS 280 mg）			コホート 2（ALIS 560 mg）		
		N	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）	N	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
投与 1 日目	投与前	3	3260（5640）	8.82（2.28、9780）	1	7080	7080
	投与後 1 時間	11	1950（1120）	1770（405、3830）	10	8330（8170）	5620（624、26100）
投与 14 日目	投与前	12	871（1330）	43.3（0.84、3540）	9	2890（5610）	471（4.97、16700）
	投与後 1 時間	12	2780（2100）	2300（140、6780）	9	6920（4690）	7140（0.912、12700）
投与 28 日目	投与前	11	502（978）	57.3（1.21、2560）	7	177（237）	44.7（0.822、666）
	投与後 1 時間	12	3250（2940）	2520（557、10700）	7	3810（3050）	5050（0.726、7200）

出典: ICPD 00193 Table 4-8 及び TR02-107 試験 Appendix 16.1.13 Table 6-7 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; SD = 標準偏差

喀痰中アミカシン濃度には、来院日に関わらず著しい被験者内及び被験者間変動が認められた。投与量と投与後 1 時間の喀痰中アミカシン濃度との関係を検討したところ、投与量の増加に伴う喀痰中アミカシン濃度の平均値及び中央値の上昇が認められた。

両コホートにおける血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ の要約統計量を表 2.7.2-12 に示した。

表 2.7.2-12　気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験におけるコホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとの来院日による血清中アミカシン曝露量の要約統計量

来院日	ALIS 280 mg コホートにおける $AUC_{0\text{-}24}$（μg*h/mL）		ALIS 560 mg コホートにおける $AUC_{0\text{-}24}$（μg*h/mL）	
	N	中央値（最小値、最大値）	N	中央値（最小値、最大値）
投与 1 日目	12	6.55（0.536、13.1）	11	6.07（3.32、15.1）
投与 14 日目	12	8.23（0.619、26.4）	9	5.86（2.69、18.4）
投与 28 日目	12	11.9（0.847、22.2）	8	9.49（0.06、26.8）

出典: ICPD 00193 Table 4-7 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; $AUC_{0\text{-}24}$ = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積

全被験者の測定値を個別にモデルに適合させて得られた来院日ごとの血清中及び尿中アミカシン濃度における PK パラメータの要約統計量を、コホートごとに層別して表 2.7.2-13 に示した。

血清中アミカシン曝露量にばらつきが認められ、投与量に伴う明らかな増加は認められなかった。血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 推定値の中央値は、2 用量コホートの間で投与 1 日目には同程

度であり、低用量群においては投与 14 及び 28 日目に、高用量群においては投与 28 日目に高値を示した。血清中アミカシン濃度の消失半減期（$T_{1/2}$）、腎クリアランス（CL_r）及び全身クリアランスの平均値は試験を通じて安定であった。

血清中アミカシン曝露量は、喀痰中アミカシン濃度に比し、はるかに低値であった。肺 NTM 症被験者における ALIS 投与後のアミカシンの全身バイオアベイラビリティは時間が経過しても低値にとどまり、全身曝露量は最小となった。

PPK については 2.7.2.3.3 項に記載した。

表 2.7.2-13　気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験における血清中及び尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた PK パラメータを用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した要約統計量

群	統計量	投与 1 日目					投与 14 日目					投与 28 日目				
		CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)
コホート 1 (ALIS 280 mg) N =12	平均値	84.1	991	2.8	0.0852	9.79	84.1	991	2.68	0.0852	9.79	84.1	991	2.99	0.0852	9.79
	SD	128	1450	1.04	0.0324	5.42	128	1450	0.832	0.0324	5.42	128	1450	1.1	0.0324	5.42
	中央値	40.5	445	2.93	0.0912	7.6	40.5	445	2.64	0.0912	7.6	40.5	445	2.9	0.0912	7.6
	最小値	13.3	282	1.2	0.0282	4.73	13.3	282	1.19	0.0282	4.73	13.3	282	1.13	0.0282	4.73
	最大値	481	5420	5.3	0.147	24.6	481	5420	3.93	0.147	24.6	481	5420	4.41	0.147	24.6
コホート 2 (ALIS 560 mg) N =11	平均値	83.5	1080	2.83	0.0859	11.8	83.5	1080	3.68	0.0859	11.8	83.5	1080	2.74	0.0859	11.8
	SD	42.8	550	1.1	0.0402	11.2	42.8	550	1.31	0.0402	11.2	42.8	550	0.782	0.0402	11.2
	中央値	86.7	912	3.05	0.0888	7.81	86.7	912	3.67	0.0888	7.81	86.7	912	3.16	0.0888	7.81
	最小値	24.8	511	1.01	0.0157	4.47	24.8	511	1.83	0.0157	4.47	24.8	511	1.35	0.0157	4.47
	最大値	158	2300	4.64	0.155	44.1	158	2300	5.76	0.155	44.1	158	2300	3.74	0.155	44.1

出典: TR02-107 試験 Appendix 16.1.13 Table 6-9 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CL_r = 腎クリアランス; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス; h = 時間; Kel = 消失速度定数; N = 被験者数; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; $T_{1/2}$ = 消失半減期; V_c/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積

2.7.2.2.2.3　　嚢胞性線維症患者

CF 患者における ALIS 投与後のアミカシンの PK の特徴を、以下の臨床薬理試験 7 試験により検討した:

- 第 Ia 相試験 1 試験（TR02-101 試験）
- 第 Ib／IIa 相試験 2 試験（TR02-103 及び TR02-104 試験）
- 第 II 相試験 3 試験（TR02-105、TR02-105EXT 及び TR02-106 試験）
- 第 III 相試験 1 試験（TR02-108 試験）

2.7.2.2.2.3.1　　TR02-101: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象に SLIT™ アミカシンの用量漸増単回吸入投与における安全性及び忍容性を検討する試験

TR02-101 試験は、第 I 相多施設共同、二重盲検、用量漸増、単回投与、プラセボ対照試験である。被験者は、PARI LC Star ネブライザーを用いて SLIT™ アミカシンを投与された。本試験は、慢性肺 *Pa* 感染を合併する CF 被験者に ALIS を用量漸増単回投与した時の安全性及び血清、喀痰及び尿中 PK プロファイルを検討することを目的とした。被験者の組入れが困難であったことから、合計 6 名の被験者に 1 段階以上の用量コホートへの重複参加を依頼した。全 18 名の被験者が試験を完了した。90 mg コホートは 9 名の他と重複のない被験者によって構成され、270 mg コホートは 8 名の重複のない被験者及び 1 名の重複参加の被験者で、500 mg コホートは 1 名の重複のない被験者及び 5 名の重複参加の被験者で、それぞれ構成された。2 用量コホートに参加した被験者の第 2 の投与期は、喀痰検体においてアミカシン濃度が検出されなくなってからとした。90 mg コホートにおいては、3 名がプラセボ、6 名が SLIT™ アミカシンを 20 分間吸入投与された。270 mg コホートにおいては、3 名がプラセボ、6 名が SLIT™ アミカシンを 60 分間吸入投与された。500 mg コホートにおいては、2 名がプラセボ、4 名が SLIT™ アミカシンを 80 分間吸入投与された。

血液検体は、治験薬投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12、24、48 及び 72 時間に採取し、アミカシン濃度を測定した。喀痰検体は、治験薬投与前及び、投与後は投与 3 日目まで毎日、以後は投与 8、14 及び 28 日目に採取した。尿検体は、投与後 72 時間まで 6 時間ごとに蓄尿した。血清中及び尿中 PK パラメータを、ノンコンパートメントモデル解析法により算出した。

血清中アミカシン曝露量（AUC）を用量ごとに層別し表 2.7.2-14 に示した。

血清中アミカシンの AUC は､それぞれのコホート内での幅広いばらつきが認められたものの、用量に関わらず低値であり、多くの検体が定量下限値を下回った。

十分なデータが得られた被験者においては、アミカシンは投与量に対し約 1.44～11.6%の低い割合で投与後 72 時間までの尿中に回収された（ICPD 00106-1）。尿中に回収されたアミカシンの約 89%が投与後の最初の 24 時間で尿中に排泄され、次の 24 時間及びその次の 24 時間におけるアミカシン排泄量は、それぞれ 7%及び 4%であった。

PPK 解析結果は、2.7.2.3.3 項に記載した。

表 2.7.2-14　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-101 試験における用量（SLIT™ 90 mg、270 mg 及び 500 mg）ごとに層別した血清中アミカシン曝露量

SLIT™ 用量	統計量	AUC_{0-24}	AUC_{24-48}	AUC_{48-72}	AUC_{0-72}	AUC_{24-72}
90 mg	N	5	5	4	5	5
	最小値	0.393	0	0	0.626	0
	最大値	5.19	11.6	24.1	36.1	35.7
	中央値	1.57	1.09	1.42	6.28	1.09
	平均値	2.01	3.24	6.74	10.6	8.63
	SD	1.93	4.75	11.7	14.5	15.3
270 mg	N	6	5	5	6	6
	最小値	0.455	0	0	0.455	0
	最大値	2.39	0.8	0.200	2.39	0.960
	中央値	1.06	14.0	0	1.42	0
	平均値	1.14	0.315	0.040	1.44	0.296
	SD	0.699	0.432	0.0894	0.667	0.460
500 mg	N	4	4	4	4	4
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	12.1	1.07	2.21	15.3	3.28
	中央値	1.23	0	0	1.23	0
	平均値	3.63	0.267	0.551	4.45	0.819
	SD	5.74	0.535	1.10	7.35	1.64

出典: TR02-101 試験 Appendix 16.1.13 Table 5 より作成
AUC = 濃度-時間曲線下面積（投与後 0-24 時間、24-48 時間、48-72 時間、0-72 時間及び 24-72 時間）（μg•h/mL）; N = 被験者数; SD = 標準偏差; SLIT™ = 持続放出型脂質吸入標的指向性製剤

2.7.2.2.2.3.2　TR02-103: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象にリポソーム封入アミカシン 500 mg の 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与における安全性及び忍容性を検討する試験

TR02-103 試験は、慢性肺 *Pa* 感染を合併する CF 患者を対象とする単群試験である。本試験は、ALIS 500 mg QD を 14 日間反復投与した時の安全性及び忍容性を検討することを目的とした。TR02-103 試験及び TR02-104 試験の試験デザインは同一であるが、TR02-103 試験はセルビア、ハンガリー及びブルガリアにおいて実施され、TR02-104 試験はベルギーにおいて実施された。両試験とも、SLIT™ アミカシン（50 mg/mL 製剤）の 2 バイアル（500 mg 用量）が、PARI LC Star ネブライザーを使用して投与された。被験者（n = 15）は、1 日に 500 mg の用量の ALIS の吸入投与（20 分間の吸入セッションを 2 回、その間に 5 分間の休憩）を 14 日間受けた。全 13 名の被験者が試験を完了し、PK 解析対象集団に組込まれた。

血清検体は、投与 1 及び 14 日目の投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間に採取した。喀痰検体は、投与 1 及び 14 日目の投与直後、投与後 4～6 時間の間、並びに翌日の投与前に採取した。尿検体は、投与 1 及び 14 日目の投与後 24 時間まで 6 時間ごとに蓄尿した。

投与 1 及び 14 日目における血清中アミカシンの AUC_{0-24} を表 2.7.2-15 に示した。

表 2.7.2-15　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-103 試験における ALIS 500 mg を投与した時の血清中アミカシンの AUC_{0-24} の要約統計量（N = 13）

来院日	AUC_{0-24}（μg•h/mL） 平均値（SD）	AUC_{0-24}（μg•h/mL） 中央値（最小値、最大値）
血清中		
投与 1 日目	6.27（2.47）	5.29（3.37、12.0）
投与 14 日目	12.5（6.49）	10.9（5.65、30.1）

出典: ICPD 00132 Appendix 1-17 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; AUC_{0-24} = 投与後 0‑24 時間の濃度-時間曲線下面積; h = 時間; SD = 標準偏差

血清中アミカシンの AUC 中央値は、喀痰中アミカシンの AUC 中央値に比し、はるかに低値であった。他の試験と同様に、血清検体ではかなりのばらつきが認められ、喀痰検体においては更に大きなばらつきが認められた。TR02-103 試験より得られた血清及び喀痰中アミカシン濃度値は、TR02-104 試験と併合され、PPK モデルに組み込まれた。PPK については 2.7.2.3.3 項に記載した。

2.7.2.2.2.3.3　TR02-104: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象にリポソーム封入アミカシン 500 mg の 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与における安全性及び忍容性を検討する試験

TR02-104 試験は、慢性肺 *Pa* 感染を合併する CF 患者を対象とする単群試験である。本試験は、ALIS 500 mg QD を 14 日間反復投与した時の安全性及び忍容性を検討することを目的とした。TR02-103 試験及び TR02-104 試験の試験デザインは同一であるが、TR02-103 試験はセルビア、ハンガリー及びブルガリアにおいて実施され、TR02-104 試験はベルギーにおいて実施された。両試験とも、SLIT™ アミカシン（50 mg/mL 製剤）の 2 バイアル（500 mg 用量）が、PARI LC Star ネブライザーを使用して投与された。被験者（n = 15）は、1 日に 500 mg の用量の ALIS の吸入投与（20 分間の吸入セッションを 2 回、その間に 5 分間の休憩）を 14 日間受けた。全 11 名の被験者が試験を完了し、PK 解析対象集団に組込まれた。

血清検体は、投与 1 及び 14 日目の投与前及び投与後 1、2、4、6、8、12 及び 24 時間に採取した。尿検体は、投与 1 及び 14 日目の投与後 24 時間まで 6 時間ごとに蓄尿した。また、喀痰検体は、投与 1 及び 14 日目の投与直後、投与後 4‑6 時間の間、並びに翌日の投与前に採取した。

投与 1 及び 14 日目における 24 時間の血清中アミカシンの AUC_{0-24} を表 2.7.2-16 に示した。

血清中アミカシンの AUC の中央値は、投与 1 日目と 14 日目とで同程度であった。

TR02-104 試験より得られた血清及び喀痰中アミカシン濃度は、TR02-103 試験と併合され、PPK モデルに組込まれた。PPK については 2.7.2.3.3 項に記載した。

表 2.7.2-16　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-104 試験における ALIS 500 mg を投与した時の血清中アミカシンの AUC_{0-24} 推定値の要約統計量（N = 11）

来院日	AUC_{0-24}（μg•h/mL） 平均値（SD）	AUC_{0-24}（μg•h/mL） 中央値（最小値、最大値）
投与 1 日目	10.6（4.86）	9.95（5.04、20.1）
投与 14 日目	11.4（2.82）	10.33（7.75、17.4）

出典: ICPD 00132 Appendix 1-17 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; AUC_{0-24} = 投与後 0‑24 時間の濃度-時間曲線下面積; h = 時間; SD = 標準偏差

2.7.2.2.2.3.4　TR02-105: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象にリポソーム封入アミカシン（Arikace™）500 mg の用量漸増反復吸入投与における安全性及び忍容性を検討する試験

TR02-105 試験は、多施設共同、二重盲検、用量漸増、プラセボ対照試験であり、ALIS の安全性及び忍容性をプラセボと比較して検討した。組み入れられた被験者は、ALIS の 2 用量（280 又は 560 mg）のいずれか一方を 28 日間反復投与する群又はプラセボ投与群に無作為に割り付けられた。治験薬は PARI eFlow®ネブライザー（ラミラネブライザシステムに改良する前の装置）を使用して投与された。64 名の被験者に治験薬が投与され、42 名が実薬を、22 名がプラセボを投与された。

血清中アミカシン濃度測定のための血液検体は、投与 1、2、7、14、15、21 及び 28 日目の投与前及び投与 1、14 及び 28 日目の投与後 1、4 及び 6～8 時間、並びに投与 29 日目（28 日間投与終了後 24 時間の追跡調査時）に採取した。尿中アミカシン濃度を測定のための尿検体は、投与 1、14、28 及び 35 日目に 12 時間ごとに 24 時間まで蓄尿した。喀痰中アミカシン濃度測定のための喀痰検体は、投与 1、14、28 日目の投与直前及び投与後 1 時間までの間、並びに投与 35 日目に 12 時間ごとに 24 時間まで採取した。

本試験で得られた血清及び尿中アミカシン濃度は、TR02-106 及び TR02-108 試験と併合され、PPK モデルに組込まれた。TR02-105 試験における投与 1‑35 日目の喀痰中アミカシン濃度を、用量コホートごとに層別して表 2.7.2-17 に示した。

喀痰中アミカシン濃度において､被験者内及び被験者間のいずれにも大きな変動が認められた。

PK パラメータを表 2.7.2-18 に示した。

表 2.7.2-17　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-105 試験における用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した喀痰中アミカシン濃度の要約統計量

来院日	採痰時間 [a]	コホート 1（ALIS 280 mg）		コホート 2（ALIS 560 mg）	
		平均値（%CV）μg/g	中央値（最小値、最大値）μg/g	平均値（%CV）μg/g	中央値（最小値、最大値）μg/g
投与 1 日目	投与前	-	-	-	-
	投与後 1 時間	1197（156）	915（15.2、1867）	2395（86.6）	1580（250、7441）
投与 14 日目	投与前	38.0（97.9）	19.3（1.8、106）	69.2（120）	38.3（3.67、325）
	投与後 1 時間	1174（101）	822（58.4、4278）	3496（97.3）	2712（350、13014）
投与 28 日目	投与前	43.3（169）	14.9（1.27、302）	86.7（131）	37.2（3.29、452）
	投与後 1 時間	1911（128）	1233（68.4、11160）	2635（123）	1527（11.6、15109）
投与 35 日目	追跡調査時	8.96（123）	3.22（0.744、31.6）	8.68（113）	5.82（1.10、9.83）

出典: TR02-105 試験 Appendix 16.1.14.1 Table 5-7 より作成
[a] 投与後の検体は、投与後 0-1 時間の間に採取した。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

表 2.7.2-18　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-105 試験における用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量

群	統計量	投与 1 日目			投与 14 日目			投与 28 日目		
		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	Ae_{0-24} (mg)
コホート 1	n	21	21	21	20	20	19	20	20	20
（ALIS 280 mg）	平均値	0.95	1.05	17.7	1.28	2.03	27.3	1.42	0.81	25.2
N = 21	SD	0.58	0.30	12.3	1.02	3.76	16.5	1.45	0.43	19.5
	中央値	0.91	1.05	15.0	0.89	1.16	23.5	1.23	1.03	17.9
コホート 2	n	21	21	20	21	21	20	21	21	21
（ALIS 560 mg）	平均値	1.08	1.22	27.0	1.84	2.36	39.8	2.27	3.34	43.7
N = 21	SD	0.51	1.24	25.2	1.35	4.99	42.7	1.58	6.59	48.9
	中央値	1.04	0.87	21.1	1.58	1.03	25.4	2.05	0.95	27.9

出典: TR02-105 試験 Appendix 16.1.14.1 Table 5-8 より作成
Ae_{0-24} = 投与後 0 から 24 時間までの尿中排泄量; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; C_{max} = 最高血清中濃度; PK =薬物動態; SD = 標準偏差; T_{max} = 最高血清中濃度到達時間

血清中アミカシン濃度は、喀痰中アミカシン濃度（喀痰 1 g を 1 mL と仮定）に比し、著しく低値であった。ALIS の CL_r 平均値は、推定クレアチニンクリアランスより低値を示した。

被験者ごとに推定した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量をコホート及び来院日ごとに層別し、表 2.7.2-19 に示した。

TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験より得られたデータを統合解析し、PPK モデルに適合させた。PPK 解析結果は 2.7.2.3.3 項に記載した。

表 2.7.2-19　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-105 試験において被験者ごとに推定した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを用量コホート（ALIS 280 mg 及び 560 mg）ごとに層別した要約統計量

群	統計量	投与 1 日目					投与 14 日目					投与 28 日目				
		CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)
コホート 1	平均値	64.9	317	2.60	0.22	3.29	49.3	238	2.60	0.23	3.24	54.5	260	2.60	0.23	3.16
(ALIS 280	SD	33.1	194	0.55	0.04	0.67	29.4	160	0.55	0.06	0.88	34.6	202	0.55	0.06	0.82
mg) N = 21	中央値	56.7	252	2.58	0.21	3.30	44.6	212	2.58	0.23	3.08	41.0	181	2.58	0.23	3.06
コホート 2	平均値	86.0	435	2.19	0.25	3.30	65.9	336	2.19	0.23	3.53	69.7	352	2.19	0.28	3.22
(ALIS 560	SD	38.6	268	0.89	0.18	1.00	39.6	210	0.89	0.11	1.20	68.5	381	0.89	0.24	1.28
mg) N = 21	中央値	73.4	358	2.05	0.21	3.34	58.1	304	2.05	0.19	3.74	45.6	209	2.05	0.21	3.34

出典: TR02-105 試験 Appendix 16.1.14.1 Table 5-9 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CL_r = 腎クリアランス; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス; h = 時間; Kel = 消失速度定数; N = 被験者数; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; $T_{1/2}$ = 消失半減期; V_c/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積

2.7.2.2.2.3.5 TR02-105EXT: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象にリポソーム封入アミカシン（Arikace™）を吸入投与する第 II 相 TR02-105 延長試験における有効性の検討

主試験である TR02-105 試験に組み入れられ、治験実施計画書を遵守し、組入れの基準に適合した全ての被験者は、ALIS 560 mg QD の 18 ヵ月間にわたる 6 周期の投与による安全性、忍容性及び有効性を検討する非盲検延長試験（TR02-105EXT 試験）に組入れ可能とした。1 周期は 28 日間の投与期間及び 56 日間の後観察期間によって構成された。この延長試験における ALIS 560 mg QD の用量は、主試験で被験者を ALIS（280 又は 560 mg）又はプラセボ投与群に無作為に割り付けて得られた安全性に関する成績を、データ安全性モニタリング委員会において検討して出された勧告に基づいている。全体の延長試験期間は 518 日間（74 週間、約 18 ヵ月間）にわたった。血清検体は、投与期間中の全ての来院時の投与前に採取した。全 49 名の被験者が延長試験における投与を受けた（33 名は先行した TR02-105 試験において ALIS を投与され、16 名はプラセボを投与された）。

治験実施計画書に適合した 41 名の集団より得られたデータを用いて PK／PD の解析を実施した。本試験のデータを使用する目的は、多変量の繰り返し測定値に関する混合効果（RMME）モデルによる PK 解析手法を用い、ALIS の各投与周期及び周期間にまたがる有効性の評価項目における経時変化を評価することであった。本試験のデータは、TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験のデータに追加された。ALIS に対する評価は、TR02-105 及び TR02-106 試験においては 1 回の投与周期に限られているが、TR02-108 試験においては連続する 3 投与周期にわたる評価が可能であった。TR02-105EXT 試験においては、連続する 6 投与周期にわたる評価が実施された。RMME モデルは有効性の評価項目における経時変化を検討するために用いられ、また、CF 患者を対象とした同様の試験においても有効性の評価項目に及ぼす用量及び／又は薬物曝露量の影響を評価するために適用された（ICPD 00244-2）。本試験においては他の PK 解析は実施しなかった。

2.7.2.2.2.3.6 TR02-106: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象にリポソーム封入アミカシン（Arikace™）の反復吸入投与における安全性及び忍容性を検討する試験

TR02-106 試験は、第 II 相多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験であり、慢性肺 *Pa* 感染を合併する CF 被験者が、ALIS の 70 又は 140 mg QD 又はプラセボを 28 日間吸入投与する群のいずれかに無作為に割り付けられた。ALIS は PARI eFlow®ネブライザー（ラミラネブライザシステムに改良する前の装置）を使用して投与された。41 名の被験者が試験を完了し、そのうち 27 名が実薬を投与され、14 名がプラセボを投与された。

血清中アミカシン濃度測定のための血液検体は、投与 1、2、7、14、15、21 及び 28 日目の投与前及び投与 1、14、28 及び 29 日目の投与後 1、4 及び 6-8 時間に採取した。尿中アミカシン濃度を測定のための尿検体は、投与 1、14、28 及び 35 日目に 12 時間ごとに 24 時間まで蓄尿した。喀痰中アミカシン濃度測定のための喀痰検体は、投与 1、14、28 及び 35 日目の投与直前及び投与後 1 時間までの間に採取した。

本試験で得られた血清及び尿中アミカシン濃度データは、TR02-105 及び TR02-108 試験のデータと併合され、PPK モデルに組込まれた。TR02-106 試験における投与 1～28 日目の喀痰中アミカシン濃度を、用量コホートごとに層別して表 2.7.2-20 に示した。

表 2.7.2-20　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験における用量コホート（ALIS 70 mg 及び 140 mg）ごとに層別した各採痰時期の喀痰中アミカシン濃度（μg/g）の要約統計量

来院日	採痰時間	コホート 1（ALIS 70 mg）		コホート 2（ALIS 140 mg）	
		平均値（%CV）（μg/g）	中央値（最小値、最大値）（μg/g）	平均値（%CV）（μg/g）	中央値（最小値、最大値）（μg/g）
投与 1 日目	投与後 1 時間	1119（64.5）	1266（110、2292）	1632（36.9）	1626（1032、2550）
投与 14 日目	投与前	150（221）	29.8（4.47、900）	20.1（43.8）	18.1（11.4、32.9）
	投与後 1 時間	1012（119）	599（85.8、3420）	1534（63.3）	1086（930、3228）
投与 28 日目	投与前	49.7（189）	12.8（4.57、241）	20.5（57.0）	20.2（9.36、39.4）
	投与後 1 時間	753（82.2）	449（207、1758）	1468（90.9）	1050（654、3828）

出典: ICPD 00156 Module 5.3.5.4 より作成
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液

コホート 3（ALIS 560 mg 投与）を含む全ての用量コホートにおいて、喀痰中アミカシン濃度は ALIS 投与後 1 時間以内に上昇した。全ての用量コホートにおいて、投与 1 日目の投与後 1 時間におけるアミカシン濃度の中央値は、投与 14 及び 28 日目の投与後 1 時間の値に比し、高値であった。投与 1 日目における投与 1 時間後の喀痰中濃度は、560 mg コホートで、70 mg 及び 140 mg コホートよりも高かった。70 mg 及び 140 mg コホートの喀痰中濃度は同程度であったが、両用量及び全ての採取時間で大きな変動が認められた。被験者ごとの血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量を用量コホート及び来院日ごとに層別し、表 2.7.2-21 に示した。

表 2.7.2-21　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験における用量コホート（ALIS 70 mg 及び 140 mg）ごとに層別した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量

群	統計量	投与 1 日目			投与 14 日目			投与 28 日目		
		C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	Ae_{0-24} (mg)
コホート 1（ALIS 70 mg）N = 7	n	5	5	6	7	7	7	4	4	6
	平均値	0.216	2.05	4.80	0.265	0.774	7.76	0.293	1.57	7.13
	SD	0.054	1.83	1.43	0.060	0.307	3.19	0.026	1.65	4.31
	中央値	0.200	0.967	5.36	0.233	0.800	6.91	0.304	0.967	6.41
コホート 2（ALIS 140 mg）N = 5	n	5	5	5	5	5	5	5	5	4
	平均値	0.375	3.01	15.2	0.447	2.81	21.7	0.481	2.14	17.7
	SD	0.167	1.92	8.74	0.157	1.81	12.4	0.213	1.79	8.33
	中央値	0.465	4.07	14.9	0.436	4.05	22.2	0.433	1.10	16.1

出典: TR02-106 試験 Appendix 16.1.16 Table 6-7 より作成
Ae_{0-24} = 投与後 0 から 24 時間までの尿中排泄量; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; C_{max} = 最高血清中濃度; h = 時間; N、n = 被験者数; PK =薬物動態; SD = 標準偏差; T_{max} = 最高血清中濃度到達時間

被験者ごとに推定した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータの要約統計量を用量コホート及び来院日ごとに層別し、表 2.7.2-22 に示した。

血清中アミカシン濃度は、喀痰中アミカシン濃度（喀痰 1 g を 1 mL と仮定）に比し、著しく低値であった。ALIS の CL_r 平均値は、推定クレアチニンクリアランスより低値を示した。

TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験より得られたデータを統合解析し、PPK モデルに適合させた。PPK 解析結果は 2.7.2.3.3 項に記載した。

表 2.7.2-22　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験において被験者ごとに推定した血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを用量コホート（ALIS 70 mg 及び 140 mg）ごとに層別した要約統計量

群	統計量	投与 1 日目					投与 14 日目					投与 28 日目				
		CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)	CL_t/F (L/h)	V_c/F (L)	CL_r (L/h)	Kel (h^{-1})	$T_{1/2}$ (h)
コホート 1	平均値	69.0	328	2.87	0.21	3.27	48.9	234	2.97	0.21	3.32	48.5	231	2.85	0.21	3.28
（ALIS 70	SD	15.6	84.8	0.43	0.01	0.16	14.2	70.2	0.51	0.01	0.17	16.6	85.1	0.56	0.01	0.17
mg）N = 7	中央値	67.7	312	2.86	0.21	3.26	51.4	249	2.81	0.21	3.28	46.5	217	2.74	0.21	3.30
コホート 2	平均値	55.0	295	4.07	0.19	3.74	38.9	214	4.03	0.18	3.85	39.4	210	3.91	0.19	3.65
（ALIS 140	SD	22.9	126	1.56	0.02	0.37	19.0	108	1.12	0.01	0.32	19.6	115	0.97	0.01	0.25
mg）N = 5	中央値	43.0	225	3.73	0.18	3.77	34.4	183	3.77	0.19	3.70	28.9	145	3.65	0.20	3.51

出典: TR02-106 試験 Appendix 16.1.16 Table 6-8 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CL_r = 腎クリアランス; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス; h = 時間; Kel = 消失速度定数; N = 被験者数; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; $T_{1/2}$ = 消失半減期; V_c/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積

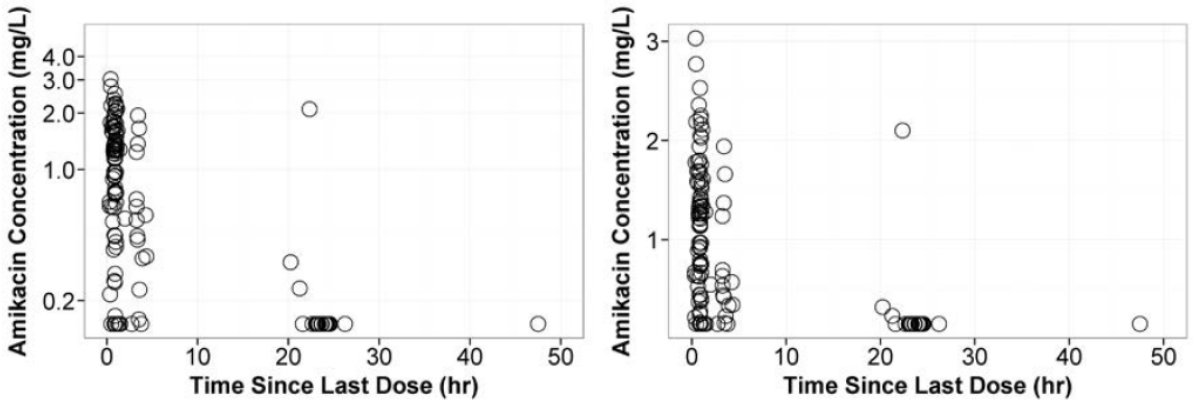
2.7.2.2.2.3.7　TR02-108: 慢性肺 *Pseudomonas aeruginosa* 感染を合併する嚢胞性線維症患者を対象に Arikace™ の反復吸入投与における有効性、安全性及び忍容性を検討する無作為、非盲検、実薬対照、多施設共同試験

TR02-108 試験は、第 III 相無作為、非盲検、実薬対照試験であり、CF 被験者に ALIS を 3 周期投与する試験である。被験者は ALIS 590 mg QD 又は TOBI®（トブラマイシン吸入液、USP）300 mg BID のいずれかの群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられた。ALIS に割り付けられた被験者はラミラネブライザシステムを用い、TOBI に割り付けられた被験者は PARI LC Plus ネブライザーを使用した。28 日間の投与期間及び 28 日間の後観察期間を 1 周期として、被験者は、3 周期の間、治験薬を投与された。合計治験期間は約 168 日間（約 6 ヵ月間）であった。29 名の被験者が PK 解析に組み入れられた。

血清検体は、投与 1、2、57 及び 113 日目の投与前に採取した。投与後の検体は、投与 1、57 及び 113 日目の吸入投与終了後 0-1 時間に採取した。投与 1 日目には、吸入投与終了後 3-5 時間に任意で採血を実施した。喀痰検体は、投与 1、57 及び 113 日目の投与前及び投与後 0-1 時間に採取した。尿検体は、投与 1 日目の投与前より開始して 24 時間蓄尿した。

TR02-108 試験における血清中アミカシン濃度及び前回投与時からの経過時間の散布図を図 2.7.2-5 に示した。データ分布の広がりから、血清中アミカシン濃度に大きなばらつきが認められた。

図 2.7.2-5　TR02-108 試験における ALIS 580 mg の前回投与時からの経過時間に対する血清中アミカシン濃度の散布図（左右のパネルはそれぞれ濃度の対数及び線形プロットを表す）



出典: TR02-108 試験 Appendix 16.1.13 (PK/PD Report) Figure 5-1
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; h = 時間

個々の採痰時間における喀痰中アミカシン濃度を投与周期（来院日）ごとに層別した要約統計量を表 2.7.2-23 に示した。

表 2.7.2-23　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-108 試験において ALIS 590 mg を投与した時の個々の採痰時間における喀痰中アミカシン濃度を投与周期（来院日）ごとに層別した要約統計量

投与周期（来院日）	採痰時間	喀痰中アミカシン濃度（μg/g）		
		被験者数	平均値（SD）	中央値（最小値、最大値）
第 1 周期（投与 1 日目）	投与前	29	0（0）	0（0、0）
	投与後 1 時間	28	1430（1480）	982（0、6120）
第 2 周期（投与 57 日目）	投与前	26	89.1（431）	1.2（0、2200）
	投与後 1 時間	28	3110（4750）	1340（3.47、20200）
第 3 周期（投与 113 日目）	投与前	27	5.2（11.9）	1.4（0、57.7）
	投与後 1 時間	29	3100（3570）	1530（0、11000）

出典: TR02-108 試験 Appendix 16.1.13 (PK/PD Report) Table 5-5 より作成
[a] 投与後検体は、投与後 0-1 時間の間に採取した。
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; SD = 標準偏差

喀痰中アミカシン濃度には、来院日に関わらず被験者内及び被験者間で著しい変動が認められた。

血清中アミカシンの AUC と投与周期（来院日）との関連性を表 2.7.2-24 に示した。

表 2.7.2-24　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-108 試験において ALIS 590 mg を投与した時の血清中アミカシン濃度の AUC と投与周期（来院日）との関連性

項目	AUC（μg•h/mL）		
	第 1 周期（投与 1 日目）	第 2 周期（投与 57 日目）	第 3 周期（投与 113 日目）
被験者数	29	29	27
平均値（SD）	7.66（4.12）	7.81（4.34）	8.17（4.08）
中央値（最小値、最大値）	6.72（2.43、16.4）	8.47（1.37、17.0）	8.53（1.64、15.4）

出典: ICPD 00244 Table 4-11 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; $AUC_{0\text{-}24}$ = 濃度-時間曲線下面積; h = 時間; SD = 標準偏差

TR02-108 試験において被験者ごとに得られた（モデルに依らない）血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを投与周期（来院日）ごとに層別した要約統計量を表 2.7.2-25 に示した。腎クリアランスについても示しているが、尿検体採取は投与 1 日目のみであった。

血清中アミカシン濃度は、喀痰中アミカシン濃度（喀痰 1 g を 1 mL と仮定）に比し、著しく低値であった。ALIS の CL_r 平均値は推定クレアチニンクリアランスより低値を示した。

表 2.7.2-25　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-108 試験において ALIS 590 mg を投与した時の被験者ごとに得られた血清中及び尿中アミカシン濃度の PK パラメータを投与周期（来院日）ごとに層別した要約統計量

項目	第 1 周期（投与 1 日目）			第 2 周期（投与 57 日目）		第 3 周期（投与 113 日目）	
	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	Ae_{0-24}（mg）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	T_{max}（h）
被験者数	29	28	29	29	24	27	23
平均値（SD）	1.15（0.746）	1.91（4.09）	24.1（17.3）	1.08（0.72）	0.844（0.146）	1.09（0.741）	0.833（0.202）
中央値（最小値、最大値）	1.14（0, 2.77）	0.933（0.333、22.3）	16.1（1.55、63.2）	1.22（0、2.25）	0.850（0.500、1.17）	1.26（0、3.03）	0.917（0.333、1.12）

出典: TR02-108 試験 Appendix 16.1.13 (PK/PD Report) Table 5-7 より作成
Ae_{0-24} = 投与後 0 から 24 時間までの尿中排泄量; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; C_{max} = 最高血清中濃度; h = 時間; PK =薬物動態; SD = 標準偏差; T_{max} = 最高血清中濃度到達時間

被験者ごとの血清中及び尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた PK パラメータの要約統計量を表 2.7.2-26 に示した。

表 2.7.2-26　嚢胞性線維症患者を対象とした TR02-106 試験において ALIS 590 mg を投与した時の被験者ごとの血清中及び尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた PK パラメータの要約統計量

統計量	CL_t/F（L/h）	V_c/F（L）	CL_r（L/h）	Kel（h^{-1}）	$T_{1/2}$（h）
平均値	96.4	487	2.87	0.205	3.41
SD	53.5	292	1.45	0.0218	0.315
中央値	82.2	406	2.48	0.202	3.43
最小値	33.9	124	1.09	0.176	2.41
最大値	226	1219	6.86	0.288	3.93

出典: TR02-108 試験 Appendix 16.1.13 Table 5-8 より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CL_r = 腎クリアランス; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス; h = 時間; Kel = 消失速度定数; N = 被験者数; PK = 薬物動態; SD = 標準偏差; $T_{1/2}$ = 消失半減期; V_c/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積

血清中アミカシン濃度における消失半減期（$T_{1/2}$）の平均値は、CF 患者を対象とした他の試験における同一条件の患者集団と同様の成績であつた（TR02-108 試験 Appendix 16.1.13 Table 5-9）。

TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験における血清中アミカシン濃度データを併合し、PPK モデルに適合させて PK パラメータを推定した。PPK 解析結果は 2.7.2.3.3 項に記載した。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　血清中、喀痰中及び尿中アミカシン濃度

肺 NTM 感染症、気管支拡張症及び CF 患者を対象とした試験において、種々の用量の ALIS を投与後のアミカシン濃度及び PK パラメータを本項に記載した。

表 2.7.2-27 に、これらの試験における血清中アミカシンの AUC_{0-24} の要約統計量を示した。表 2.7.2-28 に、血清中アミカシンの C_{max} 及び AUC、並びに尿中アミカシン排泄量を示した。

表 2.7.2-27　ALIS 投与試験における血清中アミカシンの AUC_{0-24}（最高用量、初回及び最終投与後又は定常状態における値）の要約統計量

試験、用量	評価時期	血清中アミカシンの AUC_{0-24}（μg•h/mL） 中央値（範囲）
TR02-112 試験 590 mg	投与 1 日目 定常状態	15.2（3.82 – 42.7） 17.8（4.47 – 54.3）
INS-212 試験 590 mg	投与 1 日目 定常状態	15.8（4.16 – 53.5） 16.7（4.31 – 55.6）
TR02-107 試験 560 mg	投与 1 日目 投与 28 日目	6.07（3.32 – 15.1） 9.49（0.06 – 26.8）
TR02-101 試験	NA	NA
TR02-103 試験 500 mg	投与 1 日目 投与 14 日目	5.29（3.37 – 12.0） 10.9（5.65 – 30.1）
TR02-104 試験 500 mg	投与 1 日目 投与 14 日目	9.95（5.04 – 20.1） 10.3（7.75 – 17.4）
TR02-105 試験 560 mg	投与 1 日目 投与 28 日目	NA
TR02-106 試験 560 mg	投与 1 日目 投与 28 日目	NA
TR02-108 試験 590 mg	投与 1 日目 投与 113 日目	6.72（2.43 – 16.4） 8.53（1.64 – 15.4）

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; AUC_{0-24} = 投与後 0‑24 時間の濃度-時間曲線下面積（μg•h/mL）; h = 時間; NA = 該当せず

表 2.7.2-28　ALIS を投与した被験者における血清中及び尿中薬物動態の要約

試験	用量	試験の目的	試験デザイン	PK 評価可能な被験者数、平均年齢（SD/%CV）	アミカシン PK パラメータの平均値（%CV） 血清中／尿中／喀痰中		
					C_{max} （μg/mL）	AUC_{0-24} [a] （μg•h/mL）	尿中排泄量 （%又は mg）
肺 NTM 症患者対象試験							
TR02-112	ALIS 590 mg 又はプラセボ QD 84 日間投与	NTM 感染を有する被験者における安全性、忍容性及び有効性 （部分集団における PK）	第 II 相、二重盲検、無作為、プラセボ対照	N = 14 55.8 歳 （27.9%）	投与 1 日目: 1.77 (82.9) SS: 2.01（74.2）	投与 1 日目: 17.9（70.5） SS: 21.3（70）	投与 1 日目: 4.46（54.8） 投与 84 日目: 7.74（77.5） 投与 168 日目: 8.85（70.3）
INS-212	ALIS 590 mg QD 又は MDR 6 ヵ月間投与	NTM 感染を有する被験者における安全性及び有効性 （部分集団における PK）	第 III 相、非盲検、無作為、MDR 対照	N = 39 64.4（13.8%）	投与 1 日目: 2.21（60.4） SS: 2.32（59.7）	投与 1 日目: 19.0（55.7） SS: 20.0（55.2）	NA

表 2.7.2-28　ALIS を投与した被験者における血清中及び尿中薬物動態の要約（続き）

試験	用量	試験の目的	試験デザイン	PK 評価可能な被験者数、平均年齢（± SD）	アミカシン PK パラメータの平均値（%CV） 血清中／尿中／喀痰中		
					C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-24} [a]（μg•h/mL）	尿中排泄量（%又は mg）
気管支拡張症患者対象試験							
TR02-107	ALIS 280 又は 560 mg 又はプラセボ QD 28 日間投与	BR 被験者における安全性、忍容性及び有効性 （部分集団における PK）	第 II 相、二重盲検、無作為、プラセボ対照	N = 62（全体） N = 23（PK） 56.7 歳（± 18.2）	280 mg 投与 1 日目: 0.654（48.9） 投与 14 日目: 0.764（54.3） 投与 28 日目: 0.888（52.3） 560 mg 投与 1 日目: 0.549（55.4） 投与 14 日目: 0.618（50.0） 投与 28 日目: 1.85（94.1）	280 mg 投与 1 日目: 6.12（56.9） 投与 14 日目: 9.37（77.7） 投与 28 日目: 10.9（61.0） 560 mg 投与 1 日目: 6.96（52.0） 投与 14 日目: 7.84（61.5） 投与 28 日目: 11.3（83.0）	280 mg 投与 1 日目: 30.7（168） 投与 14 日目: 17.1（77.8） 投与 28 日目: 34.5（100） 560 mg 投与 1 日目: 18.7（86.1） 投与 14 日目: 35.3（45.6） 投与 28 日目: 47.8（111）

表 2.7.2-28　ALIS を投与した被験者における血清中及び尿中薬物動態の要約（続き）

試験	用量	試験の目的	試験デザイン	PK 評価可能な被験者数、平均年齢（± SD）	アミカシン PK パラメータの平均値（%CV） 血清中／尿中／喀痰中		
					C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ [a]（μg•h/mL）	尿中排泄量（%又は mg）
CF 患者対象試験							
TR02-101	PARI LC Star 単回投与: 90、270、500 mg	安全性、忍容性、PK プロファイル	第 I 相、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	N = 17 平均年齢（最小値、最大値）29.1 歳（19、45）	要約統計量算出せず 血清中 C_{max} 範囲 0.133‑1.37 μg/mL	90 mg 血清: 10.6（137） 喀痰: 380（75.0） 270 mg 血清: 1.44（46.3） 喀痰: 610（129） 500 mg 血清: 4.45（165） 喀痰: 403（58.8）	0–24 時間: 4.09%（90.2） 0–72 時間: 4.90%（89.2） 72 時間蓄尿期間中の変動範囲は 1.44%‑11.6%
TR02-103	PARI LC Star 反復投与: 500 mg QD、14 日間投与	安全性、忍容性（副次的 PK）	非盲検	N = 13 21.4 歳（± 6.62）	報告なし	投与 1 日目: 6.27（39.4）/2732（175） 投与 14 日目: 12.5（51.8）/9752（70.0）	報告なし

表 2.7.2-28　ALIS を投与した被験者における血清中及び尿中薬物動態の要約（続き）

試験	用量	試験の目的	試験デザイン	PK 評価可能な被験者数、平均年齢（± SD）	アミカシン PK パラメータの平均値（%CV） 血清中／尿中／喀痰中		
					C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ [a]（μg•h/mL）	尿中排泄量（%又は mg）
TR02-104	PARI LC Star 反復投与: 500 mg QD、14 日間投与	安全性、忍容性（副次的 PK）	非盲検	N = 11 26.5 歳（± 6.59）	報告なし	投与 1 日目: 10.6（45.7）*/5869* （57.6） 投与 14 日目: 11.4（24.8）*/17265* （93.5）	報告なし
TR02-105	PARI eFlow® 反復投与: 280、560 mg 又はプラセボ QD、28 日間投与	安全性、忍容性（副次的 PK）	二重盲検、プラセボ対照、用量漸増	560 mg N =21 平均年齢（最小値、最大値）18 歳（7、29）	560 mg 投与 1 日目: 1.08（47.2） 投与 14 日目: 1.84（73.4） 投与 28 日目: 2.27（69.6）	560 mg 投与 1 日目: 7.92（44.8） 投与 14 日目: 12.5（87.2） 投与 28 日目: 14.6（80.1） 喀痰: 22.445（83.1）	560 mg 投与 1 日目: 27.0 mg（93.3） 投与 14 日目: 39.8 mg（107） 投与 28 日目: 43.7 mg（112）
TR02-106	PARI eFlow® 反復投与: 70、140、560 mg 又はプラセボ QD、28 日間投与	安全性、忍容性（副次的 PK）	二重盲検、プラセボ対照、並行群間	560 mg N =15 平均年齢（最小値、最大値）28 歳（9、68）	560 mg 投与 1 日目: 1.59（61.2） 投与 14 日目: 2.17（68.2） 投与 28 日目: 2.71（64.6）	560 mg 投与 1 日目: 11.3（51.4） 投与 14 日目: 15.0（53.1） 投与 28 日目: 17.1（44.3）	560 mg 投与 1 日目: 25.9 mg（105） 投与 14 日目: 63.6 mg（45.8） 投与 28 日目: 62.9 mg（60.4）

表 2.7.2-28　ALIS を投与した被験者における血清中及び尿中薬物動態の要約（続き）

試験	用量	試験の目的	試験デザイン	PK 評価可能な被験者数、平均年齢（± SD）	アミカシン PK パラメータの平均値（%CV）血清中／尿中／喀痰中		
					C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ [a]（μg*h/mL）	尿中排泄量（%又は mg）
TR02-108	ALIS 590 mg QD 又は TOBI 300 mg BID、3 周期投与（投与期 28 日間、後観察期 28 日間）	安全性、忍容性及び有効性（部分集団における PK）	第 III 相､非盲検、無作為、実薬対照	N = 29 14.1 歳（± 6.12）	投与 1 日目: 1.15（64.9） 投与 57 日目: 1.08（66.7） 投与 113 日目: 1.09（68.0）	投与 1 日目: 7.66（53.8） 投与 57 日目: 7.81（55.6） 投与 113 日目: 8.17（49.9）	投与 1 日目: 24.1 mg（71.8）

出典: TR02-101（ICPD 00106-1）、TR02-103（ICPD 00132）、TR02-104（ICPD 00132）、TR02-105（ICPD 00156; ICPD 00244; ICPD 00244-2）、TR02-106（ICPD 00156; ICPD 00244; ICPD 00244-2）、TR02-107（ICPD 00193）、TR02-108（ICPD 00244）及び INS-212（ICPD 00244-2）試験

[a] TR02-101 試験: AUC は血清中では $AUC_{0\text{-}72}$、喀痰中では $AUC_{24\text{-}72}$ であった。

注: 喀痰中アミカシン濃度は、個々の被験者においてノンコンパートメントモデルにより AUC を算出するため、来院日間のデータを併合した。

%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液;AUC = 濃度-時間曲線下面積（μg•h/mL）; BID = 1 日 2 回; BR = 気管支拡張症; CF = 嚢胞性線維症; Cmax = 最高濃度; h = 時間; MDR = 多剤併用療法; N = 被験者数; NA = 該当せず; NTM = 非結核性抗酸菌; PK = 薬物動態; QD = 1 日 1 回; SD = 標準偏差; SS = 定常状態; TOBI = トブラマイシン吸入液（米国薬局方）

2.7.2.3.2　全試験を通しての臨床薬理学的結果の要約

肺 NTM 症患者、健康成人男性、慢性 *Pa* 感染を合併する気管支拡張症又は CF 患者を対象とした試験のいずれにおいても、血清中アミカシン曝露量は、喀痰中アミカシン濃度に比し、一貫して低値であった。投与間隔（約 24 時間）を通じての尿中アミカシン排泄量が投与量の約 7%であったことは、全身バイオアベイラビリティが低く、全身曝露量が最小限であることを反映している。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態

2.7.2.3.3.1　背景

ALIS の PK に関する試験における試験デザイン及び解析方法の重要な点は、試験対象者である肺 NTM 症被験者集団及びサポーティブ試験の被験者集団において計画された PK 検体採取数が少なかったことである。健康被験者を対象とした試験（RD 201/23924 試験）、CF 患者を対象とした最初の第 I 相試験（TR02-101）、及び、NTM 患者を対象とした第 III 相試験（INS-212）での intensive PK cohort を除き、計画された PK 検体採取数は、投与期間中に血清検体では 1 被験者当たり 3～4 回、喀痰検体では 1～2 回であった。試験デザインと優先度から、PK 検体はスパースサンプリングを計画したため、ALIS 臨床開発計画では PPK 解析手法が用いられた。PPK 解析は、一般には血清中及び尿中アミカシン濃度に焦点を当て、全身曝露量の特徴を明らかにすることが目的であるが、ALIS の臨床開発計画においては、ALIS 投与後の喀痰中アミカシン濃度の要約統計量を用いた特徴付けが行われた。ただし、臨床開発計画を通じて散発的に共変量探索を実施してきたが、その際には患者背景とアミカシンの PK パラメータとの間に、臨床的に適切な関連性を見出すことができなかった。これには 3 つの原因が想定される。(1) それぞれの患者集団 (CF、気管支拡張症及び肺 NTM 症）から解析に利用できる被験者数が比較的少なかったこと、(2）年齢及び性別により正常な腎機能を有する被験者で PPK データセットを構成すると、年齢及び体格の範囲が幅広く分布したこと、及び（3）ALIS 吸入投与後のアミカシンの全身吸収におけるばらつきである。これらの要因によって、IV 投与では容易に確認できる共変量の関係（例えば、アミカシンクリアランスと腎機能との関連性）が埋もれる傾向にあったと考えられる。

ALIS 投与後の PPK モデルは、TR02-103 及び TR02-104 試験における慢性 *Pa* 感染を合併する CF 被験者（n = 24）のデータを併合して独自に作成した。留意点として、これらの 2 試験は、初期のリポソーム封入アミカシン製剤を用いていた。同一試験デザインのこれら 2 試験より併合されたデータは、候補となる PK モデルへの適合性の検討に使用された。数種類の異なるモデルから、血清中及び尿中濃度–時間関係に適切に適合するものが選択された。血清中アミカシン濃度のデータに対し最も頑健な適合性が得られたのは、2 コンパートメントモデル（一方が吸収部位である肺、一方が中央コンパートメント）であり、肺の 0 次吸収、肺から中央コンパートメントへの 1 次移行及び線形排泄より構成された。尿中アミカシンは、中央コンパートメントから腎への 1 次移行によるクリアランスの後、尿コンパートメントに蓄積されるようにモデル化された。尿コンパートメントは、蓄尿期間の最後に空になるようにモデル化された。共変量のスクリーニング解析からは、被験者背景（年齢、体重、身長、性別、標準体重、体表面積及びクレアチニンクリアランス）とアミカシン PK の個体間変動との間に臨床的に適切な関連性を見出すことはできなかった（ICPD 00132）。

その後、上述した PPK モデルを、慢性 *Pa* 感染を合併する CF 被験者を対象にした市販予定の ALIS 製剤を用いた試験から得た 2 つの併合データセットに適用した。1 つ目は TR02-105 及び

TR02-106 試験を併合したデータ（ICPD 00156）、2 つ目は TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験を併合したデータ（ICPD 00244）であった。後者は、それ以前の全ての被験者を包含した解析結果であるため、本項では ICPD 00244 の結果についてのみ記載する。独自モデルと同様に、候補となる PPK の構造モデルを血清中アミカシン濃度及び尿中アミカシン排泄量データに同時に適合させた。PK 解析のために 98 名の被験者より 1239 検体の血清中アミカシン濃度（TR02-105 試験の 42 名より 656 検体、TR02-106 試験の 27 名より 399 検体及び TR02-108 試験の 29 名より 184 検体）を用いた（ICPD 00244）。尿データセットは、98 名の被験者の全 529 検体（TR02-105 試験より 323 検体、TR02-106 試験より 177 検体及び TR02-108 試験より 29 検体）で構成された（ICPD 00244）。上述のモデルは併合して得られたデータに対し頑健な適合性を示した。検討した被験者背景（年齢、体重、体表面積、体容量指数［BMI］、CL_r 及び性別）のうち、PPK モデルに組込まれた CL_r 及び体重の間にのみ、統計学的に有意な相関が認められた。ただし、投与後 0～24 時間における尿中アミカシン排泄量の中央値は、投与量の約 12%未満であった（ICPD 00244）。

気管支拡張症患者を対象とした TR02-107 試験の被験者における PPK 解析が別途実施され、アミカシンの PK が検討された（ICPD 00193）。これらの気管支拡張症被験者より得られた血清中アミカシン濃度及び尿中アミカシン排泄量データに、上述の 3 コンパートメント PPK モデルを用いることで、最も頑健な適合性が認められた。被験者数が少なかったことから、共変量の解析は実施しなかった。留意点として、この高齢の患者集団（平均年齢 56.7 歳）における ALIS 投与後のアミカシンの $T_{1/2}$ が、以前に観察された CF 被験者（平均年齢 20 歳）の結果より長かった（中央値で気管支拡張症被験者の 7.81 時間に対し、CF 被験者では 3～4 時間）。この差異が年齢／患者集団によるものか、又は吸入投与後のアミカシン吸収に大きな変動を有する被験者で構成された小さなサンプルサイズのデータを併合したためなのかは、明らかではなかった。ただし、前述のとおり、気管支拡張症被験者と比較して CF 被験者では、$T_{1/2}$ を除きアミカシン PK に対する年齢の影響はないと示唆された（ICPD 00244 解析対象集団は 6 歳から 40 歳までの幅広い年齢層で構成される）。

TR02-112 試験（治療抵抗性肺 NTM 症）及び INS-212 試験（MAC による肺 NTM 感染症）より得られた PK データにおける PPK 解析を、3 コンパートメントモデルで実施した。本モデルは、吸収コンパートメント（肺）、中央コンパートメント及び尿コンパートメントより構成され、肺で 0 次吸収が起き、肺から中央コンパートメントへの 1 次移行が行われ、線形的に体内から排泄されるモデルである（ICPD 00494-2）。本モデルには、CL_r に体重の共変量が組込まれた。共変量の探索は、以下の理由で実施しなかった。（1）本解析のために利用できる肺 NTM 症被験者集団は比較的少数（n = 53）であること、（2）以前の解析において、ALIS 投与後アミカシン PK のばらつきにより、意味のある共変量効果を見出す可能性が妨げられていることが示されたためである。この PPK 解析の詳細は、2.7.2.3.3.2、2.7.2.3.3.2.2 及び 2.7.2.3.3.2.3 項に記載した。

CF 被験者及び肺 NTM 症被験者より得られたデータを併合し、CF を合併又は非合併の肺 NTM 症小児患者における ALIS の適切な用法を決定するために PPK 解析を実施した（ICPD 00408）。併合したデータセットは、全体で 112 名の被験者より 1350 の血清中アミカシン濃度値及び 552 の尿検体で構成された。この PPK 解析の詳細は、2.7.2.3.3.3.1、2.7.2.3.3.3.2 及び 2.7.2.3.3.3.3 項に記載した。

2.7.2.3.3.2　肺非結核性抗酸菌症被験者における母集団薬物動態

2.7.2.3.3.2.1　母集団薬物動態解析方法

TR02-112 及び INS-212 試験より得られたデータに基づく初回の PPK 解析（INS-212 試験は、全ての被験者が 6 ヵ月目の来院を完了した時点まで、ICPD 00494-1）を実施した。2 回目の PPK 解析は、INS-212 試験における全ての被験者が投与終了後 6 ヵ月間の追跡調査を完了した時点で実施し、本項では 2 回目の PPK 解析（ICPD 00494-2）の結果を記載する。ALIS 投与後のアミカシンについて、以前に実施した PPK 解析と同様に、候補となる PK モデルを血清中アミカシン濃度及び尿中アミカシン排泄量のデータに同時に適合させるため、Monte Carlo Parametric Expectation Maximization 法を、オープンソースソフトウェアである S-ADAPT Version 1.57 で実行した。正式な共変量の解析は実施しなかったものの、アミカシン PK に及ぼす被験者背景の影響を探索するため、推定アミカシン曝露量を用いた共変量スクリーニングのための散布図を作成した。

投与 1 日目及び定常状態における被験者ごとの推定アミカシン曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）を、PPK モデルから算出した個々の被験者の PK パラメータ推定値より得た。また、INS-212 試験において包括的 PK 解析対象部分集団に組み入れられた被験者について、ノンコンパートメントモデルにより $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} を算出した。使用した PPK モデルの頑健性を評価するため、ノンコンパートメント解析による推定値と PPK モデルによって算出された値とを比較検討した。

INS-212 試験の主要な目的は、日本人被験者と非日本人被験者におけるアミカシン曝露量を比較することであり、今回の試験では PPK 解析対象集団における日本人以外の被験者は白人であったことから、非日本人とは白色人種を示す。この目的のため、モデルより算出した $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} 推定値を、日本人及び非日本人肺 NTM 症被験者の間で箱ひげ図を用いて比較検討した。

2.7.2.3.3.2.2　母集団薬物動態解析結果

INS-212 試験における全 39 名の被験者（女性 31 名／男性 8 名、白人 11 名／日本人 28 名）を ALIS + MDR 投与に無作為に割り付け、実薬投与期間中のアミカシン濃度測定のため、血液及び／又は喀痰検体を採取した。これらの被験者は、TR02-112 試験において ALIS 投与群に割り付けられ、実薬投与期間中のアミカシン濃度測定のために血液及び／又は喀痰検体を採取した 14 名の被験者（全て白人女性）と併合し、PK 解析対象集団（n = 53）とした。TR02-112 試験では、14 名の被験者から PK 解析のため血清 111 検体及び尿 23 検体が得られ、投与後の血清 111 検体中 16 検体のアミカシン濃度が BLQ であったため、データセット中で識別した。INS-212 試験では、39 名の被験者から PK 解析のため血清 307 検体が得られた。本試験では尿検体の採取は行われなかった。喀痰検体が全 59 名の被験者から得られた。

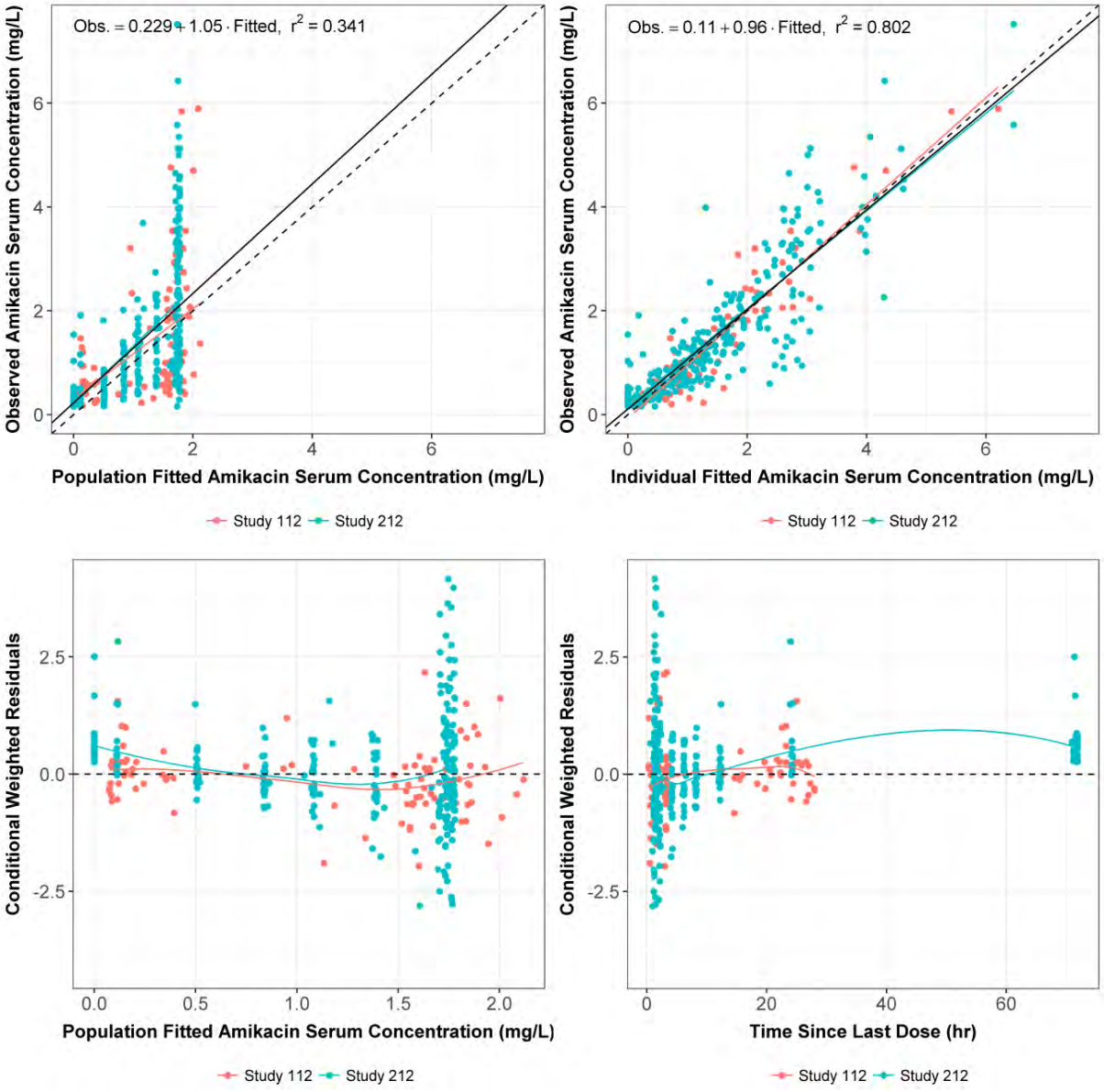
CF 患者対象試験のデータを用いて以前に開発した PPK モデル（ICPD 00244）は、TR02-112 及び INS-212 試験を併合したデータに対しても良好な適合性を示した。最終モデルを用いて推定された、PK パラメータと精度を表 2.7.2-29 に示す。肺 NTM 症被験者より併合したデータに対する PPK モデルの Goodness-of-fit プロットを図 2.7.2-6 に示す。被験者ごとの予測値の相関性について、血清中アミカシン濃度の実測値に対する r^2 値は 0.802、尿中アミカシン排泄量の実測値に対する r^2 値は 0.891 であった。また、全ての推定値の分布に偏りは認められなかったことから、最終モデルは受け入れ可能と考えられた。

表 2.7.2-29　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 及び INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者（N = 53）より併合して得られたデータによるアミカシンの母集団 PK パラメータ推定値及び標準誤差

統計量	母平均		被験者間変動（%CV）	
	最終推定値	%SEM	最終推定値	%SEM
CL_t/F（L/h）	34.29	16.36	71.82	45.25
V_c/F（L）	272.6	11.41	65.09	31.2
Ka（h^{-1}）	1.866	24.86	40.30	122.1
CL_r（L/h）	1.990	-	30.24	142.3
CL_r coefficient（L/h）	1.931	14.29		
CL_r WTKG power	0.75	-		
血清における残差	0.615	3.941		
尿における残差	14.0	27.30		
目的関数の最小値 = 225.3				

出典: ICPD 00494-2 Table 6 より作成
%CV = %変動係数; ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CL_r = 腎クリアランス; CL_t/F = 見かけの全身血清クリアランス; h = 時間; Ka = 吸収速度定数; N = 被験者数; PK = 薬物動態; SEM = 標準誤差; V_c/F = 見かけの中央コンパートメント分布容積; WTKG = 体重（kg）

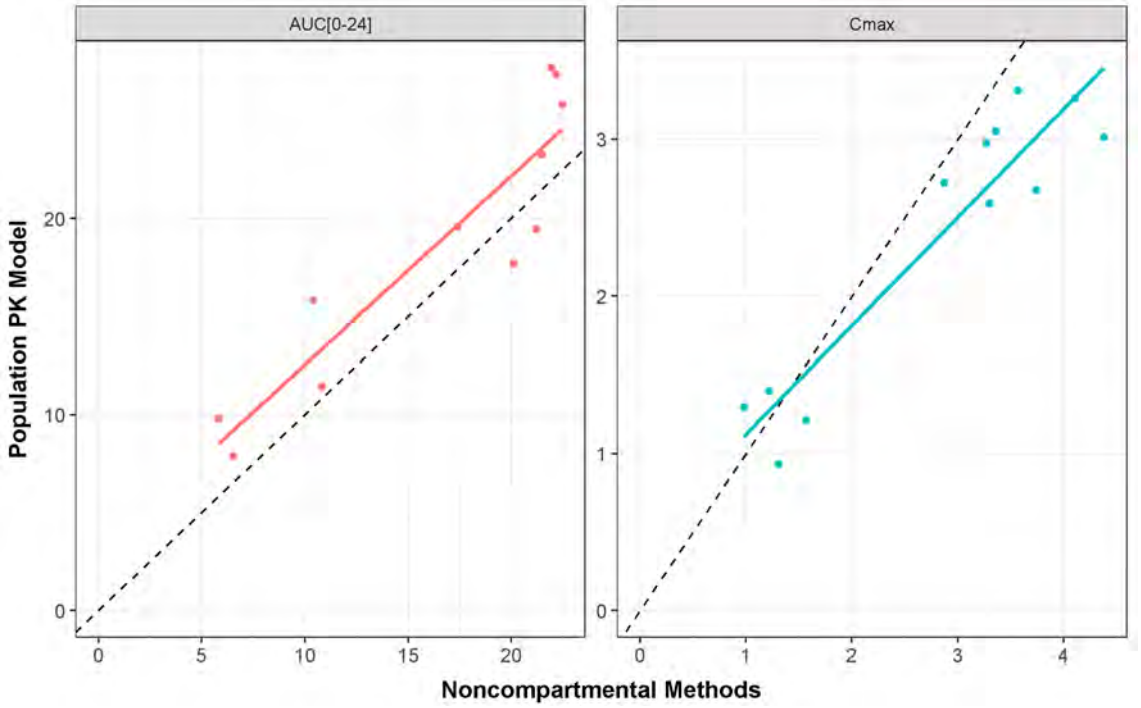
図 2.7.2-6　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした TR02-112 及び INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者より併合して得られた血清中アミカシン濃度データに対する PPK モデルの Goodness-of-fit プロット



出典: ICPD 00494-2 Figure 2
注: 実線；line of best fit、点線は；line of identity
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; h = 時間

PPK モデルにより算出された被験者ごとの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} 推定値をノンコンパートメントモデルより得られた値と比較した結果を図 2.7.2-7 に示した。図には INS-212 試験において包括的 PK 部分集団に組み入れられた被験者のみが含まれている。その結果、$AUC_{0\text{-}24}$（図 2.7.2-7 の左パネル）では、母集団モデルによる推定値がノンコンパートメントモデルによる値よりも高値となる傾向が全体的に認められた。これは、検体採取数が比較的少なかったことにより、ノンコンパートメントモデルによる解析において $AUC_{0\text{-}24}$ が低値に見積もられた可能性が考えられた。C_{max}（図 2.7.2-7 の右パネル）は両者に良好な相関が認められた。

図 2.7.2-7　肺非結核性抗酸菌症患者を対象とした INS-212 試験において ALIS 590 mg を 1 日 1 回投与された被験者（包括的 PK 解析対象部分集団に組み入れられた被験者のみ）における、PPK モデルに基づく AUC_{0-24}（μg•h/mL）及び C_{max}（μg/mL）とノンコンパートメントモデルでの値との比較



出典: ICPD 00494-2 Figure 4
注: 多数回検体採取が行われた個々の被験者での定常状態での値をプロットした。着色した実線は各プロットに対する回帰直線、点線は 1：1 の線である。1 個の実測値に適合させて算出した AUC_{0-24} が外れ値と見なされたため、左パネルより除外された。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; AUC_{0-24} = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高濃度; PK = 薬物動態; PPK = 母集団薬物動態

アミカシンの推定曝露量を、PPK モデルを用いて算出し、これらを個々の試験結果の項に記載した（表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-7）。この解析結果から、INS-212 試験に組み入れられた被験者における血清中アミカシン曝露量は、TR02-112 試験の被験者の曝露量と同程度であることが明らかとなった。INS-212 試験の被験者では、尿中アミカシン排泄量を測定するための尿検体を採取しなかったことから、全身的なバイオアベイラビリティを推定することはできなかったものの、TR02-112 試験及び INS-212 試験における被験者間で全身曝露量がほぼ同程度であったことから、ALIS 投与後のアミカシンの全身バイオアベイラビリティもまた、ほぼ同程度と推察された。このことから、以前の解析において認められた結果（ICPD 00244-2、ICPD 00316）と同様に、吸入された投与量に対し、体循環に移行するのは 10%未満であると結論付けることが可能と考えられた。以上、ALIS の全身的なバイオアベイラビリティは低いことが示唆された。

試験間の比較に加え、日本人被験者における曝露量を、肺 NTM 症被験者集団における他の部分集団と比較し、表 2.7.2-8 に示した。推定曝露量（AUC_{0-24} 及び C_{max}）の分布についても表 2.7.2-4 に示した。これらの検討結果より、日本人及び白人の肺 NTM 症被験者間で試験に関わらずアミカシン曝露量の類似性が認められた。

2.7.2.3.3.2.3　母集団薬物動態の結論

以前報告した PPK モデルは、TR02-112 及び INS-212 試験の併合データに対する頑健な適合性を示したことから、肺 NTM 症被験者における推定アミカシン曝露量の算出が可能となった。アミカシン曝露量は TR02-112 及び INS-212 試験に組み入れられた被験者間で類似しており、以前の解析と同様に ALIS の全身的なバイオアベイラビリティが低いことが明らかとなった。さらに、日本人及び白人の被験者間で試験に関わらずアミカシン曝露量の類似性が認められた。

2.7.2.3.3.3　小児嚢胞性繊維症及び肺非結核性抗酸菌症被験者への外挿

小児を対象とする ALIS の臨床開発計画の一部として、CF 合併／非合併の肺 NTM 症小児患者における ALIS の適切な用法を決定するため、CF 患者を対象とした TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験、並びに、肺 NTM 症患者を対象とした TR02-112 試験より得られた PK データを併合し PPK モデルを構築した。本手順は INS-212 試験の完了前に実施されたため、当該試験は含まれなかった。PPK 解析には終了した試験のみ含めた。

本解析の目的は、(1) 成人及び小児 CF 被験者及び成人肺 NTM 症被験者より得られたデータを用いて ALIS の包括的な PPK モデルを構築すること、及び（2）成人及び小児 CF 被験者及び／又は成人肺 NTM 症被験者より得られたデータを外挿し、小児集団（年齢 6 歳以上、18 歳未満）における PK の推定を補助することであった。

2.7.2.3.3.3.1　方法

候補となる PK モデルを血清中アミカシン濃度及び尿中アミカシン排泄量のデータに同時に適合させるため、Monte Carlo Parametric Expectation Maximization 法を、オープンソースソフトウェアである S-ADAPT Version 1.57 で実行した。被験者間変動を対数正規分布又は正規分布を仮定した指数変動モデルのいずれかにより、可能な限り個々の PK パラメータをモデル化した。PPK パラメータ推定値において意味のある時期間変動が存在するかについても検討した。測定間変動、個体内変動、モデルの不正確性、被験薬投与又は PK 検体採取におけるタイミングの誤差といった残差変動及びその他の予期しない誤差については、モデルに誤差を付加して最初に検討した。血清及び尿データにおける残差の検討には別の誤差モデルを用いた。全体として、PPK モデルの構造を、TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験を併合して得られたデータに適用したモデルから修正することは計画しなかった。

ALIS に対する PPK の構造モデルを用いて、CL_t/F、V_c/F 及び CL_r における被験者間変動が、選択された共変量によって説明可能か否かを検討した。併合された PK データを基本モデルに適合させ、個々の PK パラメータ推定値を算出した。

アミカシンの適切な血漿中推定曝露量（例えば、$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）を算出するために、最終 PPK モデルを用いて PK シミュレーションを実施した。このシミュレーションでは、個々の被験者における投与歴及びポストホック PK パラメータ推定値を用いて、定常状態における投与後 0～24 時間の PK プロファイルを算出した。$AUC_{0\text{-}24}$ は、それら PK プロファイルを時間に対して積分することにより算出し、C_{max} は持続投与終了直後の濃度をシミュレーションにより算出した。

2.7.2.3.3.3.2　結果

他の PPK 解析にも用いられた、肺からの 1 次線形吸収過程及び 1 次排泄過程を含む 3 コンパートメントモデル（肺、血清及び尿）は、併合されたデータセットに対して良好な適合性を示した。

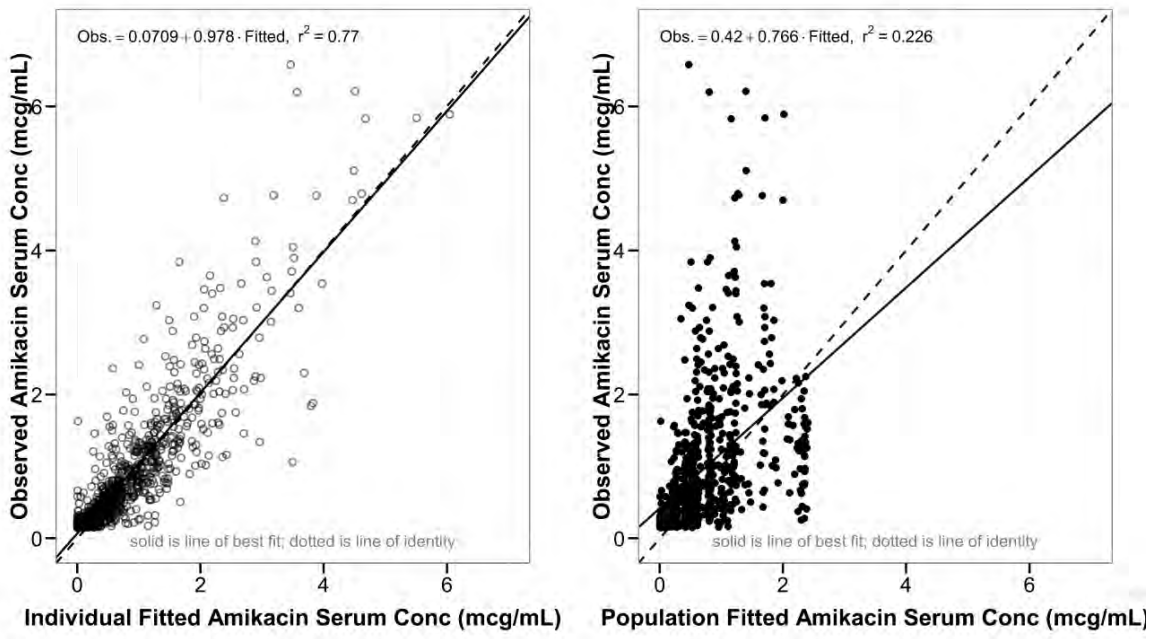
尿中アミカシンは、中央コンパートメントからの一次腎排泄過程による尿コンパートメントへのクリアランスによる蓄積としてモデル化された。

PPK の構造モデルにより PPK パラメータ推定値及びそれらの精度を ICPD 00408 に示した。個々のデータセットに適用されたモデルから唯一変更した点は、血清中アミカシン濃度の残差モデルに比例項を 1 個追加したことである。この追加により、以前のモデルよりも適合性が少し改善されたため、血清における残差のモデルはこの追加モデルのみを用いて解析した。全体的に、PPK パラメータにおける被験者間変動はやや大きく、Ka に対して 43.2%、CLr に対して 68.4%であった。PPK パラメータの精度は、Ka に対する被験者間変動で不十分（平均値の標準誤差［SEM］120%）であったものの、これを除いては全体的に良好であった（25%未満）。

残差変動モデルの修正を行った結果、血清中アミカシン濃度の実測値に対する適合性が改善されたものの、PPK パラメータにおける被験者間変動が大きくなり、最終 PPK モデルにおける CL_r に対して 57.0%、Ka に対して 79.3%であった。PPK パラメータの精度は、Ka に対する被験者間変動においては不十分（SEM 75.5%）であったものの、全体的には良好であった（25%未満）。CL_t/F あるいは CL_r と疾患との関係は非常に明白であり、肺 NTM 症患者に比し CF 患者では、CL_t/F が母集団平均で 2.5 倍、CL_r が 3.2 倍大きくなると推定された。ただし、PK パラメータの被験者間変動の大きさから、このような個々の予測値の差異は、全体的に大きな影響を与えるものではなかった。本モデルにおける Goodness-of-fit プロットを図 2.7.2-8（血清）及び図 2.7.2-9（尿）に示した。

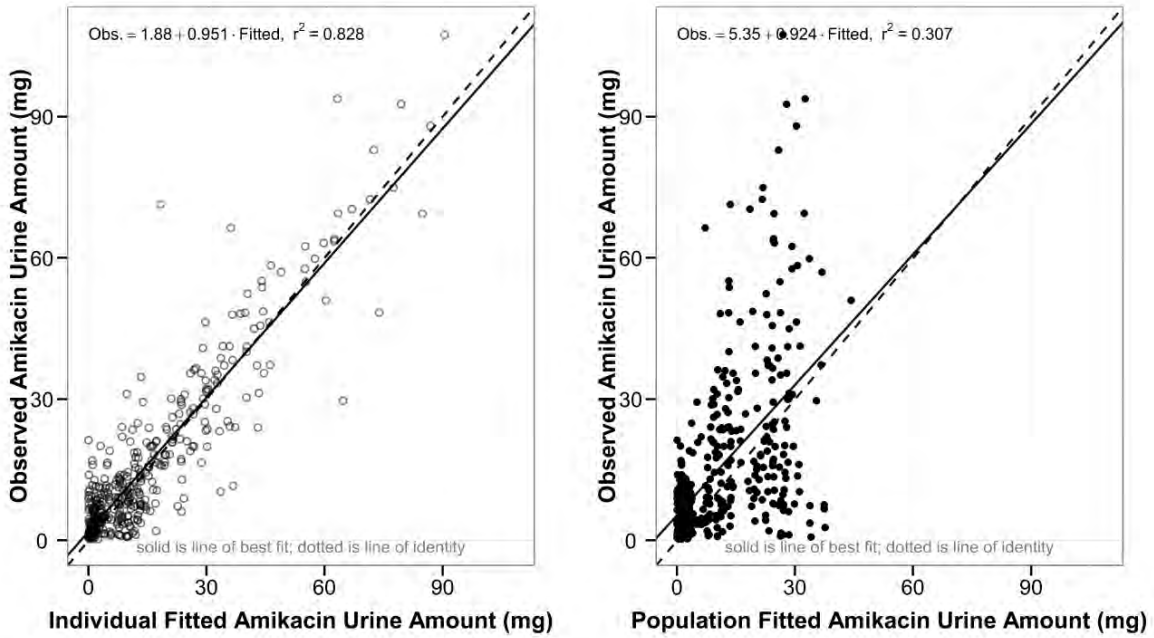
これまでに終了した試験（ICPD 00244、ICPD 00193、ICPD 00316、ICPD 00132）において ALIS の吸収について認められたばらつきを考慮すると、PPK パラメータにおいて認められた被験者間変動は想定の範囲内と考えられた。

図 2.7.2-8　　嚢胞性繊維症及び肺非結核性抗酸菌症被験者における血清中アミカシン濃度を併合したデータセットに適用した最終 PPK モデルに対する Goodness-of-fit プロット



出典: ICPD 00408 Figure 10
PPK = 母集団薬物動態

図 2.7.2-9　　嚢胞性繊維症及び肺非結核性抗酸菌症被験者における尿中アミカシン排泄量を併合したデータセットに適用した最終 PPK モデルに対する Goodness-of-fit プロット

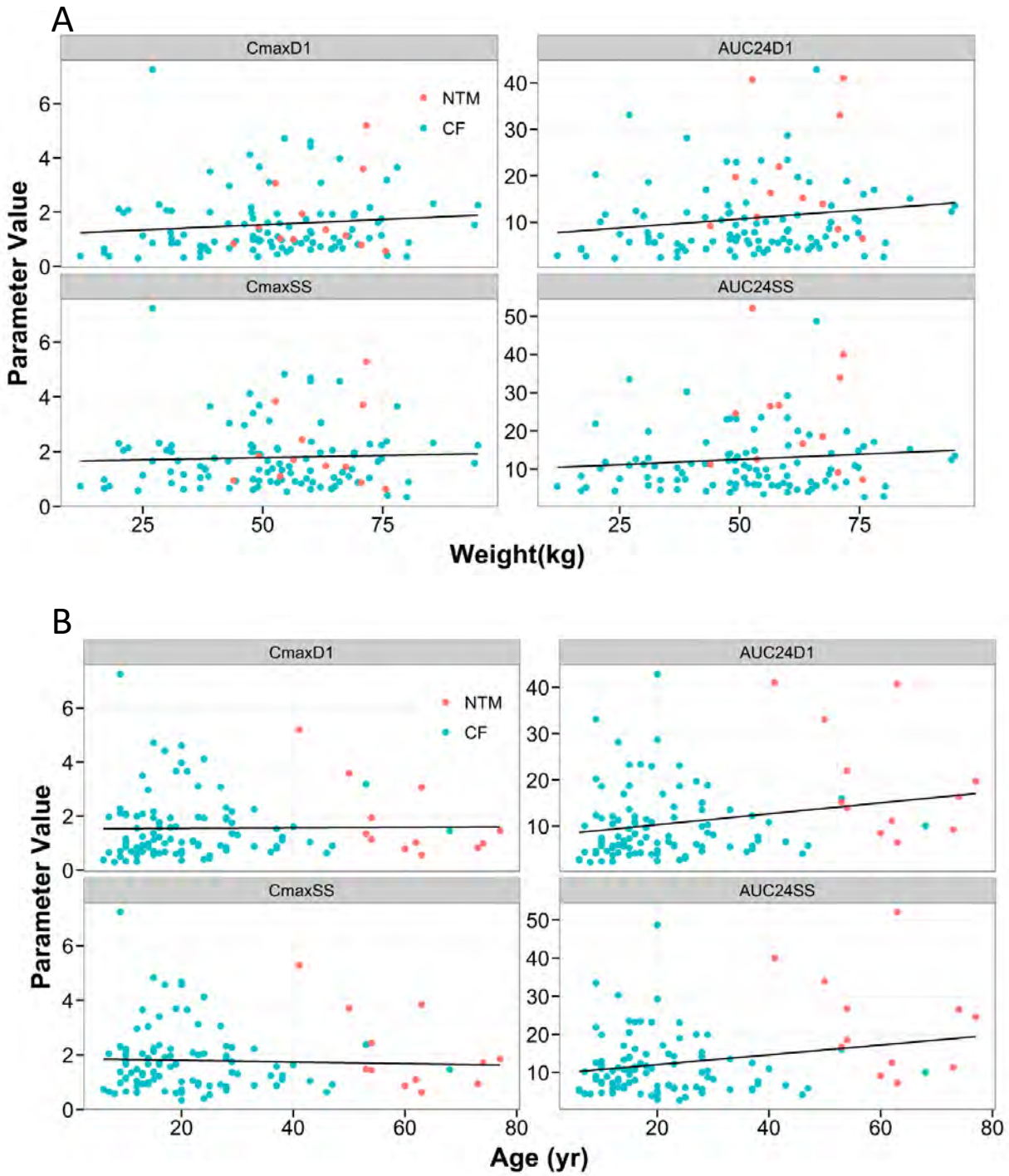


出典: ICPD 00408 Figure 11
PPK = 母集団薬物動態

統計学的に有意となった唯一の連続型共変量は体重であり、CL_r における被験者間変動を著しく減少させた。本解析において重要性が認められたもうひとつの共変量は、疾患名であり、CF 被験者は肺 NTM 症被験者より速い CL_t/F 及び CL_r を示した。この疾患を PPK モデルに追加することで、全体的に CL_r の被験者間変動がわずかに減少した（約 2%）。CL_t/F と関連性を示す共変量をモデルに追加した際、モデルの適合性は全体的に改善されたものの、CL_t/F における被験者間変動は、68.4%（構造モデル）から 73.4%（最終モデル）に増加した。CL_t/F における大きな被験者間変動は、吸入投与後の吸収におけるばらつきによるものと考えられた。

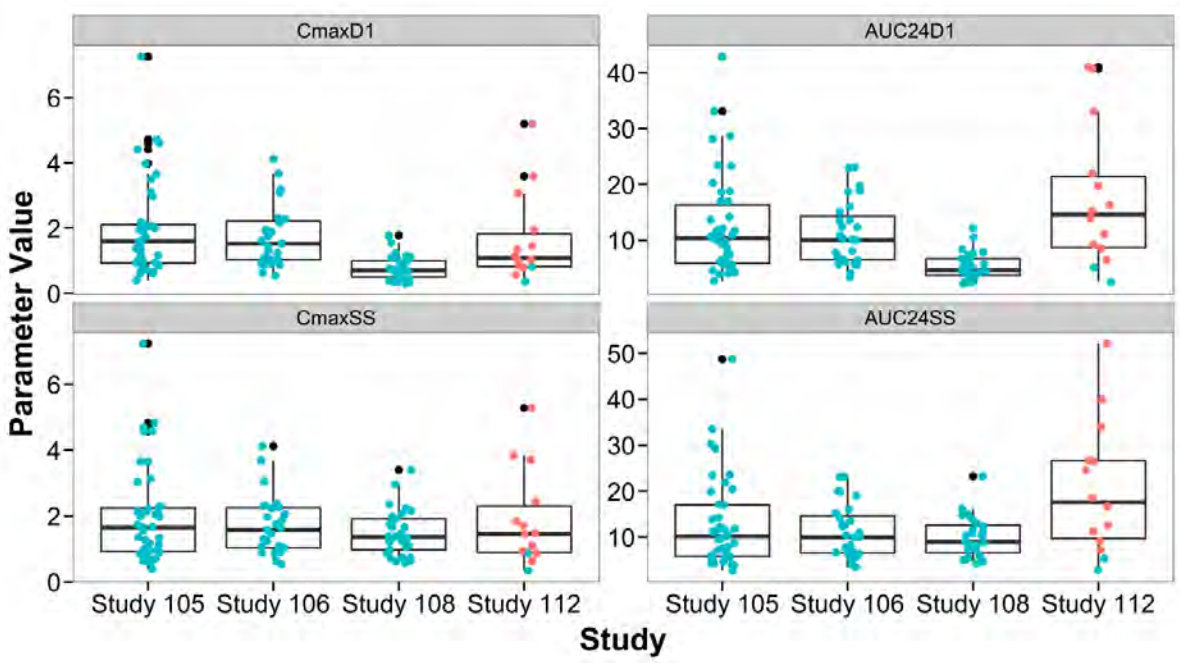
投与 1 日目及び定常状態における、投与量で補正した血清中アミカシン曝露量（$AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）について、体重及び年齢との相関を図 2.7.2-10 に、疾患名との関係を図 2.7.2-11 に示した。

図 2.7.2-10　投与量で補正した血清中アミカシン AUC_{0-24}（μg•h/mL）及び C_{max}（μg/mL）と体重（A）及び年齢（B）による散布図



出典: ICPD 00408 Figure 12 及び Figure 13
注: 全ての曝露量は ALIS 560 mg 1 日 1 回の投与量に補正した。
(A): 直線はデータを最適平滑化した線形回帰である。
(B): 青点プロットは CF 被験者もしくは CF＋肺 NTM 症被験者である。
(C): 赤点プロットは肺 NTM 症被験者である。
AUC_{0-24} = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高濃度; yr = 歳

図 2.7.2-11　投与量で補正した血清中アミカシン AUC_{0-24}（μg•h/mL）及び C_{max}（μg/mL）と診断名による箱ひげ図



出典: ICPD 00408 Figure 14
注: 全ての曝露量は ALIS 560 mg 1 日 1 回の投与量に補正した。
図の定義: 水平線は中央値、箱は四分位範囲（IQR）、垂線（ひげ）は IQR の 1.5 倍以内の最後の値まで延長した線、黒丸はひげからの外れ値。
(A): 青点プロットは CF 被験者もしくは CF＋肺 NTM 症被験者である。
(B): 赤点プロットは肺 NTM 症被験者である。
AUC_{0-24} = 投与後 0-24 時間の濃度-時間曲線下面積; C_{max} = 最高濃度

ALIS 投与後のアミカシンの体内吸収はかなり低いことから、小児肺 NTM 症患者における曝露量がわずかに高いことに伴う毒性発現のリスクもまた、かなり低いと考えられる。特に、本解析に含まれた 12 名の成人肺 NTM 症被験者における定常状態での平均 AUC_{0-24} は、12 名の CF 患者にアミカシン 30 mg/kg を 1 日 1 回 IV 投与により報告された平均 AUC_{0-24} に比し、10 倍超低値であった（Byl *et al*, 2001）。

2.7.2.3.3.3　結論

PPK 解析により、成人及び小児 CF 被験者及び成人肺 NTM 症被験者を併合して得られた母集団において、ALIS 投与後のアミカシンの PK を記述するための併合 PPK モデルを構築することができた。

共変量の解析の結果、肺 NTM 症被験者がより低いアミカシンクリアランスを示し、そのためにアミカシン曝露量がより高値を示したものの、その差異の大きさは、ALIS の体内吸収における不規則な変動の割に小さいことが示唆された。

以上のことから、ALIS 投与後のアミカシンの全身バイオアベイラビリティが低いことを踏まえると、小児肺 NTM 症患者集団において ALIS 投与量を経験的に調整することには根拠が無く、今回の PPK 解析より得られた結果が唯一網羅性を有すると考えられた。

2.7.2.3.4 薬物動態における特性

2.7.2.3.4.1 吸収

肺 NTM 症被験者において、ラミラネブライザシステムを用いて投与された ^{99m}Tc 放射標識 ALIS は、肺の中心及び末梢コンパートメントの両方に到達し、沈着量の半分を超える量が投与後 24 時間においても残存した。肺の空洞性病巣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（2.7.2.2.1.1 項参照）。これらの結果より、リポソームが肺内にとどまることが示された。

ALIS の吸入投与後、高濃度のアミカシンが喀痰中に認められたが、腎毒性や聴覚毒性を懸念させるような全身の濃度上昇は認められなかった。ALIS 投与量に対する尿中アミカシン排泄量の割合に基づき、投与量の約 7%が 24 時間以内に体内循環に移行することが示された。ALIS 臨床開発計画を通じて、アミカシンの血清中曝露量は低値であり、CF 被験者に ALIS 560 mg を QD 投与した時の血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 中央値（μg•h/mL）の範囲は 6.72～17.6（ICPD 00244）、気管支拡張症被験者に ALIS 560 mg を QD 投与した時の血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 中央値（μg•h/mL）の範囲は 5.86～9.49（TR02-107 試験）であり、肺 NTM 症被験者に ALIS 560 mg を QD 投与した時の定常状態における血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 中央値は 16.7 μg•h/mL（ICPD 00494-2）であった。

2.7.2.3.4.2 分布

肺 NTM 症患者を対象としたガンマシンチグラフィ試験において、ALIS は肺に多く分布した。放射標識 ALIS は、時間依存的に二相性の減少を示し、最初に急速な減少が認められ、その後 48 時間まで緩徐に減少した。肺 NTM 症被験者において、ラミラネブライザシステムを用いて投与された ALIS（^{99m}Tc 放射標識リポソーム）は、肺の中心及び末梢コンパートメントの両方に到達し、沈着量の半分を超える量が投与後 24 時間においても残存した（TR02-112 試験）。

ヒトマクロファージへの ALIS 又は遊離アミカシン取込み能を *in vitro* において検討した結果、いずれの検討濃度においても ALIS は遊離アミカシンに比し、ヒトマクロファージへの取込みを著しく促進することが示された（CTD 4.4.2.1-1; VV-NC-000181 試験）。

全身バイオアベイラビリティが低いということは、ALIS を投与された被験者における分布容積（V_c/F）が、アミカシンの IV 投与において認められる V_c に比し、非常に大きいということになる。肺 NTM 症被験者における中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）の母集団平均値は、273 L であった（ICPD 00494-2）。White らは、高用量のアミカシン（1 日用量 15 mg 超/kg 体重）を IV 投与された 73 名の患者における中央コンパートメントの V_c 平均値は 17.7 L であったと報告した（White *et al*, 2015）。

限られた文献報告ではあるが、全身投与されたアミカシンはヒト乳汁中に分布するとの報告がある（Briggs *et al*, 2017）。しかしながら、ALIS 吸入投与後のアミカシンの全身曝露量は、アミカシンを非経口投与された場合に比し、非常に低値である。このことから、ALIS を投与された母の母乳で育てられた乳児のアミカシン曝露量は、とりわけアミカシンをリポソームの剤型で吸入投与した際にアミカシンが経口吸収されにくい点を考慮すると、極めて低いと考えられた。

2.7.2.3.4.3 代謝

アミカシン硫酸塩は代謝を受けない（Bodey *et al*, 1974）。

2.7.2.3.4.4　排泄

非経口投与の後、アミカシンは未変化体のまま主に糸球体ろ過によって尿中に排泄される（Bodey *et al*, 1974、Contrepois *et al*, 1985）。ALIS 590 mg を投与された CF 被験者における腎排泄量は、TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験の投与 1 日目においては 24～27 mg、TR02-105 及び TR02-106 試験の投与 14 日目においては 40～64 mg、同様に投与 28 日目においては 44～63 mg であり、投与 14 日目と同程度であった。クリアランスは、ALIS 投与後のアミカシンの低い全身曝露量により推定したクレアチニンクリアランス値よりも低値であった。この点は、全てのアミノグリコシド系抗生物質に共通する事象と一致し、腎近位尿細管における尿中アミカシンの再吸収及び近位尿細管上皮における貯留によるものと考えられた（Nagai and Takano, 2004）。アミカシンは、低用量（1 mg/kg/h）において尿細管再吸収が認められ、高用量（4 mg/kg/h）においては尿細管分泌が認められたと報告されている（Contrepois *et al*, 1985）。

気管支拡張症被験者において、ALIS 280 mg の用量における $T_{1/2}$ の中央値は約 7.6 時間、560 mg では 7.8 時間であった（TR02-107 試験）。CF 被験者における血清中アミカシンの見かけの $T_{1/2}$ の中央値は約 3.5 時間であった（TR02-105、TR02-106 及び TR02-108 試験）。これらの試験に組み入れられた CF 被験者は、ALIS を 70～590 mg/日の用量で反復投与された。上記の成績は、CF 被験者において 30 mg/kg IV QD 反復投与時の $T_{1/2}$ が速く、2～3 時間であったとの報告と一致している（Byl *et al*, 2001）。肺 NTM 症被験者におけるアミカシンの $T_{1/2}$ の中央値は 5.48 時間であった（n = 53、ICPD 00494-2）。

2.7.2.3.4.5　用量依存性

血清中アミカシン曝露量（C_{max} 及び AUC）において、ALIS の用量に伴う増加は認められなかった。これは、吸収量のばらつき及び全身濃度が低値であることによるものと考えられた。一方、ALIS 投与後の喀痰中アミカシン濃度及び曝露量は、概して用量に依存して増加した。

2.7.2.3.4.6　全身性投与との比較

血清中アミカシン PK 解析結果より、ALIS の 590 mg QD 及びアミカシン IV 投与（30～35 mg/kg QD）の間には全身的な影響に対して安全域が存在することが示唆された。すなわち、CF 被験者に ALIS 590 mg を QD 投与した後の定常状態における血清中アミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 推定値の平均値は、CF 被験者にアミカシン（30～35 mg/kg QD）IV 反復投与後の値よりも低値であった（Byl *et al*, 2001）。肺 NTM 症、CF 及び気管支拡張症被験者に ALIS を吸入投与した際、喀痰中アミカシン濃度及び曝露量はアミカシン IV 投与時（Canis *et al*, 1997）に比して一貫して高値であったことから、肺におけるアミカシン曝露量は著しい高値を示した。

2.7.2.3.5　特定の集団

2.7.2.3.5.1　年齢

PPK 解析において年齢を共変量として検討した際、明らかな関連性は認められなかった。ALIS の臨床試験において PK 解析に組み入れられた被験者の年齢は、6～85 歳の幅広い範囲に及んだ。CF 被験者の年齢幅は 6～68 歳、肺 NTM 症被験者は 20～84 歳であった。なお、これら 2 つの疾患グループ間で年齢幅には重複が認められ、更に、TR05-105、TR02-106 及び TR02-108 試験における被験者の 46%は 18 歳以上であった（ICPD 00408 Table 1）。

2.7.2.3.5.1.1　高齢者

高齢者に特定した ALIS の PK 検討試験は実施しなかった。ALIS の臨床試験における PK 解析では、肺 NTM 症被験者 23 名が 65 歳以上であった。年齢に依存したクレアチニンクリアランスの低下が見られることを前提とした上で、全身性投与後におけるアミカシンのクリアランスは、若年者と高齢者とで同程度であった（Bressolle *et al*, 1996; Delattre *et al*, 2010）。

2.7.2.3.5.1.2　小児

小児に特定した ALIS の PK 検討試験は実施しなかったものの、現在 ALIS において使用中の PK データベースには、6 歳までの低年齢の小児が含まれている（TR05-105 試験）。ALIS 投与後におけるアミカシンの PPK パラメータ及び年齢との間に明らかな関係性は認められなかった（ICPD 00244-2 及び ICPD 00193）。

小児臨床試験計画の要請に応じ、CF を合併／非合併の肺 NTM 症小児患者における ALIS の適切な用法を決定するために、CF 被験者及び肺 NTM 症被験者のデータを併合し、PPK モデルを構築した（2.7.2.3.3.3 項参照）。

2.7.2.3.5.2　性別

ALIS の肺 NTM 症被験者における PK 解析には、45 名の女性及び 8 名の男性が含まれている。吸入投与後のアミカシンの PK に及ぼす性差の影響は、PPK 解析の一部として検討された。その結果、ALIS 投与及び性別と PPK パラメータの間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.3.5.3　人種

吸入投与後のアミカシンの PK に及ぼす人種の影響を、日本人と白人との比較により広範囲に検討した（INS-212 試験、2.7.2.2.1.2 項参照）。本試験におけるアミカシンの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} 中央値は、白人と日本人の PK 解析対象集団の間で同程度であり、日本人では白人に比し、やや大きなばらつきが認められた（表 2.7.2-8、図 2.7.2-4）。

2.7.2.3.5.4　腎機能障害

腎機能障害を有する被験者に特定した ALIS の試験は実施しなかった。PPK 解析において、クレアチニンクリアランスを共変量として検討したが、明らかな相関性は認められなかった（ICPD 00156）。肺 NTM 症被験者におけるクレアチニンクリアランス（mL/min/1.73 m^2）の中央値（範囲）は、TR02-112 試験では 86.3（63.3～140）及び INS-212 試験（ICPD 00494-2）では 88.4（57.4～124）であった。$AUC_{0\text{-}24}$（μg•h/mL）の中央値は、TR02-112 試験においては 17.8 及び INS-212 試験においては 15.8 であった（ICPD 00316 及び ICPD 00494-2）。尿中アミカシン排泄量は、TR02-112 試験では投与 84 日目において約 7.7%であった。ALIS の臨床試験においては、ALIS 吸入投与後のアミカシンの全身バイオアベイラビリティが低いことから、軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の組入れに関わらず､推定クレアチニンクリアランス値による用量調節は実施しなかった。

全身バイオアベイラビリティが低いことを考慮すると、腎機能に基づく ALIS の用量調節の必要はないと考えられた。しかしながら、腎機能障害が既知の又は疑わしい患者においては、経過観察を行う必要があると考えられた。

2.7.2.3.5.5　肝機能障害

肝機能障害を有する患者に特定した ALIS の試験は実施しなかった。アミカシンは代謝を受けないことから、アミカシンの PK は肝機能障害の影響を受けないと考えられた。

2.7.2.3.6　薬物相互作用

ALIS に関する薬物相互作用試験は実施しなかった。ALIS の全身バイオアベイラビリティが低く、体内での代謝を受けないことから、PK に関する薬物間相互作用試験又は薬物-食物間相互作用試験を実施する計画はない。ALIS 投与後のアミカシンの全身曝露量が低かったものの、アミノグリコシド系抗生物質に関連した神経毒性、腎毒性又は聴覚毒性増強作用と同様の作用を有する医薬品との併用及び／又は逐次使用は推奨しない。

利尿剤（エタクリン酸、フロセミド、尿素又はマンニトール注射剤など）、β-ラクタム系抗生物質（ペニシリン、セファロスポリンなど）、ビスホスホネート及びチアミンとの併用は推奨しない。また、バンコマイシン、エンビオマイシン及び白金を含む抗がん剤（シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン）などの薬剤は、腎毒性及び聴覚毒性を引き起こす又は増悪する可能性があり、ALIS との併用は避けるべきである。デキストラン及びヒドロキシエチルデンプンなどの代用血液との併用は、腎毒性の発現又は増悪のリスクが考えられるため避けるべきである。アミノグリコシド系抗生物質ではこの併用により、アミノグリコシド系抗生物質の血中濃度及び沈着量が増加し、近位尿細管上皮の空胞化に至るとの報告がある。シクロスポリン A 及びアンホテリシン B などの腎毒性を有する薬剤は、腎機能障害を引き起こす又は既に罹患している腎疾患を増悪する可能性がある。これらの相互作用の発現機序はまだ確立されていない。

臨床試験において、気管支拡張剤、吸入コルチコステロイド剤及びマクロライド系抗生物質の服用を続けている被験者に ALIS が投与されたが、これらの薬剤との薬物相互作用を示す知見は得られていない。

2.7.2.4　特別な試験（微生物学的検査）

2.7.2.4.1　*In vitro* における微生物学的成績

2.7.2.4.1.1　アミカシンの MAC に対する活性

アミノグリコシド系抗生物質の一つであるアミカシンは、臨床的に重要な多くのグラム陽性及びグラム陰性菌種に対する広域スペクトラムのタンパク質合成阻害活性を有している。

アミカシンの *Mycobacterium* 属菌に対する活性及びマイコバクテリア感染症の治療における有用性は、20 年以上にわたって認知されてきた。その長期間にわたる IV 投与が全身毒性を発現する可能性を有することから、アミカシンは、ATS/IDSA によって、肺 MAC 症の重症例に対する治療薬として推奨されている。一方、日本結核学会及び日本呼吸器学会では、必要に応じてストレプトマイシン又はカナマイシンを投与することが推奨されている（Gangadharam *et al*, 1988、Griffith *et al*, 2007、Heifets and Lindholm-Levy, 1989、Nahid *et al*, 2016, JST/JRS, 2012）。

MAC 及びその他のマイコバクテリアの感受性試験に関する CLSI ガイドラインは、2003 年に承認され、2018 年に改訂された（CLSI M24, 2018）。ATS もまた、MAC の感受性試験について CLSI M24 薬剤感受性試験ガイドラインを参照している（Griffith *et al*, 2007）。CLSI ガイドラインでは、MAC の感受性試験について、微量液体希釈法（BMD）又は大量希釈法の使用を求めている。寒天希釈法による感受性試験法を MAC に対して使用すると、多くの薬剤において、微量液体希釈法の 2～8 倍高い MIC 値が示されている（Heifets, 1988、Inderlied *et al*, 1987）。文献情報より得ら

れたアミカシンの微量液体希釈法又は大量希釈法による MIC 値を、表 2.7.2-30 に要約した。

2007 年の ATS/IDSA ガイドラインによると、マクロライド系抗生物質を除く他の薬剤の MIC 値と、MAC による肺感染症の治療効果との相関性は必ずしも認められていない（Griffith *et al*, 2007）。しかしながら、最近になって、アミカシン療法におけるアミノグリコシド耐性の獲得と、治療の不成功及びアミカシンの MIC 値 ＞64 μg/mL との相関性が報告され（Brown Elliott *et al*, 2013）、この情報が欧州呼吸器学会におけるポスター発表でも掲載されている（Olivier *et al*, 2015）。CLSI は、MAC に対するクラリスロマイシンの MIC の判定ブレイクポイントを設定し、また、MAC に対するモキシフロキサシン及びリネゾリドの試験における暫定的な判定ブレイクポイントも設定した（CLSI M62, 2018）。しかし、モキシフロキサシン及びリネゾリドについては、MAC による肺感染症に対する ATS/IDSA の治療ガイドラインにおいて推奨された薬剤には含まれておらず（Griffith *et al*, 2007）、これらのブレイクポイントを検証するための臨床的根拠は得られていない。最近、CLSI は、リポソーム封入アミカシンの吸入投与を MAC の治療に用いる際の判定ブレイクポイント（感受性株において 64 μg/mL 以下、耐性株において 128 μg/mL 以上）を設定した（CLSI M62, 2018）。一般に、感染症治療薬の局所投与／吸入投与において設定された判定ブレイクポイントの臨床的意義は未詳であり、この意味において、判定ブレイクポイントを設定することの適切性については議論の余地がある。

表 2.7.2-30 に示したとおり、MAC に対するアミカシンの活性を報告した文献は 20 試験であった。CLSI の BMD 法（CLSI M24-A2, 2011）に従って実施された 2 試験では、北米（特定できなかった分離株 462）及びスウェーデン（*M avium* 分離株 157、*M intracellulare* 分離株 72）における多数の MAC 分離株を評価した（Brown-Elliott *et al*, 2013、Schön and Chryssanthou, 2017）。両試験において MAC 分離株は、アミカシン MIC_{50} が 16 μg/mL、MIC_{90} が 32 μg/mL であった。アミカシン MIC 分布は両試験で類似し、MIC 値は最頻値である 16 μg/mL の近傍に分布し、分離株の大半（北米試験及びスウェーデン試験それぞれ 78.2%及び 87.3%）におけるアミカシンの MIC 値は 8～32 μg/mL であった。両試験とも、アミカシンの MIC 値 ＞64 μg/mL を示す分離株は稀であった（それぞれ 2.2%及び 0.9%）。

CLSI の BMD 法を使用した他の試験では類似したアミカシン感受性が認められた。国・地域ごとのアミカシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} をそれぞれ下記に示す。

- 中国
  - 52 株の *M intracellulare* に対して 16 及び 32 μg/mL（Zhao et al, 2014）
  - 132 株の *M intracellulare* に対して 16 及び 32 μg/mL、41 株の *M avium* に対して 16 及び 32 μg/mL（Zheng et al, 2017）
  - 150 株の *M intracellulare* に対して 4 及び 16 μg/mL（Wang et al, 2018 abstract）
- 台湾
  - 75 株の *M intracellulare* に対して 8 及び 32 μg/mL、8 株の *M avium* に対して 16 及び 32 μg/mL（Huang *et al*, 2017）。
- 韓国
  - 823 株の *M intracellulare* に対して 16 及び 32 μg/mL、1,060 株の *M avium* に対して 16 及び 64 μg/mL（Cho et al, 2019）
- フランス
  - 154 株の *M intracellulare* に対して 8 及び 16 μg/mL、186 株の *M avium* に対して 16 及び 16 μg/mL（Renvoise et al, 2014）

- ドイツ
  - 77 株の *M intracellulare* に対して 16 及び 32 µg/mL、335 株の *M avium* に対して 16 及び 32 µg/mL、203 株の *M chimaera* に対して 8 及び 16 µg/mL、68 株の *M colombiense* に対して 8 及び 32 µg/mL（Maurer et al, 2019）
- ロシア
  - 16 株の *M intracellulare* に対して 8 及び 32 µg/mL、161 株の *M avium* に対して 16 及び 32 µg/mL（Litvinov et al, 2018）

大量希釈法（BACTEC 460 及び MGIT 960 システムを使用）を用いた試験でも類似したアミカシンの活性が報告された。

- 米国
  - 31 株の *M avium* に対して 4 及び 16 µg/mL（Heifets, 1988）
  - 108 株（併合）の *M intracellulare* 及び *M avium* に対して 16 及び>16 µg/mL（van Ingen *et al*, 2012）
  - 19 株の *M intracellulare* に対して 16 及び>64 µg/mL、12 株の *M avium* に対して 16 及び 64 µg/mL（Brown-Elliott *et al*, 2018）
- スイス
  - 25 株の *M intracellulare* に対して 4 及び 10 µg/mL、76 株の *M avium* に対して 10 及び 20 µg/mL（Hombach *et al*, 2013）
- アイルランド
  - 87 株の *M chimaera* に対して 8 及び 16 µg/mL（Mok et al, 2019）

日本における MAC 分離株試験

CLSI BMD 法を用いて難治性肺 MAC 症患者から得た 31 の分離株を評価したところ、アミカシン MIC_{50} は 8 µg/mL、MIC_{90} は 32 µg/mL であった（Asakura *et al*, 2019）。特定できなかった MAC に関する結果は、図 2.7.2-12 に示すとおり、同様の方法を用いた海外試験の結果と非常に類似していた。

別の報告（小池ら, 2013）では、治療前の肺結核および肺 NTM 症の患者から得た 34 の MAC 分離株（28 株の *M avium* 及び 5 株の *M intracellulare*）並びに、クラリスロマイシンの単剤長期療法下の MAC 肺疾患患者から得た 1 株の *M avium* が評価された。*M avium* に対するアミカシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} はそれぞれ 4 及び 8 µg/mL、*M intracellulare* に対してはそれぞれ 1 及び 8 µg/mL であった。

また、多剤療法を受けたものの喀痰培養陽性であった肺 MAC 症患者 48 名から分離した、39 株の *M avium* 及び 9 株の *M intracellulare* を評価した報告（立石ら, 2010）では、アミカシンの MIC_{50} 及び MIC_{90} はそれぞれ 4 及び 16 µg/mL であった。

Broth MIC NTM 法を用いて 6 株の *M intracellulare* 及び 6 株の *M avium* を評価した報告（後藤ら, 2006）では、*M intracellulare* に対するアミカシンの MIC_{50} は 1 µg/mL、MIC_{90} は 8 µg/mL、*M avium* に対するアミカシンの MIC_{50} は 8 µg/mL、MIC_{90} は 8 µg/mL であった。本試験の目的は試験方法を評価することであり、日本と海外の NTM 患者から分離された MAC のアミカシン感受性に差異がないことが示唆された。

さらに、寒天希釈を使用して 12 株の *M intracellulare* 及び 11 株の *M avium* を評価した報告（Udou

et al, 2006）では、MIC_{50}、MIC_{90}ともに高値であった（それぞれ 64 µg/mL、64 µg/mL）。これは、寒天希釈が標準的な液体培地希釈法と比較して MIC 値が高値になることが知られているため、感受性の差よりも試験方法の違いを反映している可能性が高い（Heifets,1988、Inderlied *et al*, 1987）。

以上、日本における文献調査の結果、日本における MAC 分離株について、アミカシン MIC を指標とする感受性は、海外における報告と類似していることが示された。

表 2.7.2-30　MAC に対するアミカシンの活性

Organism	Test Method[a]	Year	Geographic Region	N (isolates)	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	Reference*
MAC	CLSI BMD	2011 to 2012	North America	462	≤ 1 to > 64	16	32	Brown-Elliott et al, 2013
M intracellulare *M avium*	CLSI BMD[b]	2011 to 2015	Sweden	72 157	1 to 128	16	32	Schön and Chryssanthou, 2017
M intracellulare	CLSI BMD	2000 and 2007	China	52	2 to > 64	16	32	Zhao et al, 2014
M intracellulare	CLSI BMD	2012 to 2014	China	132	NA	16	32	Zheng et al,
M avium				41		16	32	2017
M intracellulare	BMD	NA	China	150	NA	4	16	Wang et al, 2018 (abstract. Manuscript in Chinese)
M intracellulare	CLSI BMD	2011 to 2013	Taiwan	75	2 to 64	8	32	Huang et al,
M avium				8	4 to 32	16	32	2017
M intracellulare	CLSI BMD	2011 to 2016	S. Korea	823	2 to >128	16	32	Cho et al, 2018
M avium				1060	2 to 128	16	64	
M intracellulare	CLSI BMD[b]	2009 to 2011	France	154	2 to 32	8	16	Renvoise et al,
M avium				186	2 to 32	16	16	2014
M intracellulare	CLSI BMD[b]	2015 to 2017	Germany	77	2 to > 64	16	32	Maurer et al,
M avium				335	4 to > 64	16	32	2019
M chimaera				203	2 to 32	8	16	
M colombiense				68	2 to 64	8	32	

表 2.7.2-30　MAC に対するアミカシンの活性（続き）

Organism	Test Method[a]	Year	Geographic Region	N (isolates)	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	Reference*
M intracellulare *M avium*	CLSI BMD[b]	2010 to 2016	Russia	16 161	1 to 64 1 to 64	8 16	32 32	Litvinov et al, 2018
M avium	CLSI BMD	1988	USA	31	4 to >16	4	16	Heifets, 1988
MAC	BACTEC 460	2006 to 2010	United States	108	NA	16	> 16	van Ingen et al, 2012
M intracellulare *M avium*	CLSI BMD[b]	2016 to 2018	United States	19 12	8 to > 64 8 to > 64	16 16	> 64 64	Brown-Elliott et al, 2018
M intracellulare *M avium*	MGIT 960	2009 to 2011	Switzerland	25 76	≤ 1 to 10 4 to 20	4 10	10 20	Hombach et al, 2013
M chimaera	CLSI BMD[b]	2007 to 2017	Ireland	87	2 to 32	8	16	Mok et al, 2019
MAC	CLSI BMD	2010 to 2017	Japan	31	1 to > 64	8	32	Asakura et al, 2019
M intracellulare *M avium*	CLSI BMD	2003 to 2004	Japan	6 6	≤ 0.5 to 8 2 to 8	1 8	8 8	後藤ら, 2006
M intracellulare *M avium*	BMD	2008 to 2011	Japan	5 29	1 to 8 1 to 8	1 4	8 8	小池ら, 2013
MAC (M intracellulare, M avium)	BMD	NA	Japan	48 (9, 39)	0.5 to 16	4	16	立石ら, 2010
M intracellulare *M avium*	CLSI BMD	2003 to 2004	Japan	6 6	≤ 0.5 to 8 2 to 8	1 8	8 8	後藤ら, 2006

表 2.7.2-30　MAC に対するアミカシンの活性（続き）

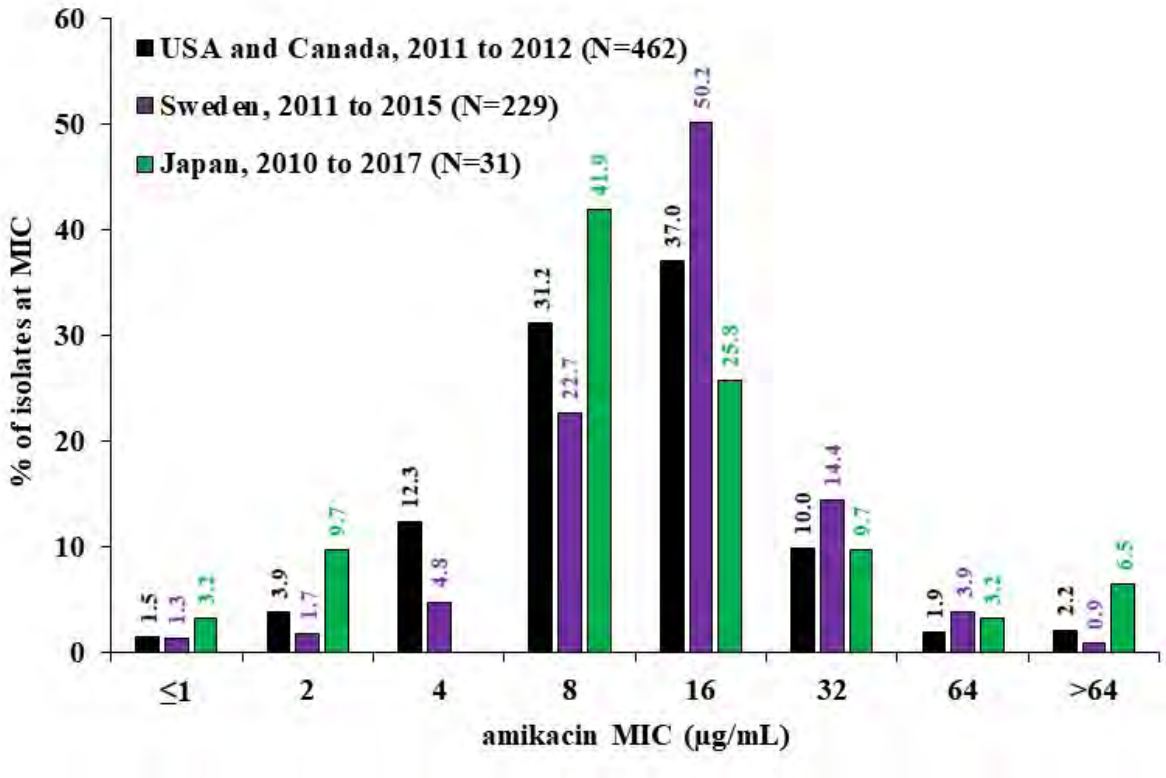
Organism	Test Method[a]	Year	Geographic Region	N (isolates)	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	Reference*
M intracellulare *M avium*	Agar Dilution	NA	Japan	12 11	8 to > 1,024 16 to 128	64 64	64 64	Udou et al, 2006

[a] CLSI BMD = 微量液体希釈法（CLSI M24-A2, 2011 に準拠）; BACTEC 460 = 微量液体希釈法による市販の放射測定アッセイシステム; MGIT 960 = 微量液体希釈法による市販の蛍光測定アッセイシステム

[b] 微量液体希釈法による MIC 値を、Thermo Fisher Scientific（旧社名 Trek Diagnostic Systems、USA）が販売する SENSITITRE™ SLOMYCO パネルを用いて測定した。

BMD = 微量液体希釈法; CLSI = 臨床・検査標準協会; MGIT = マイコバクテリアの発育に適した液体培地; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MIC = 最小発育阻止濃度; NA = 該当せず

図 2.7.2-12　MAC に対するアミカシンの MIC 値の分布



出典: Brown-Elliott et al, 2013; Schön and Chryssanthou, 2017; Asakura et al, 2019

2.7.2.4.1.2　作用機序

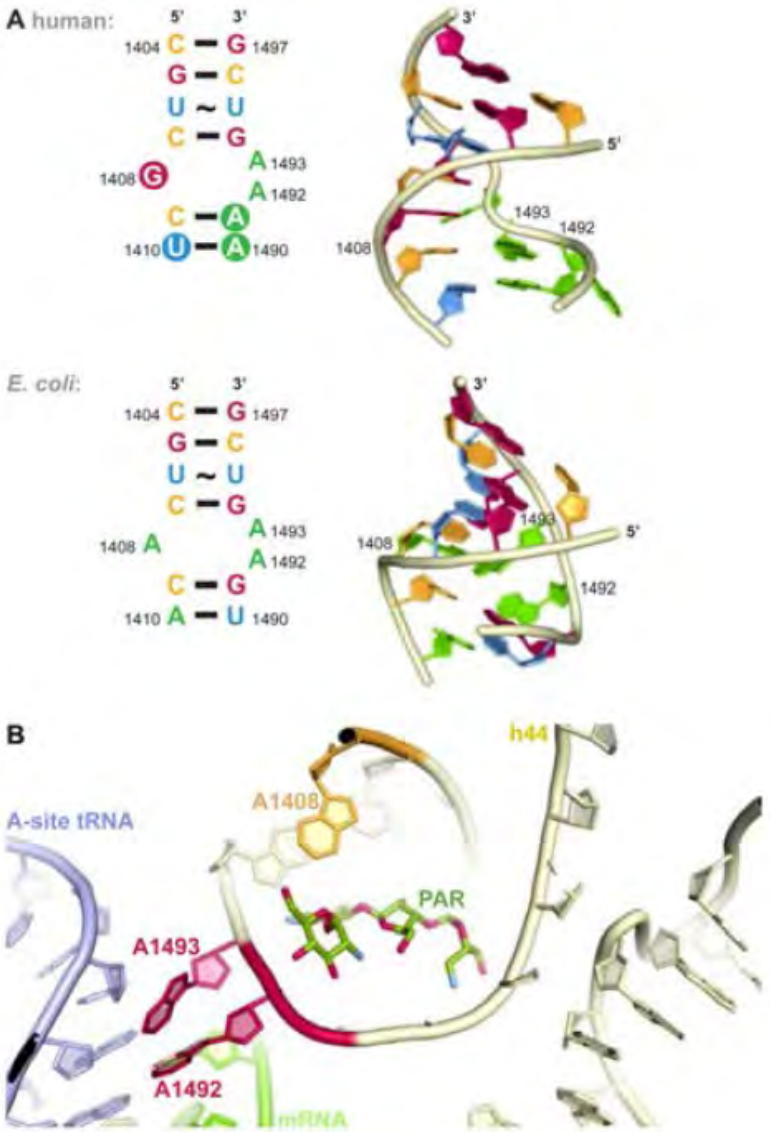
アミカシン硫酸塩の活性分子であるアミカシンは、ポリカチオン性の半合成アミノグリコシド系抗生物質であり、リポソームに封入されて ALIS として投与される（原薬、化学名、構造式及び分子式及び一般名に関する詳細は 3.2.S.1.2 項参照）。アミカシンは、4,6-disubstituted 2-DOS であり、ゲンタマイシン、カナマイシン及びトブラマイシンと同じサブクラスに属する（Jana and Deb, 2006）。全てのアミノグリコシド系抗生物質と同様、主たる作用機序は、タンパク質合成阻害作用による殺菌作用である。

すべてのアミノグリコシド系抗生物質と同様、アミカシンの主たる作用機序は、16S rRNA の A 部位でリボソームに結合することによる標的細菌のタンパク質合成の破壊と阻害である。アミノグリコシドを活性化するには、まず細菌に侵入する必要がある。細菌細胞へのアミノグリコシドの侵入は、自己促進型取込み、つまり細菌細胞壁の負に電荷を帯びた構成要素にポリカチオン性アミノグリコシドが結合する過程が最初に起こると考えられている（Mingeot-Leclercq *et al*, 1999、Ramirez and Tolmasky, 2010、Taber *et al*, 1987、Veyssier and Bryskier, 2005）。これにより、細胞壁の全体的構造が破壊され、少量のアミノグリコシドのエネルギー依存性の進入が可能となり、リボソームに結合して細胞壁成分を含むタンパク質の誤翻訳が生じる（Davis, 1987）。誤翻訳された細胞壁成分により膜透過性が変化し、より多くのアミノグリコシドが侵入する（Vanhoof *et al*, 1995）。

マイコバクテリアの細胞壁は、初期の取込みに対し明らかなバリアを形成している。しかしながら、アミノグリコシド系抗生物質は活性を示し、ポリン及びトランスポーターを介して、又は上述したとおり、細胞膜の負の電荷を帯びた構成要素に結合して透過性を変化させ、自己促進型取込み及びその後の過程を経て、細胞内に到達することが可能である。

アミノグリコシド系抗生物質は、リボソームの A 部位に結合し、立体構造の変化を引き起こすことで、翻訳中のプルーフリーディング活性を攪乱する（以下のレビュー参照：Davies, 1964、François *et al*, 2005、Jana and Deb, 2006、Vicens and Westhof, 2003、Wong *et al*, 1998）。この結果、A 部位において近同族 tRNA が収容され、タンパク質合成中に誤ったアミノ酸の取込みが誘発される。図 2.7.2-13 に示す通り、16S rRNA のヘリックス 44 ステムループ構造内において重要なヌクレオチド残基（A1408、A1492 及び A1493）は、多くのアミノグリコシド系抗生物質の主たる結合部位として特定されている（ストレプトマイシンを含むいくつかのアミノグリコシド系抗生物質は、別の部位に結合する）。

図 2.7.2-13　リボソームの A 部位における 16S rRNA のステムループ構造



出典: Garneau-Tsodikova *et al*, 2016
注: A. ヒト及び大腸菌の A 部位におけるヘリックス 44 内部ループの比較
　　B. ヘリックス 44 に結合した PAR の構造
rRNA = リボソーム RNA

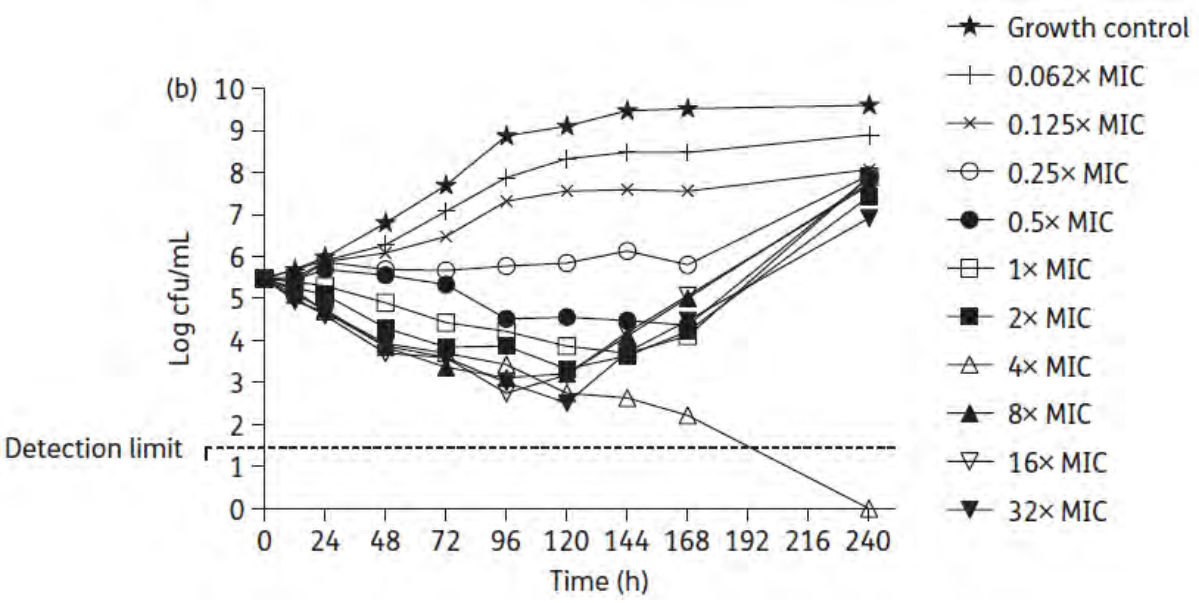
2.7.2.4.1.2.1　　殺菌作用

アミノグリコシド系抗生物質は、殺菌性の作用機序を有しており（稀な例外はスペクチノマイシン及びカスガマイシン）、タンパク質合成阻害作用がもたらす効果に副次的に寄与すると考えられている（Davis, 1987、Ramirez and Tolmasky, 2010）。アミノグリコシド系抗生物質のマイコバクテリアにおける殺菌作用を評価するために、99.9%の死滅が観察される最小殺菌濃度（MBC）と MIC との関連性、あるいはより頑強な方法として、殺菌性の作用機序が確立しているグラム陽性菌及びグラム陰性菌との比較による時間-殺菌法を用いて検討した文献情報は、比較的少ない。マイコバクテリアにおける殺菌作用を検討した試験について、MAC を含む情報を中心に、以下に記載した。アミカシン及びその他のアミノグリコシド系の比較対照薬の MBC に関する試験が、*M avium* 分離株 5 株及び MTB 分離株 4 株について実施され、アミカシンの MBC が、それぞれ 16～128 μg/mL 及び 0.5～2 μg/mL と報告された（Heifets and Lindholm-Levy, 1989）。この試験における MBC/MIC 比は、MTB 分離株に比し、*M avium* 分離株で高値であったが、アミカシンの高濃度において 99.9%の *M avium* の死滅が認められた。この試験では、ストレプトマイシン、カプレオマイシン及びカナマイシンについても同様の結果が認められた。

別の試験において、*M avium* 及び *M xenopi* 分離株各 1 株を用いた時間-殺菌法におけるアミカシンによる菌の死滅効果は、クラリスロマイシンより強かったものの、明らかな作用の発現には高濃度を要した（MIC の 4～32 倍）（Ferro *et al*, 2015）。更に、播種後 120～240 時間の間に、*M avium* の典型的な再増殖像が観察され（図 2.7.2-14）、生残菌の存在又は耐性発現が示唆された（Ferro *et al*, 2015、Spoering and Lewis, 2001）。ただし、アミカシンの吸入投与により投与される高濃度のアミカシン（2.7.2.4.2.1 項参照）により、この問題が解決される可能性が考えられる。*M xenopi* に対するアミカシンの殺菌作用は、MIC の 0.5～32 倍の濃度において、より早期の段階（12 日目まで）で発現し、42 日目まで持続して再増殖を認めなかった。なお、アミカシンは MDR の一部として投与されており、エタンブトール及びリファンピシンとの相乗作用が *in vitro* 及び *in vivo* の両方において認められている（Baron *et al*, 1986）。クロファジミンを MIC 以上の濃度でアミカシンに加えた time-kill 試験による評価では、M. avium に対するアミカシン単独で播種後 120～240 時間後に認められた再増殖が抑制された（Ferro *et al*, 2016a）。

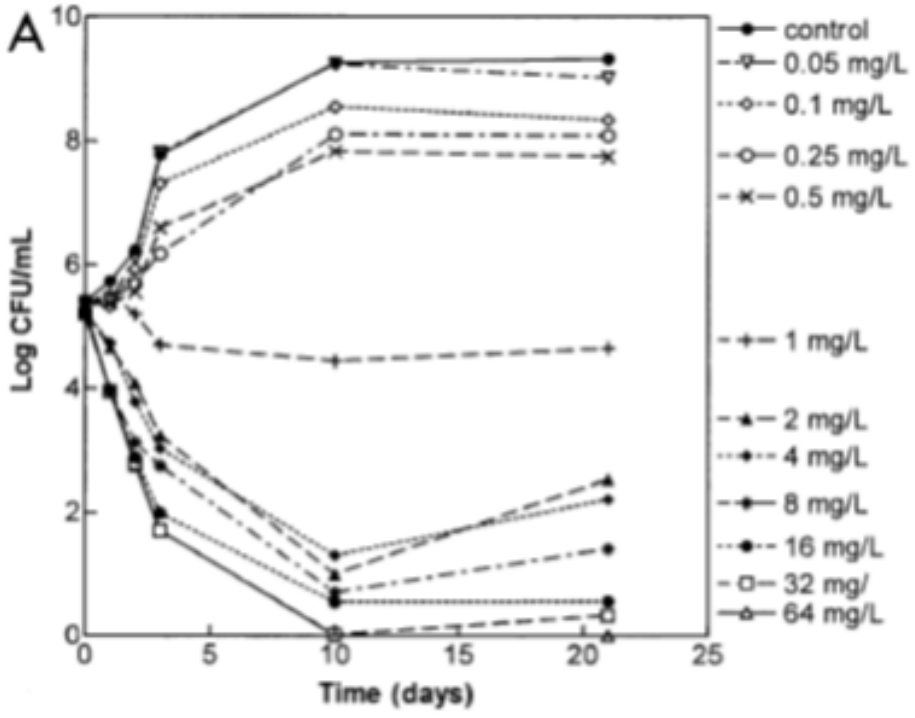
M avium 101（血清型 1）を用いた時間-殺菌法試験において、3、10 及び 21 日間培養時における 99%超の菌の死滅を発現するアミカシンの最低濃度は 2 μg/mL であり、評価に使用された他のアミノグリコシド系抗生物質（ストレプトマイシン、トブラマイシン及びゲンタマイシン）に比し、低値であった（Bakker-Woudenberg *et al*, 2005）。アミカシンによって観察される菌の死滅は、比較対照薬で認められるより早く発現した（図 2.7.2-15）。しかしながら、16 μg/mL 未満のアミカシン存在下においては、10～21 日目の間に再増殖を示す結果が認められた。ただし、アミカシンをクラリスロマイシン及びエタンブトールと併用、又はアモキシシリン・クラブラン酸合剤と併用すると、いずれの薬剤の単独使用の場合に比し、菌の死滅数が明らかに多くなった。したがって、以前報告されたアミノグリコシド系抗生物質と β-ラクタム系抗生物質の相乗作用や、他の *in vitro* 試験において報告されたアミカシン・クラリスロマイシン・エタンブトール併用での MAC に対する相乗作用を支持する結果であった（Fattorini *et al*, 1995、2.7.2.4.1.5 項参照）。

図 2.7.2-14　*M avium* IWGMT49 に対するアミカシンの時間-殺菌法試験



出典: Ferro *et al*, 2015
アミカシン MIC = 最小発育阻止濃度 8 µg/mL; h = 時間

図 2.7.2-15　*M avium* 101（血清型 1）に対するアミカシンの時間-殺菌法試験



出典: Bakker-Woudenberg *et al*, 2005
アミカシン MIC = 1 µg/mL; CFU = コロニー形成単位

2.7.2.4.1.2.2　アミカシンのマクロファージ内における殺菌作用

MAC は肺胞マクロファージ中で生存することができ、このような細胞内生存は、既述のとおり肺 NTM 症の病因に関わっている。したがって、マクロファージ内に取り込まれた MAC に対するアミカシンの活性を評価することが重要である。

ALIS の殺菌作用を、ヒト THP-1 マクロファージ中に取り込まれた *M avium* 分離株 3 株及び *M abscessus* 分離株 2 株を用いて検討した（VV-NC-000015；Rose *et al,* 2014）。この試験では、ALIS 及びプラセボリポソーム（ALIS と同一組成で、アミカシンを除いたもの）を用いた（空リポソーム群）。対照として、遊離アミカシン 10 μg/mL を添加した（遊離アミカシン群）。ALIS の各濃度群、遊離アミカシン群及び空リポソーム群の活性を、培地対照群とともにトリプリケートで評価した。

細胞を ALIS、プラセボ、遊離アミカシン対照又は RPMI 培地対照により、1 日 1 回、4 日間曝露させた。薬物処理群間における統計学的有意差を、Mann Whitney non-parametric test により検定した。

ALIS 及び遊離アミカシンの各群における 4 日目の各分離株のマイコバクテリア数は、対照群に比し有意に低値を示した。遊離アミカシン群及び ALIS 群では、培養後に回収されたマイコバクテリア数が、*M avium* 及び *M abscessus* 共にベースライン（0 日目対照群）に比し有意に減少した。これは、アミカシンが細胞内で殺菌作用を発現したことを示唆している。ALIS 10 μg/mL 処理後にマクロファージから回収されたマイコバクテリア数が、遊離アミカシン 10 μg/mL 処理の場合に比し低値を示したことから、細胞内で ALIS が同濃度の遊離アミカシンよりも強い活性を有することが示唆された。詳細は 2.6.2.2.2 項を参照のこと。

遊離アミカシンの細胞内 MAC に対する活性について、マウス及びヒトマクロファージを用いた別の試験においても検討された（Rastogi *et al,* 1991）。C57BL/6 マウスから単離されたマクロファージ及び健康成人の末梢血単球より回収されたマクロファージの単層培養系を MAC に感染させ、アミカシンを、ヒトに非経口投与した時の C_{max} に相当する 20 μg/mL の濃度で 5 日間曝露させた。MAC 分離株 4 株について、5 日目に細胞を溶解し、段階希釈及びプレート播種により、マクロファージ内での生菌数を測定した。生菌数（$\log_{10}$ CFU/mL）の変化を、無処置の単層培養細胞における生菌数に対する割合で示した。アミカシン単独では、5 日目の無処置単層培養細胞に比し、マウスマクロファージにおける MAC の 4 株中 3 株では 0.5～1 対数の減少を示し、ヒトマクロファージにおける MAC の 4 株中 3 株では 0.5～1.5 対数の減少を示した。もう一つの試験においては、ヒトマクロファージ内の *M abscessus* に対し、遊離アミカシン 20 μg/mL の濃度での静菌作用が認められた（Greendyke and Byrd, 2008）。

2.7.2.4.1.3　耐性の機序

アミノグリコシド系抗生物質に対する標的細菌の耐性獲得機序に関して、いくつかの詳細な検討が行われている。これらの中には、(1) 膜の不透過性、トランスポート機能の減弱又は排出により、アミノグリコシド系抗生物質の細胞質への流入減少（Aires *et al,* 1999、Magnet *et al,* 2001、Taber *et al,* 1987）、(2) アミノグリコシド修飾酵素すなわち AME（アセチルトランスフェラーゼ、ヌクレオチジルトランスフェラーゼ及びフォスフォトランスフェラーゼ）による薬物の修飾（Ramirez and Tolmasky, 2010、Shaw *et al,* 1993）、(3) 標的リボソームの 16S rRNA 標的部位のメチル化による修飾（Doi *et al,* 2016、Galimand *et al,* 2005）又はリボソームの突然変異（De Stasio *et al,* 1989、Galimand *et al,* 2005）及び (4) 薬物と低活性アセチルトランスフェラーゼの結合による

薬物の捕捉（Magnet *et al*, 2003）などが報告されている。

マイコバクテリアの細胞壁は、とりわけ、アミノグリコシド系抗生物質のように大きなポリカチオン性分子に対する透過性が低いことによって、内在的な耐性機序の構成要素となっている。これは、膜の異常な厚み及び細胞表層全体の硬さに起因すると考えられている。また、マイコバクテリア種の染色体にコードされたアミノグリコシド修飾酵素（AME）の存在も、細胞壁とともに、感受性の低下及びマイコバクテリア種の間における多様なアミノグリコシド感受性の一因となっている。

グラム陰性菌における臨床的に最も重要な耐性獲得機序は、AME による薬物の修飾である。これには多様性があり、典型的なものはプラスミドが関係するが、染色体が関係するものもあり、標的となるアミノグリコシド系抗生物質によって特異性に変化が認められる（Ramirez and Tolmasky, 2010、Shaw *et al*, 1993）。一方、マイコバクテリアにおいては、AME は染色体上に共通して認められ、マイコバクテリウム属のアミノグリコシド系抗生物質に対する感受性の変化の一部に関与している。マイコバクテリウムにおいて最も共通性の高い耐性獲得機序は、リボソームの突然変異による標的の修飾である。この機序は、恐らくは MTB 及び NTM の標的である 16S rRNA をコードする *rrn* オペロン配列が単一コピーのみであるためであり、これに対して、他の細菌に存在するのはマルチコピーである（Ji *et al*, 1994a）。

rrn オペロン中の *rrs* 遺伝子に突然変異が起きると、16S rRNA が変化し、アミノグリコシド系抗生物質のリボソーム A 部位への結合が妨げられるようになる。これが、マイコバクテリアのアミノグリコシド耐性における最も共通性が高い機序である。多くのマイコバクテリア（MAC 及び MTB を含む）において、*rrn* オペロンが単一コピーであるため、この機序による耐性獲得は、マルチコピーを有する他のグラム陽性菌及びグラム陰性菌の場合よりも共通性が高い。大腸菌の 16S rRNA のヌクレオチド残基の中で、アミノグリコシド系抗生物質が A 部位に結合するために重要なもの（A1408、A1492 及び A1493）は、ステムループ 3 構造のバルジ部分に存在している。アミノグリコシド系抗生物質の結合によって起きる A 部位の立体構造変化は、翻訳精度を乱し、異常なタンパク質合成を引き起こす。翻訳は非常に重要なプロセスであり、A 部位の構造及び機能がこのプロセスにとり極めて重要であることから、この部位における突然変異は、典型的な致死的事象を引き起こす。しかしながら実際には、この部位における突然変異がアミノグリコシド系抗生物質の結合を阻害し、耐性を獲得する例が見られている。

大腸菌における最も一般的な *rrs* 突然変異は、1408 部位における A→G 変異が該当する。この変異は、MTB の 1401 部位における A→G 変異に相当する（図 2.7.2-13）。この A1401G 変異は、2-DOS アミノグリコシド系抗生物質（アミカシン及びカナマイシン）に対する高レベルの耐性を MTB に付与する（Du *et al*, 2013、Oh *et al*, 2017、Sowajassatakul *et al*, 2014、Sreevatsan *et al*, 1996、Suzuki *et al*, 1998）。A1408G 変異は、ALIS の第 II 相試験における 14 名の被験者から分離された分離株中、アミカシンの MIC > 64 μg/mL であった MAC 分離株 8 株及び *M abscessus* 分離株 6 株で見出された。14 名中 9 名は ALIS 投与開始前に、5 名は投与開始後の被験者であった（Olivier *et al*, 2015、Olivier *et al*, 2017）。被験者の背景情報を表 2.7.2-31 に示す。Olivier らが解析した 14 名の被験者において、14 名中 12 名に既知のアミカシン曝露があり、すべての分離菌に 16S rRNA の A1408G 突然変異が存在していました。テキサス大学による先行試験でも、アミカシン耐性 MAC 分離菌において同様の A1408G 突然変異が認められていた（Brown-Eliot 2013）。

ALIS の投与を受けた被験者において MIC と転帰との関連性は認められませんでした（2.7.2.4.3.5 項）。

表 2.7.2-31　A140G 突然変異を有する被験者の背景情報

被験者番号*	治療群（ALIS／プラセボ）§	試験治療開始前のアミカシンMIC (μg/mL)§	試験開始前のアミカシンによる治療の経験（あり／なし）§	被験者からの分離菌	
				細菌種§	*rrs*遺伝子における A1408G突然変異（あり／なし）*
[redacted]	Placebo	16	No	MAC	Yes
[redacted]	Placebo	>64	Yes	MAB	Yes
[redacted]	ALIS	>64	No	MAB	Yes
[redacted]	Placebo	>64	Yes	MAB	Yes
[redacted]	ALIS	>64	Yes	MAB	Yes
[redacted]	Placebo	16	Yes	MAB	Yes
[redacted]	Placebo	64	Yes	MAC	Yes
[redacted]	Placebo	8	Yes	MAC	Yes
[redacted]	Placebo	64	Yes	MAC	Yes
[redacted]	Placebo	16	Yes	MAB	Yes
[redacted]	Placebo	8	Yes	MAC	Yes
[redacted]	Placebo	16	Yes	MAC	Yes
[redacted]	ALIS	32	Yes	MAC	Yes
[redacted]	Placebo	>64	Yes	MAC	Yes

* 公表文献（Olivier ら、2015 年、Olivier ら、2017 年）により提供された情報

§ データソース（ADMIC、ADCM）からの、申請者より提供されたデータ

以上のことから、*rrs* 突然変異が、MAC 及び *M abscessus* の両方においてアミノグリコシド耐性に関わっていると考えられた。その他の *rrs* 突然変異では、アミカシン及びカナマイシンに対する耐性に関与しているものとして、頻度は少ないながらもループ 530 における G1484T 及び A514C 突然変異が挙げられ、ストレプトマイシン耐性の原因にも関与する（Du *et al,* 2013）。*M smegmatis* における A1389G 突然変異（MTB における A1401G 突然変異に相当する）もまた、カナマイシン耐性に関与している（Suzuki *et al,* 1998）。

16S rRNA においてストレプトマイシンの結合に関与するループ 530 及びループ 912 における突然変異は、MTB におけるストレプトマイシン耐性に関与すると報告されている（Jagielski *et al,* 2014、Sreevatsan *et al,* 1996）。16S rRNA において変異が起きやすいループ 530 及びループ 912 における突然変異は、アミカシンに対する感受性に影響を及ぼさない（Bakuła *et al,* 2016）。

2.7.2.4.1.4　　アミカシンのマクロファージにおける細胞内蓄積

MAC による呼吸器感染症の病因における重要な点は、MAC が肺胞マクロファージ内において生存し増殖する能力を有していることである（Daley, 2017、Honda *et al*, 2015）。アミノグリコシド系抗生物質は、脂溶性を示さない他の抗菌剤のクラス（例えば、β-ラクタム系抗生物質、トリメトプリム）と同様に、細胞内への透過性に乏しいことが知られている（Murdoch *et al*, 1991、Tulkens *et al*, 1991）。しかし、遊離アミカシン及びリポソーム封入アミカシンのいずれも、THP-1 マクロファージ中に侵入した MAC を死滅させる能力を有する（2.7.2.4.1.2.2 項）。

ALIS として投与されたアミカシンの肺における沈着及び消失について、一連の試験により明らかにしてきた（AMIK-BIO-2009-33-PCLN 試験［2.6.4.4.4.1 項、CTD 4.2.2.3-8］、AMIK-BIO-2009-16-MAC 試験［2.6.6.8.2.2 項、CTD 4.2.3.7.2-2］、Malinin *et al*, 2016a）。これらの試験はまた、ALIS を投与された動物の肺から回収されたマクロファージと ALIS との相互作用についても報告している。

これらの試験では、非標識の ALIS 及び標識アミカシン（TAMRA 標識）及び標識脂質（$DilC_{18}$(5)-DS 標識）を含む ALIS を、CD 系 IGS ラットに投与した。非標識 ALIS を 10 及び 90 mg/kg/日の用量で連続 30 日間投与した後、標識 ALIS 及び非標識 ALIS を mg/kg の用量で 1 回併用投与した。

標識 ALIS を含む標識リポソームを吸入投与した際、リポソーム（$DilC_{18}$(5)-DS 標識脂質）から 30%程度のアミカシンを含む ALIS が放出され、投与の直後に TAMRA 標識アミカシンのかなりの部分が細胞外に散在した。TAMRA 標識アミカシンの大部分は、最初の 24 時間以内に速やかに消失した。残りの部分は、徐々に消失し、アミカシンが肺組織中で脂質と一体化して残存していた。最終投与 1 日後の BAL 洗浄液中に回収されたマクロファージにも、アミカシン及び脂質の共局在が認められたことから、ALIS がマクロファージ中に蓄積し、マクロファージとともに長期間残存していることが示された。マクロファージの大きさも、90 mg/kg/日投与群では 10 mg/kg/日投与群に比し、明らかに大きかったことから、90 mg/kg/日投与群の動物では、10 mg/kg/日投与群の動物に比し、28 日間の投与期間中により多くのリポソームが取り込まれたことが示唆された。また、この試験の一部として、ALIS 90 mg/kg/日を 30 日間投与後のマクロファージ機能には、1.5%食塩水を投与した動物と比較して、ALIS による影響は何ら認められなかった。詳細は 2.6.4.4.4.1 項及び 2.5.5.8.2.2 項を参照のこと。

別の試験（VV-NC-000181 試験［2.6.2.2.1 項、CTD 4.2.1.1-1］）において、分化したヒト THP-1 マクロファージへの ALIS の取込みを遊離アミカシンと比較検討した。この試験においては TAMRA 標識アミカシンをリポソームに取り込ませた。0.44% TAMRA 標識アミカシンを含む遊離アミカシンが比較対照薬として試験に使用され、ALIS と遊離アミカシンとで測定中の総蛍光量が等しくなるようにした。

細胞数 5000 個の平均蛍光強度（MFI）を測定し、独立した試験を 3 回実施した。ALIS 及び遊離アミカシン処理細胞の MFI は、濃度に依存して増加し、処理時間 4 時間より 24 時間の方が高値を示した。MFI に基づくアミカシン量は、128 µg/mL ALIS 処理細胞が、処理時間 4 時間及び 24 時間のいずれにおいても、同濃度の遊離アミカシン処理細胞に比し、有意に高値を示した。同様に、64 µg/mL ALIS により 24 時間処理した細胞におけるアミカシン量は、同濃度の遊離アミカシン処理細胞に比し、有意に高値を示した。

また、細胞の一部を取り出し、4',6-ジアミジノ-2-フェニルインドール（DAPI）対比染色後、蛍光顕微鏡下に観察した。この結果、評価に使用したいずれの濃度の ALIS（32、64 及び 128 µg/mL）

による 24 時間処理においても、同濃度の遊離アミカシン処理に比し、より多くの蛍光アミカシンがマクロファージに随伴している顕微鏡像が観察された。詳細は 2.6.2.2.1 項、CTD 4.2.1.1-2 を参照のこと。

In vivo での ALIS への曝露により、遊離アミカシンに比し、マクロファージ及び肺組織内により多くのアミカシンの蓄積が認められることが、上記に続く試験により示された（VV-NC-000474 試験［2.6.2.2.1 項、CTD 4.2.1.1-2］）。この試験では、ラットに ALIS 又は遊離アミカシンを吸入投与し、肺組織、血漿及び BAL 洗浄液より回収された細胞（マクロファージ回収率 80%超）中のアミカシン濃度を高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。ラット（n = 30/群）への投与は、ALIS（53.4 mg/mL のアミカシンを 40 mL）又は遊離アミカシン（53.4 mg/mL［高濃度］及び 20.0 mg/mL［低濃度］のアミカシンを 40 mL）の吸入投与とした。BAL 洗浄液細胞ペレット、BAL 洗浄液、肺組織及び血漿中のアミカシン濃度を、投与後 2、6 及び 24 時間に測定した。BAL 洗浄液の細胞ペレットは、フローサイトメトリー分析によるマクロファージ回収率が 80%超であった。ALIS を投与したラットにおける細胞ペレットのアミカシン濃度は、高濃度及び低濃度のいずれの遊離アミカシン投与と比較しても、5〜8 倍の高値を示し、投与直後の肺組織における沈着量と同様の結果であった（AMIK-BIO-2009-24-PCLN 試験［2.6.4.6.1 項、CTD 4.2.2.5-2］）。アミカシンの肺沈着量は、高濃度遊離アミカシンを投与したラットにおいて、ALIS 投与群に比べ 2 倍の高値を示したが、一方でその際の細胞内アミカシン量は、ALIS 投与ラットにおいて、高濃度遊離アミカシン投与の 4〜6 倍の高値を示した。また、ALIS 投与群の BAL 洗浄液及び肺組織におけるアミカシン濃度は、低濃度遊離アミカシン投与群に比し、有意に高値を示した。これらの結果より、ALIS 投与時のマクロファージ内蓄積量は、遊離アミカシン吸入投与の場合より明らかに多いことが示された。詳細は、2.6.2.2.1 項及び 2.6.4.6.1 項を参照のこと。

2.7.2.4.1.5　　抗菌剤との相互作用

アミカシンと他の薬剤との相互作用について、種々の細菌を用いた *in vitro* での検討が広範に実施されている。アミノグリコシド系抗生物質は、TB 及び MAC を含む NTM 感染症の治療における併用療法の一部として、他の抗マイコバクテリア薬との併用下で使用されてきた（Griffith *et al,* 2007、Ryu *et al,* 2016）。

アミカシンと抗マイコバクテリア剤との併用効果を *in vitro* において評価する試験は、ALIS の吸入療法によって得られる高い薬物曝露量の条件下では行われてこなかった。しかし、文献情報から、マイコバクテリアを含む種々の細菌に対して、*in vitro* におけるアミカシンと他の薬剤との拮抗作用は認められず、β-ラクタム系抗生物質との相乗作用が認められることが共通した認識となっている（Bajaksouzian *et al,* 1997、Fernández-Cuenca *et al,* 2003、Karakoç and Gerçeker, 2001、Miranda-Novales *et al,* 2006）。MTB の感受性菌及び多剤耐性菌を用いた FIC に関する試験において、アミカシンをレボフロキサシン、リネゾリド及び／又はエタンブトールと併用した際、相互作用は何ら認められなかった（Rey-Jurado *et al,* 2013）。MAC 及び NTB に関する別々の FIC 検討試験では、アミカシン及びマイコバクテリア細胞壁合成阻害剤（例えば、セルレニン及びエタンブトール）との相乗作用が認められた（Barrow *et al,* 1993、Rastogi *et al,* 1998）。

MAC に対する抗マイコバクテリア剤の *in vitro* における併用効果が、以下に示すいくつかの試験で検討された。これらの試験には、FIC 及びマクロファージでの生存能試験による成績が含まれている。Fattorini らは、MAC 分離株 6 株を用い、種々の 2 薬剤及び 3 薬剤併用による FIC 指数

（FICI）を検討した（Fattorini *et al*, 1995）。FICI 値は、2 剤併用による FICI 値が 0.5 未満、0.5～1.0 及び 2 以上の時、それぞれ、相乗作用あり、相加作用あり及び拮抗作用ありと判定し、3 剤併用による FICI 値が 0.75 以下及び 1.5 以下の時、それぞれ相乗作用あり及び相加作用ありと判定して、多剤併用による効果の判定閾値を示すとされている（Berenbaum, 1978）。FICI 値の結果を、MAC 菌種ごとに表 2.7.2-32 に示した。

表 2.7.2-32　薬剤の併用による MAC に対する FICI 値

菌種番号	併用における FIC 指数 [a]										
	CLA-AMI	CLA-INH	CLA-SPA	CLA-EMB	CLA-CLO	CLA-RFB	CLA-INH-AMI	CLA-SPA-AMI	CLA-EMB-AMI	CLA-CLO-AMI	CLA-RFB-AMI
485	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0.75	1
486	2	2	1	1	0.5	0.5	1.5	1.5	0.75	0.5	0.5
901	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	1	1	0.75	0.5	1
902	1	1	0.5	0.25	0.5	0.25	1.5	0.75	0.75	0.5	0.5
905	1	1	1	1	0.5	0.25	1	1	0.75	0.5	0.5
911	0.5	2	0.5	0.5	0.25	0.125	1.5	0.5	0.75	0.5	0.5

出典: Fattorini *et al*, 1995 より作成
[a] FIC 指数の判定閾値: 2 剤の場合、0.5 以下で相乗作用あり、0.5-1 で相加作用あり、2 以上で拮抗作用あり。3 剤の場合、0.75 以下で相乗作用あり、1.5 以下で相加作用あり。
AMI = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CLA = クラリスロマイシン; CLO = クロファジミン; EMB = エタンブトール; FIC = 併用発育阻止濃度; FICI = 併用発育阻止指数; INH = イソニアジド; MAC = *M avium* Complex; RFB = リファブチン; SPA = スパルフロキサシン

アミカシンとクラリスロマイシンとの併用により、試験に用いた分離株 6 株中 5 株において相加作用が認められた。アミカシン及びクラリスロマイシンを含む 3 剤併用により、全ての分離株においてイソニアジド、スパルフロキサシン及びエタンブトールとの相加作用が認められた。アミカシン及びクラリスロマイシンをクロファジミンと併用した時、全ての分離株において相乗作用が認められ、アミカシン及びクラリスロマイシンをリファブチンと併用した時、分離株 6 株中 4 株において相乗作用が認められた。

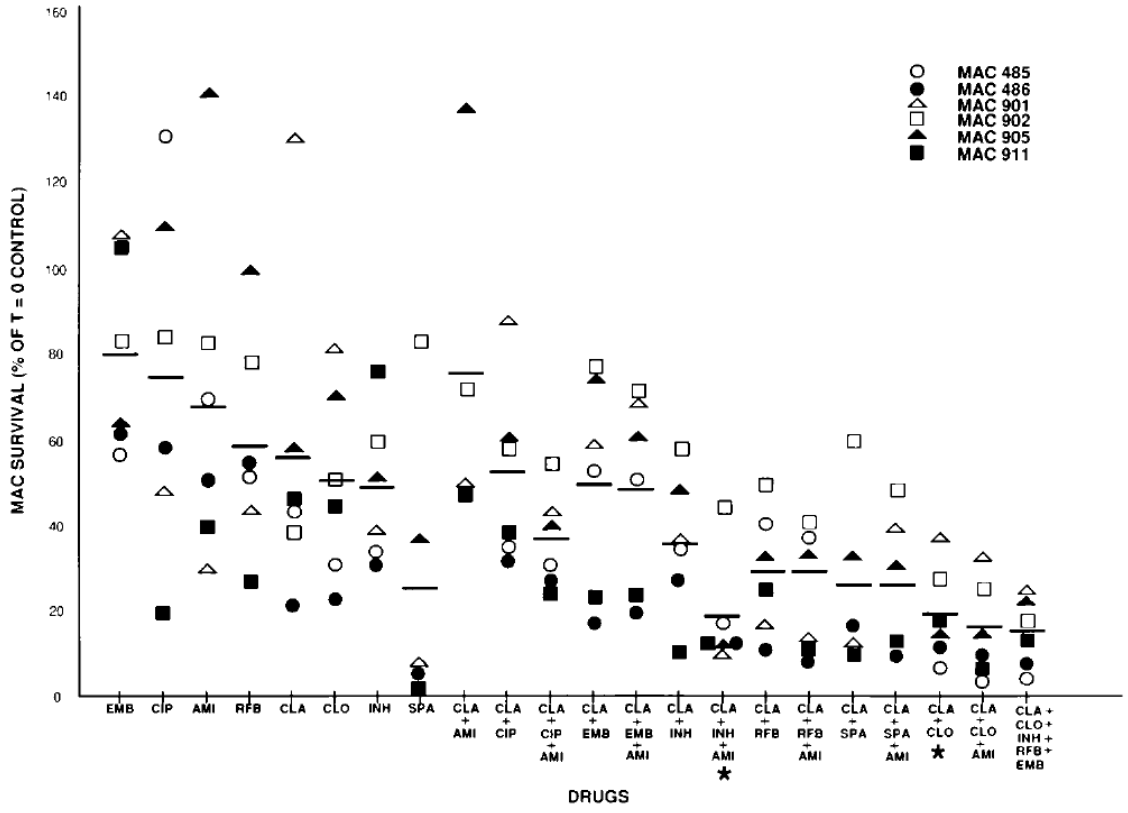
別の試験（Yajko *et al*, 1996）では、MAC 分離株 10 株について、液体培地中での併用による曝露後の CFU を指標に平均生存率が検討された。全体として、132 通りの異なる組合せでの併用（2 剤、3 剤及び 4 剤レジメン）による評価を、各薬剤が血清中で到達し得る最高濃度で実施した：リファブチン 0.5 μg/mL、アジスロマイシン 0.5 μg/mL 及び 23 μg/mL（細胞内濃度）、シプロフロキサシン 2.6 μg/mL、エタンブトール 4 μg/mL、クロファジミン 0.7 μg/mL、クラリスロマイシン 2.7 μg/mL 及びアミカシン 20 μg/mL。最も強い活性を示した上位ランク（1 位から 92 位）の併用例での MAC の平均生存率には、併用の組合せ間での統計学的有意差は認められず、評価に用いた分離株の間のばらつきの程度によるものと考えられた。しかし、アミカシンは、最も強い活性を示した 25 組の併用の組合せのうち 18 組（72%）に含まれ、MAC の平均生存率が最も低かった。更に、評価に用いた併用の組合せを薬剤ごとに分類し、この試験における各薬剤の相対的な寄与率を検討すると、各薬剤群において次に示すような最低生存率から最高生存率までの序列が認められた：アミカシン ＜ リファブチン ＝ クラリスロマイシン ＜ アジスロマイシン（細胞内

濃度) = シプロフロキサシン = エタンブトール < クロファジミン = アジスロマイシン、なお、「<」は平均生存率に統計学的有意差が認められたと定義されている。これらの結果は、アミカシンを MAC に対する治療の組合せの一部に含めることが、全体としてプラスの影響を及ぼすことを示唆している。なお、液体培地中での生存率が最も高かった 37 組の併用の組合せのうち、多くは 2 剤レジメン（21/37［56.8%］）であり、そのうちアミカシンを含む組合せは 4 組のみ（4/37［10.8%］）であった。

併用レジメンの検討が行われた報告（Yajko *et al*, 1996）では、抗マイコバクテリア剤の血清中 PK と関連した濃度に曝露した時の MAC の全体的な生存率に加え、MAC 菌種の 90～100%において、回収後の CFU が 2 対数以上の減少を示すことを殺菌作用と定義した。この定義によると、少数のレジメン（12/132［9.1%］）に殺菌作用が認められた。殺菌作用を示したレジメンは、4 剤レジメン（10/12［83.3%］）及び 3 剤レジメン（2/12［16.7%］）であり、これらのレジメンの 66.7%（8/12）がアミカシンを含んでいた。

MAC がアミカシンを含む併用薬剤処理後にマクロファージ細胞内で生存する能力について、多数の試験で検討されている。一つの試験では（Fattorini *et al*, 1995）、新鮮分離したヒトマクロファージに取り込まれた MAC 分離株 6 株について、血清中 PK と関連した濃度での各薬剤単独及び併用で 3 日間処理後の生存率を検討した（図 2.7.2-16）。それぞれの処理における MAC 分離株の生存率は、分離株ごとに大きな変動を示した。アミカシンを含む 2 剤及び 3 剤併用下での平均生存率は、アミカシンを含まない併用と比較して統計学的有意差を示さなかった。例外はアミカシンをクラリスロマイシン及びイソニアジドと組み合わせた場合で、クラリスロマイシン及び／又はイソニアジドと比較して細胞内 MAC 生存率の有意な減少が認められた。

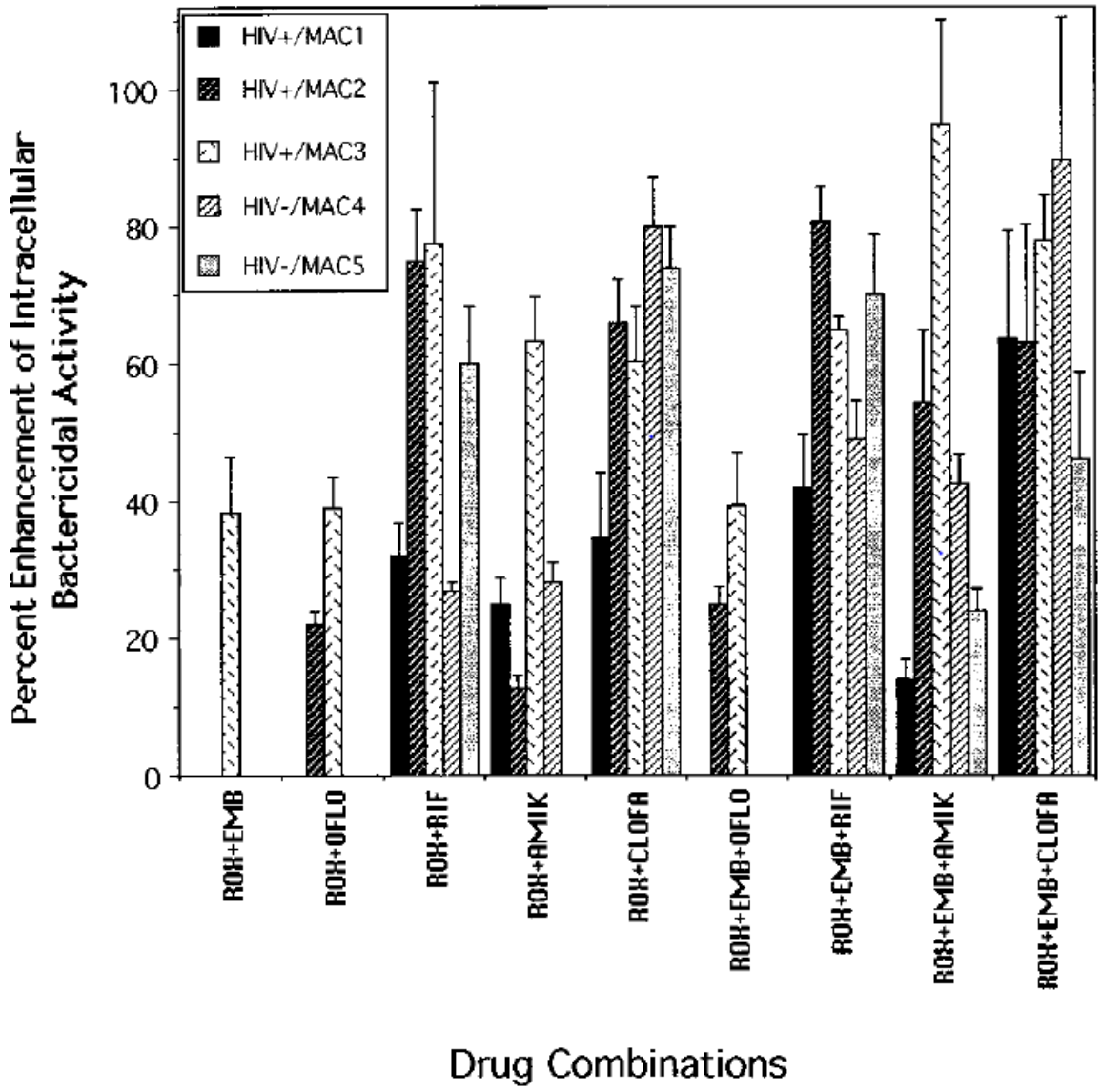
図 2.7.2-16　アミカシン及び他の薬剤単独及び併用によるヒトマクロファージ内の MAC に対する活性



出典: Fattorini *et al*, 1995
* $P < 0.05$（Student's t-test）
薬剤で 3 日間処理したマクロファージにおける MAC の生存率は、ゼロ時における無処理マクロファージのウェル当たりの CFU（T = 0 対照群）に対する割合で表した。バーは、MAC の菌種ごとの平均生存率を表す。
AMI = アミカシン（10 µg/mL）; CFU = コロニー形成単位; CIP = シプロフロキサシン（2 µg/mL）; CLA = クラリスロマイシン（3 µg/mL）; CLO = クロファジミン（0.5 µg/mL）; EMB = エタンブトール（4 µg/mL）; INH = イソニアジド（4 µg/mL）; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; RFB = リファブチン（0.5 µg/mL）; SPA = スパルフロキサシン（1 µg/mL）

別の試験（Rastogi *et al*, 1995）では、新鮮分離したヒトマクロファージに取り込まれた MAC 分離株 5 株について、抗マイコバクテリア剤とロキシスロマイシンの併用による 5 日間処理後の生存率を検討した。この試験では、細胞内における薬剤の活性を、併用に用いた各薬剤単独での細胞内殺菌作用に対する増強率で表した。前述の試験と同様に、血清中 PK と関連した濃度を試験に用いた。図 2.7.2-17 に示したとおり、クロファジミン、リファンピシン及びアミカシンをロキシスロマイシンに加えることにより、いずれの場合も MAC に対する細胞内での活性が増強された。一方、エタンブトール又はオフロキサシンをロキシスロマイシンに加えた場合、増強作用はわずかであった。クロファジミン、リファンピシン及びアミカシンとロキシスロマイシンの併用により増強された作用は、エタンブトールをその併用レジメンに追加した場合には、同様の作用が認められ、又は場合によっては更なる増強が認められた。

図 2.7.2-17　アミカシン及び他の薬剤のロキシスロマイシンとの併用によるヒトマクロファージ内の MAC に対する活性

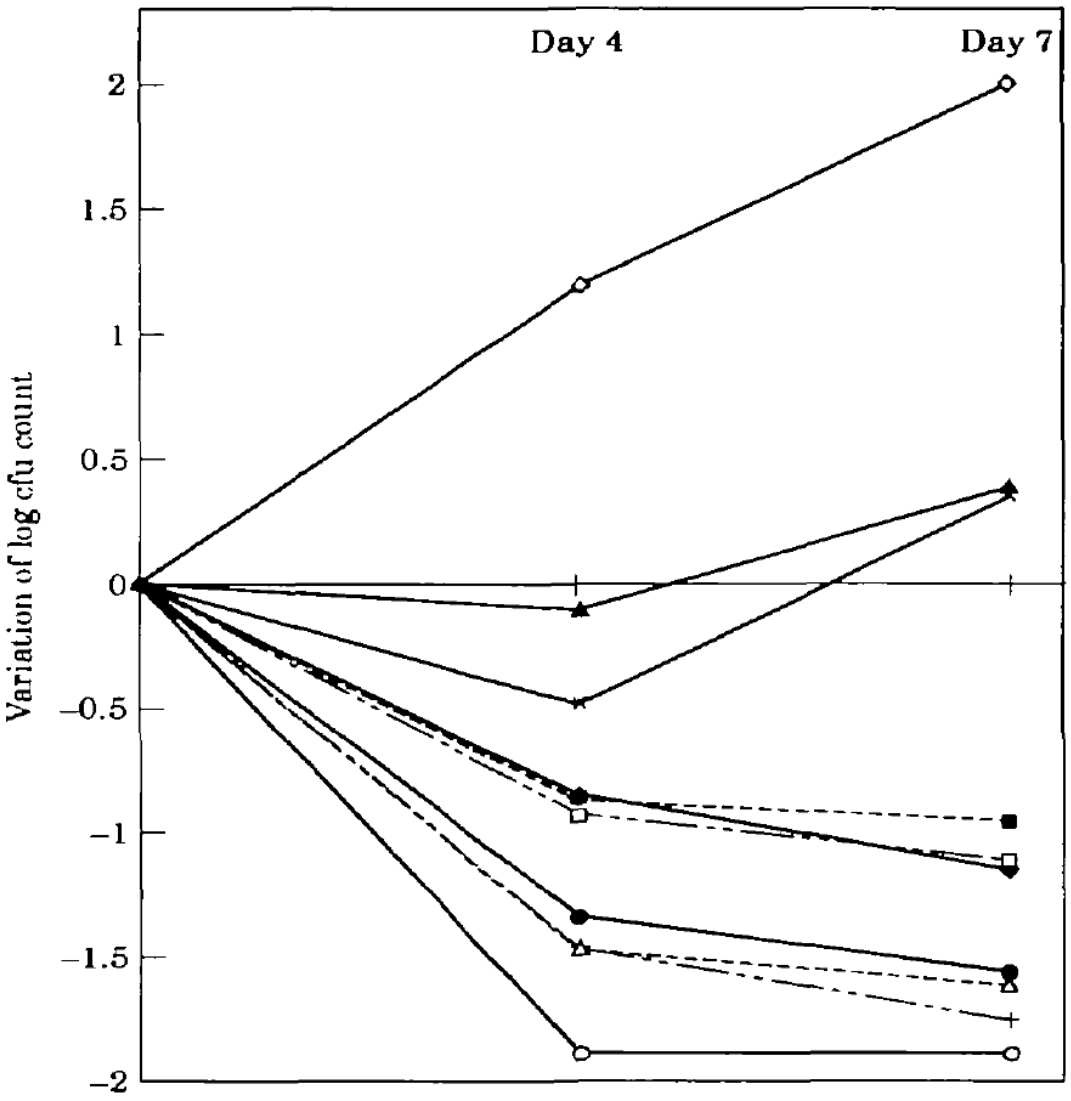


出典: Rastogi *et al*, 1995
注: 薬剤の 5 日間併用処理による各薬剤単独処理に対する細胞内殺菌作用の増強率は、次式により算出した:
増強率 = (1 – 併用時 CFU / いずれかの薬剤単独での最低 CFU) × 100
AMI = アミカシン（20 µg/mL）; CFU = コロニー形成単位; CLOFA = クロファジミン（2.5 µg/mL）; EMB = エタンブトール（6 µg/mL）; OFLO = オフロキサシン（5 µg/mL）; RIF = リファンピシン（15 µg/mL）; ROX = ロキシスロマイシン（10 µg/mL）

最後に、抗マイコバクテリア剤単独及びリファブチンを含む併用での活性を、新鮮分離したヒトマクロファージに取り込まれた MAC 分離株 9 株を用いて検討した（Pellegrin *et al*, 1996）。薬剤による 4 日間及び 7 日間併用処理後の細胞より回収された CFU の、無処理細胞に対する対数変化を図 2.7.2-18 に示した。これらの結果に基づき、リファブチン・アミカシン・スパルフロキサシン・クラリスロマイシン併用が最も強い殺菌作用を示し、次いでリファブチン・クラリスロマイシン・エタンブトール併用、リファブチン・アミカシン・スパルフロキサシン併用、及びリファブチン・クラリスロマイシンの併用の順であり、これら全てにおいて CFU 対数値に同様の減少

が認められた。これらの併用の組合せの全てが、アミカシン、リファブチン及びクラリスロマイシン単独に比し、より強い殺菌作用を示した。静菌作用は、エタンブトール及びスパルフロキサシン単独の場合に認められた。

図 2.7.2-18　アミカシン及び他の薬剤の単独及び併用によるヒトマクロファージ内の感染後 4 及び 7 日目の MAC に対する活性



出典: Pellegrin *et al*, 1996
注: Activity of EMB = エタンブトール（2 µg/mL）、CLA = クラリスロマイシン（4 µg/mL）、RFT = リファブチン（0.5 µg/mL）、AMK = アミカシン（16 µg/mL）及び SPF = スパルフロキサシン（1 µg/mL）の単独及び併用での活性を、感染後薬剤処理 0 日目に対する、4 日間及び 7 日間処理後の平均 CFU 値の変化として表した（見やすくするため標準偏差を非表示とした）。各データは、無処理対照群（◇）及び以下の各薬剤処理マクロファージ群を表す: EMB（▲）、CLA（□）、RFT（◆）、AMK（■）、SPF（x）、RFT-CLA（●）、RFT-CLA-EMB（+）、RFT-AMK-SPF（△）、RFT-CLA-AMK-SPF（○）

以上、要約すると、FIC 及びマクロファージでの生存能試験において、アミカシンと他の MAC 用薬剤との間で *in vitro* 拮抗作用を示唆する徴候は認められなかった。いくつかの事例では、アミカシンと他の薬剤との間にある程度の相乗作用が認められた。正式な ALIS と抗菌剤との薬物相互作用試験は実施されていないものの、上述の *in vitro* 試験成績を、播種性 MAC 感染症モデルに

おいてアミカシンの非経口投与を併用した時の *in vivo* における有効性（2.7.2.4.1 項参照）及び ALIS を比較対照臨床試験において MDR の一部として投与した時の有効性（2.7.2.4.2 項参照）と併せ考えると、全体として抗菌剤との負の相互作用は認められず、MAC に対してアミカシンを他の抗マイコバクテリア剤と併用投与することの利点が示された。

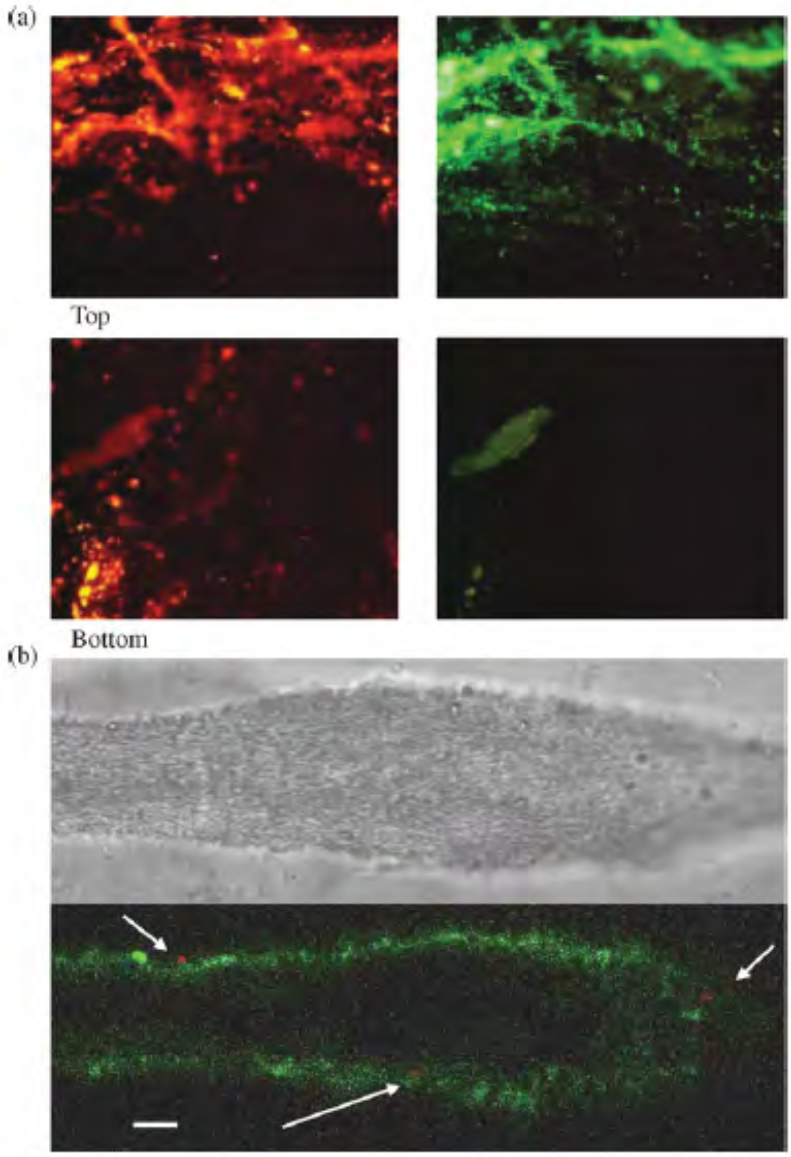
2.7.2.4.1.6　バイオフィルム及び喀痰に対する ALIS の透過性

ALIS について MAC のバイオフィルムを用いての正式な *in vitro* 試験は実施されていない。しかしながら、*Pa* は、そのバイオフィルム形成が CF 患者における慢性肺感染症の病因に関係していることが判明していることから、*Pa* のバイオフィルムに対するリポソームの透過性が検討された（Meers *et al*, 2008）。更に、CF 患者における慢性感染症に関連して、*Pa* のバイオフィルムが喀痰中及び粘膜中に存在することから、CF 患者から採取された喀痰中へのリポソームの透過性が検討された（Meers *et al*, 2008）。

ALIS と同じ平均サイズ及び脂質組成を有する空のリポソームを調製し、膜局在性の蛍光プローブ（diI (3) C18）で標識した。この空リポソームを、1 μm 径の蛍光ビーズとともに、CF 患者から採取した喀痰より作成した 1 mm 厚の薄層の上部に添加した。この検体を 37°C、30 分間インキュベート後、凍結し、蛍光顕微鏡観察に供した。図 2.7.2-19 (a) に示したとおり、標識リポソーム（赤色）及びビーズ（緑色）のいずれも、喀痰層の上部では容易に観察されたが、層の底部への透過は、リポソームについてのみ明瞭に認められた。リポソームが 1 mm 厚の喀痰層を通過する能力について、径 8 μm のポアサイズを有するトランスウェルを用いた検討も行われた。蛍光標識リポソーム及びビーズを装置の上室に、それぞれ約 3×10^{10} liposomes/mL 及び約 5×10^{7} beads/mL の濃度で添加した。このプレートを緩やかに振盪させながら 37°C、24 時間インキュベートした後、Cytofluor プレートリーダーを用いて蛍光を計測した。インキュベート後の底部チャンバーより、リポソームに関連する推定最大蛍光量の 62%の蛍光が回収された（最大蛍光量は、リポソームが両チャンバーに自由アクセス可能、すなわちバリアが存在しないと仮定した場合に観察される量である）。一方、ビーズに関連する最大蛍光量のわずか 9%が、底部チャンバーより回収された。

また、*Pa* PA3064（粘液由来の PAO1）を 60 時間光学フローセル中でインキュベートし、共焦点レーザー走査顕微鏡での観察が可能なバイオフィルムを十分に形成させた後、蛍光標識されたリポソーム及びビーズをこれに添加した。バイオフィルムの断面の代表的な像を、灌流条件下でリポソーム及びビーズを添加して 50 分後に同じ断面を撮影した共焦点レーザー走査顕微鏡像とともに図 2.7.2-19 (b) に示した。リポソームは光学顕微鏡の分解能限界に近かったが、小さな点状の緑色ドットとして観察することができ、ビーズは赤色ドットとして観察可能であった（写真中に矢印で示した）。標識リポソームは明らかにバイオフィルムを透過し、バイオフィルム周囲の大量の流体中よりも、バイオフィルムに関連する箇所に高濃度に認められた。リポソームの濃度は、バイオフィルムの周辺部で最も高かった。リポソームよりサイズが大きいビーズは、大部分がバイオフィルムから流れ去って、バイオフィルムの表面にはほとんど見当たらず、バイオフィルムを透過したビーズは全く認められなかった。

図 2.7.2-19　嚢胞性線維症患者の喀痰及び *Pa* バイオフィルム中へのリポソームの透過像



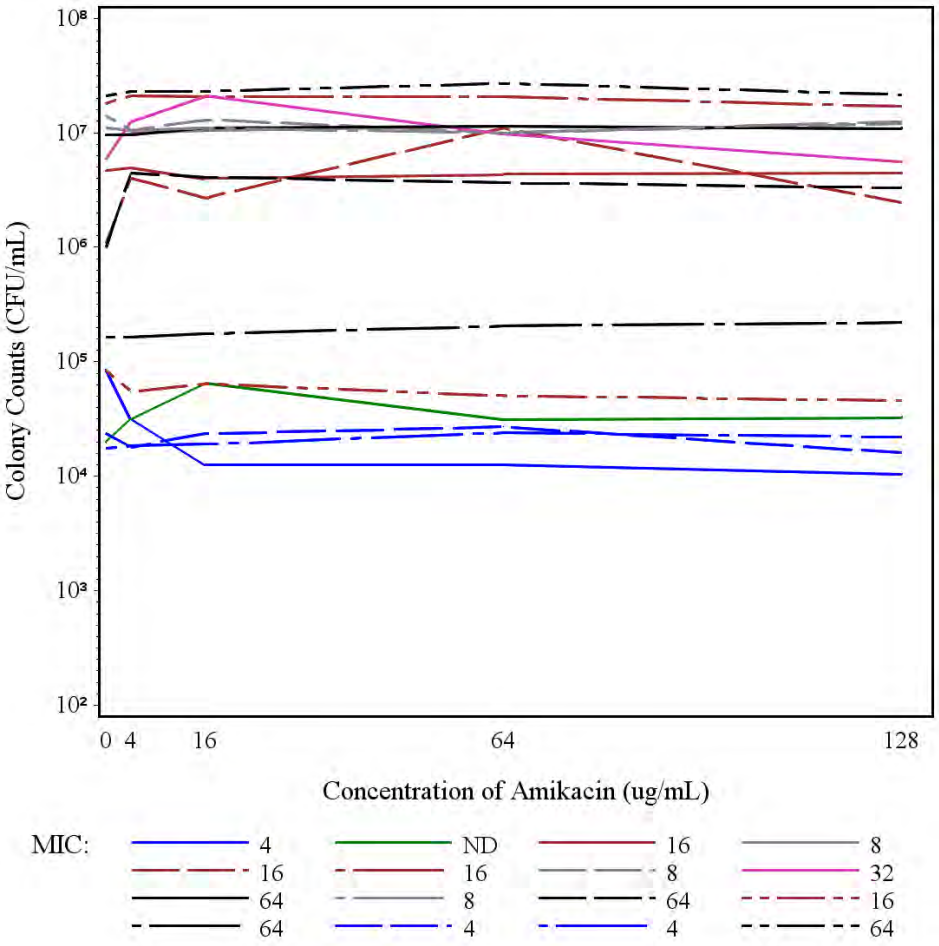
出典: Meers *et al*, 2008
(a) 喀痰の薄層と 30 分間インキュベート後における、リポソーム（赤色）及びビーズ（緑色）の透過像。上段は、上部から底部までの全層で 500-1000 μm の厚みを有する喀痰検体における、上部より 200-250 μm の厚さの部分を示し、下段は底部を示す。
(b) *Pa* PA3064 が光学フローセル中に形成したバイオフィルムへの蛍光標識リポソーム（緑色）及びビーズ（赤色）の透過像。上段は、バイオフィルムの光学顕微鏡による断面像を示し、下段は、上段と同じ断面を灌流条件下でリポソーム及びビーズを添加して約 50 分後に撮影した共焦点レーザー走査顕微鏡像。矢印は、バイオフィルムに付着したポリスチレンビーズを示す。
スケールバー ＝10 μm.

以上、要約すると、ALIS と同等のリポソームは、*in vitro* において CF 患者の喀痰及び *Pa* バイオフィルムのいずれにも透過性を示した。喀痰及び細菌性バイオフィルムのいずれも物理的なバリアであり、恐らくは、慢性肺感染症に対する治療的介入を行うためのカチオン性薬剤に対する電子的なバリアであると考えられる。慢性肺感染症の治療を困難にさせている原因の一部に薬剤の透過性の問題が関わっていることから、リポソームが薬剤を標的に送達できる量を増加させる可能性は、有力な治療戦略を示していると考えられる。

2.7.2.4.1.7　　喀痰培養結果の信頼性

第 III 相ピボタル試験 INS-212 を含む NTM 臨床開発計画における主要な解析項目は、喀痰培養の結果に依存している。ALIS の吸入投与により、アミカシンが肺に直接到達し、投与後 72 時間においても喀痰中に検出されることから（表 2.7.2-9）、MAC の培養結果に及ぼす残存アミカシンの影響を検討した。喀痰中の残存アミカシンが MAC の増殖に影響を及ぼす可能性を *in vitro* で再現するための試験系を構築した。保存していた喀痰検体を種々のアミカシン濃度（0［対照］、4、16、64 及び 128 µg/mL）に調製した。保存していた臨床分離株のうち、アミカシンの MIC が既知の *M avium* 又は *M intracellulare* 分離株 16 株を選定した。第 1 コホートの喀痰検体には、マックファーランド 0.75 標準に相当する菌数密度の臨床分離株及び種々濃度のアミカシン（0、4、16、64 及び 128 µg/mL）を添加した。各喀痰検体を 24 時間及び 72 時間培養した（全 160 通りの組合せを作成した）。第 2 コホートの喀痰検体には、マックファーランド 1.0 に相当する菌数密度の臨床分離株及び種々濃度のアミカシン（4、16、64 及び 128 µg/mL）を添加した（全 128 通りの組合せを作成した）。培養 24 時間及び 72 時間は、微生物学研究室での処理に必要な輸送時間に相当する。288 通りのそれぞれ固有に調製された喀痰検体において、全ての MAC 菌種を通じ、24 又は 72 時間のいずれの培養時間においても、アミカシン濃度の増加に伴う MAC の増殖抑制作用は認められなかった（72 時間の結果のみを図 2.7.2-20 に示した）。アミカシンは、最高濃度（128 µg/mL）で処理した検体において、3.8 µg/mL までの濃度で検出されたが、回収された生菌の CFU カウント値（CFU/mL）による培養結果に影響を及ぼさなかった。これは、吸入投与された抗菌剤が細菌の喀痰培養結果に及ぼす影響を検討した最初の試験であり、ALIS の上乗せによる治療中に MAC 分離株の喀痰培養結果の陰性化が見られた時は、患者における真の微生物学的状況を正確に反映しているという前提を裏付けるものである（Eagle *et al*, 2018）。

図 2.7.2-20　アミカシンの MIC が既知の MAC 分離株を、喀痰検体中で種々の濃度のアミカシンと 72 時間インキュベートした時の培養結果



出典: Eagle *et al*, 2018
注: この図は、マックファーランド 0.75-1.0 に相当する菌数密度で播種した検体の結果を含んでいる。
CFU = コロニー形成単位; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MIC = 最小発育阻止濃度（μg/mL）; ND = 未検討

2.7.2.4.2　*In vivo* における微生物学的成績

2.7.2.4.2.1　動物における治療効果の検討

MAC に対するアミカシンの有効性について、多くの感染症動物モデルを用いた検討が実施され、ATS/IDSA の治療ガイドラインに沿って、重症肺 MAC 感染症に対する MDR の一部として、遊離アミカシン静注での治療が長年にわたって行われてきた（Griffith *et al*, 2007）。マウスのモデルを用いたいくつかの試験では、播種性 MAC 感染症及び肺感染症に対するアミカシンの有効性について、遊離アミカシン及びリポソーム封入アミカシンの非経口投与による検討が行われた。また、マウスの肺感染症モデルにおける ALIS の有効性が検討された（Rose *et al*, 2014、2.6.2.2.2 項）。本項においては、それらの試験結果について要約した

2.7.2.4.2.1.1　マウスにおける遊離アミカシンの非経口投与による *Mycobacterium avium* Complex に対する有効性

遊離アミカシンの非経口投与による MAC 感染症に対する単独療法での有効性が、異なる 4 試

験において検討されており、その内容を表 2.7.2-33 に要約した。

表 2.7.2-33　播種性感染症モデルマウスにおけるアミカシンの有効性

菌種	播種菌数 (CFU/匹)	初回投与までの期間	マウス	投与スケジュール、経路及び期間	結果	参考文献
M avium strain 101	10^6-10^7	1 日間及び 3 週間 [a]	C57BL/6 *bg*^{J}/*bg*^{J} （n = NA）	50 mg/kg QD; IM; 6 週間	死亡率: 感染後無処置対照群~40%-50%、アミカシン投与群 0%; 脾臓 CFU: ~1-2 対数の減少; 肺 CFU: ~2-3 対数の減少; 肝臓 CFU: ~1-3 対数の減少	Gangadharam *et al*, 1988
M avium strain 101	10^7	1 週間	C57BL/6J-*bg*^{j} （n = ≥ 20/群）	220 mg/kg TID; 持続静注 [b]; 4 週間	死亡率: 感染後無処置対照群 37%、アミカシン投与群 0%; 肝臓／脾臓 CFU: ~2 対数の減少	Inderlied *et al*, 1989
M avium strain 101	$10^{6.7}$	1 日間	C57BL/6 *bg*^{J}/*bg*^{J} （n = 10/群）	100 mg/kg QD; SC; 4 週間	死亡率: 感染後無処置対照群 7.1%（アミカシン投与群 NA）; 脾臓 CFU 不変; 肺 CFU: ~2 対数の減少	Ji *et al*, 1994b
	$10^{6.9}$	2 週間		100 mg/kg QD; SC; 12 週間	死亡率: 感染後無処置対照群 53.9%（アミカシン投与群 NA）; 脾臓／肺 CFU: ~2 対数の減少	
M avium strain Lpr	$10^{7.6}$				死亡率: 感染後無処置対照群 47.1%（アミカシン投与群 NA）; 脾臓／肺 CFU: ~1.5 対数の減少	
M avium strain MO1	$10^{7.1}$				死亡率: 感染後無処置対照群 4 週間で 33.3%（アミカシン投与群 NA）; 脾臓／肺 CFU: ~2 対数の減少	
M avium strain 101	10^7	2 週間	C57BL/6 *bg*^{J}/*bg*^{J} （n = 10/群）	100 mg/kg QD; SC; 4 週間	死亡率: 感染後無処置対照群 14.3%、アミカシン投与群 0%; 脾臓／肺 CFU: ~2 対数の減少	Lounis *et al*, 1997
			Swiss nude （n = 10-12/群）		死亡率: 感染後無処置対照群及びアミカシン投与群とも 0%; 脾臓 CFU: ~2 対数の減少; 肺 CFU: ~3 対数の減少	

[a] 結果欄の成績は、初回投与まで 1 日間の場合であり、播種後アミカシンを 3 週間投与した時の細菌数にも対数減少が認められた。
[b] 血清中アミカシン濃度が 22 µg/mL で持続的に維持できるようにアミカシンを持続投与した。
CFU = コロニー形成単位; IM = 筋肉内; Lpr = leprae; M = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex NA = 該当なし; QD = 1 日 1 回; SC = 皮下; TID = 1 日 3 回

2.7.2.4.2.1.2　マウスにおけるリポソーム封入アミカシンの静脈内投与による *Mycobacterium avium* Complex に対する有効性

アミカシンをリポソーム封入し、播種性 MAC 感染症モデルマウスに IV 投与した時の有効性が、異なる 3 試験において検討された。3 試験とも、リポソーム封入アミカシンと遊離アミカシンとの比較検討が行われた。結果を試験ごとに以下に要約した。

Düzgüneş *et al*, 1988

ベージュマウス（C57BL/6 bg^J/bg^J）に *M avium* strain 101 を 10^6～10^7 CFU で播種した。感染を生じさせるため、接種 1 日後に被験薬投与に供した。マウスに遊離アミカシン及びリポソーム封入アミカシン（5 mg/kg IV を週 1 回投与で 3 週間）を、空リポソームとともに投与した。別の対照群のマウスに、遊離アミカシンの高用量 IM 投与をより長期間行った（50 mg/kg IM を週 6 日間 QD 投与で 8 週間）。脾臓、肝臓、肺、腎臓及びリンパ節での MAC 細菌負荷量を、隔週で 8 週間モニターした。

感染動物の各組織での CFU 値の減少を、無処置対照動物と比較した結果を表 2.7.2-34 に要約した。リポソーム封入アミカシンを投与したマウスでは無処置対照群に比べ、投与後 2、4 及び 6 週間に肝臓、脾臓及び腎臓より回収された CFU/mL が約 1～2 対数減少し、8 週間には約 3～4 対数減少した。したがって、これらの臓器で認められたリポソーム封入アミカシンの効果は、3 週間の投与を中止後も 5 週間にわたって持続することが示された。同用量の遊離アミカシンの投与又は空リポソーム対照の投与によっては、CFU/mL の同様な減少は認められなかった。リポソーム封入アミカシンの効果は、各組織に存在したベースライン MAC 量と比較すると、大部分は静菌作用と考えられた。試験中の肺及びリンパ節における細菌負荷量には、無処置対照群の値と比較して、リポソーム封入アミカシン、同用量の遊離アミカシン及び空リポソームの間での差はほとんど認められなかった。高用量遊離アミカシンの IM 投与により、評価したいずれの臓器の CFU 値も、2 週間で約 0.5～1 対数の減少、4 週間で 2～3.5 対数の減少、6 週間で 4～5 対数の減少及び 8 週間で 4～6 対数の減少が認められた。

表 2.7.2-34　リポソーム封入アミカシンを播種性 MAC 感染症モデルマウスに投与した時の MAC 細菌負荷量の減少

投与期間	投与群	総投与量 (μg)	無処置対照群と比較した時の CFU 対数変化量の平均値				
			肝臓	脾臓	肺	腎臓	リンパ節
2 週間	空リポソーム IV	0	0.07	-0.11	-0.03	0.10	-1.18
	アミカシンリポソーム IV	200	-1.37	-1.46	-0.08	-1.11	-0.85
	遊離アミカシン IV	200	0.10	-0.00	-0.03	0.11	0.44
	アミカシン IM	12000	-0.62	-0.32	-1.10	-1.15	-1.16
4 週間	空リポソーム IV	0	0.04	0.02	-0.05	-0.71	0.29
	アミカシンリポソーム IV	400	-2.12	-1.56	-0.21	-1.57	-0.13
	遊離アミカシン IV	400	-0.10	0.06	0.10	-0.73	0.24
	アミカシン IM	24000	-3.34	-1.77	-2.76	-3.43	-1.95
6 週間	空リポソーム IV	0	0.20	0.03	0.15	0.10	0.32
	アミカシンリポソーム IV	400	-2.97	-3.17	-0.66	-1.98	-0.71
	遊離アミカシン IV	400	-1.36	-0.99	-0.80	-0.78	-0.08
	アミカシン IM	36000	-5.12	-4.14	-4.71	-4.18	-4.78
8 週間	空リポソーム IV	0	-0.10	-0.25	0.21	-1.16	-0.24
	アミカシンリポソーム IV	400	-3.45	-2.95	-0.57	-3.14	-0.24
	遊離アミカシン IV	400	-0.26	-0.28	0.22	-0.86	-0.54
	アミカシン IM	48000	-5.23	-4.23	-4.59	-6.01	-4.54

出典: Düzgüneş *et al*, 1988 より作成
CFU = コロニー形成単位; IM = 筋肉内; IV = 静脈内; MAC = *Mycobacterium avium* Complex

以上、要約すると、リポソーム封入アミカシンの投与により、無処置対照群に比し、肺を除く各評価臓器において MAC の著しい減少が試験期間を通じて認められ、肺の変化は、リポソーム封入アミカシンの検討した用量では軽度であった。別の試験では、リポソーム封入アミカシンを用量 5 mg/kg（週 1 回 IV）で 3 週間投与した後、10 mg/kg（週 1 回 IV）に増量して 4 週間投与した。この試験では、前述の試験と類似した結果が得られたものの、リポソーム封入アミカシン投与後 4 週間におけるマウスの肺の細菌負荷量についてのみ、対照群に比し、約 1 対数の減少が認められた（リンパ節における細菌負荷量は測定しなかった）。

Cynamon *et al*, 1989

播種性 MAC 感染症に及ぼすアミカシンの影響の検討に先立ち、非近交系の CD-1 マウスに遊離アミカシン又はリポソーム封入アミカシンを 40 mg/kg の用量で単回 IV 投与し、アミカシンの組織分布を検討した。投与後 1、3 及び 24 時間の脾臓、肝臓及び肺における組織内アミカシン濃度は、リポソーム封入アミカシンが遊離アミカシンを大きく上回り、腎臓においてはほぼ同程度であった。リポソーム封入アミカシン投与後の各臓器中のアミカシン濃度は、投与後 24 時間の間ほぼ安定して認められたが、肺では投与後の時間の経過とともに減少した。血清中アミカシン濃度もまた、遊離アミカシンに比し、リポソーム封入アミカシンの投与により一貫して高値を示し、消失もより緩やかであった。

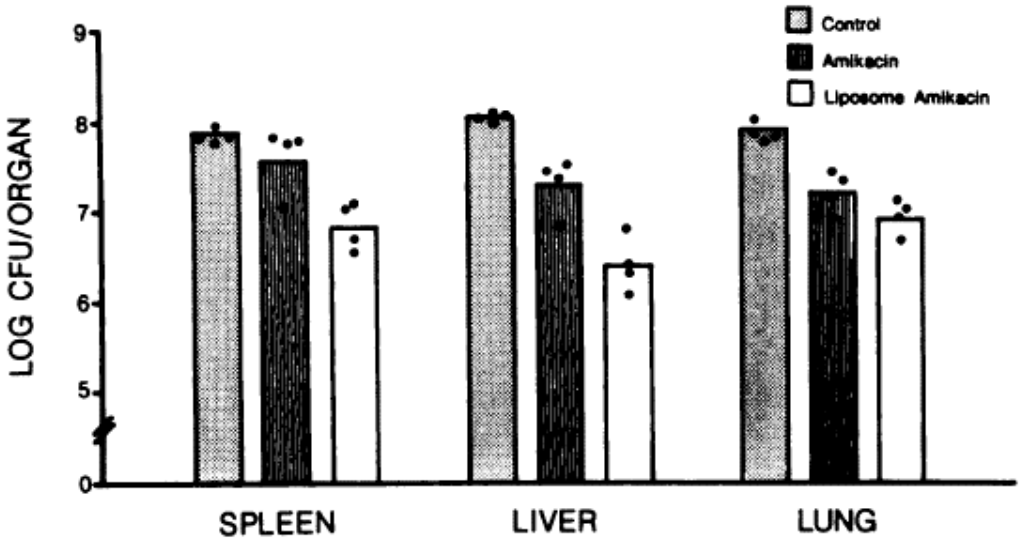
感染症モデル試験では、ベージュマウス（C57BL/6 bg^J/bg^J）に *M avium* strain Lpr を 10^7 CFU で播種し、感染を生じさせるため、接種 7～14 日後に被験薬投与に供した。被験薬投与の用量及び頻度を、下記に示す 3 通りの異なる条件とした。脾臓、肝臓及び肺での MAC 細菌負荷量を、被験薬最終投与後 5 日目に測定した。

最初の試験では、被験薬投与開始前に 14 日間空けて感染を生じさせた。14 日間経過後のマウスに、遊離又はリポソーム封入アミカシン 40 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間 IV 投与した。遊離及びリポソーム封入アミカシンのいずれの投与によっても、無処置対照群に比し、感染動物の肝臓及び肺において CFU 値の有意な減少が認められた（図 2.7.2-21）。脾臓では無処置対照群に比し、リポソーム封入アミカシンによる CFU 値の有意な減少が認められたものの、遊離アミカシンによる減少は認められなかった。脾臓、肝臓及び肺での CFU 値は、リポソーム封入アミカシンにより、遊離アミカシンに比べより大きく減少した。

第 2 試験では、被験薬投与開始前に 7 日間空けて感染を生じさせた。7 日間経過後のマウスに、遊離又はリポソーム封入アミカシン 110 mg/kg を週 2 回、3 週間 IV 投与した。遊離及びリポソーム封入アミカシンのいずれの投与によっても、無処置対照群に比し、評価した各臓器における CFU 値の有意な減少が認められた（図 2.7.2-22）。脾臓、肝臓及び肺での CFU 値は、リポソーム封入アミカシンにより、遊離アミカシンに比べより大きく減少し、無処置対照群と比較して概して 3 対数低い値を示した。

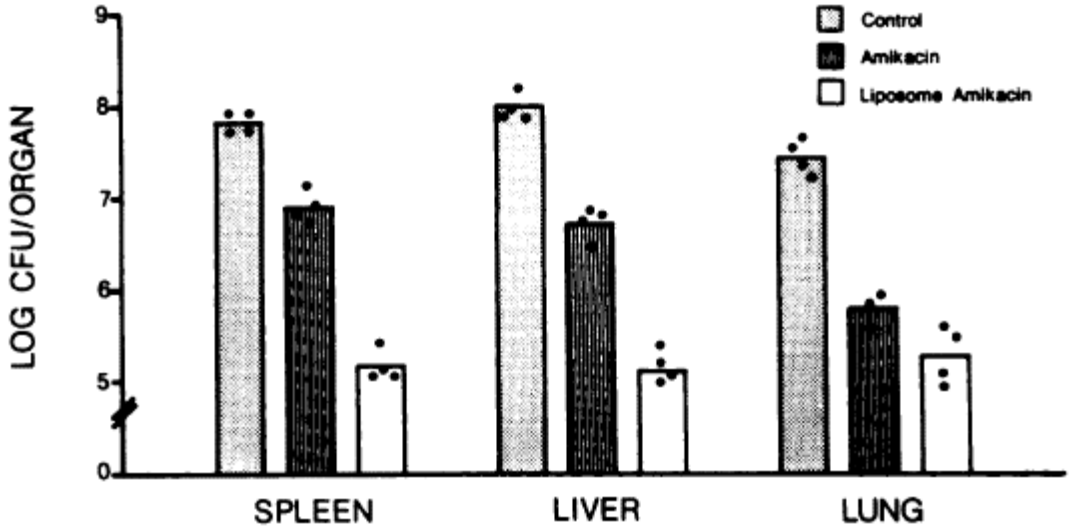
最後の試験では、被験薬投与開始前に 7 日間空けて感染を成立させた後、マウスにリポソーム封入アミカシン 110 mg/kg を週 3 回、3 週間 IV 投与した。この試験では、MAC 細菌負荷量を毎週測定した。試験 14 日目（投与開始後 1 週間）及びその後各測定週において、脾臓、肝臓及び肺における CFU 値の有意な減少が認められた（図 2.7.2-23）。投与期間中における CFU 値を、投与開始直前（試験 7 日目）の値と比較したところ、リポソーム封入アミカシン投与後の脾臓及び肝臓では殺菌作用が、肺では静菌作用が認められた。

図 2.7.2-21　リポソーム又は遊離アミカシン 40 mg/kg を 1 日 1 回、5 日間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響



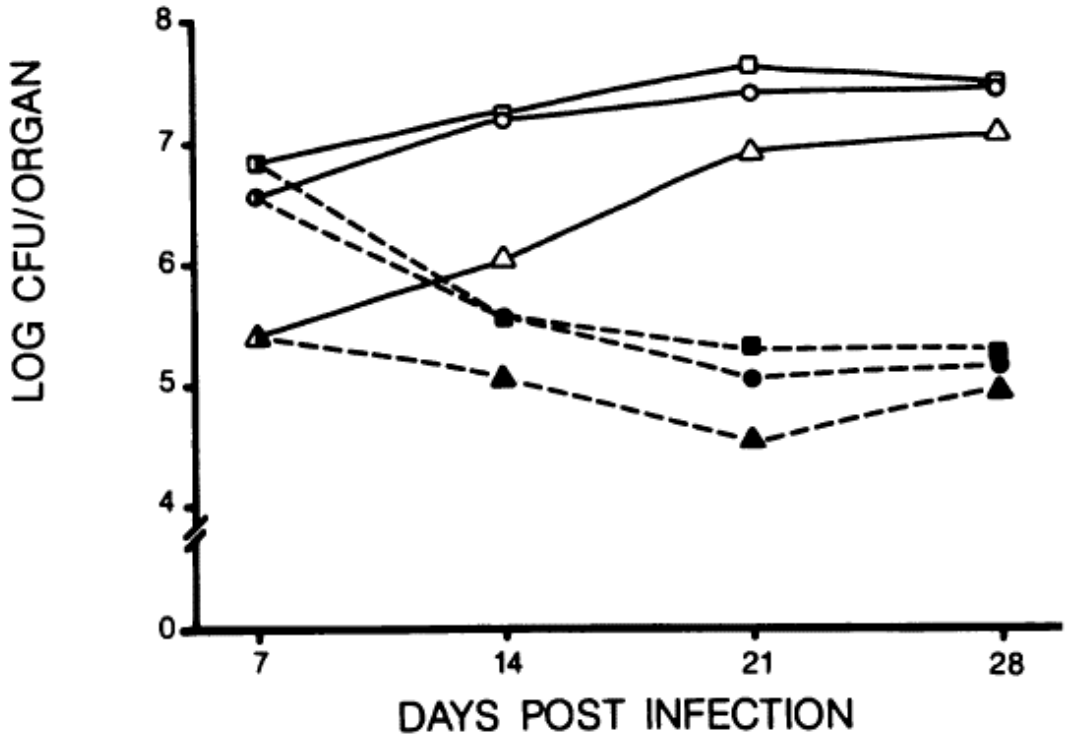
出典: Cynamon *et al*, 1989
CFU = コロニー形成単位; IV = 静脈内; MAC = *Mycobacterium avium* Complex

図 2.7.2-22　リポソーム又は遊離アミカシン 110 mg/kg を週 2 回、3 週間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響



出典: Cynamon *et al*, 1989
CFU = コロニー形成単位; IV = 静脈内; MAC = *Mycobacterium avium* Complex

図 2.7.2-23　リポソーム封入アミカシン 110 mg/kg を週 3 回、3 週間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響



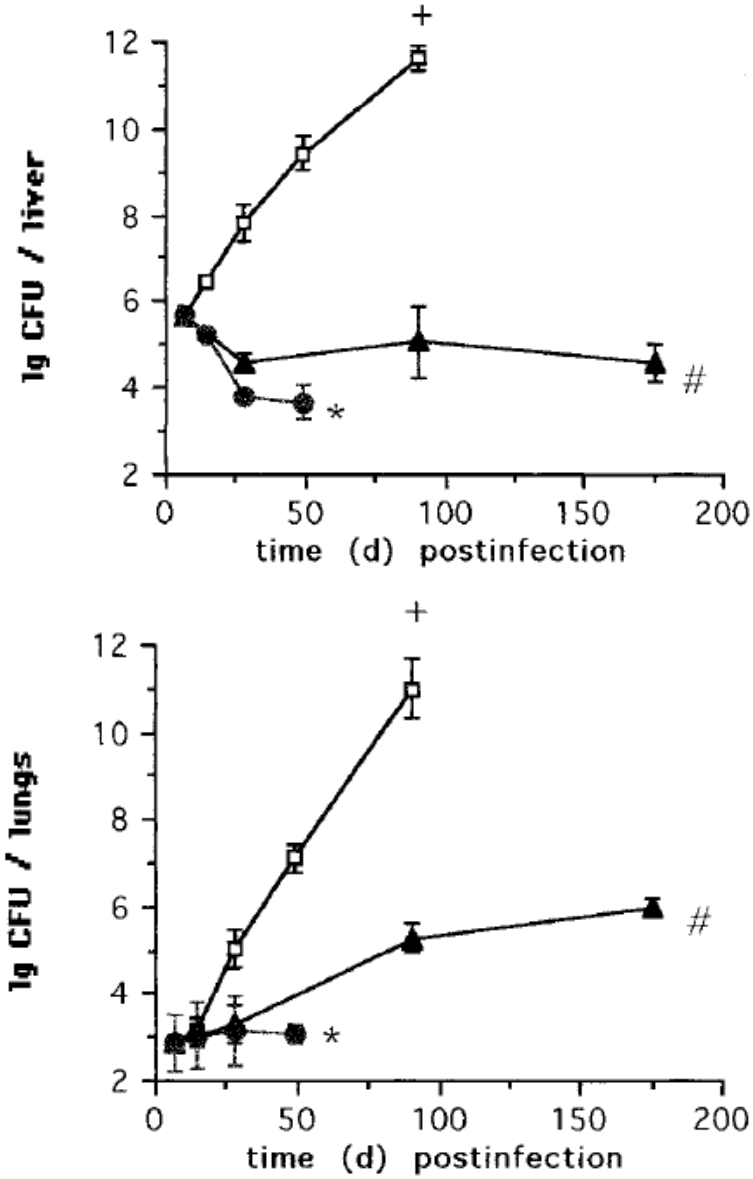
出典: Cynamon *et al*, 1989
注: 各データは、肺（△、▲）、脾臓（○、●）及び肝臓（□、■）における無処置対照群（白）及びリポソーム封入アミカシン投与群（黒）を表す。
CFU = コロニー形成単位; IV = 静脈内; MAC = *Mycobacterium avium* Complex

Leitzke *et al*, 1998

MAC 感染症が慢性的及び難治性である点を踏まえて、治療のレジメンは一般に抗菌剤の長期的な間欠投与に基づいて立案されている。本試験では、播種性 MAC 感染症モデルの C57BL/6 マウスに、リポソーム封入アミカシンを週 1 回（2000 mg を 6 週間）及び月 1 回（2000 mg を 6 ヵ月間）IV 投与し、肝臓、脾臓及び肺における細菌負荷量に及ぼす影響を検討した。*M avium* TMC 724 を 10^5 CFU で播種し、その 7 日後より被験薬投与を開始した。薬物動態解析結果より、リポソーム及び遊離アミカシンを 2000 mg の用量で単回投与した際のアミカシン濃度は（マウスに 600 mg の用量で投与した時も含めて）、肝臓及び肺のいずれにおいても、リポソーム剤型での投与の方が遊離アミカシン投与より大きく上回った。

リポソーム封入アミカシンを週 1 回及び月 1 回投与した時の細菌負荷量における経時的変化を、無処置対照群と比較して図 2.7.2-24 に示した。無処置対照群のマウスは、感染後約 4 週間で全例が死亡した。一方、アミカシンを月 1 回 6 ヵ月間又は週 1 回 6 週間投与したマウスに死亡は認められなかった。アミカシンの週 1 回投与により、肝臓における CFU 値に約 2 対数の減少が認められたのに対し、肺における CFU 値には、6 週間の投与期間を通じて変化は認められなかった。アミカシンの月 1 回投与により、肝臓における CFU 値に約 1 対数の減少が認められたのに対し、肺における MAC の CFU 値には、投与期間中 2～3 対数の増加が認められた。

図 2.7.2-24　リポソーム封入アミカシン 2000 mg を週 1 回、6 週間及び月 1 回、6 ヵ月間 IV 投与した時の MAC 細菌負荷量に及ぼす影響



出典: Leitzke *et al*, 1998
注: 各データは、リポソーム封入アミカシン 2000 mg を週 1 回（●）及び月 1 回（▲）IV 投与した時の無処置対照群（○、△）との比較成績。及び肝臓（□、■）における無処置対照群（白）及びリポソーム封入アミカシン投与群（黒）を表す。無処置対照群の死亡時点（＋）、週 1 回投与群の後観察終了時点（*）及び月 1 回投与群の後観察終了時点（#）を図に示した。
CFU = コロニー形成単位; IV = 静脈内; MAC = *Mycobacterium avium* Complex

2.7.2.4.2.1.3　マウスにおける ALIS の吸入投与による肺 *Mycobacterium avium* Complex 症に対する有効性

[redacted]で実施された委託試験（[redacted]-4257 試験［2.6.2.2.3 項、CTD 4.2.1.1-4］）において、肺 MAC 感染症モデルマウスを用いた肺の *M avium* に対する ALIS 吸入投与の影響が検討された。この試験成績は、その後公表された（Rose *et al*, 2014）。

C57BL/6 雌性マウスに *M avium* strain 104 を約 2×10^7 CFU で播種し、被験薬投与開始前に 3 週間空けて肺の *M avium* 感染を成立させた。次いでマウスに以下の要領で ALIS 吸入投与を実施し

た：ALIS（76 mg/kg）の 1 時間吸入投与を 28 日間 QD、ALIS（152 mg/kg）の 2 時間吸入投与を隔日で 28 日間、又は、ALIS（152 mg/kg）の 2 時間吸入投与を 14 日間 QD の後、続く 14 日間を無処置とした。無処置対照群には、1.5%食塩水の 1 時間吸入投与を QD、28 日間実施した。別の 1 群には、遊離アミカシン 100 mg/kg QD 腹腔内投与（IP）を 28 日間実施した。28 日間の投与終了後、マウスの肺ホモジネートを段階希釈してプレートに播種し、肺における *M avium* 生菌による CFU 値をカウントした。

ALIS 又は遊離アミカシン投与群では、回収された MAC 量は有意に低値を示した。ALIS（76 mg/kg）1 時間吸入投与を 28 日間 QD した群又は ALIS（152 mg/kg）2 時間吸入投与を隔日で 28 日間投与した群において回収された MAC 量は、それぞれ 1.6 対数（+ 1.1）及び 1.3 対数（+ 1.2）であった。これらは、食塩水投与の無処置対照群に比べ、約 2.5～3 対数の減少が認められた。ALIS（152 mg/kg）2 時間吸入投与を 14 日間 QD の後、14 日間無処置とした群で回収された MAC 量は 2.3 対数（+ 0.8）CFU であり、無処置対照群に比し 1.8 対数の減少であった。設定した ALIS 投与群間では、回収された MAC 生菌数に統計学的な有意差は認められなかった。遊離アミカシン 100 mg/kg の IP 投与群で回収された MAC 量は 2.1 対数（+ 1.7）CFU であり、無処置対照群に比し 1 対数の減少であった。ただし、遊離アミカシン IP 投与群では、ALIS 吸入投与群に比し、回収された MAC 量が 3 対数超の CFU 値を示すマウスがより多かった。ALIS（152 mg/kg）を隔日で 2 時間吸入投与した群では、感染動物の 5/12（41.7%）で回収可能な MAC が検出されなかった（検出限界 = 4 CFU）。詳細は 2.6.2.2.3 項を参照のこと。

2.7.2.4.3 臨床試験における微生物学的成績

臨床試験プログラムの概要については、2.7.3 項の表 2.7.3-1 に示した。第 III 相試験（INS-212 試験及び INS-312 試験）において得られた微生物学的成績について、米国食品医薬品局（FDA）より 2016 年に通知された企業向けガイダンス「Microbiology Data for Systemic Antibacterial Drugs – Development, Analysis, and Presentation」の勧告に従って解析を行った。この解析をサポートするため、2017 年 11 月 07 日付微生物学的成績の要約に対する解析計画書（SAP）を 2017 年 11 月 21 日付で最終化し、以下に示した微生物学的成績に対する統計解析について、より技術的及び詳細な内容を決定した。

TR02-112 試験のデザイン及びエンドポイントの違いのため、もともと計画していた微生物学的成績に関する SAP では、INS-212 試験及び INS-312 試験と同じレベルの解析を適用しなかった。しかしながら、TR02-112 試験における微生物学的所見の要約、並びに微生物学的成績を事後的に解析し、培養陰性化の条件を ATS/IDSA の定義である 3 回連続での培養陰性（Griffith *et al*, 2007）で再評価した結果を、本項に記載した。

2.7.2.4.3.1 TR02-112 試験

ATS/IDSA の定義である 3 回連続での培養陰性によって培養陰性化を定義すること（Olivier *et al*, 2017）で、より臨床的に意義のある結果が得られたことから（Griffith *et al*, 2007）、事後解析を実施した。培養陰性化が認められた被験者について、表 2.7.2-35 に示した。

表 2.7.2-35 に示したとおり、ATS/IDSA の定義を用いて、23 名の被験者が、後観察 28 日目の試験終了時来院までに培養陰性化を達成し、4 名（ALIS 群の 2 名及びプラセボ群の 2 名）では、治験薬投与前のベースライン（Day 1）において陰性化と判定された。ベースライン（Day 1）以降に 19 名の被験者が培養陰性化を達成し、うち 10 名は二重盲検期（ALIS 群）に、7 名は非盲検期

開始後に（1/7 は ALIS 群、6/7 は群）、残る 2 名はプラセボ投与中に培養陰性化を達成した。MAC 感染を有する被験者における陰性化例は、全て NCF 被験者であった。*M abscessus* 感染を有する被験者における陰性化例の 2 名（1 名は ALIS 群、1 名はプラセボ群）は CF であり、2 名は NCF であった。培養陰性化を達成した被験者のうち 4 名では、その後に液体培地でのみの培養陽性が認められ、うち 3 名ではベースラインでの分離株と異なる菌種が認められたため（1 名はベースラインで *M avium*、ALIS 投与終了後 28 日目に *M timonense*、1 名はベースラインで *M avium*、ALIS 投与終了後 12 ヵ月目に *M chimaera*、1 名はベースラインで *M avium*、Day 168 に *M intracellulare*）、「新たな感染症」と表記し、1 名では同一菌種であったため「再発」と表記した。

陰性化例の大部分は、MAC 感染を有し、基礎疾患に CF を有さない被験者であった（表 2.7.2-36）。

表 2.7.2-35　事後解析において培養陰性化が認められた被験者（TR02-112 試験、mITT and OLmITT）

NTM Table 46	投与群 （n）	CF	NTM 罹患期間：ベースライン以前の投薬歴（ヵ月間）	空洞性病巣	スクリーニング期の SQS	BL	Day 28	Day 56	Day 84	Day 112	Day 140	Day 168	F/U 28 日目	F/U 12 ヵ月
MAC	LAI（12）	No	> 24	Yes	2	3	3	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	> 24	Yes	5	3	2	3	2	NG	NG	NG	NG	NG
		No	> 24	Yes	5	4	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	ND
		No	6-12	No	2	NG	2	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	6-12	No	3	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	2[a]	ND
		No	> 12-24	Yes	2	NG	NG	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	> 24	Yes	6	3	2	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	> 24	No	2	2	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	> 12-24	Yes	3	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	2[a]
		No	6-12	No	3	NG	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	6-12	Yes	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	2[a]	NG	NG
		No	> 12-24	No	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	ND
	PBO（7）	No	> 24	No	4	4	3	3	3	NG	NG	NG	NG	NG
		No	> 12-24	Yes	3	NG	3	2	6	2	NG	NG	NG	2[b]
		No	> 24	Yes	3	3	6	3	4	2	NG	NG	NG	NG
		No	> 24	Yes	7	4	4	3	5	NG	NG	NG	ND	ND
		No	> 12-24	Yes	3	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	ND
		No	> 24	Yes	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG
		No	6-12	No	2	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG

表 2.7.2-34　事後解析において培養陰性化が認められた被験者（TR02-112 試験、mITT and OLmITT）（続き）

NTM Table 46	投与群 （n）	CF	NTM 罹患期間：ベースライン以前の投薬歴（ヵ月間）	空洞性病巣	スクリーニング期の SQS	BL	Day 28	Day 56	Day 84	Day 112	Day 140	Day 168	F/U 28 日目	F/U 12 ヵ月
MAB	LAI（1）	Yes	6-12	No	6	3	NG	NG	NG	NG	NG	NG	NG	ND
	PBO（3）	No	> 24	Yes	2	3	3	2	3	3	NG	NG	NG	NG
		No	> 24	Yes	3	3	NG	NG	3	NG	NG	NG	NG	NG
		Yes	> 12-24	Yes	3	NG	NG	3	NG	NG	NG	NG	ND	NG

出典: Olivier *et al*, 2017

[a] 新たな感染症

[b] 再発

注: 以前は、本剤を吸入用アミカシンリポソーム製剤（LAI）として、内部的に又は外部公表に用いていた。このため、LAI の頭文字が全ての投稿文や図において使用された。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; BL = ベースライン; ET = 早期中止; F/U = 後観察; MAB = *Mycobacterium abscessus*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; ND = 実施せず; NG = 6 週間の培養で生育なし; NTM = 非結核性抗酸菌; PBO = プラセボ; Rx = 投薬歴; SQS = 半定量スケール

表 2.7.2-36　培養陰性化の割合 – 事後解析（TR02-112 試験、mITT 及び OLmITT）

菌種	CF 罹患状況	ALIS 590 mg + MDR（N = 44）[a]	ブラセボ+ MDR（N = 45）[a]	全体（N = 89）
NTM	全体	13（29.5%）	10（22.2%）	23（25.8%）
	NCF	12（27.3%）	9（20.0%）	21（23.6%）
	CF	1（2.3%）	1（2.2%）	2（2.2%）
MAC	全体	12（27.3%）	7（15.6%）	19（21.3%）
	NCF	12（27.3%）	7（15.6%）	19（21.3%）
	CF	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）
M abscessus	全体	1（2.3%）	3（6.7%）	4（4.5%）
	NCF	0（0.0%）	2（4.4%）	2（2.2%）
	CF	1（2.3%）	1（2.2%）	2（2.2%）

出典: TR02-112 試験より作成
[a] 二重盲検期における投与群。非盲検期においては、プラセボ+ MDR 群から組み入れた 43/45 名（95.6%）を含む全ての被験者が ALIS を投与された。
注: 各カテゴリーにおいて、無作為割付け時に検出された分離株の総数（n）は、それぞれの括弧内にパーセントで示した。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; CF = 嚢胞性線維症; *M abscessus* = *Mycobacterium abscessus*; MAC = *M avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; mITT = modified intent-to-treat（集団）; N = 各群の被験者数; NCF = 非嚢胞性線維症; NTM = 非結核性抗酸菌; OLmITT = open-label modified intent-to-treat（集団）; QD = 1 日 1 回

2.7.2.4.3.2　INS-212 試験（第 III 相ピボタル試験）

ベースラインにおける微生物学的成績

ベースライン／スクリーニング期における培養分離株

ベースラインにおける MAC 分離株の要約を、投与群ごと及び地域ごとに表 2.7.2-37 に示した。被験者がベースラインで培養陰性であった場合、最後に MAC 分離株が培養されたスクリーニング来院の結果を用いた。ITT 集団（336 名の被験者）のうち、合計 335 名のベースライン／スクリーニング期に採取した喀痰より MAC 分離株が得られた。このうち 223 名が ALIS + MDR 投与群、112 名が MDR 単独投与群であった。ALIS + MDR 投与群に割り付けられた被験者の 1 名が、ベースラインの来院及び ALIS 投与の前に試験を中止したため、この被験者より得られたデータは、以後の解析に用いなかった。

分類及び分析の目的から、*M. avium* 及び *M. intracellulare* のみが報告された。これらは MAC で報告及び発見された主な種であったためである。他の種はすべて「MAC 種を特定できなかった分離株」として報告された。ALIS + MDR 投与群の被験者において、*M avium* が 101/224 名（45.1%）で、*M intracellulare* が 88/224 名（39.3%）で分離され、MAC 種を特定できなかった分離株が 34/224 名（15.2%）で認められた。MDR 単独投与群の被験者における分離株も同様の割合であった。

ALIS + MDR 投与群における北米の被験者より得られた分離株のうち、多くは *M intracellulare*（55/104［52.9%］）であり、次いで *M avium*（35/104［33.7%］）及び MAC 種を特定できなかった分離株（14/104［13.5%］）であった。欧州の被験者より得られた分離株のうち、多くは *M avium*（27/48［56.3%］）であり、次いで MAC 種を特定できなかった分離株（11/48［22.9%］）、*M intracellulare*（9/48［18.8%］）であった。日本の被験者より得られた分離株のほとんどが *M avium*（31/34［91.2%］）であった。ごく一部の日本の被験者より得られた分離株が *M intracellulare* であ

った（2/34［5.9%］）。MAC 種を特定できなかった分離株は、1/34（2.9%）であった。日本を除くアジアの被験者より得られた分離株は、*M avium* 及び MAC 種を特定できなかった分離株がそれぞれ 5/14（35.7%）、*M intracellulare* が 4/14（28.6%）であった。オセアニアの被験者より得られた分離株の大部分が *M intracellulare*（18/24［75.0%］）であり、次いで *M avium* 及び MAC 種を特定できなかった分離株がそれぞれ 12.5%（3/24）であった。MDR 単独投与群の被験者における MAC 分離株にも地域ごとに同様の菌種分布が認められた。

表 2.7.2-37　ベースライン／スクリーニング期における MAC 分離株（INS-212 試験、ITT）

菌種	地域	ALIS + MDR （N = 224）	MDR （N = 112）	全体 （N = 336）
MAC 全体	全体	223 (99.6)	112 (100)	335 (99.7)
	北米	104 (100)	55 (100)	159 (100)
	欧州	47 (97.9)	28 (100)	75 (98.7)
	日本	34 (100)	14 (100)	48 (100)
	アジア（日本を除く）	14 (100)	6 (100)	20 (100)
	オセアニア	24 (100)	9 (100)	33 (100)
M avium	全体	101 (45.1)	51 (45.5)	152 (45.2)
	北米	35 (33.7)	20 (36.4)	55 (34.6)
	欧州	27 (56.3)	16 (57.1)	43 (56.6)
	日本	31 (91.2)	12 (85.7)	43 (89.6)
	アジア（日本を除く）	5 (35.7)	1 (16.7)	6 (30.0)
	オセアニア	3 (12.5)	2 (22.2)	5 (15.2)
M intracellulare	全体	88 (39.3)	45 (40.2)	133 (39.6)
	北米	55 (52.9)	28 (50.9)	83 (52.2)
	欧州	9 (18.8)	9 (32.1)	18 (23.7)
	日本	2 (5.9)	1 (7.1)	3 (6.3)
	アジア（日本を除く）	4 (28.6)	1 (16.7)	5 (25.0)
	オセアニア	18 (75.0)	6 (66.7)	24 (72.7)
MAC 種を特定できず	全体	34 (15.2)	16 (14.3)	50 (14.9)
	北米	14 (13.5)	7 (12.7)	21 (13.2)
	欧州	11 (22.9)	3 (10.7)	14 (18.4)
	日本	1 (2.9)	1 (7.1)	2 (4.2)
	アジア（日本を除く）	5 (35.7)	4 (66.7)	9 (45.0)
	オセアニア	3 (12.5)	1 (11.1)	4 (12.1)

出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.1.1.1、Table 2.1.1.2、Table 2.1.1.3、Table 2.1.1.4、Table 2.1.1.5 及び Table 2.1.1.6 より作成

注: 各カテゴリーにおいて、ベースライン／スクリーニング期における MAC 分離株数（n）と、括弧内にはその地域に占める割合をパーセントで示した。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; M = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; N = 各群の被験者数

表 2.7.2-38 に、「MAC 種を特定できなかった分離株」として分類された MAC 種の内訳を示す。ALIS + MDR 投与群の被験者 34 名（外国人被験者 33 名、日本人被験者 1 名）及び MDR 単独投与群の被験者 16 名（外国人被験者 15 名、日本人被験者 1 名）から、種々の MAC 種が同定された。「MAC 種を特定できなかった分離株」に分類される最も一般的な種は、*M. chimaera* であった。

表 2.7.2-38　検査機関によるベースラインにおける MAC 種、ベースラインで MAC 種を特定できなかった被験者（全地域）（INS-212 試験、ITT）

ベースライン時の種	ALIS + MDR (N = 34)	MDR 単剤 (N = 16)
MAC 種を特定できなかった分離株(1)	34 (100%)	16 (100%)
M. Chimaera	17 (50%)	8 (50%)
Mycobacterium M avium Complex	10 (29.4%)	5 (31.3%)
M. Avium/*Intracellularae* CX PRB+	5 (14.7%)	1 (6.3%)
MCR *Colombiense*/ *Bouchedu* By Seq	1 (2.9%)	0
MCR *M. Bouchedu* /*M. Colombiense* /*M. Vulneris* SEQ	1 (2.9%)	0
M. Yongonense/*Marseilense* SEQ	0	2 (12.5%)

出典: ADMIC212 Table 1
(1) 検査機関の報告による分類
CX = complex; PRB+ = 陽性; MCR = 最も密接に関連している; By Seq = 順序で

アミカシンの MIC の範囲、MIC_{50}、MIC_{90}

ベースライン／スクリーニング期の MAC に対するアミカシンの活性の要約を、ITT 集団について投与群ごと及び地域ごとに表 2.7.2-39 に示した。全 335 株の MAC 分離株の全体で MIC_{50} 値 32 μg/mL 及び MIC_{90} 値 64 μg/mL が得られた。投与群及び地域に関わらず、MIC_{50} 値 16～32 μg/mL 及び MIC_{90} 値 32～64 μg/mL が認められた。日本の被験者では、MIC_{50} 値 32 μg/mL 及び MIC_{90} 値 64 μg/mL が認められた。例外は被験者数がごく少数であったため評価できなかった *M intracellular* 及び MAC 種を特定できなかった分離株であった。

MAC に対するアミカシンの活性は、全体からも、投与群及び地域を越えた人種間でも、総じて類似性が認められた。図 2.7.2-25、図 2.7.2-26、図 2.7.2-27、図 2.7.2-28 及び図 2.7.2-29 に MIC の分布を要約した。

表 2.7.2-39　アミカシンの活性 – ベースライン／スクリーニング期の MAC（INS-212 試験、ITT）

Org.	Region	ALIS + MDR (N=224)				MDR (N=112)				Overall (N=336)			
		n	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	n	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	n	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}
All MAC	All	223	≤ 1 - >64	32	64	112	8 - >64	32	64	335	≤ 1 - >64	32	64
	North America	104	4 - 64	32	32	55	8 - >64	32	64	159	4 - >64	32	64
	Europe	47	≤ 1 - >64	16	32	28	8 - 32	16	32	75	≤ 1 - >64	16	32
	Japan	34	≤ 1 - >64	32	64	14	16 - 64	32	64	48	≤ 1 - >64	32	64
	Asia excl. Japan	14	8 - 64	32	64	6	16 - 64	32	NA	20	8 - 64	32	64
	Oceania	24	8 - 64	32	64	9	8 - 64	32	NA	33	8 - 64	32	64
M. avium	All	101	≤ 1 - 64	16	32	51	8 - 64	16	32	152	≤ 1 - 64	16	32
	North America	35	4 - 64	16	32	20	8 - 64	32	64	55	4 - 64	16	64
	Europe	27	8 - 32	16	32	16	8 - 32	16	32	43	8 - 32	16	32
	Japan	31	≤ 1 - 64	32	64	12	16 - 64	32	32	43	≤ 1 - 64	32	64
	Asia excl. Japan	5	16 - 32	32	NA	1	16	NA	NA	6	16 - 32	32	NA
	Oceania	3	8 - 64	NA	NA	2	32	NA	NA	5	8 - 64	32	NA
M. intracellulare	All	88	4 - >64	32	64	45	8 - >64	32	64	133	4 - >64	32	64
	North America	55	4 - 64	32	32	28	8 - >64	32	64	83	4 - >64	32	64
	Europe	9	8 - 64	32	NA	9	8 - 32	16	NA	18	8 - 64	16	32
	Japan	2	32 - >64	NA	NA	1	64	NA	NA	3	32 - >64	NA	NA
	Asia excl. Japan	4	32 - 64	NA	NA	1	16	NA	NA	5	16 - 64	32	NA
	Oceania	18	8 - 64	32	64	6	8 - 64	32	NA	24	8 - 64	32	64
Unspeciated MAC	All	34	≤ 1 - 64	16	64	16	8 - 64	32	32	50	≤ 1 - 64	16	64
	North America	14	8 - 64	16	64	7	8 - 32	16	NA	21	8 - 64	16	32
	Europe	11	≤ 1 - 32	8	16	3	8 - 32	NA	NA	14	≤ 1 - 32	8	32
	Japan	1	64	NA	NA	1	32	NA	NA	2	32 - 64	NA	NA
	Asia excl. Japan	5	8 - 64	16	NA	4	16 - 64	NA	NA	9	8 - 64	32	NA
	Oceania	3	16 - 64	NA	NA	1	32	NA	NA	4	16 - 64	NA	NA

出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.3.1.1、Table 2.3.1.2、Table 2.3.1.3、Table 2.3.1.4、Table 2.3.1.5 及び Table 2.3.1.6
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; excl. excluding; ITT = intent-to-treat（集団）; M = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（μg/mL）; MIC_{50} = 50%の分離株に対する MIC; MIC_{90} = 90%の分離株に対する MIC; N = 各群の被験者数; n = アミカシンの MIC 値が得られたベースライン／スクリーニング期の分離株数; NA = 該当なし; Org. = 菌種

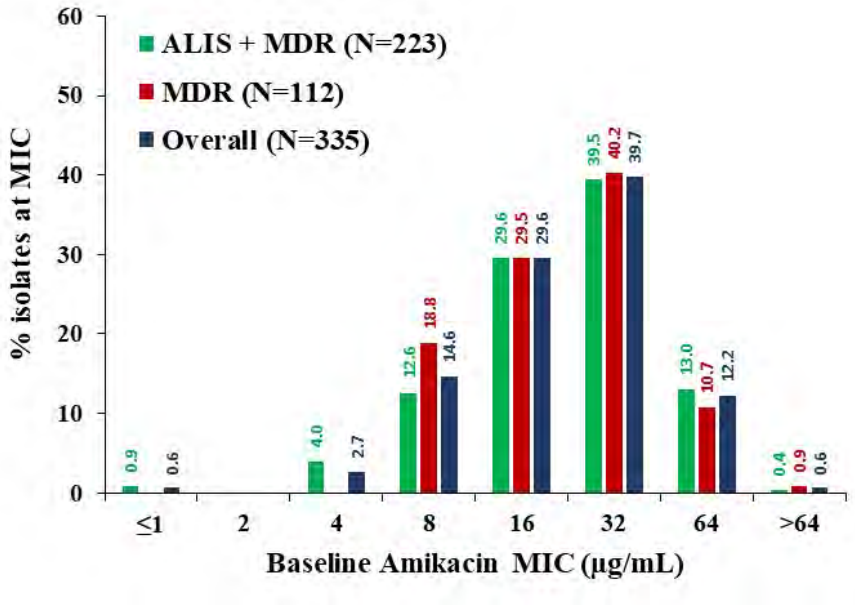
アミカシンの MIC の分布

本項では、ITT 集団でベースライン／スクリーニング期に得られた MAC 全体に対するアミカシンの MIC の分布を、投与群ごとに図 2.7.2-25 に、*M avium* について図 2.7.2-26 に、*M intracellulare* について図 2.7.2-27 に、MAC 種を特定できなかった分離株について図 2.7.2-28 に示した。対応する日本の被験者（ITT 集団）のデータを CTD 5.3.5.4 (INS-212)、Table 2.3.2.3 に示す。MAC 全体あるいは MAC 菌種ごとの MIC の分布を投与群間で比較したとき、MAC 種を特定できなかった分離株（図 2.7.2-28）を除いて、ALIS + MDR 投与群と MDR 単独投与群での分布は極めてよく類似しており、MAC 種を特定できなかった分離株においては、ALIS + MDR 投与群に比し、MDR 単独投与群でのアミカシンの MIC 分布がわずかに高値側であった。

MAC 全体に対するアミカシン MIC の地域ごと分布を ITT 集団について図 2.7.2-29 に示した。MAC 全体について認められた結果（図 2.7.2-25）と同様に、日本の MAC に対するアミカシン MIC の分布は、その他の地域間と類似していた（図 2.7.2-29）。なお、MIC が 64 及び 64 μg/mL 超の分布の割合が最も高かったのは、オセアニア、日本及び日本を除くアジアの分離株であった。

図 2.7.2-25　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の MAC（INS-212 試験）

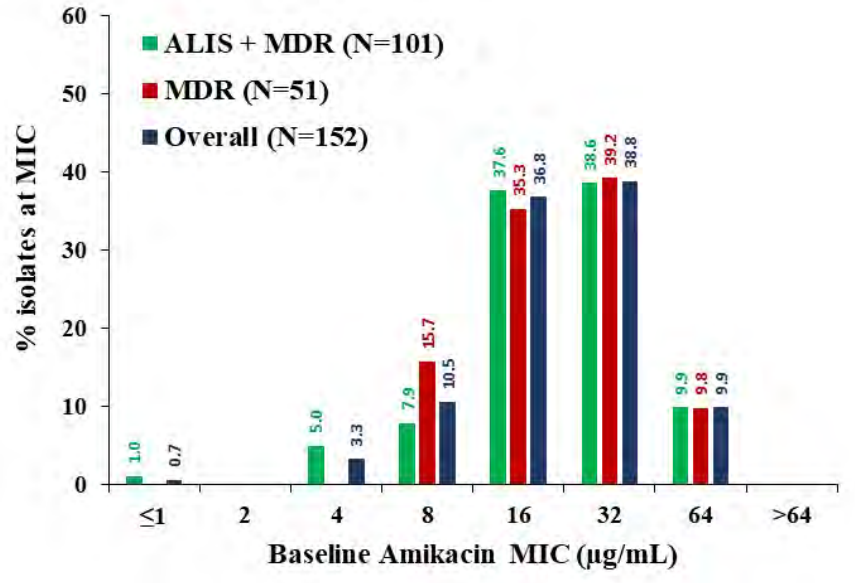
ITT – MAC 全体、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.2.1.1
注: 縦軸ラベルは、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースライン／スクリーニング期の分離株数

図 2.7.2-26　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の *M avium*（INS-212 試験）

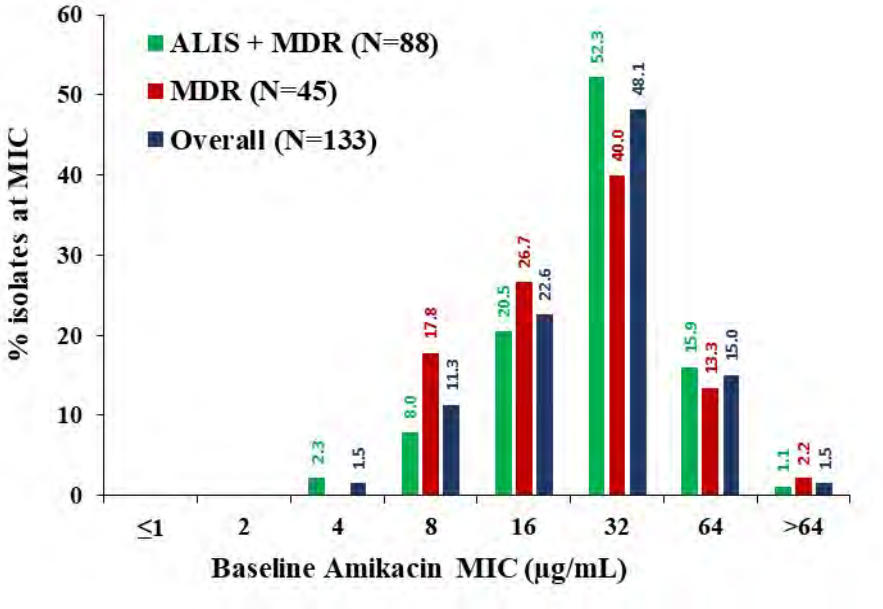
ITT – *M avium* 全体、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.2.1.1
注: 縦軸ラベルは、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースライン／スクリーニング期の分離株数;

図 2.7.2-27　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の *M intracellulare*（INS-212 試験）

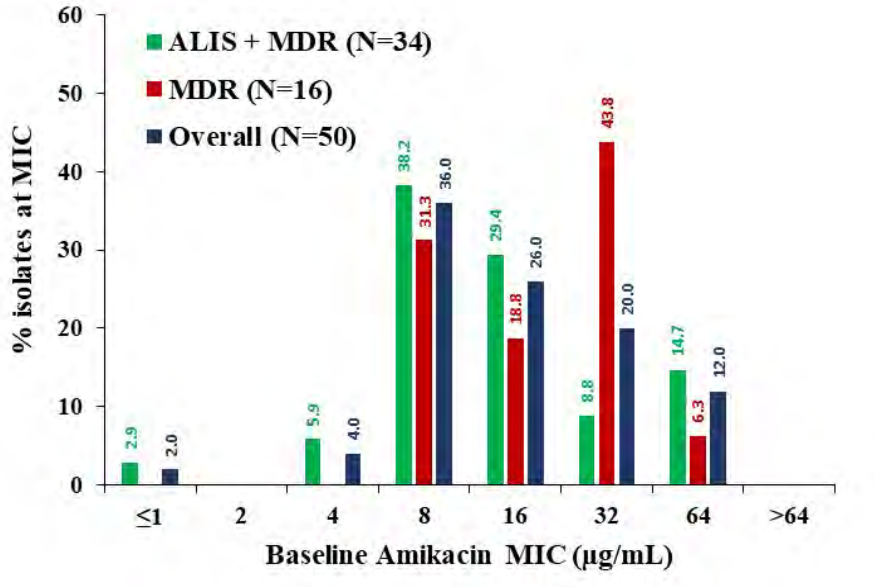
ITT – M intracellulare 全体、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.2.1.1
注: 縦軸ラベルは、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースライン／スクリーニング期の分離株数

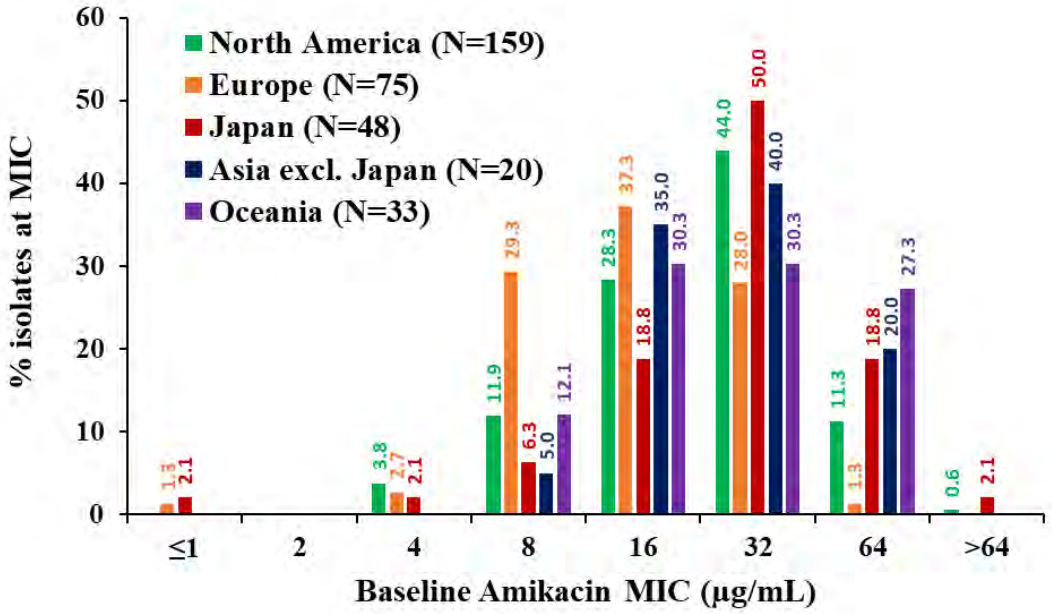
図 2.7.2-28　アミカシンの MIC の分布 – ベースライン／スクリーニング期の MAC 種を特定できなかった分離株（INS-212 試験）

ITT – MAC 種を特定できなかった分離株全体、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.2.1.1
注: 縦軸ラベルは、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースライン／スクリーニング期の分離株数

図 2.7.2-29　ベースライン／スクリーニング期に得られた MAC に対するアミカシンの MIC の地域ごとの分布（INS-212 試験）
ITT – MAC 全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.2.1.1、Table 2.2.1.2、Table 2.2.1.3、Table 2.2.1.4、Table 2.2.1.5、Table 2.2.1.6
注: 縦軸ラベルは、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; excl. = excluding; ITT = intent-to-treat（集団）; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースライン／スクリーニング期の分離株数

菌種ごとの治療成績

Month 6 までの培養陰性化

培養陰性化を達成した被験者（陰性化例）の割合と、培養陰性化を達成しなかった被験者（非陰性化例）の割合との比較結果の要約を、投与群ごとに表 2.7.2-40 に示した。全体として、ALIS + MDR を投与された MAC 感染被験者のうち、65/223（29.1%）が陰性化を達成したのに対し、MDR 単独投与群では達成例が 10/112（8.9%）であったことから、肺 MAC 症の治療において ALIS を MDR に上乗せすることはプラスの影響が得られると考えられた。

ベースラインにおける MAC 菌種による検討では、ALIS + MDR 投与群のベースラインにおいて *M avium* 及び *M intracellulare* が認められた被験者における培養陰性化の割合は、MAC 全体での割合と同程度であった（*M avium* で 30/101［29.7%］、*M intracellulare* で 29/88［33.0%］）。MAC 全体での結果と同様に、*M avium* 及び *M intracellulare* での培養陰性化の割合は、MDR 単独投与群の値（*M avium* で 3/51［5.9%］、*M intracellulare* で 5/45［11.1%］）に比し、ALIS + MDR 投与群で高値であった。MAC 種を特定できなかった分離株が認められた ALIS + MDR 投与群の被験者における培養陰性化の割合は、*M avium* 及び *M intracellulare* に比し、わずかに低値を示したものの、MDR 単独投与群の値（2/16［12.5%］）に比べ高値であった。

地域ごとの検討では、MAC 全体での培養陰性化の割合は、日本を除くアジアの被験者において最も低値であり、20 名の被験者のうち、培養陰性化を達成したのは 1/20（5.0%）名のみであった。ただし、日本及び日本を除くアジアの被験者の中で培養陰性化を達成した被験者は、ALIS + MDR

投与群において、それぞれ 9/34（26.5%）及び 1/14（7.1%）であったのに対し、MDR 単独投与群においては認められなかった。また、全体での培養陰性化の割合は、北米（38/159［23.9%］）及び欧州（12/75［16.0%］）で低値であったが、その中で、ALIS + MDR 投与群の割合（それぞれ 32/104［30.8%］及び 9/47［19.1%］）は、MDR 単独投与群の割合（それぞれ 6/55［10.9%］及び 3/28［10.7%］）に比べ高値であった。オセアニアの被験者では、ALIS + MDR 投与群の培養陰性化の割合（14/24［58.3%］）は、MDR 単独投与群の値（1/9［11.1%］）に比べ高値であった。同様の傾向が、MAC 菌種ごとの検討においても認められた。

日本人の被験者では、*M intracellulare*（n = 3 ITT）又は MAC 種を特定できなかった分離株（n = 2 ITT）が非常に少なく、この部分集団の結果を評価することできなかった。日本人被験者では、MAC 全体に対する ALIS + MDR 投与群の陰性化達成率（26.5%）は、ITT 集団全体（29.1%）と類似していた。大半の日本人被験者は、*M avium*（n = 43 ITT）であった。陰性化達成率は、MAC 全体で観察された結果と同様で、ALIS + MDR 投与群では 9/31（29.0%）、MDR 単独投与群では 0/12（0.0%）であった。*M. intracellulare* の日本人被験者は少なく（n = 3）、培養陰性化を達成した被験者はいなかった。

表 2.7.2-40　培養陰性化が認められた被験者の割合（INS-212 試験、ITT）

菌種	地域	ALIS + MDR（N = 224）			MDR（N = 112）			全体（N = 336）		
		n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例
MAC 全体	全体	223	65（29.1）	158（70.9）	112	10（8.9）	102（91.1）	335	75（22.4）	260（77.6）
	北米	104	32（30.8）	72（69.2）	55	6（10.9）	49（89.1）	159	38（23.9）	121（76.1）
	欧州	47	9（19.1）	38（80.9）	28	3（10.7）	25（89.3）	75	12（16.0）	63（84.0）
	日本	34	9（26.5）	25（73.5）	14	0（0.0）	14（100）	48	9（18.8）	39（81.3）
	アジア（日本を除く）	14	1（7.1）	13（92.9）	6	0（0.0）	6（100）	20	1（5.0）	19（95.0）
	オセアニア	24	14（58.3）	10（41.7）	9	1（11.1）	8（88.9）	33	15（45.5）	18（54.5）
M avium	全体	101	30（29.7）	71（70.3）	51	3（5.9）	48（94.1）	152	33（21.7）	119（78.3）
	北米	35	13（37.1）	22（62.9）	20	1（5.0）	19（95.0）	55	14（25.5）	41（74.5）
	欧州	27	6（22.2）	21（77.8）	16	2（12.5）	14（87.5）	43	8（18.6）	35（81.4）
	日本	31	9（29.0）	22（71.0）	12	0（0.0）	12（100）	43	9（20.9）	34（79.1）
	アジア（日本を除く）	5	0（0.0）	5（100）	1	0（0.0）	1（100）	6	0（0.0）	6（100）
	オセアニア	3	2（66.7）	1（33.3）	2	0（0.0）	2（100）	5	2（40.0）	3（60.0）
M intracellulare	全体	88	29（33.0）	59（67.0）	45	5（11.1）	40（88.9）	133	34（25.6）	99（74.4）
	北米	55	16（29.1）	39（70.9）	28	3（10.7）	25（89.3）	83	19（22.9）	64（77.1）
	欧州	9	2（22.2）	7（77.8）	9	1（11.1）	8（88.9）	18	3（16.7）	15（83.3）
	日本	2	0（0.0）	2（100）	1	0（0.0）	1（100）	3	0（0.0）	3（100）
	アジア（日本を除く）	4	1（25.0）	3（75.0）	1	0（0.0）	1（100）	5	1（20.0）	4（80.0）
	オセアニア	18	10（55.6）	8（44.4）	6	1（16.7）	5（83.3）	24	11（45.8）	13（54.2）

表 2.7.2-40　培養陰性化が認められた被験者の割合（INS-212 試験、ITT）（続き）

菌種	地域	ALIS + MDR（N = 224）			MDR（N = 112）			全体（N = 336）		
		n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例
MAC 種を特定できず	全体	34	6（17.6）	28（82.4）	16	2（12.5）	14（87.5）	50	8（16.0）	42（84.0）
	北米	14	3（21.4）	11（78.6）	7	2（28.6）	5（71.4）	21	5（23.8）	16（76.2）
	欧州	11	1（9.1）	10（90.9）	3	0（0.0）	3（100）	14	1（7.1）	13（92.9）
	日本	1	0（0.0）	1（100）	1	0（0.0）	1（100）	2	0（0.0）	2（100）
	アジア（日本を除く）	5	0（0.0）	5（100）	4	0（0.0）	4（100）	9	0（0.0）	9（100）
	オセアニア	3	2（66.7）	1（33.3）	1	0（0.0）	1（100）	4	2（50.0）	2（50.0）

出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.5.1.1、Table 2.5.1.2、Table 2.5.1.3、Table 2.5.1.4、Table 2.5.1.5 及び Table 2.5.1.6 より作成
注: 各カテゴリーにおいて、表示した治療成績が得られた被験者数（n_1）を、括弧内のパーセント表記とともに示した。% = 100（n_1/n）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; *M* = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; N = 各群の被験者数; n = 各群において表示したカテゴリーに該当する被験者数

培養陰性化の持続性

詳細は 2.7.3 項を参照のこと。

培養陰性化の再発及び再燃

再発又は再燃は、連続 3 か月以上液体培地で MAC 陽性の培養物（寒天陰性）を有するか、又は培養陰性化後に寒天培地で 1 つ以上の MAC 陽性の培養物（寒天陽性）を有すると定義した。区別のため、再発は、培養陰性化を達成した後の陽性培養（上記の定義を満たす）として定義された。これは、スクリーニング／ベースラインで分離されたものと同じ種及び VNTR 遺伝子型（コピー数及び対立遺伝子数）とした。再燃は、培養陰性化を達成した後の陽性培養（上記の定義を満たす）として定義された。これは、スクリーニング/ベースラインで分離されたものとは異なる種、又は同じ種であるが異なる VNTR 遺伝子型（異なるコピー数及び/又は対立遺伝子数）とした。

Month 6 までに培養陰性化を達成した被験者 75 名で再発/再燃を評価した。試験中に再発又は再燃した陰性化の割合を表 2.7.2-41 に示す。

ALIS + MDR 投与群の陰性化した被験者 65 名のうち、13 名（20.0%）が再発/再燃した。8 名が投与期間中の規定来院、5 名は観察期間中の規定来院であった。MDR 単独投与群の陰性化した被験者 10 名のうち、4 名（40.0%）が再発/再燃し、4 名全員が投与期間中に発生した。

ALIS + MDR 投与群では、被験者 7 名（10.8%）が MAC 再発を経験した。5 名が投与期間中（Month 8 又はそれ以前）、2 名が観察期間中であった（1 名が経過観察中 Day 28 の規定来院、1 名が経過観察中 Month 12 の規定来院）。被験者 6 名（9.2%）が MAC 再燃を経験した。3 名が投与期間中（Month 8 以降）、3 名が観察期間中であった（1 名が経過観察中 Month 6 の規定来院、2 名が経過観察中 Month 12 の規定来院）。

MDR 単独投与群では、被験者 4 名（40.0%）が再発再燃した。3 名が MAC 再発（Month 8 又はそれ以前）、1 名が MAC 再燃を経験した（Month 8 以降）。

再発は主に投与期間中に発生し（ALIS + MDR 投与群では 7 名中の再発被験者のうち 5 名、MDR 単独投与群では 3 名の再発被験者のうち 3 名）、再燃はいずれの期間においても発生した（ALIS + MDR 投与群では 6 名中 3 名が投与期間中、6 名中 3 名が経過観察中、MDR 単独投与群では 1 名が投与期間中）。日本人被験者でも同様で、ALIS + MDR 投与群 4 名中 3 名が投与期間中に再発した（MDR 単剤投与群の陰性化した被験者はなし、再燃した被験者もなし）。

表 2.7.2-41　培養陰性化を達成した被験者のうち、再発又は再燃した割合（ITT 集団）

	ALIS ＋ MDR (N = 224)	**MDR 単独 (N = 112)**
陰性化 [a]	65 (29.0%)年	10 (8.9%)
再発/再燃 [b]	13 (20.0%)	4 (40.0%)
投与期間中の規定来院	8 (12.3%)	4 (40.0%)
Month 8 又はそれ以前	5 (7.7%)	3 (30.0%)
Month 8 以降	3 (4.6%)	1 (10.0%)
観察期間中の規定来院	5 (7.7%)	0
経過観察中 Day 28 の規定来院	1 (1.5%)	0
経過観察中 Month 6 の規定来院	1 (1.5%)	0

	ALIS ＋ MDR (N = 224)	MDR 単独 (N = 112)
経過観察中 Month 12 の規定来院	3 (4.6%)	0
再発 [b]	7 (10.8%)	3 (30.0%)
投与期間中の規定来院	5 (7.7%)	3 (30.0%)
Month 8 又はそれ以前	5 (7.7%)	3 (30.0%)
Month 8 以降	0	0
観察期間中の規定来院	2 (3.1%)	0
経過観察中 Day 28 の規定来院	1 (1.5%)	0
経過観察中 Month 12 の規定来院	1 (1.5%)	0
再燃 [b]	6 (9.2%)	1 (10.0%)
投与期間中の規定来院 s	3 (4.6%)	1 (10.0%)
Month 8 又はそれ以前	0	0
Month 8 以降	3 (4.6%)	1 (10.0%)
観察期間中の規定来院	3 (4.6%)	0
経過観察中 Month 6 の規定来院	1 (1.5%)	0
経過観察中 Month 12 の規定来院	2 (3.1%)	0

出典: CSR INS212; 14.2.11
注: 試験完了時の最終データ（最後の被験者の最終来院：2019 年 4 月 3 日）
注:来院の間に再発又は再燃した被験者は、次の来院にカウントした。
[a] 無作為化された被験者数（N）に基づく陰性化の割合。
[b] 陰性化した被験者数に基づく割合。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MAC = *Mycobacterium avium* Complex;

MIC と治療成績との関連性

本項では、ベースライン／スクリーニング期の分離株におけるアミカシンの MIC と、ALIS + MDR 投与群の被験者における培養陰性化との関連性を検討した。アミカシンの MIC と陰性化／非陰性化例との関連性（Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.6.1.1）及びアミカシンの MIC と培養陰性化までの期間との関連性（Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.7.1.1）について、以下に記載した。

Month 6 までの培養陰性化

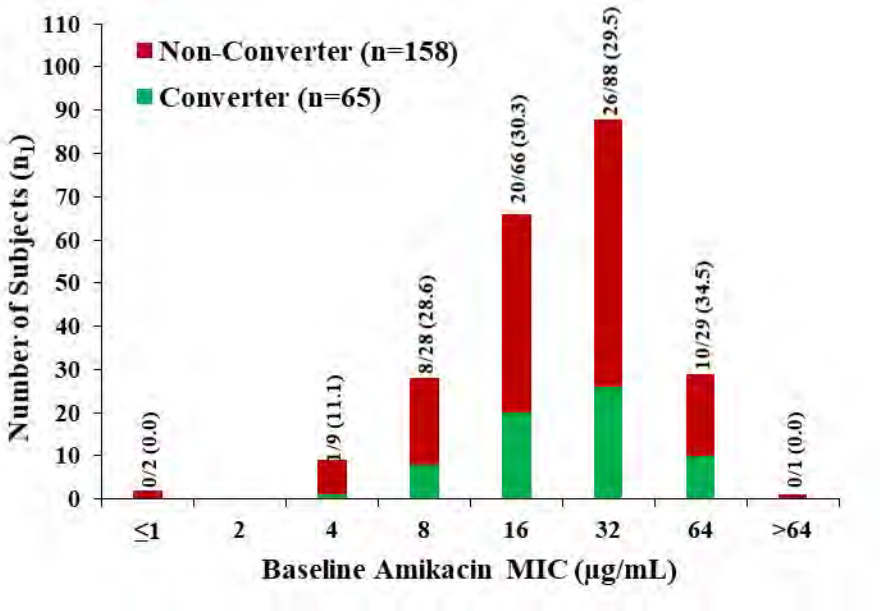
ベースライン／スクリーニング期の分離株における被験者ごとのアミカシンの MIC 別に、陰性化例及び非陰性化例の割合を、MAC 全体での ALIS + MDR 投与群の被験者（ITT 集団）について、図 2.7.2-30 に示した。図の縦軸のラベルは、培養陰性化を達成した被験者の割合を、横軸のアミカシンの各 MIC 値に対して、該当する陰性化の割合のパーセント表示とともに示している。これらの結果から、ベースラインにおけるアミカシンの MIC 値と、喀痰培養陰性化に基づく治療成績との間に関連が認められないことが示された。培養陰性化の割合には、ベースラインにおけるアミカシンの MIC 値が 8～64 μg/mL であった MAC の間で、28.6～34.5%の変動が認められた。したがって、アミカシンの MIC 値は、ALIS の投与期間中における MAC 培養陰性化の達成を予測する指標とはなり得ないと考えられた。

MAC 菌種ごとの解析（ITT 集団）について図 2.7.2-31 に示したとおり、ベースライン／スクリーニング期におけるアミカシンの MIC 値と、ALIS＋MDR 投与群の被験者における培養陰性化と

の間には、上述と同様に、関連が認められなかった。

地域ごとのサブ解析でも、ベースライン／スクリーニング期におけるアミカシンの MIC 値と、ALIS + MDR 投与群の被験者における人種ごとの培養陰性化との間に関連は認められなかった。日本人被験者のデータは全 ITT 集団と類似しており、ベースラインにおけるアミカシン MIC 値が 16～64 μg/mL であった MAC の間で 14.3～41.2%の培養陰性化の変動が認められた。（Module 5.3.5.4（INS-212）Tables 2.6.1.2、2.6.1.3、2.6.1.4、2.6.1.5 及び 2.6.1.6）。

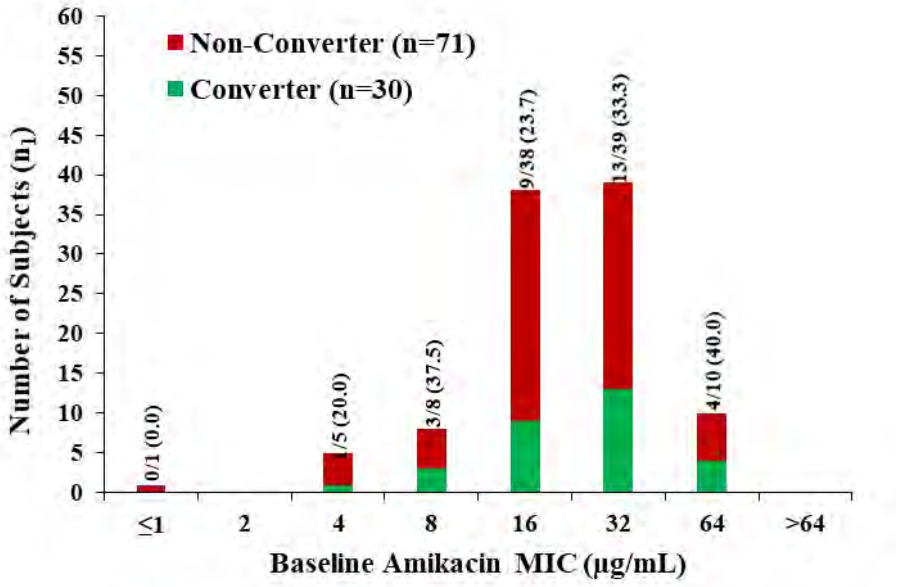
図 2.7.2-30　ALIS + MDR 投与群の被験者における MAC に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-212 試験）
ITT（N = 223）– MAC 全体、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.6.1.1
注: 縦軸は、アミカシンの各 MIC 値における、培養陰性化を達成した被験者の割合のパーセント表示を示す。% = 100（該当する MIC 値における陰性化例数 n/該当する MIC 値の被験者数 n_1）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = 治療成績及びベースライン／スクリーニング期におけるアミカシンの MIC のデータを有する ALIS + MDR 投与群の被験者数; n = 表示した治療成績を示した被験者数: n_1 = ベースライン／スクリーニング期において表示した MIC 値を示した被験者数

図 2.7.2-31　ALIS + MDR 投与群の被験者における MAC 菌種ごとのアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-212 試験、ITT）

A: *M avium* 全体、地域全体（N = 101）



B: *M intracellulare* 全体、地域全体（N = 88）

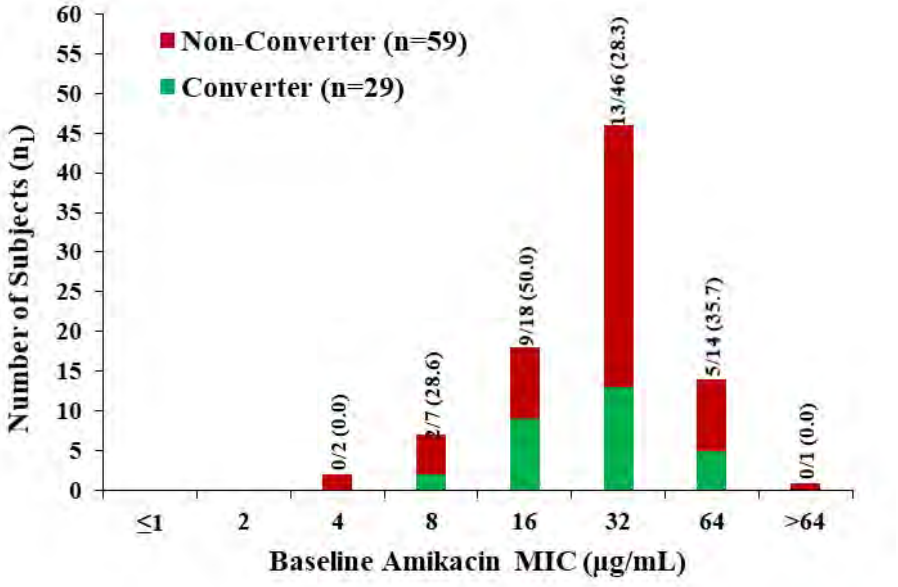
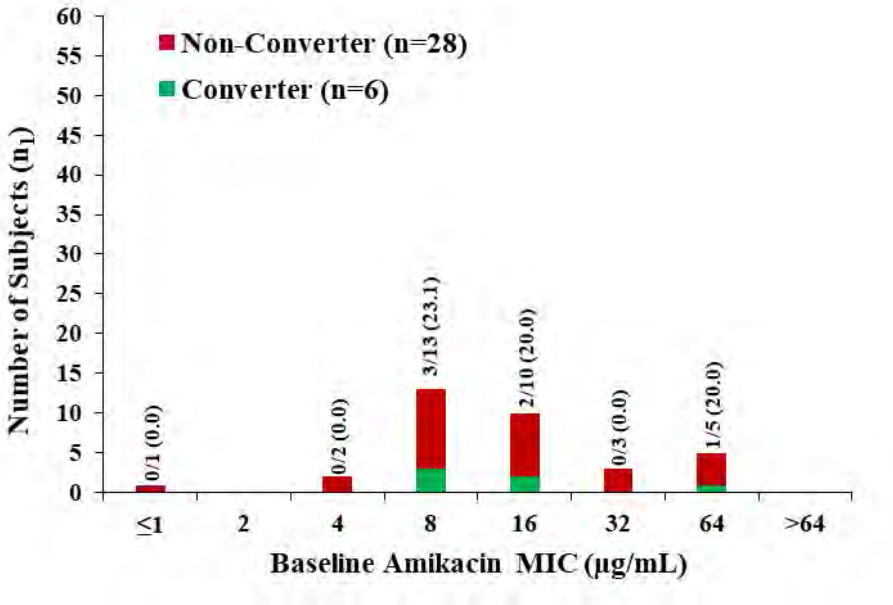


図 2.7.2-31　ALIS + MDR 投与群の被験者における MAC 菌種ごとのアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-212 試験、ITT）（続き）
C: MAC 種を特定できなかった分離株、地域全体（N = 34）



出典: Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.6.1.1
注: 縦軸は、アミカシンの各 MIC 値における、培養陰性化を達成した被験者の割合のパーセント表示を示す。% = 100（該当する MIC 値における陰性化例数 n/該当する MIC 値の被験者数 n_1）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; *M* = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = 治療成績及びベースライン／スクリーニング期におけるアミカシンの MIC のデータを有する ALIS + MDR 投与群の被験者数; n = 表示した治療成績を示した被験者数: n_1 = ベースライン／スクリーニング期において表示した MIC 値を示した被験者数

培養陰性化までの期間

ベースライン／スクリーニング期の分離株におけるアミカシンの MIC と、培養陰性化までの期間との関連性に関する解析結果を、Module 5.3.5.4（INS-212）Table 2.7 に記載した。アミカシンの MIC と培養陰性化の割合との間に関連が認められなかったことと同様に、アミカシンの MIC と培養陰性化までの月数との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.4.3.3　INS-312 試験（INS-212 試験からの第 III 相延長試験）

本試験の被験者は、INS-212 試験に参加中に ALIS + MDR 又は MDR 単独の投与を受けたため、本試験の解析時には、INS-212 試験中に ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者及び MDR 単独投与を前もって受けた被験者として表示した。詳細は 2.7.3 項を参照のこと。

ベースラインにおける微生物学的成績

ベースラインにおける培養分離株

ベースラインにおける MAC 分離株の要約を、投与群ごと及び地域ごとに表 2.7.2-42 に示した。INS-312 試験のベースラインにおいて培養陰性であった被験者は、INS-212 試験において MAC 培養分離株が得られた最後の来院時の結果を用いた（INS-212 試験において最後に利用可能であった結果を、INS-312 試験のベースラインに補完した）。ITT 集団（163 名の被験者）の全被験者において、ベースラインの喀痰より MAC 分離株が得られた。このうち 73 名が INS-212 試験にて

ALIS + MDR 投与を前もって受け、90 名が MDR 単独投与を前もって受けていた。

組み入れられた被験者中、*M avium* が 75/163 名（46.0%）で分離され、*M intracellulare* が 68/163 名（41.7%）で分離され、MAC 種を特定できなかった分離株が 20/163 名（12.3%）で認められた。ALIS + MDR 投与又は MDR 単独投与を前もって受けた被験者間における MAC 分離株の内訳は同様の割合であった。

組み入れられた被験者全例で MAC が分離され、多くは北米の被験者より分離され、次いで欧州、日本、日本を除くアジア、オセアニアであった。ALIS + MDR 投与及び MDR 単独投与を前もって受けた被験者間における MAC 分離株にも類似した地域分布が認められた。

ALIS + MDR 投与を前もって受けた北米の被験者より得られた分離株のうち、多くは *M intracellulare*（20/31［64.5%］）であり、次いで *M avium*（7/31［22.6%］）及び MAC 種を特定できなかった分離株（4/31［12.9%］）であった。欧州の被験者では多くが *M avium*（8/13［61.5%］）、次いで *M intracellulare*（3/13［23.1%］）、MAC 種を特定できなかった分離株（2/13［15.4%］）、であった。日本の被験者ではほとんどが *M avium*（15/17［88.2%］）であったが、日本を除くアジアの被験者より得られた分離株は、*M avium* が 3/6（50.0%）、MAC 種を特定できなかった分離株が 2/6（33.3%）、*M intracellulare* が 1/6（6.7%）であった。オセアニアの被験者では大部分が *M intracellulare*（5/6［83.3%］）であり、次いで *M avium*（1/6［16.7%］）であった。

MDR 単独投与を前もって受けた被験者での MAC 菌種の内訳は類似していたものの、いくつかの地域では例外が認められた：北米の被験者より得られた *M avium* 分離株（ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者 7/31［22.6%］に対し MDR 単独投与を前もって受けた被験者 18/46［39.1%］）、欧州の被験者より得られた *M avium* 分離株（ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者 8/13［61.5%］に対し MDR 単独投与を前もって受けた被験者 10/21［47.6%］）及びオセアニアの被験者より得られた *M intracellulare* 分離株（ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者 5/6［83.3%］に対し MDR 単独投与を前もって受けた被験者 4/7［57.1%］）。

表 2.7.2-42　ベースラインにおける MAC 分離株（INS-312 試験、ITT）

菌種	地域	ALIS + MDR 前投与（N = 73）	MDR 前投与（N = 90）	全体（N = 163）
MAC 全体	全体	73 (100)	90 (100)	163 (100)
	北米	31 (100)	46 (100)	77 (100)
	欧州	13 (100)	21 (100)	34 (100)
	日本	17 (100)	13 (100)	30 (100)
	アジア（日本を除く）	6 (100)	3 (100)	9 (100)
	オセアニア	6 (100)	7 (100)	13 (100)
M avium	全体	33 (45.2)	42 (46.7)	75 (46.0)
	北米	7 (22.6)	18 (39.1)	25 (32.5)
	欧州	8 (61.5)	10 (47.6)	18 (52.9)
	日本	15 (88.2)	11 (84.6)	26 (86.7)
	アジア（日本を除く）	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)
	オセアニア	1 (16.7)	2 (28.6)	3 (23.1)
M	全体	30 (41.1)	38 (42.2)	68 (41.7)

	北米	20 (64.5)	24 (52.2)	44 (57.1)
	欧州	3 (23.1)	8 (38.1)	11 (32.4)
	日本	1 (5.9)	1 (7.7)	2 (6.7)
	アジア（日本を除く）	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)
	オセアニア	5 (83.3)	4 (57.1)	9 (69.2)
MAC 種を特定できず	全体	10 (13.7)	10 (11.1)	20 (12.3)
	北米	4 (12.9)	4 (8.7)	8 (10.4)
	欧州	2 (15.4)	3 (14.3)	5 (14.7)
	日本	1 (5.9)	1 (7.7)	2 (6.7)
	アジア（日本を除く）	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (44.4)
	オセアニア	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (7.7)

出典: Module 5.3.5.4 (INS-312) Table 3.1.1.1、Table 3.1.1.2、Table 3.1.1.3、Table 3.1.1.4、Table 3.1.1.5 及び Table 3.1.1.6 より作成
注: 各カテゴリーにおいて、ベースライン／スクリーニング期における MAC 分離株数（n）と、括弧内にはその地域に占める割合をパーセントで示した。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; M = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; N = 各群の被験者数

アミカシンの MIC の範囲、MIC_{50}、MIC_{90}

ベースラインの MAC に対するアミカシンの活性の要約を、ITT 集団について投与群ごと及び地域ごとに表 2.7.2-43 に示した。全 163 株の MAC 分離株の全体において、MIC_{50} 値 32 μg/mL 及び MIC_{90} 値 64 μg/mL が認められた。MDR 単独投与を前もって受けた被験者では、地域に関わらず、MAC 全体に対する MIC_{50} 値 16～32 μg/mL 及び MIC_{90} 値 64 μg/mL が認められた。ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者においては、地域に関わらず、MAC 全体に対する MIC_{50} 値 16～64 μg/mL 及び MIC_{90} 値 > 64 μg/mL が認められた。MAC 全体に比し、MAC 菌種ごとの MIC_{50} 及び MIC_{90} では、活性の変動はわずかであった。日本人被験者全体において、MIC_{50} 値 32 μg/mL 及び MIC_{90} 値 >64 μg/mL が認められた。症例数が少なかったため、*M intracellulare* 分離株の MIC_{50} 値及び MIC_{90} 値は算出不可であった。

表 2.7.2-43　ベースラインにおける MAC に対するアミカシンの活性の要約（INS-312 試験、ITT）

Org.	Region	Prior ALIS + MDR (N=73)				Prior MDR (N=90)				Overall (N=163)			
		n	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	n	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}	n	MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}
All MAC	All	73	4 - >64	32	>64	90	2 - >64	16	64	163	2 - >64	32	64
	North America	31	4 - >64	32	>64	46	8 - >64	32	64	77	4 - >64	32	64
	Europe	13	4 - >64	16	>64	21	4 - 64	16	64	34	4 - >64	16	64
	Japan	17	8 - >64	32	>64	13	8 - 64	32	64	30	8 - >64	32	>64
	Asia excl. Japan	6	16 - 64	64	NA	3	8 - 32	NA	NA	9	8 - 64	32	NA
	Oceania	6	16 - 64	64	NA	7	2 - 32	16	NA	13	2 - 64	32	64
M. avium	All	33	8 - >64	32	>64	42	8 - 64	32	64	75	8 - >64	32	64
	North America	7	16 - >64	16	NA	18	8 - 64	32	64	25	8 - >64	32	64
	Europe	8	16 - >64	32	NA	10	8 - 64	16	64	18	8 - >64	16	>64
	Japan	15	8 - >64	32	64	11	8 - 64	32	32	26	8 - >64	32	64
	Asia excl. Japan	2	16 - 32	NA	NA	1	16	NA	NA	3	16 - 32	NA	NA
	Oceania	1	64	NA	NA	2	16 - 32	NA	NA	3	16 - 64	NA	NA
M. intracellulare	All	30	4 - >64	32	>64	38	2 - >64	16	64	68	2 - >64	32	64
	North America	20	4 - >64	32	>64	24	8 - >64	32	64	44	4 - >64	32	64
	Europe	3	4 - 16	NA	NA	8	4 - 64	8	NA	11	4 - 64	8	16
	Japan	1	>64	NA	NA	1	64	NA	NA	2	64 - >64	NA	NA
	Asia excl. Japan	1	32	NA	NA	1	8	NA	NA	2	8 - 32	NA	NA
	Oceania	5	16 - 64	64	NA	4	2 - 32	NA	NA	9	2 - 64	32	NA
Unspeciated MAC	All	10	4 - >64	64	>64	10	8 - 32	32	32	20	4 - >64	32	64
	North America	4	4 - 64	NA	NA	4	8 - 32	NA	NA	8	4 - 64	8	NA
	Europe	2	8 - 16	NA	NA	3	16 - 32	NA	NA	5	8 - 32	16	NA
	Japan	1	>64	NA	NA	1	32	NA	NA	2	32 - >64	NA	NA
	Asia excl. Japan	3	64	NA	NA	1	32	NA	NA	4	32 - 64	NA	NA
	Oceania	0	NA	NA	NA	1	32	NA	NA	1	32	NA	NA

出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.3.1.1、Table 3.3.1.2、Table 3.3.1.3、Table 3.3.1.4、Table 3.3.1.5 及び Table 3.3.1.6
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; excl. excluding; ITT = intent-to-treat（集団）; M = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（μg/mL）; MIC_{50} = 50%の分離株に対する MIC; MIC_{90} = 90%の分離株に対する MIC; N = 各群の被験者数; n = アミカシンの MIC 値が得られたベースラインの分離株数; NA = 該当なし; Org. = 菌種

アミカシンの MIC の分布

本項では、MAC 全体に対するアミカシンのベースライン MIC の分布を、投与群ごと及び地域ごとに図 2.7.2-32 に示した。*M avium* 及び *M intracellulare* に対する地域全体での MIC の分布を図 2.7.2-33 に示した。MAC 種を特定できなかった分離株の全体及び地域ごと、並びに各 MAC 菌種別の地域ごとの MIC の分布については、分離株数が少ないため、Module 5.3.5.4 (INS 312) Table 3.2 に示し、以下においては記載しなかった。

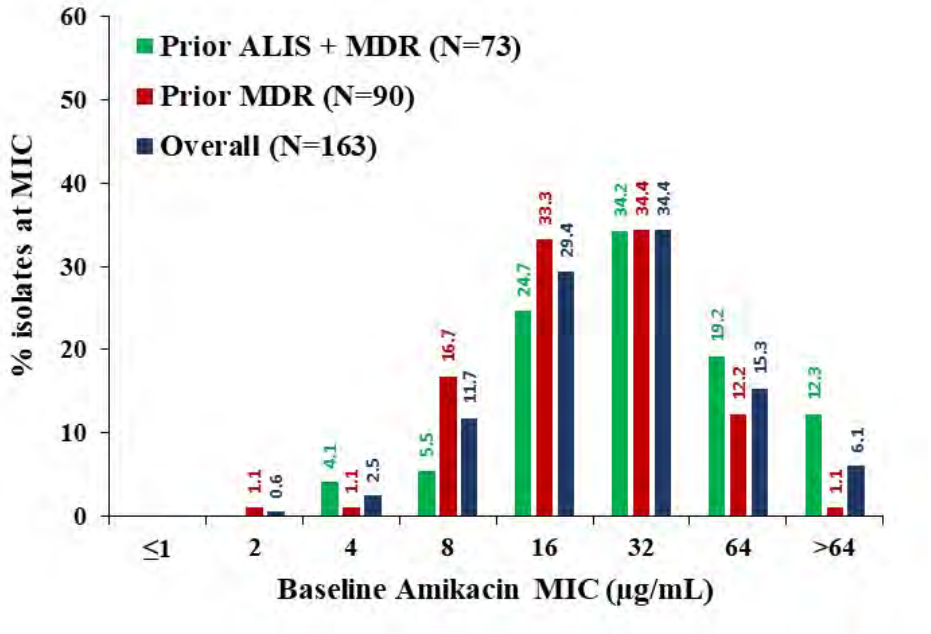
図 2.7.2-32（パネル A）に示したとおり、全体的にベースラインの MAC に対する MIC の分布は、ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者及び MDR 単独投与を前もって受けた被験者の間で重複した。このように、これらの被験者間におけるアミカシンの MIC の分布には全体的に類似性が認められたものの、分布の下限値及び上限値において若干の変動が認められた。ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者では、MDR 単独投与を前もって受けた被験者に比し、アミカシン MIC 値 > 64 μg/mL を示す分離株の割合が多くなった（ALIS + MDR 投与では、64 及び 64 μg/mL 超において、それぞれ 19.2%及び 12.3%、MDR 単独投与では、64 及び 64 μg/mL 超において、それぞれ 12.2%及び 1.1%）。図 2.7.2-32（パネル B）に示したとおり、地域ごとのアミカシンの MIC

の分布における変動はわずかであり、例外として、MIC 値 ≤ 16 μg/mL を示したベースラインの分離株は、欧州において得られた分離株により多く認められ、MIC 値 ≥ 64 μg/mL を示した分離株は、アジア（日本及び日本を除くアジア）で得られた分離株により多く認められた。

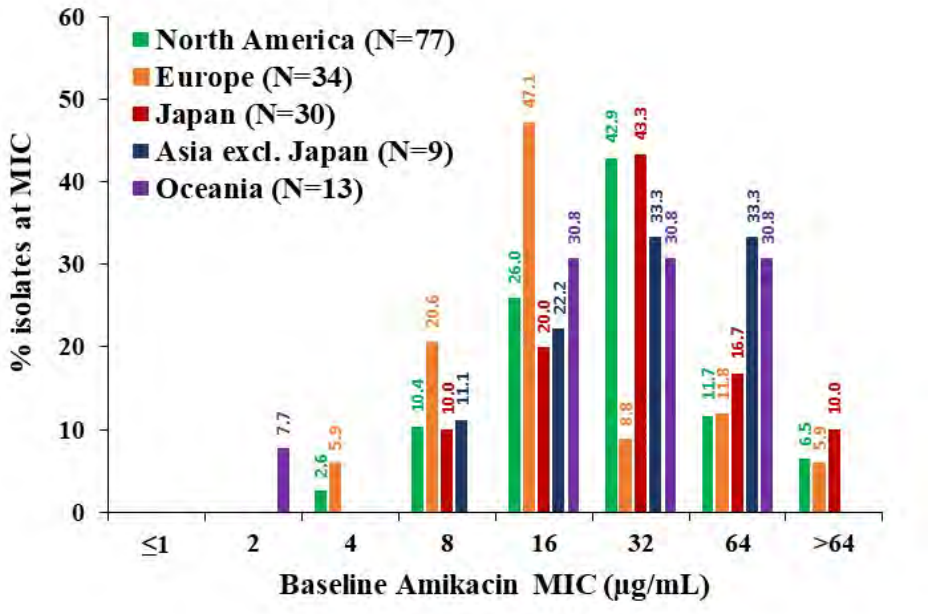
M avium 及び *M intracellulare* に対するアミカシンの MIC の分布を、投与群ごとに図 2.7.2-33 に示した。MAC 全体の場合（図 2.7.2-32［パネル A］）と同様、ベースラインにおける *M avium* 及び *M intracellulare* に対するアミカシンの MIC の分布は、ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者より得られた分離株で、MDR 単独投与を前もって受けた被験者に比べ、MIC 値 >64 μg/mL の分離株がより多く認められた。

図 2.7.2-32　ベースラインにおける MAC に対するアミカシンの MIC の分布（INS-312 試験、ITT）

A: MAC 全体、地域全体



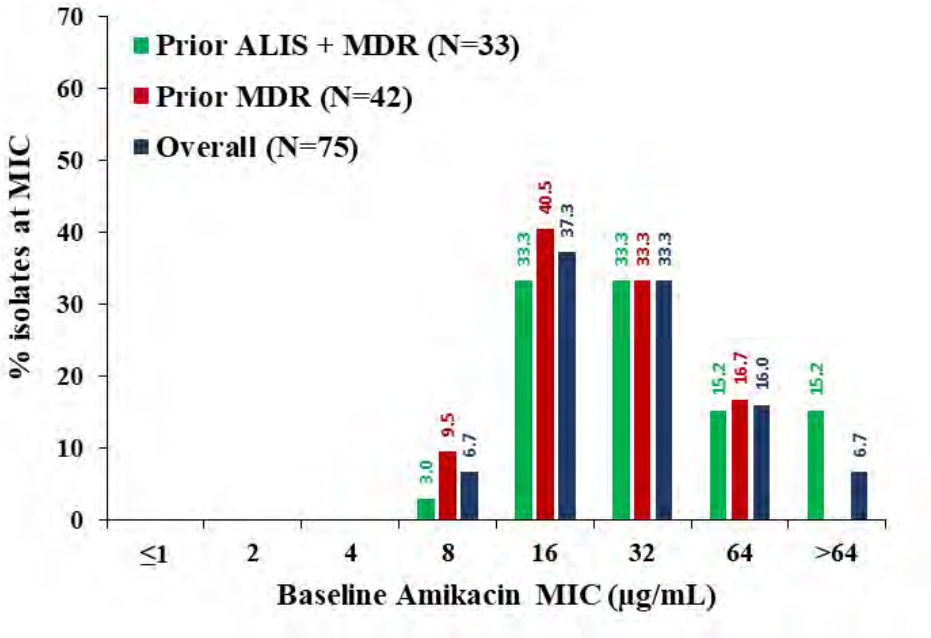
B: MAC 全体、地域ごと



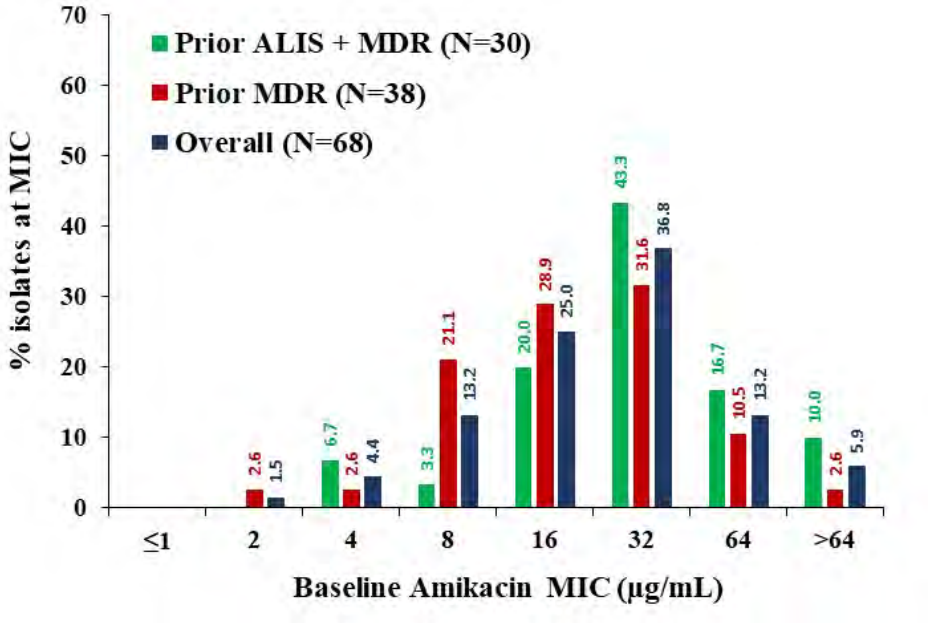
出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.2.1.1、Table 3.2.1.2、Table 3.2.1.3、Table 3.2.1.4、Table 3.2.1.5 及び Table 3.2.1.6
注: 縦軸は、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; excl. = excluding; ITT = intent-to-treat（集団）; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースラインの分離株数

図 2.7.2-33　ベースラインにおける MAC 菌種に対するアミカシンの MIC の分布（INS-312 試験、ITT）

A: *M avium* 全体、地域全体



B: M intracellulare 全体、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.2.1.1
注: 縦軸は、表示した MIC の各カテゴリーに該当する分離株が占めるパーセントを表す。% = 100（n/N）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; *M* = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = アミカシンの MIC 値が得られたベースラインの分離株数

菌種ごとの治療成績

培養陰性化

培養陰性化を達成した被験者（陰性化例）の割合と、培養陰性化を達成しなかった被験者（非陰性化例）の割合について、投与群ごとに表 2.7.2-44 に比較した。全体では 40/163（24.5%）が陰性化例であった。これらの被験者のうち、INS-212 試験で ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者の陰性化例の割合（10/73［13.7%］）は、MDR 単独投与を前もって受けた被験者における陰性化例の割合（30/90［33.3%］）に比べ低値であった。MDR 単独投与を前もって受けた被験者における培養陰性化の割合は、*M avium* で 13/42（31.0%）、*M intracellulare* で 13/38（34.2%）、及び MAC 種を特定できなかった分離株で 4/10（40.0%）であった。

これらの結果より、MDR 単独療法では治療抵抗性を示す被験者を ALIS + MDR によって治療することの利点が示された。

表 2.7.2-44　培養陰性化が認められた被験者の割合（INS-312 試験、ITT）

菌種	地域	ALIS + MDR 前投与（N = 73）			MDR 前投与（N = 90）			全体（N = 163）		
		n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例
MAC 全体	全体	73	10（13.7）	63（86.3）	90	30（33.3）	60（66.7）	163	40（24.5）	123（75.5）
	北米	31	5（16.1）	26（83.9）	46	16（34.8）	30（65.2）	77	21（27.3）	56（72.7）
	欧州	13	4（30.8）	9（69.2）	21	8（38.1）	13（61.9）	34	12（35.3）	22（64.7）
	日本	17	1（5.9）	16（94.1）	13	3（23.1）	10（76.9）	30	4（13.3）	26（86.7）
	アジア（日本を除く）	6	0（0.0）	6（100）	3	0（0.0）	3（100）	9	0（0.0）	9（100）
	オセアニア	6	0（0.0）	6（100）	7	3（42.9）	4（57.1）	13	3（23.1）	10（76.9）
M avium	全体	33	4（12.1）	29（87.9）	42	13（31.0）	29（69.0）	75	17（22.7）	58（77.3）
	北米	7	0（0.0）	7（100）	18	5（27.8）	13（72.2）	25	5（20.0）	20（80.0）
	欧州	8	3（37.5）	5（62.5）	10	4（40.0）	6（60.0）	18	7（38.9）	11（61.1）
	日本	15	1（6.7）	14（93.3）	11	2（18.2）	9（81.8）	26	3（11.5）	23（88.5）
	アジア（日本を除く）	2	0（0.0）	2（100）	1	0（0.0）	1（100）	3	0（0.0）	3（100）
	オセアニア	1	0（0.0）	1（100）	2	2（100）	0（0.0）	3	2（66.7）	1（33.3）
M intracellulare	全体	30	5（16.7）	25（83.3）	38	13（34.2）	25（65.8）	68	18（26.5）	50（73.5）
	北米	20	4（20.0）	16（80.0）	24	9（37.5）	15（62.5）	44	13（29.5）	31（70.5）
	欧州	3	1（33.3）	2（66.7）	8	3（37.5）	5（62.5）	11	4（36.4）	7（63.6）
	日本	1	0（0.0）	1（100）	1	0（0.0）	1（100）	2	0（0.0）	2（100）
	アジア（日本を除く）	1	0（0.0）	1（100）	1	0（0.0）	1（100）	2	0（0.0）	2（100）
	オセアニア	5	0（0.0）	5（100）	4	1（25.0）	3（75.0）	9	1（11.1）	8（88.9）

表 2.7.2-44　培養陰性化が認められた被験者の割合（INS-312 試験、ITT）（続き）

菌種	地域	ALIS + MDR 前投与（N = 73）			MDR 前投与（N = 90）			全体（N = 163）		
		n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例	n	陰性化例	非陰性化例
MAC 種を特定できず	全体	10	1（10.0）	9（90.0）	10	4（40.0）	6（60.0）	20	5（25.0）	15（75.0）
	北米	4	1（25.0）	3（75.0）	4	2（50.0）	2（50.0）	8	3（37.5）	5（62.5）
	欧州	2	0（0.0）	2（100）	3	1（33.3）	2（66.7）	5	1（20.0）	4（80.0）
	日本	1	0（0.0）	1（100）	1	1（100）	0（0.0）	2	1（50.0）	1（50.0）
	アジア（日本を除く）	3	0（0.0）	3（100）	1	0（0.0）	1（100）	4	0（0.0）	4（100）
	オセアニア	0	NA	NA	1	0（0.0）	1（100）	1	0（0.0）	1（100）

出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.5.1.1、Table 3.5.1.2、Table 3.5.1.3、Table 3.5.1.4、Table 3.5.1.5 及び Table 3.5.1.6 より作成
注: 各カテゴリーにおいて、表示した治療成績が得られた被験者数（n_1）を、括弧内のパーセント表記とともに示した。% = 100（n_1/n）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; *M* = *Mycobacterium*; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; N = 各群の被験者数; n = 各群において表示したカテゴリーに該当する被験者数; NA = 該当なし

MIC と治療成績との関連性

本項では、ALIS + MDR を投与された被験者におけるアミカシンの MIC と培養陰性化との関連性を検討した。アミカシンの MIC と陰性化例及び非陰性化例との関連性（Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.6.1.1～3.6.1.6）及びアミカシンの MIC と培養陰性化までの期間との関連性（Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.7.1.1～3.7.1.6）について以下に記載した。

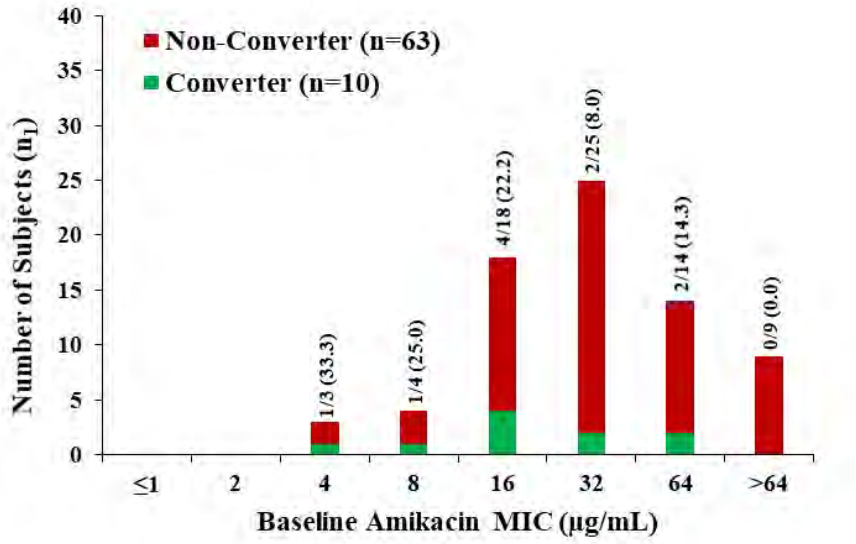
Month 6 までの培養陰性化

ベースラインおける被験者ごとのアミカシンの MIC 値に基づく陰性化例及び非陰性化例の MAC 全体での割合について、INS-212 試験で ALIS + MDR 投与又は MDR 単独投与を前もって受けた被験者別に図 2.7.2-34 に示した。図の縦軸は、培養陰性化を達成した被験者の割合を、横軸のアミカシンの各 MIC 値に対して、該当する陰性化の割合（%）とともに表示した。これらの結果から、全体としてベースラインにおけるアミカシンの MIC 値と、喀痰培養陰性化に基づく治療成績との間に関連性が認められないことが示された。INS-212 試験において ALIS + MDR 投与を前もって受けた被験者（図 2.7.2-34［パネル A］）での培養陰性化の割合には、ベースライン MIC 値 4～64 μg/mL の間で、8.0～33.3%の変動が認められた。INS-212 試験において MDR 単独投与を前もって受けた被験者（図 2.7.2-34［パネル B］）では、ベースライン MIC 値 2～64 μg/mL の間で、29.0～100%の変動が認められた。INS-212 試験における ALIS 投与の有無に関わらず、ベースライン MIC 値が > 64 μg/mL で INS-312 試験に組み入れられた被験者では、陰性化例は認められなかった。MAC 菌種ごとの解析においても、*M avium*（図 2.7.2-35）及び *M intracellulare*（図 2.7.2-36）について類似した成績が認められた。したがって、アミカシンの MIC 値は、ALIS の投与期間中における MAC 培養陰性化の達成を予測する指標とはなり得ないと考えられた。

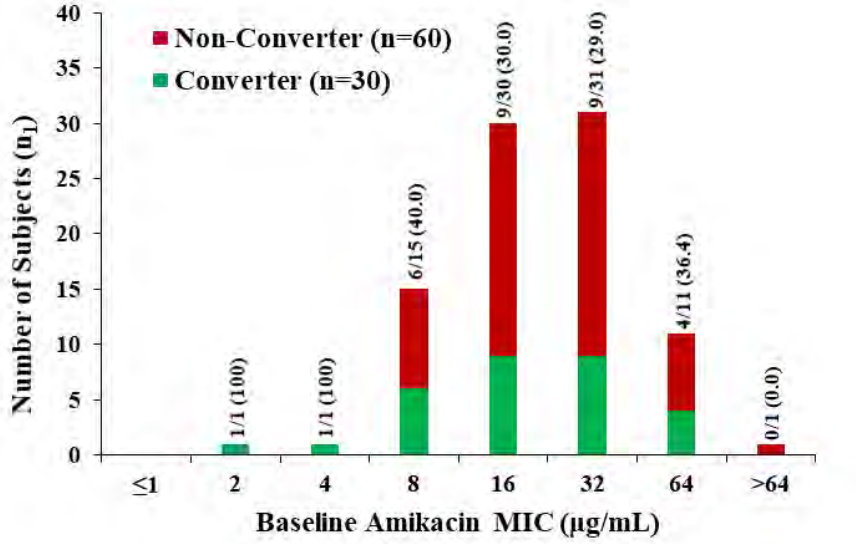
地域ごとのサブ解析においても、ベースラインにおけるアミカシンの MIC 値と、MAC 全体における人種ごとの培養陰性化との間に関連性は認められなかった（Module 5.3.5.4［INS-312］）。

図 2.7.2-34　ALIS の前投与を受けた及び受けなかった被験者に ALIS + MDR を投与した時の MAC に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-312 試験、ITT）

A: ALIS + MDR 前投与（N = 73）– MAC 全体、地域全体



B: MDR 単独の前投与（N = 90）– MAC 全体、地域全体



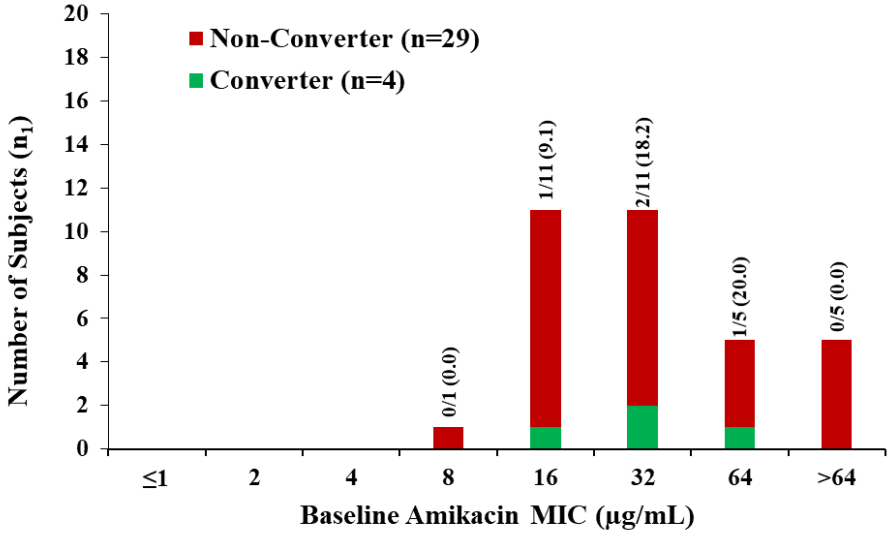
出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.6.1.1

注: 縦軸のラベルは、アミカシンの各 MIC 値における、培養陰性化を達成した被験者の割合のパーセント表示を示す。% = 100（該当する MIC 値における陰性化例数 n/該当する MIC 値の被験者数 n_1）

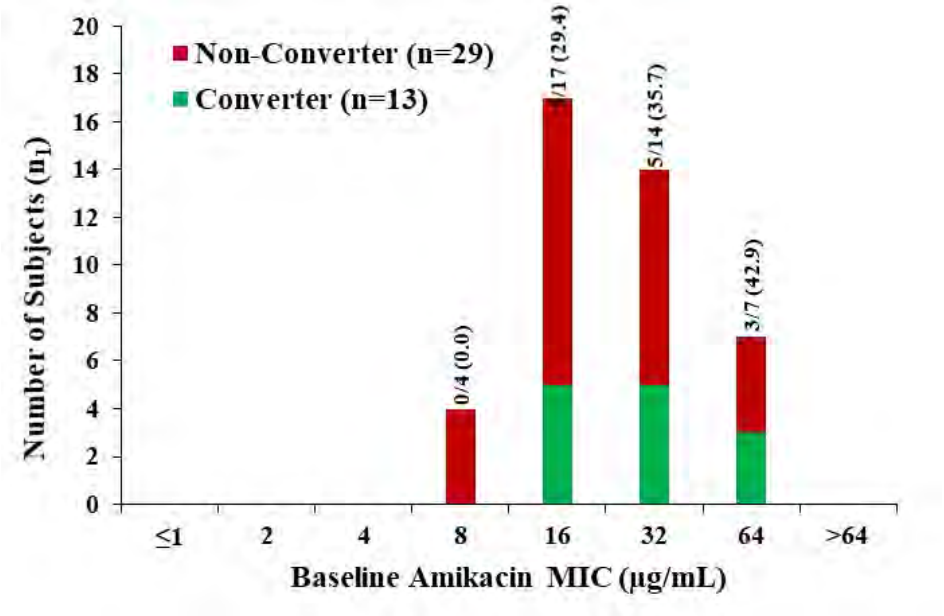
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; MAC = *Mycobacterium avium* Complex; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = 治療成績及びベースラインにおけるアミカシンの MIC のデータを有し ALIS + MDR を投与された被験者数; n = 表示した治療成績を示した被験者数: n_1 = ベースラインにおいて表示した MIC 値を示した被験者数

図 2.7.2-35　ALIS の前投与を受けた及び受けなかった被験者に ALIS + MDR を投与した時の *M avium* に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-312 試験、ITT）

A: ALIS + MDR 前投与（N = 33）– *M avium*、地域全体



B: MDR 単独の前投与（N = 42）– *M avium*、地域全体



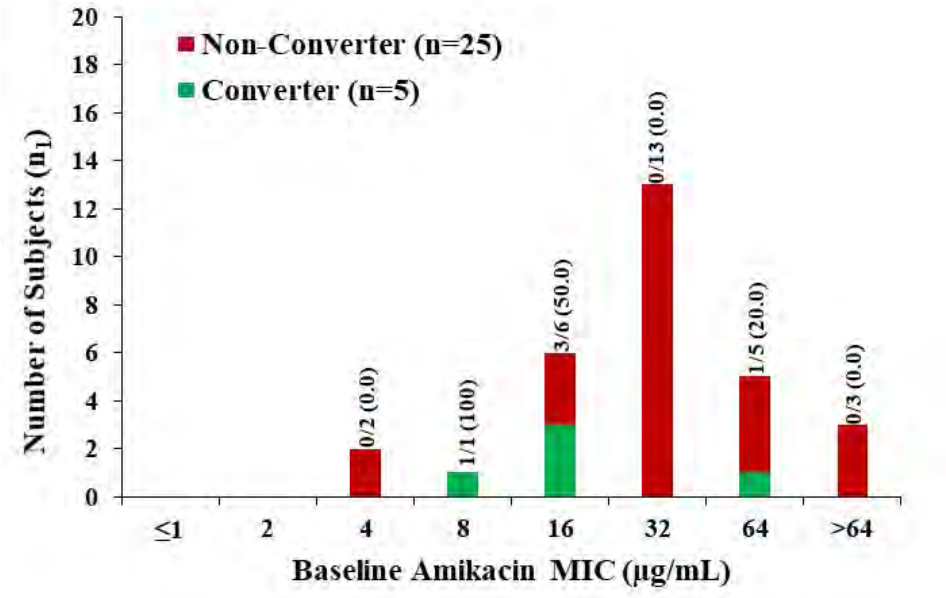
出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.6.1.1

注: 縦軸のラベルは、アミカシンの各 MIC 値における、培養陰性化を達成した被験者の割合のパーセント表示を示す。% = 100（該当する MIC 値における陰性化例数 n/該当する MIC 値の被験者数 n_1）

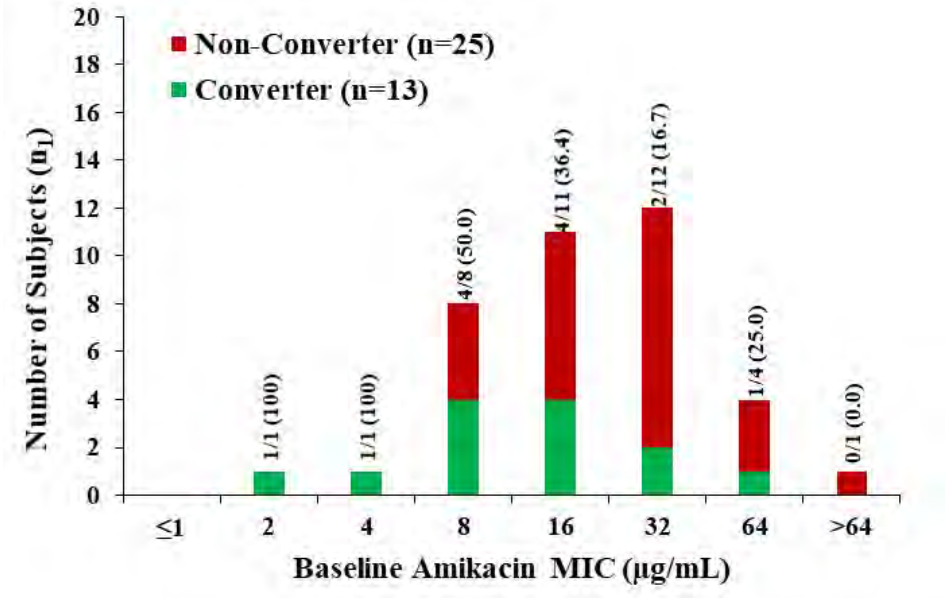
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; *M* = *Mycobacterium*; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = 治療成績及びベースラインにおけるアミカシンの MIC のデータを有し ALIS + MDR を投与された被験者数; n = 表示した治療成績を示した被験者数: n_1 = ベースラインにおいて表示した MIC 値を示した被験者数

図 2.7.2-36　ALIS の前投与を受けた及び受けなかった被験者に ALIS + MDR を投与した時の *M avium* に対するアミカシンの MIC 値と培養陰性化との関連性（INS-312 試験、ITT）

A: ALIS + MDR 前投与（N = 30）– *M intracellulare*、地域全体



B: MDR 単独の前投与（N = 38）– *M intracellulare*、地域全体



出典: Module 5.3.5.4（INS-312）Table 3.6.1.1
注: 縦軸のラベルは、アミカシンの各 MIC 値における、培養陰性化を達成した被験者の割合のパーセント表示を示す。% = 100（該当する MIC 値における陰性化例数 n/該当する MIC 値の被験者数 n_1）
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; ITT = intent-to-treat（集団）; *M* = *Mycobacterium*; MDR = 多剤併用療法; MIC = 最小発育阻止濃度（µg/mL）; N = 治療成績及びベースラインにおけるアミカシンの MIC のデータを有し ALIS + MDR を投与された被験者数; n = 表示した治療成績を示した被験者数: n_1 = ベースラインにおいて表示した MIC 値を示した被験者数

培養陰性化までの期間

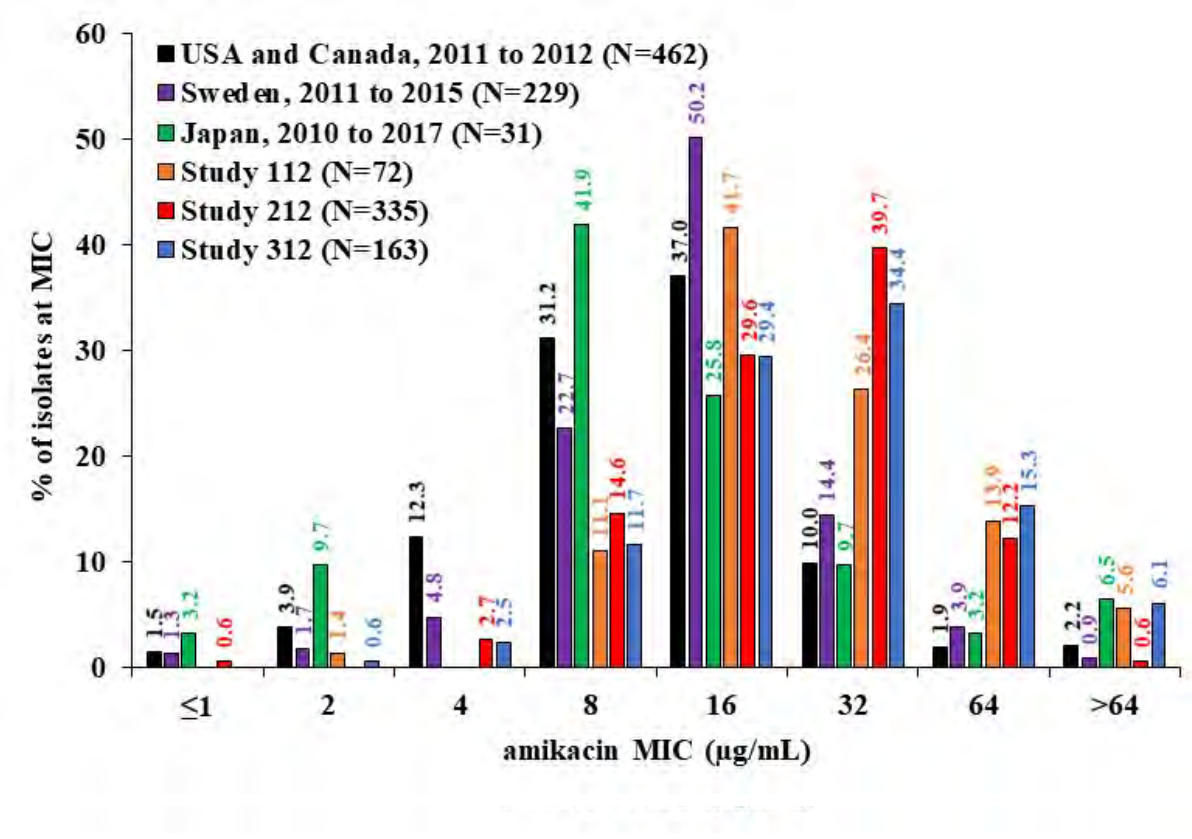
ベースラインにおけるアミカシンの MIC と、培養陰性化までの期間との関連性に関する解析結果を、Module 5.3.5.4（INS-312）に記載した。2.7.2.4.3.3 項において、アミカシンの MIC と培養陰

性化の割合との間に全体での関連性が認められなかったことと同様に、アミカシンの MIC と培養陰性化までの月数との間に明らかな関連性は認められなかった。

2.7.2.4.3.4　アミカシンの MIC 値の分布 – 臨床試験のベースラインにおける分離株と調査研究成績との比較

臨床試験のベースラインにおける MAC 分離株に対するアミカシンの MIC 値の分布を、近年の多数の MAC 分離株についての調査研究成績と対比して図 2.7.2-37 に示した（2.7.2.4.3.2 項参照）。全体的に、TR02-112、INS-212 及び INS-312 試験において認められたアミカシンの MIC 値の分布と、近年の US（Brown-Elliott *et al*, 2013）、スウェーデン（Schön and Chryssanthou, 2017）及び日本（Asakura *et al*, 2019）における臨床分離株を含む調査研究成績との間に類似性が認められたことから、ALIS の臨床試験において得られた臨床分離株は、現在の日常的な調査において遭遇する臨床分離株と類似していると考えられた。なお、調査と比較して、臨床試験の方が MIC 値 32～64 µg/mL の分離株の割合が多かった（調査の MIC_{50}/MIC_{90} 値［16/32 µg/mL］は同程度、TR02-112 試験［16/32 µg/mL］、INS-212 試験及び INS-312 試験［32/64 µg/mL］は約 2 倍）。

図 2.7.2-37　MAC に対するアミカシンの MIC 値の分布 - 調査研究と臨床試験の比較



出典: Brown-Elliott, 2013; Schön and Chryssanthou, 2017; Asakura, 2019; Module 5.3.5.4 (TR02-112), Table 1.2.1.1; Module 5.3.5.4 (INS 212), Table 2.2.1.1; Module 5.3.5.4 (INS-312), Table 3.2.1.1
注: 縦軸のラベルは、特定の試験において表示した MIC 値を示す分離株の割合のパーセントを表す。% = 100 (n/N)
MIC = 最小発育阻止濃度; n = 表示した MIC 値を示す分離株数

2.7.2.4.3.5　耐性発現によりアミカシンに対する MIC が上昇する可能性の評価

INS-212 試験において、アミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示す MAC 分離株が、全体で 28/336 名（8.3%）の被験者に認められた。無作為化された被験者のうち、MIC 値 ＞ 64 μg/mL を示す分離株は ALIS＋MDR 投与群の 24/224 名（10.7%）MDR 単独投与群の 4/112 名（3.6%）で認められた。ALIS＋MDR 投与群の 1 名（日本人）及び MDR 単独投与群の 1 名（非日本人）の分離株は、ベースラインにおいてアミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示した。MIC 値 ＞64 μg/mL を示す分離株を菌種別に表 2.7.2-45 に示した。

表 2.7.2-45　アミカシンに対する MIC 値 ＞ 64 μg/mL を示す MAC 分離株

アミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示す MAC 分離株	ALIS+MDR 群 N=24	MDR 単独群 N=4	合計 N=28
M. avium	12 (50.0%)	1 (25.0%)	13 (46.4%)
M. intracellulare	6 (25.0%)	1 (25.0%)	7 (25.0%)
M avium and *M. intracellulare*	1 (4.2%)	0 (0%)	1 (3.6)
Unspeciated MAC	5 (20.8%)	2 (50.0%)	7 (25.0%)

出典: Module 5.3.5.4, Listing 2.2（INS-212）
注: 各カテゴリーに MAC 種を特定できなかった分離株を有する被験者も含まれる
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; MDR = 多剤併用療法

日本人被験者では、28 名中 5 名の分離株でアミカシンに対する MIC 値が ＞ 64 μg/mL を示し、5 名全例が ALIS ＋ MDR 投与群であった。また、5 名中 1 名の日本人被験者の分離株は、ベースラインにおいてアミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示した。

ALIS＋MDR 投与群に割り付けられたアミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示した 24 名のうち、

- 12 名の分離株は *M. avium* であった。
  - 3 名は日本人被験者であった。
  - 1 名（非日本人）の分離株は Month 1 に培養陰性化を達成し、Month 5 にアミカシンに対する MIC 値 ＞64 μg/mL を示し、その後 Months 6 及び Month 8 には、アミカシンに対する MIC 値 ＜64 μg/mL に戻った。
  - 培養陰性化の達成が持続した被験者はいなかった。
- 6 名の分離株は *M. intracellulare* であった。
  - 1 名の日本人被験者の分離株は、ベースラインにおいてアミカシンに対する MIC 値 ＞ 64 μg/mL を示した。
  - 1 名（非日本人）の分離株は Month 1 にアミカシンに対する MIC 値 ＞ 64 μg/mL を示し、 Month 2 に陰性化を達成した。当該被験者は 3 ヵ月間の経過観察でも陰性化の達成が持続された。
- 1 名の分離株は *M. avium* 及び *M. intracellulare* であった。当該被験者は陰性化が達成されず、陰性化の達成の持続もみられなかった。
- 5 名の分離株は特定できなかった MAC であった。

- 1 名は日本人被験者であった。
- 陰性化が達成された被験者、陰性化の達成が持続した被験者はいなかった。

MDR 単独投与群に割り付けられたアミカシンに対する MIC 値 > 64 μg/mL を示した 4 名（全例が非日本人）のうち、陰性化が達成された被験者、陰性化の達成が持続した被験者はいなかった。

- 1 名の分離株は *M. avium* であった。
- 1 名の分離株は *M. intracellulare* であり、ベースラインでも同様であった。
- 2 名の分離株は特定できなかった MAC であった。

これらの被験者の感受性試験結果とその培養陰性化及び持続性の状況を表 2.7.2-46 に示す。アミカシンに対する MIC 値 > 64 μg/mL はすべての被験者で持続しなかった。被験者の中には、アミカシン MIC 値が 1 回のみ > 64 μg/mL となった被験者や、アミカシンに対する MIC 値が < 64 μg/mL に戻る被験者もいた。

以上、INS-212 試験では、アミカシンに対する MIC 値 > 64 μg/mL を示す分離株を有する被験者は、MDR 単独群と比較して ALIS + MDR 投与群で多くみられた。Month 2 で培養陰性化を達成し、3 ヵ月間の経過観察でも陰性化が持続された 1 名を除き、アミカシンに対する MIC 値 > 64 μg/mL を示した被験者のほとんどが培養陰性化を達成できなかった。

表 2.7.2-46　INS-212 試験においてアミカシンに対する MIC 値 > 64 μg/mL を示す分離株を有する被験者における培養及び感受性試験成績

被験者	地域	投与群	Month 6 での陰性化	3 ヵ月間の経過観察における持続性	培養成績及び MIC 値（μg/mL）							
					ベースライン	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	EOT
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	16	32	-	-	>64	-	-	-
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	32	16	64	32	64	4	16	>64
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	16	16	32	>64	>64	-	-	-
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	Y	N	8	-	-	-	32	>64	16	8
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	32	32	64	32	32	32	>64	64
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	32	32	16	>64	>64	>64	>64	>64
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	16	32	16	>64	16	>64	-	>64
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	16	>64	-	-	-	-	-	32
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	-	-	8	>64	NA	>64	-	>64

表 2.7.2-46　INS-212 試験においてアミカシンに対する MIC 値 > 64 µg/mL を示す分離株を有する被験者における培養及び感受性試験成績（続き）

被験者	地域	投与群	Month 6 での陰性化	3 ヵ月間の経過観察における持続性	培養成績及び MIC 値（µg/mL）							
					ベースライン	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	EOT
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	16	32	8	-	32	>64	32	>64
INS-212-[redacted]	北米	ALIS + MDR	N	N	16	8	-	64	64	>64	>64	-
INS-212-[redacted]	オセアニア	ALIS + MDR	Y	Y	32	>64	-	-	-	-	-	-
INS-212-[redacted]	欧州	ALIS + MDR	N	N	16	4	8	16	NA	>64	>64	>64
INS-212-[redacted]	欧州	ALIS + MDR	N	N	32	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
INS-212-[redacted]	欧州	ALIS + MDR	N	N	16	8	16	8	16	16	>64	>64
INS-212-[redacted]	欧州	ALIS + MDR	N	N	32	32	64	>64	-	64	-	-
INS-212-[redacted]	日本	ALIS + MDR	N	N	32	16	8	8	>64	>64	>64	>64

表 2.7.2-46　INS-212 試験においてアミカシンに対する MIC 値 > 64 µg/mL を示す分離株を有する被験者における培養及び感受性試験成績（続き）

被験者	地域	投与群	Month 6 での陰性化	3 ヵ月間の経過観察における持続性	培養成績及び MIC 値（µg/mL）							
					ベースライン	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	EOT
INS-212-[redacted]	日本	ALIS + MDR	N	N	64	32	16	32	16	32	16	>64
INS-212-[redacted]	日本	ALIS + MDR	N	N	16	-	-	>64	>64	-	>64	>64
INS-212-[redacted]	日本	ALIS + MDR	N	N	>64	64	64	64	64	64	64	>64
INS-212-[redacted]	日本	ALIS + MDR	N	N	8	8	-	>64	>64	>64	>64	>64
INS-212-[redacted]	アジア（日本を除く）	ALIS + MDR	N	N	16	64	64	64	>64	>64	>64	64
INS-212-[redacted]	欧州	ALIS + MDR	N	N	32	>64	32	32	32	32	32	
INS-212-[redacted]	北米	MDR	N	N	>64	>64	>64	64	64	64	64	64
INS-212-[redacted]	北米	MDR	N	N	16	16	16	32	16	>64	16	16
INS-212-[redacted]	北米	MDR	N	N	64	64	32	32	64	64	64	>64
INS-212-[redacted]	欧州	MDR	N	N	32	>64	64	16	8	8	16	16

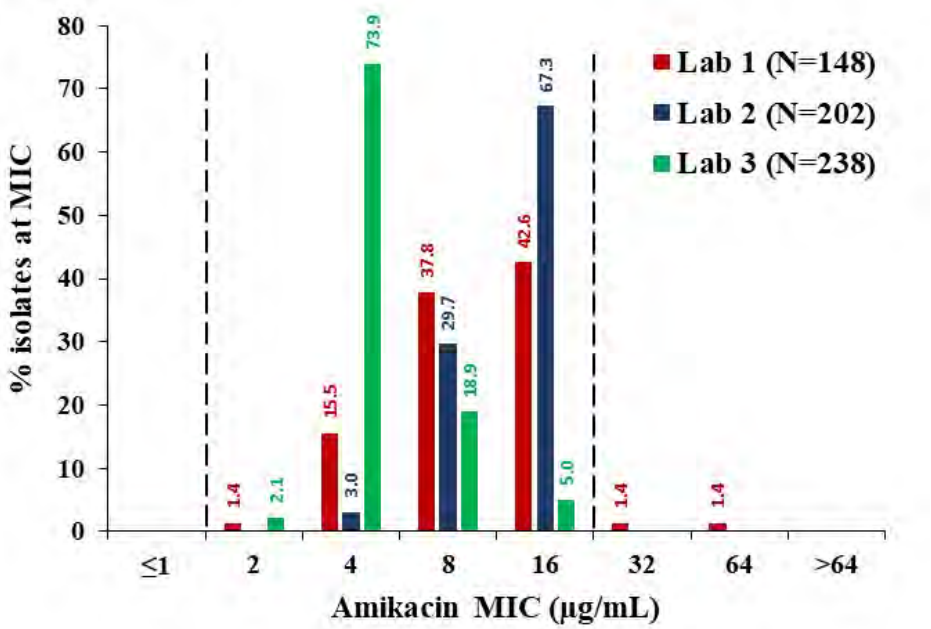
脚注：

出典: Module 5.3.5.4, Listing 2.3（INS-212）、ERAID（INS-212）より作成
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液; EOT = 投与終了時; MDR = 多剤併用療法;
MIC 値 > 64 µg/mL であった場合、赤い太字で示した。
来院時に培養陽性であった場合にオレンジ色、培養陰性であった場合に緑色、培養成績が得られなかった場合に灰色で示した。

2.7.2.4.3.6　　臨床試験における感受性試験の際の品質管理データの要約

臨床試験における MAC 分離株の感受性試験は、CLSI ガイドライン（CLSI M24-A2, 2011 TREK SENSITITRE BMD Method, 2012）に従い、BMD 法によって実施した。QC 用菌種には、全ての試験を通じて *M avium* ATCC 700898 を使用した。*M avium* ATCC 700898 の QC 許容範囲は確立されておらず、アミカシンの液体培地希釈法による Thermo Fisher 社における内部試験成績に基づいた予備的な QC 許容範囲である 2～16 µg/mL（TREK SENSITITRE BMD Method, 2012）、並びに調査研究報告において公表された成績（Brown-Elliott *et al*, 2013）を用いた。MAC の感受性試験が実施された 3 ヵ所の中央検査室において試験中に得られた、*M avium* ATCC 700898 に対するアミカシンの QC 結果を図 2.7.2-38 に示した。3 ヵ所の中央検査室では臨床分離株の試験中、*M avium* ATCC 700898 継代細胞の全てがアミカシンの MIC 値 2～16 µg/mL を示したが、例外は、検査室 1 において、2 種類の継代細胞が MIC 値 32 µg/mL を示し、2 種類の継代細胞が MIC 値 64 µg/mL を示したことであった。このような場合には、翌週の試験においてアミカシンの MIC の結果が許容範囲内であることを確認した。なお、検査室間変動が若干認められた。

図 2.7.2-38　　アミカシンの MIC 値の分布 - *M avium* ATCC 700898

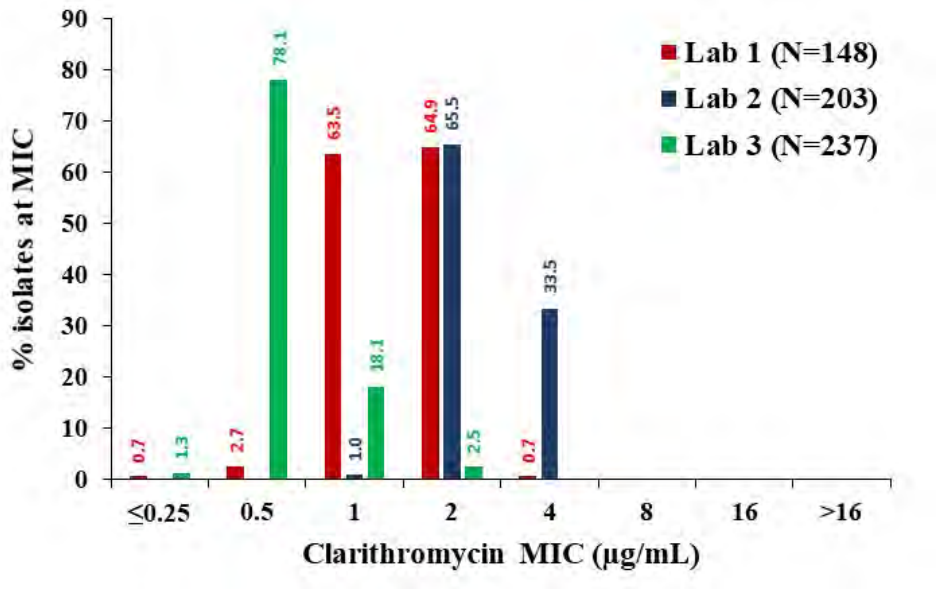


出典: Module 5.3.5.4
注: 縦軸は、特定の検査室において各 MIC 値を示す分離株の割合のパーセントを表す。% = 100（n/N）
破線は、Thermo Fisher 社の SLOMYCO パネルにおける BMD 法試験の際の *M avium* ATCC 700898 の QC 許容範囲。
MIC = 最小発育阻止濃度; n = 表示した MIC 値を示す分離株数; QC = 品質管理

並行して、クラリスロマイシンを用いた臨床試験における MAC 分離株の感受性試験も実施した。*M avium* ATCC 700898 では、CLSI で定められたクラリスロマイシンの QC 許容範囲は pH 6.8 で 0.5～2 µg/mL、pH 7.3～7.4 で 1～4 µg/mL であった（標準）。Thermo Fisher 社では、*M avium* ATCC 700898 の予備的な QC 許容範囲である 0.25～4 µg/mL を用いることを推奨している。MAC の感受性試験が実施された 3 ヵ所の中央検査室における試験中に得られた、*M avium* ATCC 700898 に対するクラリスロマイシンの QC 結果を図 2.7.2-39 に示す。アミカシンと同様に、若干の検査

室間変動が認められた。

図 2.7.2-39　クラリスロマイシンの MIC 値の分布 - *M avium* ATCC 700898



出典: Module 5.3.5.4
注: 縦軸のラベルは、特定の検査室において各 MIC 値を示す分離株の割合のパーセントを表す。% = 100（n/N）
破線は、Thermo Fisher 社の SLOMYCO パネルにおける BMD 法試験の際の *M avium* ATCC 700898 の QC 許容範囲。
MIC = 最小発育阻止濃度; n = 表示した MIC 値を示す分離株数; QC = 品質管理

2.7.2.4.3.7　判定基準

一般論として、ALIS のような吸入用抗菌製剤に関する判定基準は定義されていない。非経口投与のアミカシンについては、FDA が複数の適応症を承認し、非経口投与で用いる際の最終判定基準が定められている。しかしながら、これらの基準は、肺感染症の治療のための吸入投与に関連した PK／PD に基づくものではなく、薬物を吸入投与で用いる比較対照試験における MIC と治療成績との関連性に基づくものでもない。

2.7.2.4.3.8　まとめ

治療抵抗性の肺 MAC 症の治療において、ALIS を MDR と併用して用いるための臨床開発計画として、第 II 相試験（TR02-112 試験）、第 III 相ピボタル試験（INS-212 試験）、及び INS-212 試験からの第 III 相延長試験（INS-312 試験）を実施した。これらの試験より、肺 MAC 症の治療における MDR の一部としての ALIS の使用を支持する成績が得られた。

臨床試験中に認められた MAC に対するアミカシンの活性は、近年の調査研究成績と一致していた。

評価に使用した臨床試験を通じて、ALIS を MDR と併用することにより、MDR 単独投与に比し、より高い割合での MAC 喀痰培養陰性化が達成された。MDR 単独投与と異なり、治療レジメンに ALIS を加えて投与された被験者においては、投与期間中の培養陰性化作用の持続及び投与終了後における培養陰性化の持続が認められた。喀痰培養陰性化は、肺 MAC 症に対する ALIS の治療効果を評価する主要な微生物学的指標であることから、これらの成績は、肺 MAC 症の治療

における ALIS の微生物学的有効性示すものと考えられた。また、ALIS 投与中に得られた喀痰培養成績は、*in vitro* 試験で認められた成績と同様の微生物学的状態が、被験者において達成されていることを正確に反映していると考えられた（Eagle *et al*, 2018）。

再発/再燃を経験した被験者では、遺伝子型分析により MAC の再発（同じ種と遺伝子型）は主に投与期間中及び投与終了直後に発生したことが示された。ALIS + MDR 投与群の 1 名の被験者では、観察期間の 12 ヵ月来院時に同じ MAC で新しい感染が生じた。再燃（同じ種で異なる遺伝子型、又は異なる種）はいずれの時期でも発生し、被験者の半数では投与期間中に新しい感染が発生し（ALIS + MDR 投与群の被験者 6 名中 3 名）、半数は観察期間中の後期（観察期間の 6 ヵ月及び 12 ヵ月来院）に発生した（ALIS + MDR 投与群の被験者 6 名中 3 名）。これらの所見は、文献で報告されている結果と一致している。文献報告によると、微生物学的再燃を経験した被験者では、投与中止後 6 ヵ月未満で得られた分離株（同じ分離株）が最も頻繁に再発し、投与中止後 6 ヵ月以降に得られた分離株は新たな分離株が最も多く観察されている（Wallace *et al*, 2014）。

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。延長試験である INS-312 試験からは、ALIS を前投与されていない被験者に ALIS を MDR に上乗せして投与することにより、INS-212 試験と同様の割合での培養陰性化を達成し得ることが示された。ベースラインにおけるアミカシンの MIC 値と微生物学的治療成績との間に関連性は認められず、とりわけ、MAC において認められたアミカシンの MIC 値（MIC ≤ 64 μg/mL）の全範囲にわたって、類似した割合での陰性化例及び非陰性化例が認められた。このように全体での関連性が認められなかったことは、肺における抗生剤の吸入投与に際しての信頼できる PK／PD データが得られていないことと相まって、ALIS の使用による臨床効果を予測するためのブレイクポイントの決定を難しくしていると考えられた。

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
2.7.3 臨床的有効性概要

インスメッド合同会社

目次

略号一覧表 5
名称一覧表 6
2.7.3 臨床的有効性の概要 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 *In Vitro* 及び *In Vivo* 試験 11
2.7.3.1.2 臨床開発の概要 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 TR02-112 試験 15
2.7.3.2.2 INS-212 試験 23
2.7.3.2.3 INS-312 試験 38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 47
2.7.3.3.1 試験対象集団 47
2.7.3.3.2 全 NTM 有効性試験の結果の比較検討 48
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 52
2.7.3.3.4 全般的な有効性の結論 63
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 66
2.7.3.6 付録 74
2.7.3.6.1 Summary of Demographics (INS-212) 74
2.7.3.6.2 Summary of Demographics (INS-312) 75
2.7.3.6.3 Analysis of Culture Conversion by Month 6 (INS-212) 76
2.7.3.6.4 Analysis of 6-minute Walk Test at Month 6 (INS-212) 77
2.7.3.6.5 Analysis of Durable Conversion at 3-month Follow-up with 12 months of Treatment Since Conversion (INS-212) 78
2.7.3.6.6 Analysis of Sustained Conversion at 12 Months of Treatment Since Conversion in Culture Converters (INS-212) 79
2.7.3.6.7 Summary of Saint George's Respiratory Questionnaire by Visit (INS-212) 80
2.7.3.6.8 Analysis of Durable Conversion at 28-day, 6-month, and 12-month Follow-up with 12 months of Treatment Since Conversion (INS-212) 81
2.7.3.6.9 Tabulation of Relapse or Recurrence of MAC Infection (INS-212) 83
2.7.3.6.10 Tabulation of CT Scan Interpretation Safety Population of CT Consented Subjects 84
2.7.3.6.11 Tabulation of Culture Conversion by Month 12 (INS-312) 86
2.7.3.6.12 Tabulation of Culture Conversion by Month 6 (INS-312) 87
2.7.3.6.13 Summary of 6-minute Walk Test Distance (m) by Visit (INS-312) 88
2.7.3.6.14 Summary of Conversion Status over Time (Conversion through 12-month Follow-up) ITT Population - Subjects Who Converted by Month 6 (Japan) - Treatment: LAI Plus a Multi-Drug Regimen 89

表一覧

表 2.7.3- 1　肺 NTM 症に対する ALIS の有効性を評価する臨床試験（評価資料）.....9
表 2.7.3- 2　TR02-112 試験における半定量抗酸菌培養報告法.....18
表 2.7.3- 3　TR02-112 試験の人口統計学的及びベースライン特性の要約（mITT 集団）.....19
表 2.7.3- 4　投与 84 日目時点の抗酸菌培地についての全 SQS スケール上のベースラインからの変化（mITT 集団）.....21
表 2.7.3- 5　INS-212 試験の人口統計学的特性の要約（ITT 集団）.....30
表 2.7.3- 6　INS-212 試験における 6 ヵ月目までの培養陰性化（ITT 集団）.....32
表 2.7.3- 7　INS-212 試験における 3 ヵ月無治療時の持続的な培養陰性化（ITT 集団）.....33
表 2.7.3- 8　INS-212 試験における投与終了 28 日後、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の無治療時点の持続的な培養陰性化についての探索的解析（ITT 集団）.....36
表 2.7.3- 9　MAC 再発又は再燃を経験した陰性化例の概要（ITT 集団）割合.....37
表 2.7.3- 10 INS-312 試験の人口統計学的及びベースライン特性の要約（安全性対象項目）.....42
表 2.7.3- 11 INS-312 試験における投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの培養陰性化解析（安全性対象集団）.....43
表 2.7.3- 12 INS-312 における 6MWT 歩行距離についてのベースラインからの投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの変化量（m）（安全性対象集団）.....46
表 2.7.3- 13 TR02-112 試験、INS-212 試験、及び INS-312 試験に横断的な試験デザイン要素.....47
表 2.7.3- 14 喀痰培養陰性化結果（TR02-112 試験［mITT 集団］、INS-212 試験［ITT 集団］、及び INS-312 試験［安全性対象集団］）.....49
表 2.7.3- 15 6 ヵ月目まで培養陰性化（ITT 集団及び日本人.....53
表 2.7.3- 16 3 ヵ月の無治療期における持続的な培養陰性化率（INS-212 試験）（ITT 集団及び日本人集団）.....54
表 2.7.3- 17 探索的有効性評価項目：投与終了 28 日後、投与終了 6 ヵ月後及び投与終了 12 ヵ月後の無治療期における持続的な培養陰性化（INS-212 試験）（ITT 集団及び日本人集団）.....56
表 2.7.3- 18 6 ヵ月目と 12 ヵ月目までの培養陰性化の解析（INS-312 試験）（ITT 集団及び日本人安全性集団）.....58
表 2.7.3- 19 喀痰培養陰性化状態のステップワイズロジスティック回帰解析からの最終モデル（INS-212 試験［ITT 集団］）.....61
表 2.7.3- 20 EOT まで持続が可能であった培養陰性化.....62
表 2.7.3- 21 投与 84 日目の時点の喀痰培養陰性達成のステップワイズロジスティック回帰解析からの最終モデル（TR02-112 試験［ITT 集団］）.....63
表 2.7.3- 22 INS-212 試験で投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者の ALIS + MDR 群における経時的な培養陰性の要約（ITT 集団）.....68
表 2.7.3- 23 INS-212 試験で投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者の MDR 単独群における経時的な培養陰性の要約（ITT 集団）.....70
表 2.7.3- 24 INS-312 試験で陰性化した被験者の前 ALIS + MDR 群における経時的な培養陰性の要約（安全性対象集団）.....72

表 2.7.3- 25 INS-312 試験で陰性化した被験者の前 MDR 単独群における経時的な培養陰性の要約（安全性対象集団） 73

図一覧

図 2.7.3- 1 TR02-112 試験　試験デザイン 16
図 2.7.3- 2 INS-212 試験　試験デザイン 25
図 2.7.3- 3 INS-212 試験における投与 6 ヵ月目までの培養陰性化までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団） 34
図 2.7.3- 4 INS-312 試験　試験デザイン 39
図 2.7.3- 5 INS-312 試験における投与 12 ヵ月目までの培養陰性化の棒グラフ（安全性対象集団） 44
図 2.7.3- 6 INS-312 試験における投与 12 ヵ月目までの培養陰性化までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（安全性対象集団） 45
図 2.7.3- 7 INS-212 試験における投与 6 ヵ月目までの培養陰性化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団） 51
図 2.7.3- 8 INS-312 試験における投与 12 ヵ月目までの培養陰性化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（安全性対象集団） 52

略号一覧表

略語・用語	内容
6MWT	6-minute walk test（6 分間歩行テスト）
AE	Adverse event（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）
ANCOVA	Analysis of covariance（共分散分析）
ATS / IDSA	American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America（米国胸部学会／米国感染症学会）
BMI	Body mass index（体格指数）
CF	Cystic fibrosis（嚢胞性線維症）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（ヒト用医薬品委員会）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CSR	Clinical study report（治験総括報告書）
EOS	End of Study（治験終了）
EOT	End of Treatment（治療終了）
EQ-5D-3L	EuroQoL 5-dimensional questionnaire with 3 levels of severity（欧州クオリティ・オブ・ライフ 5 項目 3 水準評価）
EU	European union（欧州連合）
ITT	Intent-to treat
i.v.	Intravenous（静脈内）
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）
MAC	*Mycobacterium avium* Complex
MDR	Multidrug regimen（多剤併用療法）
MIC	Minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
mITT	Modified intent-to-treat（修正包括解析）
NTM	Nontuberculous mycobacterial（非結核性抗酸菌）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
q.d.	Once a day（1 日 1 回）
SAP	Statistical analysis plan（統計解析計画書）
SD	Standard deviation（標準偏差）
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 Intenttotreat（包括解析） OBJ
SLR	Stepwise logistic regression（ステップワイズロジスティック回帰）
spp.	species（種）
SQS	Semi-quantitative scale（半定量スケール）

名称一覧表

名称	定義
陰性化例	1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となった被験者
陰性化日	1 ヵ月ごとに採取された検体培養が 3 回連続 MAC 陰性となった最初の日付
治療終了後 3 ヵ月の時点で持続する喀痰培養陰性化	6 ヵ月までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となり、12 ヵ月の追加投与を通して陰性化が持続し（固形培地喀痰培養陽性がなく、2 連続液体培養陽性がないもの)、すべての NTM MAC 治療終了後 3 ヵ月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	液体培地での MAC 喀痰培養陽性（agar 陰性）が 3 visit 以上認められる、又は固形培地で MAC 喀痰培養陽性（agar 陽性）が 1 回認められること。
喀痰培養陰性化	1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性であること。
持続的喀痰培養陰性化	6 ヵ月までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となり、陰性化開始（3 回連続培養陰性の初日）から 12 ヵ月の追加治療を通して陰性化が持続し、固形培地喀痰培養陽性がなく、2 連続以上液体培養陽性がないもの。

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

Mycobacterium avium Complex（MAC）による肺非結核性抗酸菌（NTM）症／NTM 症は、湿性咳嗽、息切れ、疲労を伴い（Kim 2008）、肺機能が低下し（Huang 2012、Park 2016、Kobayashi 2018）、死亡に至る（Diel 2018）、生命を脅かす疾患である。MAC は、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は肺 NTM 症の線維空洞型のような衰弱する肺疾患の合併症において散見される。肺 MAC 症は、*Mycobacterium avium* 及び/又は *Mycobacterium intracellulare* が主な感染種である肺 NTM 症の一種であり、日本で報告されている肺 NTM 症の80%～90%以上を占めている（Namkoong et al、2016、Morimoto et al al、2014）。MAC は、環境由来の細菌が体内に取り込まれるため、免疫不全患者だけでなく健康な個人にも感染すると考えられている（Ato and Hoshino、2017）。日本では、基礎疾患のない非禁煙中年女性における MAC 肺疾患の頻度の上昇が報告されている（JST 2015 年）。肺合併症の基礎疾患のない患者に肺 NTM 症／NTM 症が発症した場合、進行性の肺疾患に罹患したことになる。（Prince 1989）。

肺 NTM 症の罹患率は重要で、文献によると5年間での全原因死亡リスクは5.4%（Hayashi 2012）から39.7%（Andréjak 2010）と報告されている。

文献によるレトロスペクティブ調査では、肺 NTM 症を有する患者において喀痰培養陰性化が達成されなければ、死亡率が高いとされた。すなわち、伊藤らが実施した試験の5年死亡率は肺 MAC 症無治療の患者での33.3%と比較して、MAC 肺疾患と確定され治療された患者では22.2%であった。治療群において、喀痰陰性化率は53.7%であり、無治療群では0.0%であった。喀痰培養陰性化は治療の成功を測るための間接的な手段ではあるが、これらのデータにより治療による喀痰陰性化は死亡リスクを減少させることが示唆された（Ito 2012）。別の試験では、マクロライド耐性 MAC 肺疾患を有する患者における転帰を評価し、1年死亡率が陰性化例（1ヵ月ごとに採取された喀痰培養が3回連続 MAC 陰性となった被験者）では0%であるのに対し、非陰性化例では34%であることが示された。この試験では、5年間追跡調査が完了したほとんどの患者の5年死亡率についても同様の傾向が示された（陰性化例の23%と比較して、喀痰培養陽性が持続した患者では63%）（Griffith 2006）。MAC 肺疾患を有する患者の最新報告では、集積されたデータを統合した推定5年全原因死亡率は27%であり、各データセット間で高いばらつきがあり、10から48%の範囲であった。死亡リスクの予測因子は、男性、合併症の存在、高年齢であった（Diel 2018）。小林らの報告では、NTM と新たに診断され、マクロライドで治療されたことがない患者の約50%が治療に反応しなかった（6ヵ月以内に3回連続の培養陰性として定義した培養陰性化 : Kobashi et al、2007）。

NDB の肺 NTM 症の罹患率及び有病率によると、2012年に報告された新たな肺 NTM 症患者の数は32,265人で、発現率は25.3/100,000人年であった（AMED 2017）。さらに、2013年に報告された新たな肺 NTM 症の患者は148,029人であり、有病率は116.3/100,000人年であった（AMED 2017）。NTM の発現率は同時期（2015年）の結核の発現率よりも高く、ここ数年で肺 NTM 症の発現率が急速に上昇していることを示唆している（AMED 2017）。肺 NTM 症患者の90%を MAC 肺感染が占めていると報告されているため（Morimoto et al 2014）、MAC 肺疾患患者の数は130,000人と推定された。

米国胸部学会／米国感染症学会（ATS / IDSA）（Griffith 2007）及び英国胸部疾患学会（Haworth 2017）による治療推奨ステートメントが作成されている。これらのガイドラインは各国で適用されており、現地のガイドラインに組み込まれている（Schoenfeld 2016）。また、日本では日本結核

学会（JST）と日本呼吸器学会（JRS）による「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」（JST/JRS 2012）に治療指針が示されている。現在の肺 NTM 症治療は、主に多剤併用療法（MDR）であり、最低12から18ヵ月の治療期間で、臨床所見及び疾患の進行の程度に基づき選択されるが、抗菌治療期間はしばしば18ヵ月を超える（Johnson and Odell 2014）。アミカシン静脈内投与（i.v.）又はストレプトマイシン筋肉内投与が、空洞形成型疾患、若しくは重度の結節／気管支拡張型疾患又は／及び空洞形成型疾患を有する患者及び過去に治療を受けた患者に対して推奨される。しかしながら、最適な治療は未だ確立していない。アミノグリコシドを IV 投与しても、肺組織への浸透が低く、肺胞マクロファージへの取込みが低く（Zhang 2018）、高用量又は長期にわたる全身曝露による聴覚毒性、神経筋遮断及び腎機能障害のため（Kovacevic 2016、Rybak 1999）、IV 投与の場合使用の機会が制限される。

申請者であるインスメッド合同会社（以下、「Insmed」と表記する）は、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）による肺非結核性抗酸菌症に対する抗生物質併用療法として、吸入用アミカシンリポソーム懸濁液（ALIS）を開発した。

アミカシンは、ALIS の有効成分であり、数十年にわたり臨床で使用されているよく知られた抗生物質である。アミカシンは、臨床上重要な多くの微生物に対して広域の活性を有する。*Mycobacterium* 種（*spp.*）に対するアミカシンの *in vitro* 活性は多数研究されている。ALIS は、eFlow ネブライザー（ラミラネブライザシステム）を用いて経口吸入されるアミカシンのリポソーム製剤である。剤形及び投与経路を工夫することにより、アミカシンの肺における高い局所濃度を達成することができ、一方全身暴露を最小化することが可能となる。ALIS は、遊離アミカシンと比べマクロファージ内に取り込まれた MAC に対してより高い抗菌活性を有する（M2.7.2.4.1.2.2）。細胞内 MAC に対して遊離アミカシンと比較して ALIS がより高い活性を示すのは、遊離アミカシンによる治療と比較して、ALIS の治療によりマクロファージ内にアミカシンがより多く蓄積されることによるものである。ALIS 治療中のマクロファージ内におけるアミカシンの細胞内蓄積及び活性は、MAC が肺マクロファージ内において生存し増殖する能力を有しているため、肺 MAC 症の治療において非常に重要である（M2.7.2.4.1.4）。

本概要では、肺NTM症を有する患者を対象としてALISを用いた臨床試験の有効性を要約する。すなわち、無作為化ピボタル第 III 相試験の INS-212試験、並びに無作為化プラセボ対照第 II 相 TR02-112試験及び非対照 INS-312試験（INS-212の延長試験）の2本の補助的試験である。これらの試験では、同じ器具である eFlow ネブライザー（ラミラネブライザシステム）を用いて ALIS を投与した。これらの試験（日本人被験者を含む）のデザイン及び有効性解析の概要を2.7.3.2項に示し、3試験の一覧を表2.7.3- 1に示す。これらの試験の対象集団並びに有効性結果の比較及び解析を2.7.3.2項に示す。*In vitro* 及び *in vivo* 非臨床試験は、肺 NTM 症治療に対する ALIS の臨床評価を裏付けるものであり、本剤の有効性のエビデンスを裏付けるものである。2.7.3.1.1項に簡潔に記載した。

ALIS は、吸入用アミカシンリポソーム懸濁液の頭文字を由来とする。以前は、本剤を吸入用アミカシンリポソーム製剤（LAI）として、内部的に又は外部公表に用いていた。そのため、以前の提出資料では LAI の名称で記載されている。また、以前の提出資料では、Arikace™ の名称も使用している。アミカシン吸入用徐放性脂質製剤を用いた開発初期段階における製剤は Sustained release lipid inhalation targeting（SLIT™）と表記された。本資料において LAI、ALIS、Arikace™ 及び ARIKAYCE は同義である。また、全ての肺 NTM 症患者対象試験では、ALIS 590 mg の 1 日 1 回（QD）投与が用いられたことから、この用法・用量を推奨する。

表 2.7.3- 1　　肺 NTM 症に対する ALIS の有効性を評価する臨床試験（評価資料）

試験の相、試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	主要有効性評価項目	用量（剤形）	対象集団及び被験者数	治験薬投与期間	試験の状態
第 II 相 TR02-112	有効性、安全性／忍容性、及び PK（下位試験）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照相、同試験に続く非盲検延長相及び治験薬の最終投与から 12 ヵ月の安全性追跡調査	半定量スケール（SQS）を用いた抗酸菌負荷の測定におけるベースライン（投与 1 日目）から二重盲検相終了時（投与 84 日目）の変化	二重盲検期：ALIS 590 mg q.d.追加又はプラセボ追加（すべての被験者に背景 MDR） 非盲検期： ALIS 590 mg q.d.追加（アミカシン 70 mg/mL）	安定した MDR に対して難治性の肺 NTM 症患者 計 N = 90（投与完了 89 名） ALIS 群 N =45 （投与完了 44 名）プラセボ群 N = 45（投与完了 45 名）	84 日間（二重盲検期）の後、さらに 84 日間（延長期）投与終了後の観察期間 12 ヵ月（12 ヵ月間安 全性調査期間追加）	終了
第 III 相 INS-212	有効性、安全性／忍容性、及び PK（下位試験）	無作為化、非盲検、投与終了後に続く休薬観察相	全投与コース終了後の持続的な培養陰性化を 6 ヵ月目まで達成した被験者の割合	ALIS 590 mg q.d. ＋ MDR 又は MDR 単独（アミカシン 70 mg/mL）	MDR 中の MAC による治療抵抗性肺 NTM 症患者 [a] 計 N = 336（投与完了 335）（日本人 48） ALIS + MDR：N = 224（投与終了 223）（日本人 34） MDR 単独：N = 117（投与終了 112）（日本人 14）	最長 8 ヵ月（非陰性化例）又は無作為化、非盲検期後に 12 ヵ月の投与終了後追加観察期間加えた場合 16 ヵ月（陰性化例）	終了

表 2.7.3- 1　　肺 NTM 症に対する ALIS の有効性を評価する臨床試験（評価資料）（続き）

試験の相、試験番号	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	主要有効性評価項目	用量（剤形）	対象集団及び被験者数	治験薬投与期間	試験の状態
第 III 相 INS-312	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	主要有効性評価項目無し；すべての有効性評価項目は、副次的又は探索的	ALIS 590 mg q.d.追加 ＋ MDR（アミカシン 70 mg/mL）	安定的 MDR 中の治療抵抗性肺 NTM 症患者 [a] 及び INS-212 試験における陰性化失敗被験者又は再発被験者 計 N = 163（日本人 30） 前 ALIS + MDR 群: N = 73（日本人 17） 前 MDR 単独群: N = 90（日本人 13）	最長 12 ヵ月	終了

[a] 治療抵抗性肺 NTM 症は、最低 6 ヵ月のガイドラインに基づく MDR においても喀痰培養陽性が持続することと定義した。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、NTM = 非結核性抗酸菌、PK = 薬物動態、q.d. = 1 日 1 回、SQS = 半定量スケール

2.7.3.1.1.1 *In Vitro* 及び *In Vivo* 試験

アミカシンは、臨床的に重要な多くのグラム陽性及びグラム陰性細菌種に対して広域の活性を有する。その *in vitro* スペクトラムに基づき、注射によるアミカシン投与は *Staphylococcus spp.*、*Pseudomonas spp.*、*Escherichia coli*、*Proteus spp.*、*Klebsiella spp.*、*Enterobacter spp.*、*Serratia spp.*、及び *Acinetobacter spp.*による重篤な感染症の治療に用いられ、これらの菌種に対するアミカシンの *in vitro* 活性は十分に確立されている。

*Mycobacterium spp.*に対するアミカシンの *in vitro* 活性も十分に特徴づけられており、アミカシン静脈内投与は結核治療のセカンドライン薬剤として用いられており、重症肺 MAC 症治療の推奨薬剤として用いられる。MAC に対する *in vitro* 活性はいくつかの試験で示されており（M2.7.2.4.3.1.1）、その中には標準法で検査され、多数の分離株が評価された2試験が含まれており、50%の単離株の発育を阻止するのに必要なアミカシン最小濃度（MIC_{50}）は16 μg/mL 及び90%の単離株の発育を阻止するのに必要なアミカシン最小濃度（MIC_{90}）は32 μg/mL であった。MAC に対する同様の活性がその他の *in vitro* 試験でも認められている。

複数の研究により、非経口の遊離アミカシン及びアミカシンリポソーム投与後の播種性 MAC 感染症及び肺感染症におけるアミカシンの有効性について、マウスモデルを用いた評価が確立されている。さらに、マウス肺疾患モデルにおいて、ALIS の有効性が *in vivo* で評価されている（M2.7.2.4.2）。マウス MAC 肺感染症モデルを用いた試験のデータに基づくと、ネブライザーにより ALIS を投与すると、肺の MAC を効果的に殺菌することができることが示された。

2.7.3.1.1.1.1 マクロファージにおけるアミカシンの細胞内蓄積

肺マクロファージ内の MAC の生存及び増殖能力により、MAC 感染症の治療において ALIS による治療後のマクロファージにおけるアミカシンの細胞内蓄積及び活性は非常に重要である（Daley 2017、Honda 2015）。アミカシンリポソームは、ALIS としてネブライザーにより吸入投与されるが、ラットの肺において用量依存的な蓄積及びアミカシンの消失、並びに肺マクロファージ内へのアミカシンの蓄積を示した。ALIS 又は遊離アミカシンを単回吸入されたラットでは、投与後の肺におけるアミカシンの分布は類似していたにも関わらず、気管支肺胞洗浄により単離された細胞（80%超が肺マクロファージ）内のアミカシン濃度は遊離アミカシンに比して ALIS において5から8倍高く（M2.7.2.1.3.1）、マクロファージ内への蓄積は ALIS の方が遊離アミカシンよりも高い割合となることが裏付けられた。ALIS は、*in vitro* でマクロファージの機能に対して明確な影響を示さなかった。M2.7.2.4.3.2.4.1で考察したように、ALIS はマクロファージ内に取り込まれた MAC に対して殺菌作用を有し、遊離アミカシンと比較して細胞内 MAC に対してより高い殺菌作用を有する。これは、遊離アミカシンの吸入投与と比較して、ALIS の吸入投与によりマクロファージ内に高用量のアミカシンが蓄積するためである（M2.7.2.4.3.5.1）。

アミノグリコシドは、その他の脂質不溶性抗生物質（例：β ラクタム、トリメトプリム）クラスに属し、細胞内へほとんど移行しないことが知られている（Murdoch 1991、Tulkens 1991）。THP-1 マクロファージ内に取り込まれた MAC への抗菌活性を遊離アミカシン及びアミカシンリポソームについて評価した試験では、10 μg/mL の ALIS を投与されたマクロファージ内のマイコバクテリア菌数は、10 μg/mL の遊離アミカシン投与の場合と比較して低値を示した。このことにより、ALIS は遊離アミカシンと同等の濃度において細胞内でより活性が高いことが示された（M2.7.2.4.1.2.2）。

2.7.3.1.2　　臨床開発の概要

ALIS は本申請の時点で13本の臨床試験で評価されている。ALIS の初期の開発計画では、*Pseudomonas aeruginosa* による慢性感染がある嚢胞性線維症（CF）患者を対象とした。*P aeruginosa* による慢性感染症の管理のために周期投与法（28日間投与及び28日間休薬）を採用した。続いて、肺 NTM 症の治療に対する ALIS 投与を評価するための別の開発計画を開始した。肺 NTM 症の治療ゴールは、細菌の除菌であり、3本の NTM 試験では連日投与法を採用した（第 II 相 TR02-112 試験並びに第 III 相 INS-212試験及び INS-312試験）。

肺 NTM 症を有する患者を対象とした最初の試験は TR02-112試験であった。対象集団は、肺の基礎疾患（CF を含む）を有する MAC 又は *M abscessus* を原因とする難治性の肺 NTM 症患者で構成された。この試験の最初の投与期は84日間であり、被験者を ALIS 590 mg1日1回（経口吸入）又はプラセボを MDR に追加投与する2群に、1 : 1の割合で無作為化し比較する二重盲検期であった。主要な有効性の評価項目は、新規の半定量スケール（SQS）を利用し、抗酸菌培養結果の変化を評価した。臨床試験において SQS を評価項目とする先例は無かったものの、喀痰培養陰性化の達成はこれまで評価も予想もされていなかったことから、SQS を選択した。、TR02-112試験の結果は、ピボタル第 III 相試験の INS-212試験のデザインにおいては参考にした。

INS-212試験で、非盲検で MDR に ALIS 590 mg1日1回（経口吸入）を追加投与する群と MDR 単独群を比較した試験であった。事前に設定した主要評価項目は、投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化（1ヵ月ごとの喀痰培養の3回連続陰性と定義）であった。

第 III 相試験計画には INS-212試験の延長試験（INS-312試験）も含まれた。INS-212試験で投与6ヵ月目までに喀痰培養陰性化しなかった被験者又は再発（治験実施計画書では、培養陰性化達成後に3ヵ月連続して液体培地で MAC 喀痰培養陽性［agar 陰性］となるか、又は固体培地で1回 MAC 喀痰培養陽性［agar 陽性］となることと規定）した被験者が本試験に登録された。本試験の目的は、MAC 肺疾患の治療において MDR に ALIS 590 mg1日1回を追加投与したときの追加の長期安全性データを得ることと、補助的有効性データを得ることであった。

肺 NTM 症における ALIS の有効性は、ピボタル第 III 相試験の INS-212試験成績を主たる根拠としており、さらに以下の成績からも裏付けられた：

- 無作為プラセボ対照第 II 相 TR02-112 試験における投与 168 日目までの喀痰培養陰性化についての post hoc 解析
- 特に INS-212 試験で MDR 単独投与を受け、INS-312 試験で ALIS 追加投与を開始した被験者における INS-312 試験での投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの喀痰培養陰性化率

2.7.3.1.2.1　　NTM 試験デザインの鍵となる要素

2.7.3.1.2.1.1　　試験デザインの頑健性

無作為プラセボ対照 INS-212試験及び TR02-112試験では、ALIS の有効性を評価するために、追加投与デザインを採用したが、これは現行の臨床ガイダンス（ATS / IDSA 声明［Griffith 2007］、英国胸部学会［Haworth 2017］及び日本結核学会と日本呼吸器学会共同［JST/JRS、2012］）での難治性の肺 NTM 症に対する多剤併用療法へのアミカシン又はストレプトマイシンの追加投与を推奨することと一致している。すべての試験を通して、アミカシン及びストレプトマイシンの注射剤による投与を除き、ATS / IDSA 声明に準じた MDR としての薬剤の組み合わせを設定した。アミカシン及びストレプトマイシンなどのアミノグリコシド系の薬剤はレスキュー薬とみなし、これらの薬剤を使用した場合は、被験者は投与を中止することとした。

適格基準では、すべての NTM 試験における患者はすべて難治性の肺 NTM 症であることが求められ、ガイドラインに基づき少なくとも6ヵ月間の MDR 治療中に喀痰培養陽性であったことと定義した。INS-212試験（スクリーニング時）及び INS-312試験（ベースライン時の非陰性化例）は MAC について、TR02-112試験は MAC 又は *M abscessus* についての喀痰培養陽性に関して、すべての被験者は適格性基準を満たした。適格性基準には、スクリーニング時の結節性気管支拡張及び／又は空洞形成型疾患のような肺の基礎疾患のレントゲンによる確認を含んだ。

TR02-112試験は、無作為二重盲検プラセボ対照試験であり、実薬群として ALIS + MDR 及び対照群としてプラセボ（中空リポソーム）+ MDR を設定した。INS-212試験は、無作為非盲検試験であり、実薬群として ALIS + MDR 及び対照群として MDR 単独群を設定した。2つの対照試験では、主要評価は微生物学的評価（TR02-112試験では抗酸菌密度のベースラインからの減少及び INS-212試験では喀痰培養陰性化）とし、投与群への割付けについて盲検化された中央検査機関における喀痰検体処理及び培養に基づき評価したことから、試験デザインの頑健性が保たれた。すべての試験を通して、来院時に複数の喀痰検体を採取した。良好な喀痰検体を採取する確率を高めるために、検体採取が必要な各来院ごとに、各被験者から少なくとも2回以上（3回が望ましい）検体を採取した。採取した各検体は、MAC 増殖のために agar 及び broth 培地で培養した。agar 培地で結果が陰性の場合、broth 培地の培養を6週間継続して陰性化を確認した。投与期間中又は投与終了後の任意の来院時に採取したすべての培養評価は、agar 培地又は broth 培地に関係なく MAC 陰性であった場合、「培養陰性」と判定された。1回の来院で3検体を採取した場合、3つの agar 培地検体及び3つの broth 培地検体すべてが MAC 陰性であることが求められた。1つでも broth 陽性検体がある場合は、「培養陰性」とは判定されない。したがって、被験者が6ヵ月目までに培養陰性化の定義を満たすためには、1ヵ月ごとの喀痰培養の3回連続陰性（最大9検体、1連続来院につき3検体で、各検体培地は agar と broth を用いた）であることが必要であった。培養陰性化判定の基準の一部として、MAC に対する broth 陽性培地が1回も検出されないことが必要であった。

喀痰培養の結果は、NTM 試験において重要な有効性評価項目であった（TR02-112試験では SQS により測定される抗酸菌密度、INS-212試験及び INS-312試験では喀痰培養陰性化）。ALIS の吸入ではアミカシンを直接肺に送達し、アミカシンは投与後72時間の喀痰中に検出されるため、MAC 培養結果における残存アミカシンの影響を、ALIS 投与中の被験者の抗酸菌喀痰培養結果の正確性を決定づけるために評価した（Eagle 2018）。様々なアミカシンの MIC 値での *M avium* 又は *M intracellulare* 単離株を含む喀痰培養を、24時間及び72時間の期間で、異なるアミカシン濃度の下で培養した。すべての MIC 値及びアミカシン濃度において、これらの単離株は、アミカシンの存在下、さらに上記の MIC を超えた濃度においても影響を受けなかった。これらの結果により、ALIS 投与中の MAC 単離株において喀痰培養結果が陰性であることは、被験者の真の微生物学的状態が正確に反映されたことを裏付ける。

2.7.3.1.2.1.2　ピボタル第 III 相試験（INS-212 試験）の評価項目選択についての考察

INS-212 試験では、6 ヵ月目までの培養陰性化が主要評価項目であった。副次評価項目として、無治療期の投与終了 3 ヵ月後時点の培養陰性の持続が含まれた。MAC 肺疾患の治療における抗生物質療法の最終目標は、治療ガイドラインと一致して感染の微生物学的除菌であり、達成するとすべての抗生物質を中止できる。したがって、無治療期の投与終了 3 ヵ月後時点の培養陰性化の持続は、治療が感染イベントに対して奏効したという結論を裏付ける臨床的に意味のある評価

項目であると考えられる。

MDR 単独群と比較して ALIS＋MDR 群における投与 6 ヵ月目時点での 6 分間歩行テスト（6MWT）のベースラインからの変化量を副次的有効性評価項目に含めた。6MWT を評価項目に含めることを投与 6 ヵ月目までの培養陰性化の臨床転帰との関連を検討するために採用した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

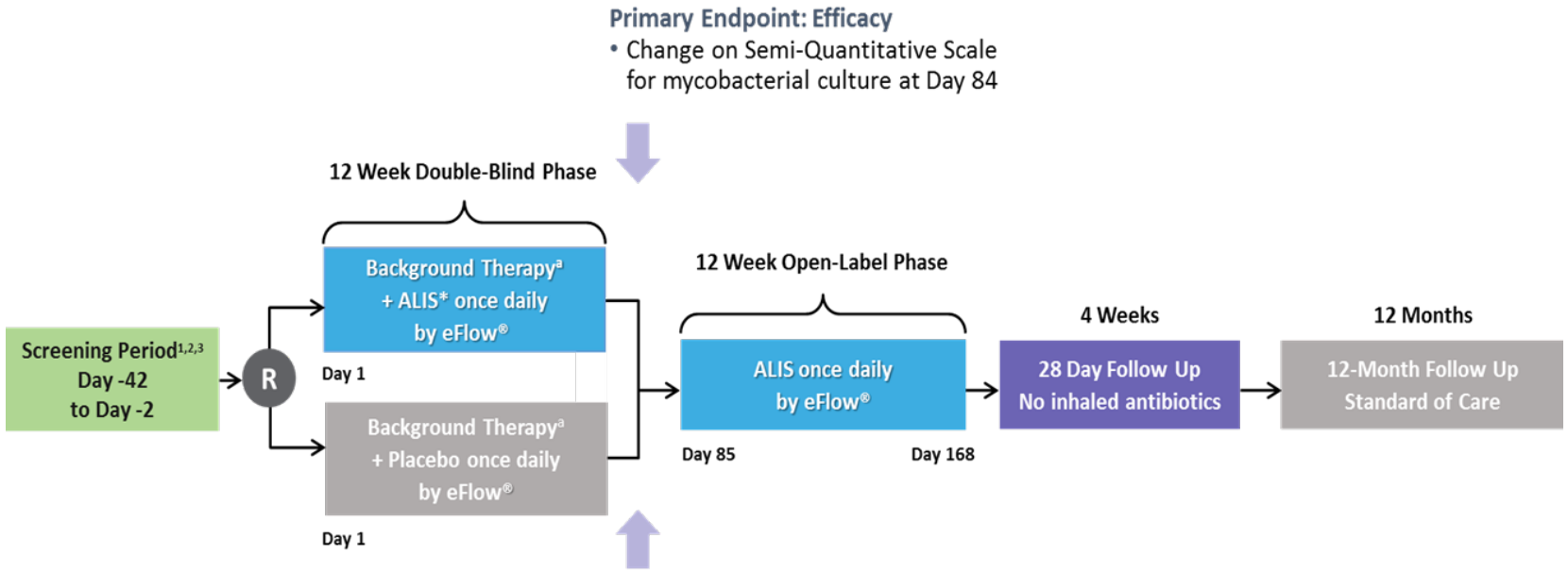
本項で提示する個々の試験は、主要、副次及び三次評価項目の具体的な結果及び post hoc 解析を NTM 臨床試験について記載する。副次、三次及び探索的評価項目のいくつかは、有効性の全体提示に影響を与えないため、本項に含んでいない。すべての評価項目についての包括的な結果は、TR02-112 試験 CSR、INS-212 試験 CSR 及び INS-312 試験 CSR に示す。

2.7.3.2.1 TR02-112 試験

TR02-112 試験は、難治性の肺 NTM 症の患者を対象とした ALIS の第 II 相無作為化プラセボ対照二重盲検試験である。本試験の主要目的は、背景治療の MDR に ALIS を追加投与することとプラセボ（中空リポソーム）を追加投与することを比較して 84 日間の ALIS の安全性、有効性及び忍容性を評価することであった。本試験には日本人被験者は参加しなかった。

被験者は、18 から 85 歳の成人男女であり、2007 年 ATS / IDSA 基準に従い、胸部 CT 撮影により結節・気管支拡張型及び／又は線維空洞型と証明され肺 NTM 症と診断された患者であった。被験者はスクリーニング前に最低 6 ヵ月間 MDR の治療を受け、スクリーニング時に MAC 及び／又は *M abscessus* 喀痰培養陽性であった。二重盲検期では、被験者を MDR に上乗せして 84 日間、eFlow ネブライザー（ラミラ®ネブライザーシステム）を用いた経口吸入による ALIS 590 mg 1 日 1 回投与又はプラセボ（中空リポソーム）投与の各群に 1 : 1 の割合で割り付けた。被験者を CF の有無、スクリーニング時の喀痰培養内の主要菌種（MAC 又は *M abscessus*）に基づき層別化した。TR02-112 試験における ALIS の用量は、*in vitro* 試験及び CF 患者を対象とした臨床試験に基づき、さらに MAC に関する利用可能な MIC データ、並びに ALIS をネブライザーで投与した後の喀痰内におけるアミカシン濃度を加味して選択した。二重盲検期終了時に、被験者に本試験の非盲検期でさらに 84 日間の ALIS 590 mg 1 日 1 回の追加投与を受けることを継続するオプションを提案した。計画来院時（28 日間ごと）に複数の喀痰検体（3 検体まで）を採取した。6MWT は、ベースライン時、投与 84 日目（二重盲検期終了時）及び投与 168 日目（非盲検期終了時）に実施した。微生物学的検査には 1 施設の中央検査機関を利用した。すべての被験者は、治療終了（EOT）後 28 日目の安全性追跡調査来院を完了することが求められた。本試験を完了した被験者に、長期安全性追跡調査に登録し、最終治験薬投与の 12 ヵ月後に治験実施医療機関に再来院する提案をした（無作為化二重盲検期の終了後又は非盲検期の終了後のいずれか）（図 2.7.3- 1）。

図 2.7.3- 1　　TR02-112 試験　試験デザイン



[1] 2007 American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) criteria with evidence of nodular bronchiectasis and/or fibrocavitary disease by chest computed tomography scan.
[2] At least 2 documented positive cultures in the prior 2 years, of which at least 1 was obtained in the 6 months prior to screening.
[3] Receiving ATS/IDSA guideline–based treatment for at least 6 months prior to screening with persistently positive cultures
[a] Continuing on ATS/IDSA guideline–based therapy

資料：TR02-112 試験 CSR Figure 9-1
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、R = 無作為化

2.7.3.2.1.1 TR02-112 試験の有効性評価項目

2.7.3.2.1.1.1 主要有効性評価項目

主要有効性評価項目は、SQS における二重盲検期終了時（投与 84 日目）のベースライン時（投与 1 日目）からの変化とした。

2.7.3.2.1.1.2 副次的有効性評価項目

副次的有効性評価項目には以下のものを含めた：

- プラセボ群と比較して、ALIS 群において投与 84 日目に NTM 培養陰性となった被験者の割合

2.7.3.2.1.1.3 第三次有効性評価項目

第三次有効性評価項目には以下のものを含めた：

- プラセボ群と比較した ALIS 群における 6MWT 歩行距離についての二重盲検終了時（投与 84 日目）のベースライン時（投与 1 日目）からの変化量

2.7.3.2.1.2 TR02-112 試験についての統計解析

二重盲検期についてのすべての有効性解析は、modified intent-to treat（mITT）集団に対して実施し、この集団は治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化された被験者と定義した。本試験の非盲検期については、非盲検 mITT 集団を用いて実施し、この集団は非盲検期中に治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての無作為化された被験者と定義した。統計手法の詳細については、TR02-112 SAP を参照のこと（TR02-112 試験 CSR Appendix 16.1.9）。

有効性解析において、被験者を割り付けた投与群に従いグループ化した。無作為化のサブグループ（CF の有無及び MAC 対 *M abscessus*）で調整し、両側有意水準を 0.05 として投与群間を比較するために、主要有効性解析は Wilcoxon 順位和検定を用いた。投与 84 日目までに死亡した場合、解析には SQS において発現する可能性のある最悪の転帰+6 よりも大きい+7 を唯一の転帰として補完した。

主要評価項目の解析

新規の SQS は、培養陰性化の達成が期待されない難治性の肺 NTM 症被験者において抗酸菌培養結果の変化の半定量測定値を用いて相対的に評価するために開発された。過去の臨床試験において本 SQS の使用例はなかった。各時点において、喀痰培養について 7 段階スケールを用いて評価した（表 2.7.3- 2）。

表 2.7.3- 2　　TR02-112 試験における半定量抗酸菌培養報告法

段階	固体培地結果	液体培地結果	絶対結果
1	0 コロニー	陰性	培養陰性（液体培地で増殖がないことにより確定）
2	0 コロニー	陽性	液体培地でのみ増殖（液体培地陽性）
3	1～49 コロニー（agar 上、手動で計数）	陽性	agar 陽性
4	50～100 コロニー	陽性	1+
5	> 100～200 コロニー	陽性	2+
6	> 200～500 コロニー	陽性	3+
7	> 500 コロニー	陽性	4+

資料：TR02-112 試験 Table 9-6

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

副次的評価項目の解析

投与 84 日目時点の NTM 培養陰性被験者の割合を投与群ごとに要約した。ALIS 群は、無作為化階層（CF の有無及び MAC 対 *M abscessus*）で調整した投与群の層別化 Cochran Mantel Haenszel 検定を用いてプラセボ群と比較した。これらは、偶然欠測の仮定の下に解析し、ベースライン又はベースライン後値の欠測は除外した。

第三次評価項目の解析

投与 84 日目時点の 6MWT 歩行距離におけるベースラインからの変化量は、無作為化階層（CF の有無及び MAC 対 *M abscessus*）で調整した投与群についての Wilcoxon 順位和検定を用いてプラセボ群と比較した。

2.7.3.2.1.3　　TR02-112 試験の結果

2.7.3.2.1.3.1　　TR02-112 試験の人口統計学的及びベースライン特性

合計 89 名の被験者を二重盲検期 mITT 集団に含めた。人口統計学的及びベースライン特性は、投与群間で類似していた。表 2.7.3- 3 に示すように、被験者の大半が白人（92.1%）及び女性（87.6%）であった。被験者の平均年齢は 58.5 歳（範囲：18 から 85 歳）であった。

全体として、被験者の 64.0%は MAC 肺疾患が優位であり、36.0%は *M abscessus* 肺疾患が優位であり、19.1%の被験者は CF を有していた（TR02-112 試験 CSR Table 11-3）。

表 2.7.3- 3　TR02-112 試験の人口統計学的及びベースライン特性の要約（mITT 集団）

	ALIS + MDR	プラセボ + MDR	合計
	N = 44	N = 45	N = 89
ベースライン年齢（歳）			
平均（SD）	58.0 (16.61)	59.1 (15.20)	58.5 (15.83)
中央値	61.5	63.0	63.0
最小値、最大値	18、 85	19、 80	18、 85
性別、n (%)			
男性	6 (13.6)	5 (11.1)	11 (12.4)
女性	38 (86.4)	40 (88.9)	78 (87.6)
人種／民族、n (%)			
白人（ヒスパニックを除く）	42 (95.5)	40 (88.9)	82 (92.1)
ヒスパニック	0	2 (4.4)	2 (2.2)
アフリカ人	0	1 (2.2)	1 (1.1)
アジア人	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
ベースライン BMI（kg/m^2）			
平均（SD）	21.76 (2.705)	22.10 (3.941)	21.93 (3.372)
中央値	21.63	21.40	21.51
最小値、最大値	16.8、 28.7	14.6、 35.1	14.6、 35.1
ベースライン FEV_1（L）			
平均（SD）	1.730 (0.6910)	1.637 (0.5168)	1.683 (0.6075)
中央値	1.530	1.560	1.560
最小値、最大値	0.66、 3.71	0.77、 3.17	0.66、 3.71
ベースライン FEV_1 %予測			
平均（SD）	63.56 (21.339)	62.56 (17.168)	63.06 (19.239)
中央値	61.25	61.00	61.00
最小値、最大値	30.2、 114.9	34.4、 101.6	30.2、 114.9
層別ベースライン FEV_1 %予測、n (%)			
25%～50%	14 (31.8)	11 (24.4)	25 (28.1)
> 50%～75%	18 (40.9)	25 (55.6)	43 (48.3)

	ALIS + MDR N = 44	プラセボ + MDR N = 45	合計 N = 89
> 75%	12 (27.3)	9 (20.0)	21 (23.6)
ベースライン抗酸菌負荷、 n (%)			
培養陰性（液体培地で増殖がないことにより確定）	3 (6.8)	3 (6.7)	6 (6.7)
液体培地でのみ増殖（液体培地陽性）	3 (6.8)	3 (6.7)	6 (6.7)
1～49 コロニー（agar 上、手動で計数）（agar 陽性）	17 (38.6)	10 (22.2)	27 (30.3)
1+（50～100 コロニー）	2 (4.5)	4 (8.9)	6 (6.7)
2+（> 100～200 コロニー）	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
3+（> 200～500 コロニー）	3 (6.8)	4 (8.9)	7 (7.9)
4+（> 500 コロニー）	14 (31.8)	19 (42.2)	33 (37.1)

資料：TR02-112 試験 Table 14.1.2.1
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、BMI = 体格指数、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、MDR = 多剤併用療法、mITT = 修正包括解析、SD = 標準偏差

2.7.3.2.1.3.2　TR02-112 試験の有効性結果

2.7.3.2.1.3.2.1　主要有効性評価項目：SQS スケール

抗酸菌培養に対する SQS 上の投与 84 日目時点のベースラインからの変化の主要有効性評価項目の解析では、表 2.7.3- 4 に示すように投与群間で統計学的に有意な差は示されなかった（$P = 0.072$）。有効性評価では、死亡例には+7 段階を補完したが、これは SQS 算出の範囲を超えていた（上記参照）。この補完は他の評価項目の解析では利用しなかった。死亡例のデータを補完したことにより、Day 84 の SQS の変化と NTM 培養陰性化との関連に悪影響を及ぼした可能性があると考えられる。

欠測データ及び死亡例を除いた mITT 集団における感度分析では、見かけ上有意となった（投与 84 日目時点で $P = 0.030$）（TR02-112 試験 CSR Section 11.5.1.1.2）。

表 2.7.3- 4　　投与 84 日目時点の抗酸菌培地についての全 SQS スケール上のベースラインからの変化（mITT 集団）

絶対結果	ALIS + MDR	プラセボ + MDR	合計
	N = 44	N = 45	N = 89
ベースライン [a]、 n (%)			
培養陰性（液体培地で増殖がないことにより確定）	5 (11.4)	5 (11.1)	10 (11.2)
液体培地でのみ増殖（液体培地陽性）	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
agar 陽性（1～49 コロニー、agar 上、手動で計数）	17 (38.6)	10 (22.2)	27 (30.3)
1+（50～100 コロニー）	2 (4.5)	4 (8.9)	6 (6.7)
2+（> 100～200 コロニー）	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
3+（> 200～500 コロニー）	3 (6.8)	4 (8.9)	7 (7.9)
4+（> 500 コロニー）	14 (31.8)	19 (42.2)	33 (37.1)
投与 84 日目、n (%)			
- 6	1 (2.3)	0	1 (1.1)
- 5	0	0	0
- 4	1 (2.3)	0	1 (1.1)
- 3	3 (6.8)	0	3 (3.4)
- 2	6 (13.6)	6 (13.3)	12 (13.5)
- 1	5 (11.4)	5 (11.1)	10 (11.2)
0	23 (52.3)	23 (51.1)	46 (51.7)
+1	2 (4.5)	5 (11.1)	7 (7.9)
+2	0	3 (6.7)	3 (3.4)
+3	1 (2.3)	0	1 (1.1)
+4	1 (2.3)	2 (4.4)	3 (3.4)
+5	0	1 (2.2)	1 (1.1)
+6	0	0	0
+7（死亡）	1 (2.3)	0	1 (1.1)
無作為化階層で調整した投与群の 層別 Wilcoxon 順位和検定における *P* 値	0.072		
投与群の非層別 Wilcoxon 順位和検定における *P* 値	0.065		

資料：TR02-112 試験 Table 14.2.1.1 rev2

[a]ベースラインは、初回治験薬投与の前でかつ初回投与に最も近い測定時点として定義した（ALIS 又はプラセボ）。
注：欠測データは、その理由が死亡によるものを除き、欠測を失敗（failure）として扱った。死亡による欠測データは欠測を失敗（failure）として扱い、「特殊変化（unique change）」の+7 を割り当てた。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MDR = 多剤併用療法、mITT = 修正包括解析、SQS = 半定量スケール

2.7.3.2.1.3.2.2　副次的有効性評価項目：喀痰培養

投与 84 日目における NTM 喀痰培養陰性の副次的有効性評価項目では、ALIS 群に良好な結果が示された。投与 84 日目の時点で、プラセボ群（4/45 ; 8.9%）と比較して、ALS 群（14/41 ; 34.1%）のより多くの被験者で NTM 培養陰性を達成した（*P* = 0.003）（TR02-112 試験 CSR Section 11.5.1.2.1）。この結果は、主要評価項目が統計学的に有意でないため、統計学的に有意とはみなされなかった。これらの解析は、missing at random として、ベースライン又はベースライン後値の欠測値を除外して実施した。感受性解析の結果でも同様の結果となった。欠測値の取り扱いに関しては、死亡による欠測データを失敗（failure）として補完し、その他の欠測データを最終観察繰越しとして補完すること、誘導後の欠測データを成功として補完し、その他の欠測データを失敗として補完すること、及びベースライン時に NTM 培養陰性の被験者を除外すること及び欠測値を除外することをおこなった。

2.7.3.2.1.3.2.3　三次有効性評価項目：6MWT

ベースラインから投与 84 日目までの 6MWT 歩行距離における改善は、ALIS 群に良好な結果が示された。二重盲検期において、ALIS 群では改善し（23.9m）、プラセボ群では悪化した（-25.0m）（*P* = 0.0134）（TR02-112 試験 CSR Section 11.5.1.3.4）。

2.7.3.2.1.3.2.4　Post Hoc 解析

事前に規定された階層である、非 CF 被験者（n = 72）及び CF 被験者（n = 17）、並びに MAC 被験者（n = 57）及び *M abscessus* 被験者（n = 32）について、投与群間の差を評価するために、post hoc サブグループ解析が実施された。これらの解析において、非 CF 被験者及び MAC 被験者では、プラセボの追加投与と比較して、背景治療に ALIS を追加投与した際に大きな改善を示した（TR02-112 試験 CSR Section 11.5.2）。

- 非 CF 被験者サブグループ（*P* = 0.036）及び MAC 被験者サブグループ（*P* = 0.045）における投与 84 日目時点の抗酸菌培養に対する SQS 上のベースラインからの変化
- 非 CF 被験者サブグループ（ALIS 群 13/34［38.2%］対プラセボ群 3/36［8.3%］、［*P* = 0.002］）及び MAC 被験者サブグループ（ALIS 群 12/27［44.4%］対プラセボ群 3/28［10.7%］、［*P* = 0.004］）における投与 84 日目時点での NTM 喀痰培養陰性被験者の割合
- MAC 被験者サブグループにおける NTM 培養陰性までの時間（*P* = 0.0328 ; ハザード比 : 9.57、95%信頼区間［CI］: 1.20、 76.04）

CF 被験者及び／又は *M abscessus* 被験者のサブグループについて投与群間においてこれらの転帰に対して有意差はなかった。

記述的 post hoc 解析において、89 名中 20 名（22.5%）の被験者が投与 168 日目までに陰性化例（3 回連続の NTM 喀痰培養陰性として定義）として同定された（TR02-112 試験 Section 11.5.2.1）。投与終了後 28 日目の追跡調査来院時に追加で 3 名の被験者が培養陰性化の基準を満たした（すべての被験者は、二重盲検期にプラセボに割り付けられ、非盲検期の投与 140 日目に初めて培養陰

性が認められた)。23 名の陰性化例のうち、17 名の被験者は 12 ヵ月の追跡調査来院を完了した。合計 17 名中 14 名（82.4%）の陰性化例が、12 ヵ月の追跡調査来院時に培養陰性が持続していることが示され、治験中非陰性化例であった 28 名中 6 名（21.4%）の被験者が 12 ヵ月目の時点で喀痰培養陰性を示した。すべての被験者が本試験の治験期間中に ALIS の 84 日間又は 168 日間投与を受けた。

非CF肺基礎疾患被験者及び／又は肺MAC症被験者のサブグループにおける喀痰培養陰性化の post hoc 解析で示された有効性についての情報をもとに、ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験で検討される被験者集団を選択した。

2 名の被験者が治験期間中に死亡し、さらに 7 名の被験者の死亡が 12 ヵ月の長期安全性追跡調査期間中に報告された。これら 9 名の被験者のうち、8 名は治験期間中に培養陰性化を達成しなかった。

2.7.3.2.1.3.3　　TR02-112 試験の結論

SQS を用いた主要評価項目では統計学的有意性が示されなかったが、その他の有効性評価項目に基づくと、ALIS に良好な結果を示す傾向は明確であった。本試験の結果により、全般的に ALIS 投与により NTM 喀痰培養の陰性化による有効性が示唆された。死亡例に+7 を割り当て補完したことにより、Day 84 の SQS の変化と NTM 培養陰性化との関連に悪影響を及ぼした可能性があると考えられる。副次的解析では、NTM に対する喀痰培養陰性の達成が示され、post hoc 解析では、培養陰性化（post hoc で 3 回連続の NTM 喀痰培養陰性として定義）の傾向が示された。非 CF MAC サブグループですべての有効性評価項目に有意性が認められた。

2.7.3.2.2　　INS-212 試験

ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験は、MAC による難治性の肺 NTM 症を有する非 CF 成人患者を対象とした ALIS の無作為多施設共同非盲検試験であった。本試験開始前に規定された主要目的は、投与 6 ヵ月目までの培養陰性化（1 ヵ月ごとの NTM 喀痰培養の 3 回連続陰性として定義）の達成について、MDR 単独群と比較して MDR に ALIS 590 mg1 日 1 回を追加投与した場合の有効性を評価することであった。

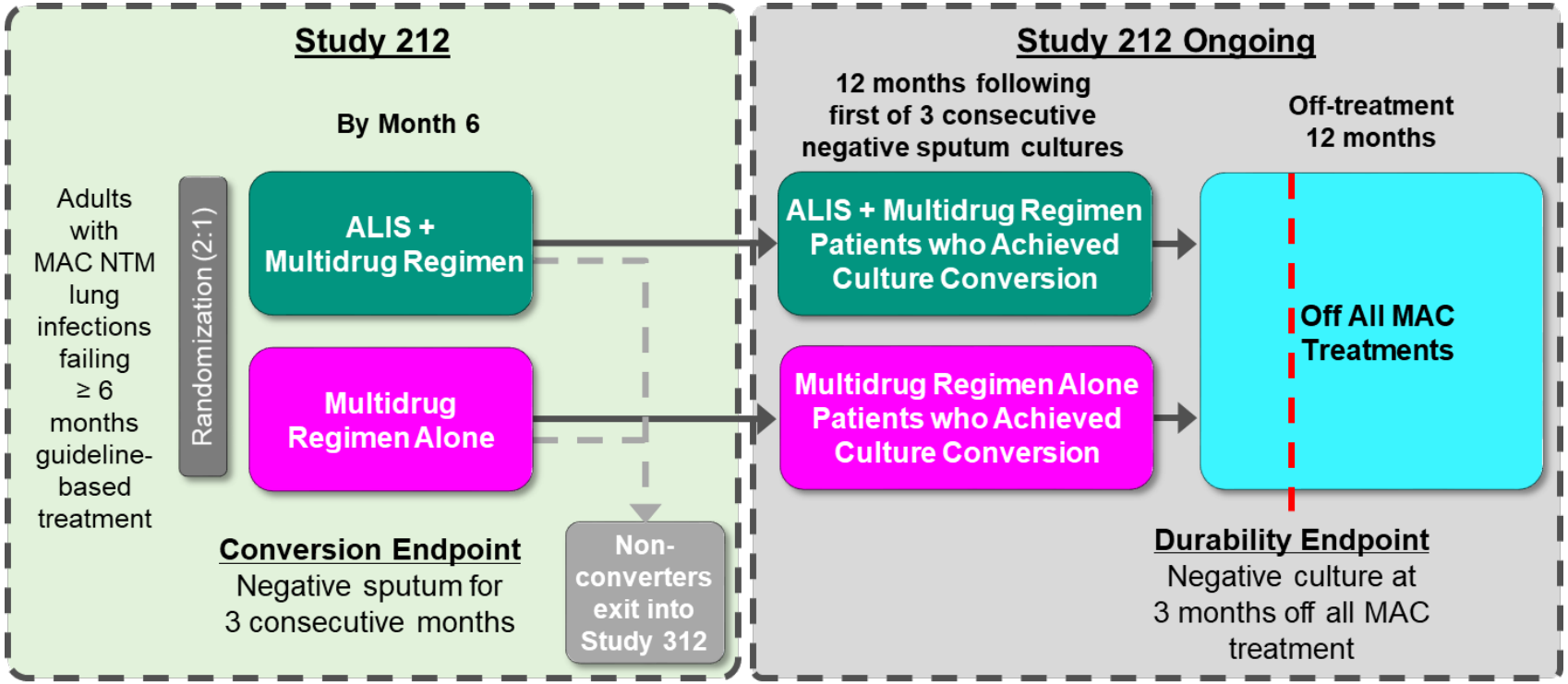
被験者は、最低 6 ヵ月間、ガイドラインに従って MDR で治療したにも関わらず、MAC の喀痰培養陽性が持続した 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の成人男女患者であった。MDR による治療は登録時点で継続中又はスクリーニング前 12 ヵ月以内に中止したものであり、被験者には治験期間中 MDR 治療を遵守することが求められた。すべての被験者はスクリーニング時に MAC の喀痰培養陽性であることが求められた。被験者を、eFlow ネブライザー（ラミラネブライザーシステム）による ALIS 590 mg の 1 日 1 回の吸入投与と MDR の併用投与（ALIS + MDR）若しくは MDR 単独投与を受ける群に無作為（2：1）に割り付けた。被験者を喫煙状態及びスクリーニング時の MDR 投与状況で層別化した。陽性喀痰検体の量を増やすために被験者から各計画来院の 2 日前及び当日に喀痰検体を採取した。3 ヵ所の中央検査機関で全世界の検体をカバーし、それぞれの検査機関での手順を較正し、試験期間中クロスバリデートした。6MWT は、ベースライン、投与 4 ヵ月目、6 ヵ月目及び投与 8 ヵ月目、ならびに EOT 及び無治療期の投与終了 3 ヵ月後の来院時に測定した。

試験デザインを図 2.7.3- 2 に示す。ベースラインから投与 6 ヵ月目までのすべての喀痰培養結果は、各被験者の培養陰性化の状態を決定する投与 8 ヵ月目まで、治験依頼者と治験実施医療機

関には盲検化された。投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者（陰性化例）は、培養陰性化の定義となる 3 回連続の喀痰培養陰性となった最初の測定時点から 12 ヵ月間（投与期間は最長 16 ヵ月間）、INS-212 試験を継続した。12 ヵ月間の治験薬投与を終了した被験者を、すべての MAC 治療終了後 28 日、3、6 及び 12 ヵ月時点（無治療期）の追跡調査のため、治療終了（EOT）時来院の後に実施医療機関に来院させた。すべての MAC 治療を終えて 12 ヵ月時点の追跡調査来院を治験終了（EOS）時来院とした。無治療期には MAC 治療は実施しなかった。

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 ヵ月目／EOT 時点で INS-212 試験を終了した。投与 8 ヵ月目時点での被験者の組み入れ判断を可能にするため、培養陰性化を達成した後に再発又は再燃した被験者（3 ヵ月又はそれ以上の連続する月数にわたり、液体培地での喀痰培養で MAC 陽性［agar 陰性］、若しくは固体培地での喀痰培養で 1 回の MAC 陽性［agar 陽性］と定義）も、8 ヵ月目／EOT 時点で INS-212 試験から除外した。INS-212 試験から除外された被験者には適格であれば、別の非盲検 INS-312 延長試験への参加を打診した。

図 2.7.3- 2　　INS-212 試験　試験デザイン



ＡＬＩＳ ＝ アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、ＭＡＣ ＝ *Mycobacterium avium* Complex、ＮＴＭ ＝ 非結核性抗酸菌

2.7.3.2.2.1　INS-212 試験の有効性評価項目

2.7.3.2.2.1.1　主要有効性評価項目

本試験の主要評価項目は、MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群における投与 6 ヵ月目までの培養陰性化達成（1 ヵ月ごとの喀痰培養の 3 回連続陰性）被験者の割合である。

2.7.3.2.2.1.1.2　副次的有効性評価項目

副次的有効性評価項目は以下のものを含めた。

- MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群におけるベースラインから投与 6 ヵ月目までの 6MWT 歩行距離の変化量
- MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群における無治療期の投与終了 3 ヵ月目までの持続的な培養陰性化達成被験者の割合
- MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群における培養陰性化までの時間
- MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群における 12 ヵ月間の追加投与期間を通して培養陰性が持続（培養陰性化を達成し、固体培地喀痰培養陽性がない及び液体培地喀痰培養陽性が 2 回連続以下）した被験者の割合
- MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群における EOT 時点の 6MWT 歩行距離の変化量
- St. George 呼吸器質問票（SGRQ）合計スコアにおけるベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化

2.7.3.2.2.1.1.3　探索的有効性評価項目

探索的評価項目には以下のものを含めた。

- ベースラインから投与 6 ヵ月目までの 6MWT 歩行距離の変化量についての陰性化例と非陰性化例の比較
- ベースラインから投与 8 ヵ月目まで及びベースラインから投与終了後 3 ヵ月時点の追跡調査来院までの 6MWT 歩行距離の変化量
- 12 ヵ月の無治療期間を通した持続的な培養陰性
- 新たに MAC 菌種がみられた被験者の割合

その他の探索的有効性評価項目は、体格指数（BMI）、SGRQ スコアのパート 1 及び 2 欧州クオリティ・オブ・ライフ 5 項目 3 水準評価（EQ-5D-3L）スコアにおけるベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化、CT スキャンの放射線学的変化、並びに投与終了後 12 ヵ月（EOS）の死亡（死因を問わない）と設定した。これらの結果は INS-212 試験 CSR Section 11.4.1.3 に示す。

2.7.3.2.2.2　INS-212 試験についての統計解析

本概要において考察する有効性評価項目についての統計手法の要約を以下に示す。すべての有効性解析は、intent-to-treat（ITT）集団に対して実施し、その対象は無作為化された全被験者とした。統計手法の詳細については、INS-212 試験の SAP を参照のこと（INS-212 試験 CSR Appendix 16.1.9）。

サンプルサイズ

ALIS+MDR 群と MDR 単独群間での投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成する被験者の割合に関する主要比較についてのサンプルサイズは、nQuery Advisor® 7.0 を用いて決定した。ALIS + MDR 群の投与 6 ヵ月目までの培養陰性化率が 20%以上、MDR 群の投与 6 ヵ月目までの培

養陰性化率が 5%と仮定し、両側有意水準 0.05 の連続補正 χ^2 検定において 90%以上の検出力を想定し、2:1 の無作為割付け比率を踏まえると、261 名（ALIS ＋MDR 群 174 名及び MDR 単独群 87 名）の被験者が投与 6 ヵ月目来院を完了することが必要となる。

主な副次的評価項目の 6MWT 歩行距離におけるベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化量についても被験者数を検討した。共通標準偏差（SD）を 100 と仮定し、ALIS＋MDR 群又は MDR 単独群との 2:1 という無作為割付け比率を踏まえると、 192 名の被験者（ALIS+MDR 群 128 名及び MDR 単独群 64 名）の被験者数であれば → 192 名の被験者数（ALIS+MDR 群 128 名及び MDR 単独群 64 名）であれば、6MWT 歩行距離におけるベースラインから投与 6 ヵ月目までの平均変化量における 50 メートルの群間差を、両側有意水準 0.05 の 2 群 t 検定により 90%以上の検出力で検出可能である。

長期データが存在しないため、261 名の全被験者数での投与終了 3 ヵ月後まで培養陰性が持続している被験者の割合の群間差の検出力については算出が難しいと判断した。ALIS＋MDR 群と MDR 単独群で培養陰性が持続した被験者の割合をそれぞれ 16%及び 4%と仮定し、2:1 という無作為割付け比率を踏まえると、261 名の被験者数（ALIS＋MDR 群 174 名及び MDR 単独群 87 名）があれば、両側有意水準 0.05 で Fisher 正確検定により 83%以上の検出力が得られた。

2.7.3.2.2.2.1　主要有効性解析

主要有効性解析は、喫煙状態及びスクリーニング時の MDR 状態（治療中又は少なくとも 3 ヵ月の無治療）で層別化した、両側有意水準 0.05 の Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて実施した。帰無仮説では、6 ヵ月目までの培養陰性化は治療とは無関係であると仮定し、対立仮説では、6 ヵ月までの培養陰性化が治療と関連していると仮定した。培養陰性化を評価できなかった培養結果が欠落している被験者（1 ヵ月ごとの喀痰培養の 3 回連続陰性）は非陰性化例とみなした。

2.7.3.2.2.2.2　副次的有効性解析

副次的有効性解析は、下記及び SAP（INS-212 試験 CSR Appendix 16.1.9）に記載した内容にて実施した。ほとんどの被験者が陰性化せず、8 ヵ月目来院で試験を中止したため、投与 8 ヵ月目を超えた副次的評価項目については投与間で比較しなかった。

<u>6MWT</u>

6MWT 実測値及びベースラインからの歩行距離の変化量を来院ごとに要約した。

各投与群内のペア t 検定を投与 6 ヵ月目の 6MWT 歩行距離について示す。ベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化量における補完されたデータを用いて、無作為化階層及び投与群を固定効果、ベースライン時の 6MWT 歩行距離を共変量として共分散分析（ANCOVA）を実施した。補正した投与群間差（ALIS＋MDR - MDR 単独）、その 95%信頼区間、投与群間差検定の *P* 値を提示する。

<u>持続的な培養陰性</u>

投与終了後の 3 ヵ月の無治療時を通じた培養陰性の持続を、主要有効性解析と同じ方式で解析した（2.7.3.2.2.2.1 項）

<u>培養陰性化までの時間</u>

培養陰性化までの時間分布についての Kaplan Meier 推定を 2 つの投与群について算定した。陰

性化までの時間の中央値をその 25 及び 75 パーセンタイル並びに関連する 95%信頼区間とともに投与群ごとに示し、ログランク検定の *P* 値も同様に示す。さらに、2 変数層別化因子（喫煙状態及びスクリーニング時の MDR）について調整した投与効果（ハザード比）を推定するために、Cox 回帰モデルを用いて、培養陰性化までの時間を解析した。95%信頼区間及び *P* 値とともにハザード比を提示する。

SGRQ

SGRQ 合計スコアのベースライン（投与 1 日目）から投与 6 ヵ月目までの変化を、投与 3 ヵ月目から投与 6 ヵ月目の間に実施した SAS MIXED Procedure に実装されている非構造化共分散行列による反復測定混合効果モデルを用いて解析した。本モデルには、投与、月、経口投与相互作用、及び無作為化層を固定効果、ベースライン（投与 1 日目）の 6MWT 歩行距離、同様に経口 6MWT 歩行距離相互作用を共変量として含む。自由度の分母、SE 及び検定統計量についての Kenward-Rogers 補正を利用した。ベースラインから投与 6 ヵ月目までの最小二乗（LS）平均変化における投与群間の差､真の投与群間の差について対応する 95%信頼区間､及び *P* 値を提示する。

陰性化の持続性

12 ヵ月間の投与を通した培養陰性化の持続を持続的な培養陰性化と同じ手法で解析した。

2.7.3.2.2.2.3　探索的解析

別段の記載がない限り、連続値の探索的評価項目は、すべての被験者及び各地域について、投与群内の paired t 検定を用いて解析した。*P* 値が有意差を示した場合、ベースラインからの正の平均変化はベースラインからの改善を示し、ベースラインからの負の平均変化はベースラインからの悪化を示した。

12 ヵ月の無治療期間を通した持続的な培養陰性

12 ヵ月の無治療期間を通した持続的な培養陰性を、3 ヵ月の無治療時の持続的な培養陰性と同じ手法で解析した（2.7.3.2.2.2.1 項）。

6MWT

6MWT の探索的解析時点は、陰性化し治験に留まる被験者については、投与 8 ヵ月目及び投与後 3 ヵ月目の追跡調査来院とした。投与 8 ヵ月目及び 3 ヵ月の追跡調査来院時の 6MWT 歩行距離を要約し、副次的評価項目の 6MWT に記載したものと同様に解析した（2.7.3.2.2.2.2 項）。陰性化したこれらの被験者のみが投与 8 ヵ月目を超えて治験に留まったため、投与後 3 ヵ月目の追跡調査来院は ANCOVA を用いて解析せず、観察されたデータのみ提示する（欠測データの補完はない）。

新規又は別の MAC 分離株の特定

陰性化例（すなわち、1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性）及びその後喀痰培養が MAC 陽性であった被験者では、MAC 陰性が異なる MAC 菌種又は分離株によるものであるか、もしくは同じ MAC 菌種の再発によるものであるかを確認するために解析を実施した。ベースライン（1 日目）で観察されたのと同じ MAC 菌種又は分離株の再発によるものであった場合。MAC 菌種は 16S rRNA サブユニットの遺伝子を配列決定することにより特定した。陰性化

後に特定された MAC 分離株が異なる種である場合、再発ではなく別の MAC 菌種と判断した。ベースライン（1 日目）で見られたのと同じ種が観察された場合、DNA フィンガープリンティング（可変数のタンデムリピートに基づく）を実施して株を特定し、異なる MAC 分離株かどうかを判断した。再発と再燃の区別のため、「再発」はスクリーニング/ベースラインで分離されたものと同じ種及び遺伝子型（コピー数及び対立遺伝子数）であった培養陰性化を達成した後の喀痰培養陽性と定義した。「再燃」は、スクリーニング/ベースラインで分離されたものとは異なる種、又はスクリーニング/ベースラインで分離されたものとは異なる遺伝子型（異なるコピー数及び/又は対立遺伝子数）のいずれかであった培養陰性化後の培養陽性と定義した。

2.7.3.2.2.3　　ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験の結果

2.7.3.2.2.3.1　　INS-212 試験の人口統計学的及びベースライン特性

合計 336 名の被験者を無作為化した（ITT 集団）。224 名の被験者を ALIS ＋MDR 群に、112 名の被験者を MDR 単独群に割り付けた。ALIS ＋MDR 群に無作為化された 1 名の被験者（被験者 0901-005）は投与を受けなかった。人口統計学的特性は、投与群間で類似していた（表 2.7.3- 5）。被験者全体の平均年齢は 64.7 歳（ALIS ＋MDR 群：64.6 歳；MDR 単独群：64.9 歳）であり、被験者の大半が白人（69.9%）であった。全体として、試験においては女性（69.3%）の割合が男性（30.7%）よりも大きかった。

表 2.7.3- 5　　INS-212 試験の人口統計学的特性の要約（ITT 集団）

	ALIS + MDR N = 224	MDR 単独 N = 112	合計 N = 336
年齢（歳）			
平均（SD）	64.6 (9.59)	64.9 (10.16)	64.7 (9.77)
中央値	65.0	66.0	66.0
最小値、最大値	40、 87	32、 85	32、 87
性別、n (%)			
男性	59 (26.3)	44 (39.3)	103 (30.7)
女性	165 (73.7)	68 (60.7)	233 (69.3)
地域、n (%)			
北米	104 (46.4)	55 (49.1)	159 (47.3)
欧州	48 (21.4)	28 (25.0)	76 (22.6)
日本	34 (15.2)	14 (12.5)	48 (14.3)
オセアニア	24 (10.7)	9 (8.0)	33 (9.8)
アジア（日本を除く）	14 (6.3)	6 (5.4)	20 (6.0)
民族、n (%)			
非ヒスパニック又は非ラテンアメリカ系	211 (94.2)	102 (91.1)	313 (93.2)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	10 (4.5)	5 (4.5)	15 (4.5)
記録無し	0	4 (3.6)	4 (1.2)
不明	3 (1.3)	1 (0.9)	4 (1.2)
人種[a]、n (%)			
白人	158 (70.5)	77 (68.8)	235 (69.9)
アジア人：日本人	35 (15.6)	15 (13.4)	50 (14.9)
アジア人：その他	23 (10.3)	10 (8.9)	33 (9.8)
黒人	3 (1.3)	3 (2.7)	6 (1.8)
アメリカインディアン又はアラスカ先住民	0	1 (0.9)	1 (0.3)
ハワイ先住民又はポリネシア人	1 (0.4)	0	1 (0.3)
多人種	1 (0.4)	0	1 (0.3)

	ALIS + MDR N = 224	MDR 単独 N = 112	合計 N = 336
記録無し	3 (1.3)	6 (5.4)	9 (2.7)

資料：INS-212 試験 CSR Table 8

[a] 2 つ以上の人種で登録された被験者は、多人種として分類し、1 人として集計した。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法、SD = 標準偏差

ベースライン特性の要約を INS-212 試験 CSR Table 14.1.5.1.2 に提示する。ベースライン特性は、2 つの投与群間で均衡がとれていた。ほとんどの被験者が治験参加時点で喫煙しておらず（89.3%）、以前にネブライザーによる静注用アミカシンの投与を受けていなかった（88.4%）。肺NTM 症の罹病期間の中央値は、全体で 4.0 年であり、MDR 単独群に比べて ALIS ＋MDR 群で長かった（3.2 年対 4.6 年）。

ほとんどの被験者（89.9%）は、スクリーニング時に最低 3 ヵ月の MDR による治療中であった。治験への登録前の MDR 治療期間の平均は、3.94 年（SD = 3.863；中央値 = 2.60；範囲： 0.2-22）であり、MDR 単独群に比べて ALIS ＋MDR 群の被験者で長かった（ALIS ＋MDR：4.31 年、MDR 単独：3.20 年）（INS-212 試験 CSR Table 14.1.8.2.2）。

ベースライン時に、ALIS ＋MDR 群の 2 名の被験者での MAC 感染の報告名は「抗酸菌感染」であった。その他のすべての被験者は、ベースライン時に MAC 感染として報告されていた（INS-212 試験 CSR Section 11.2.1）。

日本では、合計 48 名の日本人被験者が無作為化された。内訳は、ALIS + MDR 群が 34 名、MDR 単独群が 14 名であった。人口統計学的特性は投与群間で同等であり、ITT 集団と類似していた（付録 2.7.3.6.1）。

2.7.3.2.2.3.2 INS-212 試験の有効性結果

2.7.3.2.2.3.2.1 主要有効性評価項目：培養陰性化

MDR 単独群と比較して ALIS + MDR 群において、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（それぞれ、10 名［8.9%］及び 65 名［29.0%］）（$P < 0.0001$）（表 2.7.3- 6）。

表 2.7.3- 6　　INS-212 試験における 6 ヵ月目までの培養陰性化（ITT 集団）

	ALIS + MDR	MDR 単独
	N = 224	N = 112
評価被験者数	224	112
陰性化例	65 (29.0)	10 (8.9)
非陰性化例	159 (71.0)	102 (91.1)
調整オッズ比（95%信頼区間）	4.220 (2.078、 8.570)	
P 値	< 0.0001	

資料：INS-212 試験 CSR Table 14.2.2.1.1
注：陰性化例は、投与 6 ヵ月目までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となった被験者と定義した（陰性化の最終的な判定は 4 ヵ月目の時点）。1 ヵ月の培養データが欠測する被験者は、排痰を誘発しても喀痰検体が得られない被験者を除いて、MAC 陽性と判定した。
注：補正オッズ比（ALIS + MDR / MDR 単独）及び *P* 値は、喫煙状態及び過去の MDR の組合せの層別化因子を固定因子として、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出された補正オッズ比が > 1 の場合、MDR 単独投与を受けた被験者と比較して、ALIS + MDR 投与を受けた被験者の反応が良好であることが示唆された。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、C I= 信頼区間、ITT = intent to treat、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法

2.7.3.2.2.3.2.2　副次的評価項目

6MWT：

MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群の被験者では、ベースラインから投与 6 ヵ月目時点までの 6MWT 歩行距離の変化量に統計学的な有意差は認められなかった（*P* = 0.7804）。最小二乗平均差（ALIS + MDR 群 - MDR）（SE）は、-2.7（9.75）m であった（95%信頼区間；-21.8、 16.4）（INS-212 試験 CSR Table 14.2.4.2.1）。

培養陰性の継続及び持続：

投与 6 ヵ月目時点での培養陰性化に関わらず、ITT 集団のすべての被験者で無治療 3 ヵ月を通した持続的な培養陰性の解析を実施した。非陰性化被験者とは、培養陽性のために陰性化しなかった被験者、12 ヵ月の投与期間中又は EOT までに持続的な培養陰性化を達成しなかった被験者、来院がなかった又は検査未実施若しくはデータの欠測となった被験者、及び試験を中止した被験者とした。非持続的な培養陰性化の被験者の内訳は INS-212 試験 CSR Table 14.2.1.9.1 に示した。

MDR 単独群（0 名）と比較して ALIS + MDR 群（36 名［16.1%］）において、3 ヵ月無治療時の持続的な培養陰性化が達成できた被験者の割合が、統計学的に有意に高かった（*P* < 0.0001）（表 2.7.3- 7）。

表 2.7.3- 7　　INS-212 試験における 3 ヵ月無治療時の持続的な培養陰性化（ITT 集団）

	ALIS + MDR N = 224	MDR 単独 N = 112
投与終了 3 ヵ月後の無治療時の持続的な陰性化、 n (%)	36 (16.1)	0
投与終了 3 ヵ月後の無治療時の非持続的な陰性化、 n (%)	188 (83.9)	112 (100)
陰性化例	29 (12.9)	10 (8.9)
非陰性化例	159 (71.0)	102 (91.1)
オッズ比（95%信頼区間）	NE (NE、 NE)	
P 値	< 0.0001	

資料：INS-212 試験 CSR Table 14.2.1.1.1.1
注：補正オッズ比（ALIS + MDR / MDR 単独）及び *P* 値は、喫煙状態及び過去の MDR の組合せの層別化因子を固定因子として、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出された補正オッズ比が > 1 の場合、MDR 単独投与を受けた被験者と比較して、ALIS + MDR 投与を受けた被験者における良好な効果が示唆された。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、CI = 信頼区間、ITT =intent to treat、MDR = 多剤併用療法、NE = 評価不能

44 名（ALIS + MDR 群 41 名及び MDR 単独群 3 名）の被験者が培養陰性化開始から 12 ヵ月の治療を通して、持続した培養陰性化を達成した。これら 44 名の被験者のなかで、8 名の被験者は以下の理由で投与終了 3 ヵ月後の無治療時の持続的な培養陰性化に至らなかった（INS-212 試験 CSR Section 11.4.1.1.1）。

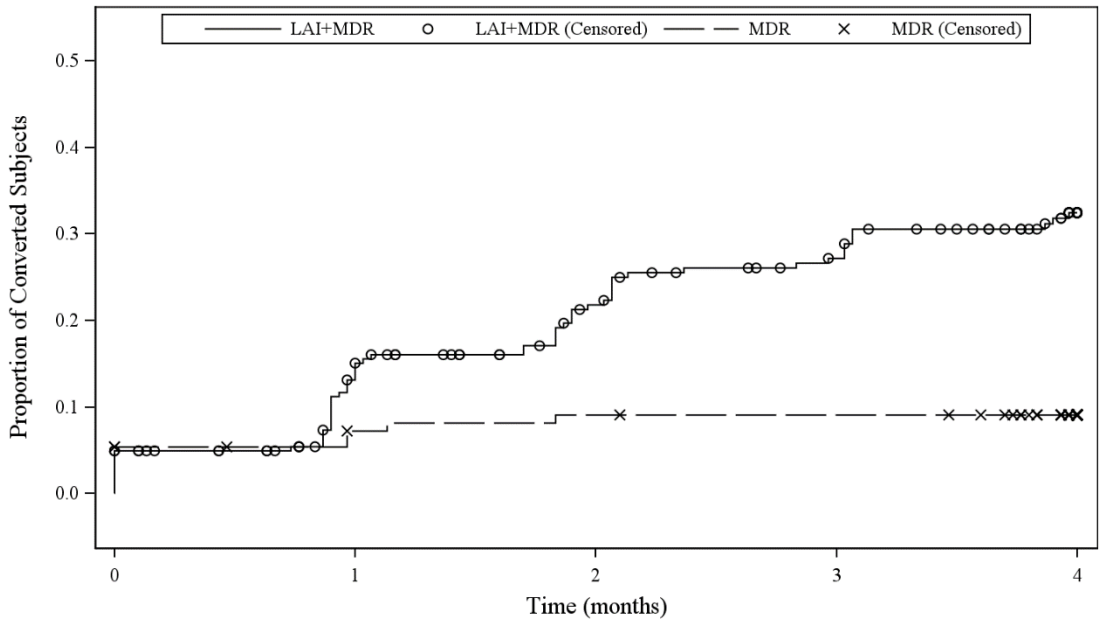
- 5 名の被験者は来院がなかった又は検査未実施又はデータの欠測であった（欠測は陽性と判定した）（3 名は ALIS + MDR 群及び 2 名は MDR 単独群）。
- ALIS + MDR 群の 2 名の被験者は、少なくとも 1 回の培養で agar 陽性、又は 12 ヵ月間の投与後､若しくは投与終了 28 日後又は 3 ヵ月後の無治療後追跡調査時に少なくとも 3 回連続の broth 培養陽性となった。
- MDR 単独群の 1 名の被験者は、試験を中止した。

投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者について解析を実施した場合（ALIS + MDR 群 65 名、MDR 単独群 10 名、2.7.3.2.2.3.2.2 項を参照）、無治療期の投与終了 3 ヵ月間で陰性化が持続したのは、ALIS + MDR 群で 36 名（55.4%）、MDR 単独群で 0 名であった（*P* = 0.0017）（INS-212 試験 CSR Table 14.2.1.10.1.1）。

<u>培養陰性化までの時間：</u>

MAC 培養陰性までの時間の中央値（Kaplan-Meier 推定を用いて）は投与 6 ヵ月目まで算出されなかった（図 2.7.3- 3）。Cox 比例ハザードモデルを用いて得られたハザード比 3.92（95%信頼区間：2.01、 7.63）により、ALIS + MDR 群の被験者は、MDR 単独群の被験者よりも培養陰性化に容易に達することが示された INS-212 試験 CSR Table 14.2.2.3.1）。

図 2.7.3- 3　　INS-212 試験における投与 6 ヵ月目までの培養陰性化までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



資料：INS-212 試験 Figure 14.2.2.3.1
ITT = intent to treat、LAI = 吸入用リポソームアミカシン、MDR = 多剤併用療法

培養陰性化の持続性：

培養陰性化の開始（3 回連続の培養陰性の初回）から 12 ヵ月間の追加投与期間を完了した被験者において、培養陰性化の持続性を評価した。持続的な培養陰性化の解析と同様に、培養陰性化の開始から最低 12 ヵ月間の投与を完了しなかった被験者、12 ヵ月の投与期間内に最低 1 回の固体培地培養陽性又は最低 3 回連続して液体培地培養陽性となった被験者、来院がなかった又は検査未実施若しくはデータの欠測となった被験者、及びレスキュー療法を受けた被験者を非持続的な陰性化被験者と定義した。非持続的な陰性化被験者の概要を INS-212 試験 Table 14.2.1.9.1 に示す。

MDR 単独群（3 名［2.7%］）と比較して ALIS + MDR 群（41 名［18.3%］）において、12 ヵ月間の投与を通して持続的な培養陰性化を達成した被験者の割合が高かった（$P <$ 0.0001）（INS-212 試験 Table 14.2.3.1.1）。その差は、評価項目の階層評価における位置付けにより統計学的な有意差は認められなかった。

12 ヵ月間中に持続的な培養陰性化を示した MDR 単独群の被験者 3 名は、無治療 3 ヵ月間では培養陰性化を持続しなかった（2.7.3.2.2.3.2.1 項）。これら 3 名の被験者は、以下の理由により 3 ヵ月無治療時の持続的な陰性化の定義を満たさなかった（INS-212 試験 CSR Section 11.4.1.2.5）：

- 1 名の被験者は、投与終了後すぐに治験参加の同意を撤回した。
- 1 名の被験者は、投与終了 28 日後の追跡調査来院をせず、間質性肺疾患の増悪の直後に死亡した。
- 1 名の被験者は EOT 来院せず、またその他の追跡調査でも来院しなかった（来院がなかった又は検査未実施は陽性と判定した）。

投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者を対象に解析した場合（ALIS + MDR 群 65 名及び MDR 単独群 10 名）、12 ヵ月間の投与を通して持続した培養陰性化を達成したのは、ALIS + MDR 群で 41 名（63.1%）、MDR 単独群で 3 名（30.0%）であった（*P* = 0.0644）（INS-212 試験 Table 14.2.3.3.1）。残りの ALIS + MDR 群の 24 名及び MDR 単独群の 7 名は、以下の理由で持続的な培養陰性化に至らなかった（INS-212 試験 CSR Table 14.2.1.9.1）：

- 陰性化後の最低 12 ヵ月間の投与完了前に EOT に達した被験者：ALIS + MDR 群で 12 名、MDR 単独群で 1 名
- 12 ヵ月間の投与中に、少なくとも 1 回の培養で agar 陽性、又は 3 回連続の broth 培養陽性となった被験者：ALIS + MDR 群で 7 名、MDR 単独群で 4 名
- 来院がなかった又は検査未実施若しくはデータ欠測となった被験者：ALIS + MDR 群で 4 名、MDR 単独群で 2 名
- レスキュー療法を受けた被験者：ALIS + MDR 群で 1 名

SGRQ:

投与 6 ヵ月目時点の SGRQ におけるベースラインからの変化は、ALIS + MDR 群と比較して MDR 単独群において良好な傾向を示した（最小二乗平均差［SE］3.156 [1.5635]；95%信頼区間：0.077、 6.234；*P* = 0.0446）。しかしながら、その差は評価項目の階層評価における位置付けにより、統計学的に有意差は認められなかった。さらに、投与群間の差は、SGRQ について他の呼吸器疾患で確立されている臨床的に意味のある最小重要差の「4」を満たさなかった（INS-212 試験 CSR Table 14.2.5.3.1）。

2.7.3.2.2.3.2.3　探索的有効性評価項目

12 ヵ月間の無治療期間を通した持続的な培養陰性化

すべての MAC 治療終了から 12 ヵ月後の培養陰性化の持続は、探索的解析として評価した。ただしこれらの患者には 12 ヵ月間 ALIS + MDR が投与されなかったため、この時点での培養結果は ALIS + MDR の有効性ではなく、疾患の自然経過、及び慢性の構造的又は機能的肺障害（気管支拡張症など）を有する患者における新たな MAC 感染イベント再燃及び MAC 菌（水又は土を介して）に何度も曝露するリスクをより正確に反映している。

ITT 集団のすべての被験者で、投与終了 28 日後、投与 6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の無治療追跡調査来院時に持続的に陰性化が継続しているかを探索的に測定した。最低 12 ヵ月間の投与又は EOT を通して持続的な培養陰性化が認められなかった被験者、最低 1 回の固体培地培養陽性又は最低３回連続して液体培地培養陽性となった被験者、来院がなかった又は検査未実施若しくはデータの欠測となった被験者、本試験を中止した被験者を非持続的な陰性化被験者と取り扱うこととした。非持続的な陰性化被験者の概要を INS-212 試験 CSR Table 14.2.1.9.1 に示す。

投与終了 28 日後、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の無治療時点の持続的な培養陰性化を表 2.7.3- 8 に示す。

表 2.7.3- 8　INS-212 試験における投与終了 28 日後、6 ヵ月後及び 12 ヵ月後の無治療時点の持続的な培養陰性化についての探索的解析（ITT 集団）

	ALIS + MDR	MDR 単独
	N = 224	N = 112
投与終了 28 日後の無治療時点の持続的な陰性化、 n (%)	37 (16.5)	0
オッズ比（95%信頼区間）	NE (NE、 NE)	
P 値	< 0.0001	
投与終了 6 ヵ月後の無治療時点の持続的な陰性化、 n (%)	33 (14.7)	0
オッズ比（95%信頼区間）	NE (NE、 NE)	
P 値	< 0.0001	
投与終了 12 ヵ月後の無治療時点の持続的な陰性化、 n (%)	30 (13.4)	0
オッズ比（95%信頼区間）	NE (NE、 NE)	
P 値	<0.0001	

資料：INS-212 試験 Table 14.2.1.5.1.1
注：補正オッズ比（ALIS + MDR / MDR 単独）及び *P* 値は、喫煙状態及び過去の MDR の組合せの層別化因子を固定因子として、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出された補正オッズ比が > 1 の場合、MDR 単独投与を受けた被験者と比較して、ALIS + MDR 投与を受けた被験者の反応が良好であることが示唆された。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、CI = 信頼区間、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法、NE = 評価不能

陰性化例状態ごとの 6MWT

全体として、陰性化例は非陰性化例と比較して、投与群に関わらずベースラインから投与 6 ヵ月目までの 6MWT 歩行距離を大きく改善した（最小二乗平均差［SE］22.69［9.404］m、*P* = 0.0165）（INS-212 試験 CSR Table 14.2.4.1.7.3）。ALIS + MDR 群内（最小二乗平均差［SE］28.54［10.500］m、*P* = 0.0073）及び MDR 単独群内（最小二乗平均差［SE］24.36［25.570］m、*P* = 0.3431）で同様な傾向が認められた（INS-212 試験 CSR Tables 14.2.4.1.7.1 及び 14.2.4.1.7.2）。MDR 単独群では、本群における陰性化例の数が少なかったため、統計学的な有意差を示すには至らなかった（10 名）。

MAC の再発又は再燃

6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した 75 名の被験者で再発/再燃を評価した。試験期間中に再発又は再燃を経験した陰性化例の割合を表 2.7.3- 9 に示す。

表 2.7.3- 9　　MAC 再発又は再燃を経験した陰性化例の概要（ITT 集団）割合

	ALIS + MDR (N = 224)	**MDR 単独 (N = 112)**
陰性化 [a]	65 (29.0%)	10 (8.9%)
いずれかの再発/再燃 [b]	13 (20.0%)	4 (40.0%)
規程の投与期間中の来院	8 (12.3%)	4 (40.0%)
8 ヵ月目又はそれ以前	5 (7.7%)	3 (30.0%)
8 ヵ月目以降	3 (4.6%)	1 (10.0%)
規程の無治療経過観察期間中の来院	5 (7.7%)	0
投与終了 28 日後の経過観察来院	1 (1.5%)	0
投与終了 6 ヵ月後の経過観察来院	1 (1.5%)	0
投与終了 12 ヵ月後の経過観察来院	3 (4.6%)	0
再発 [b]	7 (10.8%)	3 (30.0%)
規程の投与期間中の来院	5 (7.7%)	3 (30.0%)
8 ヵ月目又はそれ以前	5 (7.7%)	3 (30.0%)
8 ヵ月目以降	0	0
規程の無治療経過観察期間中の来院	2 (3.1%)	0
投与終了 28 日後の経過観察来院	1 (1.5%)	0
投与終了 12 ヵ月後の経過観察来院 t	1 (1.5%)	0
再燃 [b]	6 (9.2%)	1 (10.0%)
規程の投与期間中の来院	3 (4.6%)	1 (10.0%)
8 ヵ月目以降	3 (4.6%)	1 (10.0%)
規程の無治療経過観察期間中の来院	3 (4.6%)	0
投与終了 6 ヵ月後の経過観察来院	1 (1.5%)	0
投与終了 12 ヵ月後の経過観察来院	2 (3.1%)	0

資料：INS-212 試験 CSR Table 14.2.11
注：試験終了時の最終データ（最後の被験者の最終来院：2019 年 4 月 3 日）。
a 陰性化の行の%は、投与群に無作為化された被験者の数（N）に基づく。
b %は、陰性化した被験者の数に基づく。
注：来院の間に再発又は再燃した被験者は、次回の来院に要約した。
注：以前、本製品は吸入用アミカシンリポソーム製剤（LAI）として、社内及び文献において紹介されていた。そのため、略語 LAI が、略語 ALIS を適用する前に作成された文書で用いられている。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、ITT = intent to treat、MAC = Mycobacterium avium Complex、MIC = 最小発育阻止濃度、MDR = 多剤併用療法

ALIS + MDR 群の 65 名の陰性化例のうち、13 名の被験者（20.0%）が再発/再燃を経験した。7 名がスクリーニング/ベースラインと同じ感染を再発し、6 名が新たな感染を再燃した。MDR 単

独群の 10 名の陰性化例のうち、4 名（40.0%）が再発/再再燃を経験した。3 名の被験者がスクリーニング/ベースラインと同じ感染を再発し、1 名が新たな感染を再燃した。

再発/再燃を経験した被験者の遺伝子型分析により、MAC の再発（同じ種と遺伝子型）は主に投与期間中及び投与完了直後に発生したことが示された（ALIS + MDR 群：合計 7 名の再発被験者中 5 名、MDR 群：合計 3 名中 3 名）。ALIS + MDR 群の 1 名の被験者は、12 ヵ月目の経過観察来院時に同じ MAC による新たな感染がみられた。新たな感染（同じ種の異なる遺伝子型、又は異なる種）はいずれの期間においても発生しており、被験者の半数は投与期間中（ALIS + MDR 群の 6 名中 3 名）、残りの半数は無治療期間の後期（6 ヵ月目及び 12 ヵ月目の経過観察来院）の時点に経験した（ALIS + MDR 群の 6 名中 3 名）。

2.7.3.2.2.3.3　ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験の結論

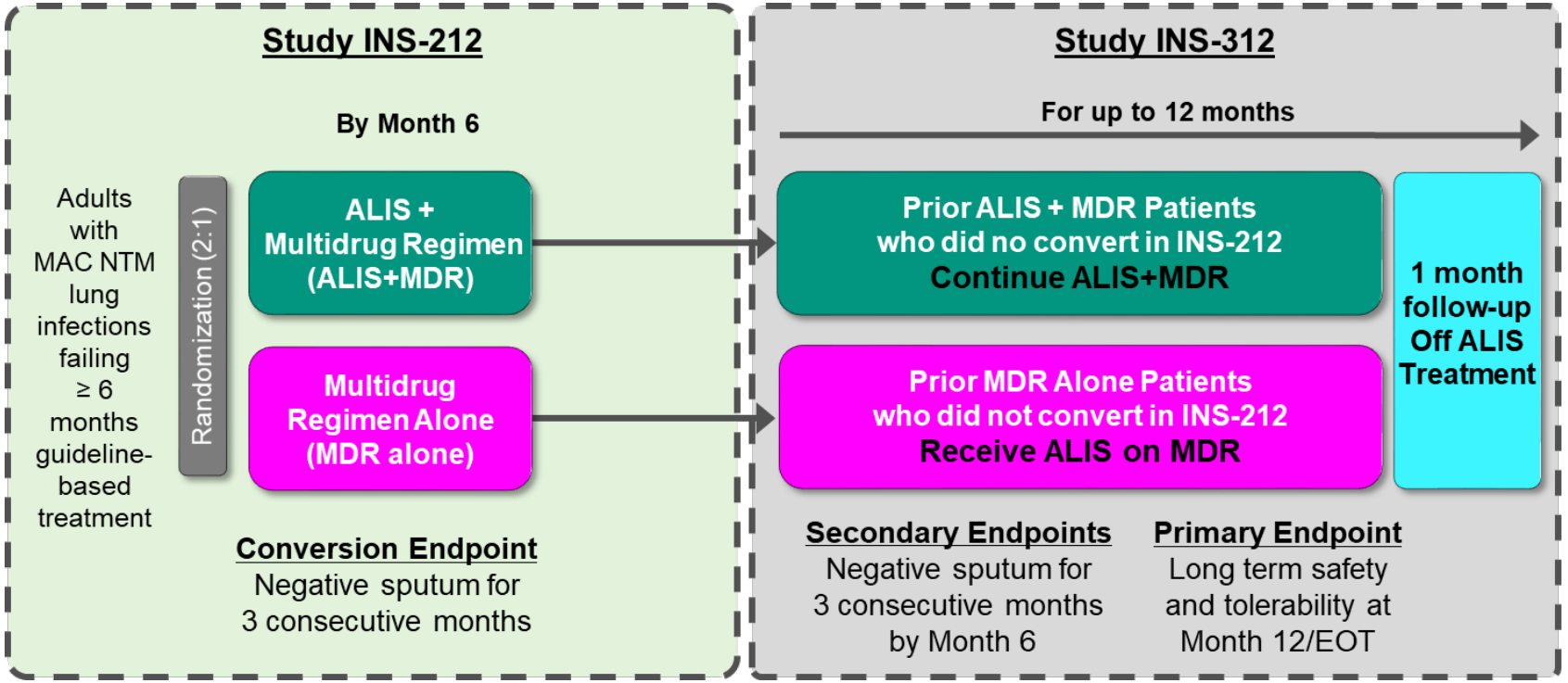
微生物学的試験の結果は、投与 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化率、投与終了 3 ヵ月後の無治療期の継続的な喀痰培養陰性化、及び初回陰性化後 12 ヵ月間の治療中に持続した培養陰性化として評価した。MDR 投与中にも持続的な MAC 培養陽性を示す被験者に対して、ガイドラインに基づく MDR に ALIS を追加することにより、MDR 単独で治療した場合と比較して、微生物学的評価において改善が認められた。ガイドラインに基づく治療法の MDR に ALIS を追加することで、統計学的に有意に高い割合の被験者で投与 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化を示した。同様に統計学的に有意に高い割合の被験者が副次的微生物学的評価項目（投与終了 3 ヵ月後の無治療期における継続的喀痰培養陰性化、及び初回陰性化後 12 ヵ月間の治療中に持続した培養陰性化）を満たすことも示された。6MWT 及び SGRQ におけるベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化量については 2 投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。

2.7.3.2.3　INS-312 試験

INS-312 試験は、INS-212 試験の非盲検安全性延長試験であった。登録に際して、被験者は INS-212 試験において投与 6 ヵ月目及び EOT 来院を完了していることが条件であり、INS-212 試験の治験実施計画書で規定した投与 6 ヵ月目までの培養陰性化を達成せず、又は投与 6 ヵ月目までに治験実施計画書で規定した再発又は再燃を経験したものでなければならなかった。INS-312 試験のすべての被験者は、MDR に追加して最長 12 ヵ月間 eFlow ネブライザー（ラミラ®ネブライザーシステム）を用いて ALIS 590 mg を 1 日 1 回で吸入投与された（図 2.7.3- 4）。すべての被験者に ALIS が投与されたが、解析目的において被験者を次の 2 群に割り付けた。つまり INS-212 試験で ALIS+MDR 投与を受けた被験者（以下、「前 ALIS+MDR 群」）及び INS-212 試験で MDR 単独投与を受けた被験者（以下、「前 MDR 単独群」）である

本試験の主要目的は、INS-212 試験でいずれの投与群でも陰性化しなかった被験者において、最長 12 ヵ月間の ALIS 590 mg の 1 日 1 回投与の長期安全性及び忍容性を評価することであった。副次的目的では、培養陰性化、培養陰性化までの時間及び 6MWT を評価した。MAC についての喀痰培養及び 6MWT も有効性評価項目とされた。被験者は、最長合計 13 ヵ月間（12 ヵ月間の投与期間に安全性追跡調査のための ALIS 無投与の 1 ヵ月を加えたもの）、治験を継続した。

図 2.7.3- 4　　INS-312 試験　試験デザイン



ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、EOT = 治療終了、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、NTM = 非結核性抗酸菌

2.7.3.2.3.1 INS-312 試験の有効性評価項目

2.7.3.2.3.1.1 主要有効性評価項目

該当しない。すべての有効性評価項目は、副次的及び探索的であった。

2.7.3.2.3.1.2 副次的有効性評価項目

副次的有効性評価項目には以下のものを含めた。

- 投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目／EOT までに培養陰性化を達成した被験者の割合
- INS-312 試験のベースラインから培養陰性化までの時間。陰性化日は、1 ヵ月ごとに採取した培養検体が最低 3 回連続 MAC 陰性となった最初の測定日と定義した。
- INS-312 試験の 6MWT 歩行距離のベースラインから投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目／EOT までの変化量

2.7.3.2.3.1.3 探索的有効性評価項目

探索的有効性評価項目には以下のものを含めた。

- 投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目／EOT 時点での SGRQ のクオリティー・オブ・ライフスコアのベースライン（投与 1 日目）からの変化を評価すること。

その他の探索的評価項目は、ベースライン（投与 1 日目）から投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目／EOT 時点での EQ-5D-3L 被験者報告健康転帰の変化であった。これらの結果は、INS-312 試験 CSR Section 11.4.1.3.5 に提示する。

2.7.3.2.3.2 INS-312 試験についての統計解析

すべての有効性解析は副次的又は探索的であり、INS-312 試験において最低 1 回の ALIS 投与を受けたすべての登録被験者と定義される安全性対象集団を対象として解析した。すべての解析は記述的であり、推定解析は実施しなかった。統計手法の詳細については、SAP を参照のこと（INS-312 試験 CSR Appendix 16.1.9）。

<u>培養陰性化</u>

投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目／EOT までに喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合を、全体及び先行した INS-212 試験の投与群ごとに要約した。

<u>培養陰性化までの時間</u>

培養陰性化までの時間分布について Kaplan-Meier 推定を先行した INS-212 試験での投与群ごとに作成した。

<u>6MWT</u>

6MWT での歩行距離の変化量を全体、及び先行した INS-212 試験の投与群ごとに要約した。

<u>SGRQ</u>

SGRQ の変化を全体、及び先行した INS-212 試験の投与群ごとに要約した。

2.7.3.2.3.3 INS-312 試験の結果

2.7.3.2.3.3.1 INS-312 試験の人口統計学的及びベースライン特性

合計 163 名の被験者が INS-312 試験に登録され、これらすべての被験者が本単一群試験において最低 1 回の ALIS が投与された。先行する INS-212 試験の投与群ごとには、73 名の被験者は前 ALIS + MDR 群及び 90 名は前 MDR 単独群からの登録であった。INS-312 試験の被験者の人口統計学的特性は、前 ALIS + MDR 群及び前 MDR 単独群で概ね均衡がとれていた。被験者全体の平均年齢は 64.8 歳であった。被験者の大半が女性（64.4%）で、白人（62.0%）であった（表 2.7.3-10）。

ベースライン特性の概要を INS-312 試験 Table 14.1.5.1 に提示する。ベースライン特性は、2 つの前治療群間で均衡がとれていた。ほとんどの被験者が治験参加時点で喫煙していなかった（89.6%）。肺 NTM 症の罹病期間の中央値は、全体で 4.6 年であり、前 MDR 単独群に比べて前 ALIS + MDR 群で長期にわたっていた（3.7 年対 5.4 年）。

表 2.7.3- 10　　INS-312 試験の人口統計学的及びベースライン特性の要約（安全性対象項目）

	前 ALIS + MDR	前 MDR 単独	合計
	N = 73	N = 90	N = 163
年齢（歳）			
平均（SD）	64.9 (9.12)	64.8 (10.33)	64.8 (9.78)
中央値	64.0	67.0	65.0
最小値、最大値	41、 86	33、 83	33、 86
性別、n (%)			
男性	22 (30.1)	36 (40.0)	58 (35.6)
女性	51 (69.9)	54 (60.0)	105 (64.4)
地域、n (%)			
北米	31 (42.5)	46 (51.1)	77 (47.2)
欧州	13 (17.8)	21 (23.3)	34 (20.9)
日本	17 (23.3)	13 (14.4)	30 (18.4)
オセアニア	6 (8.2)	7 (7.8)	13 (8.0)
アジア（日本を除く）	6 (8.2)	3 (3.3)	9 (5.5)
民族、n (%)			
非ヒスパニック又は非ラテンアメリカ系	66 (90.4)	82 (91.1)	148 (90.8)
ヒスパニック又はラテンアメリカ系	6 (8.2)	4 (4.4)	10 (6.1)
記録無し	0	4 (4.4)	4 (2.5)
不明	1 (1.4)	0	1 (0.6)
人種[a]、n (%)			
白人	41 (56.2)	60 (66.7)	101 (62.0)
アジア人：日本人	17 (23.3)	14 (15.6)	31 (19.0)
アジア人：その他	11 (15.1)	8 (8.9)	19 (11.7)
黒人	2 (2.7)	3 (3.3)	5 (3.1)
多人種	1 (1.4)	0	1 (0.6)
記録無し	1 (1.4)	5 (5.6)	6 (3.7)

資料：INS-312 試験 CSR Table 7

[a] 2 つ以上の人種で登録された被験者は、多人種として分類し、1 人として集計した。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MDR = 多剤併用療法、SD = 標準偏差

INS-312 試験には合計 30 名の日本人被験者が登録された。先行する INS-212 試験の投与群ごとには、17 名の被験者は前 ALIS + MDR 群及び 13 名は前 MDR 単独群からの登録であった。INS-312 試験の被験者の人口統計学的特性は、前 ALIS + MDR 群及び前 MDR 単独群で概ね均衡がとれており、安全性解析集団と類似していた（付録 2.7.3.6.2）。

2.7.3.2.3.3.2　INS-312 試験の有効性結果

2.7.3.2.3.3.2.1　副次的有効性評価項目

培養陰性化

培養陰性化達成率は、投与 6 ヵ月目で前 ALIS + MDR 群及び前 MDR 単独群でそれぞれ 9.6%及び 26.7%、並びに投与 12 ヵ月目で前 ALIS + MDR 群及び前 MDR 単独群でそれぞれ 13.7%及び 33.3%となり、前 ALIS + MDR 群よりも前 MDR 単独群で高い割合を示した（表 2.7.3- 11 及び図 2.7.3- 5）。投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までに培養陰性化を達成できた被験者の大部分は、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した。

表 2.7.3- 11　INS-312 試験における投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの培養陰性化解析（安全性対象集団）

	前 ALIS + MDR	前 MDR 単独	合計
培養陰性化	N = 73	N = 90	N = 163
投与 6 ヵ月目まで、n (%)			
陰性化例 [a]	7 (9.6)	24 (26.7)	31 (19.0)
非陰性化例	66 (90.4)	66 (73.3)	132 (81.0)
投与 12 ヵ月目まで、n (%)			
陰性化例 [b]	10 (13.7)	30 (33.3)	40 (24.5)
非陰性化例	63 (86.3)	60 (66.7)	123 (75.5)

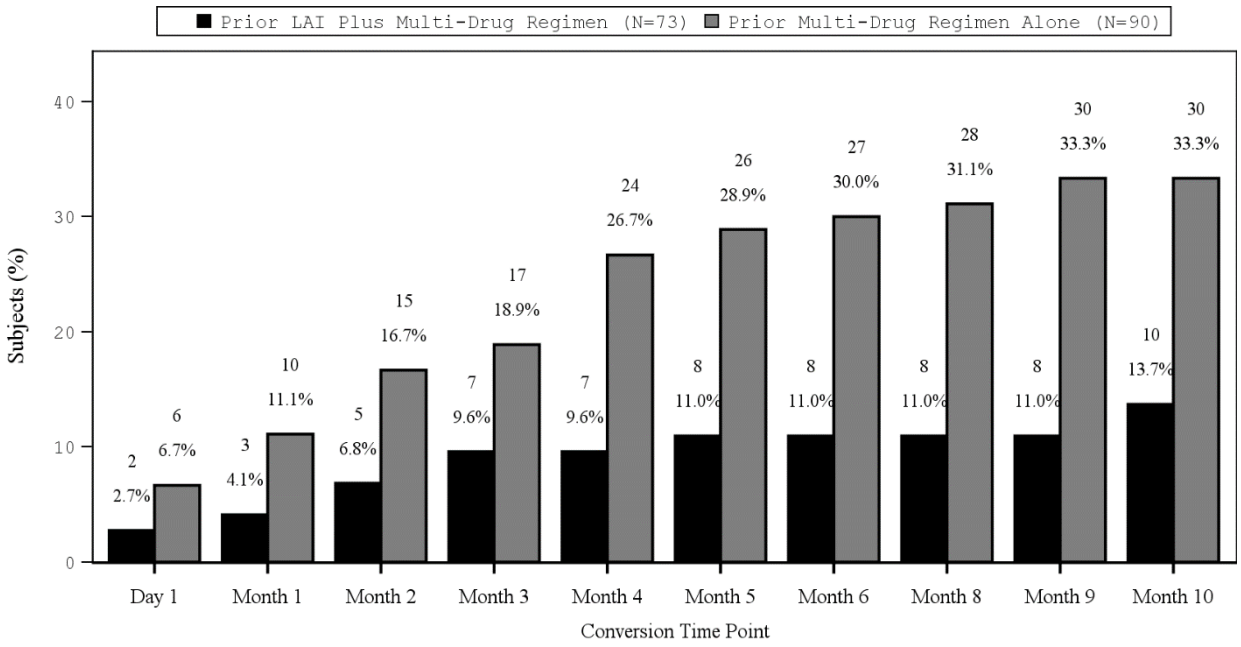
資料：INS-312 試験 Table 14.2.2.1.1 及び Table 14.2.2.1.1.1

[a] 陰性化例は、投与 6 ヵ月目までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となった被験者と定義した（陰性化の最終的な判定は投与 4 ヵ月目時点）。1 ヵ月の培養データが欠測する被験者は、誘導後も喀痰排泄できない場合を除いて、MAC 陽性と判定した。

[b] 陰性化例は、投与 12 ヵ月目までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となった被験者と定義した（陰性化の最終的な判定は投与 10 ヵ月目時点）。投与 1 ヵ月の培養データが欠測する被験者は、誘発後も喀痰排泄できない場合を除いて、MAC 陽性と判定した。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法

図 2.7.3- 5　　INS-312 試験における投与 12 ヵ月目までの培養陰性化の棒グラフ（安全性対象集団）



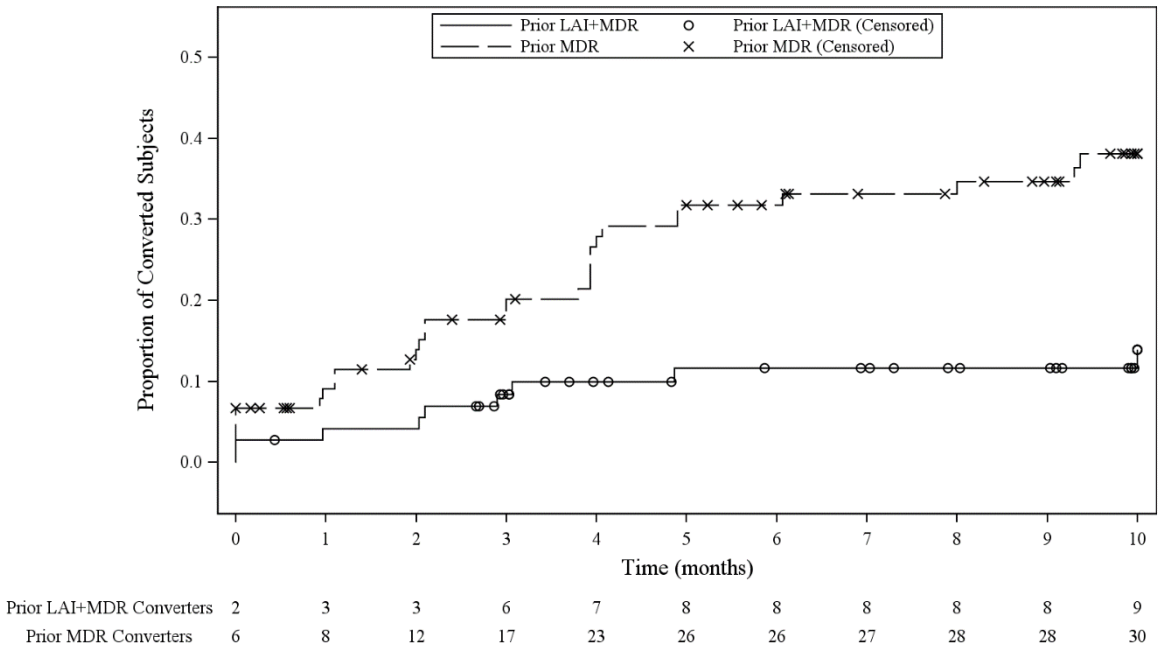
資料：INS-312 試験 CSR Figure 14.2.1.4

LAI = 吸入用リポソームアミカシン

培養陰性化までの時間

培養陰性化までの時間の中央値（Kaplan-Meier 推定を用いて）は、投与 6 ヵ月目又は投与 12 ヵ月目の時点で評価できなかった（図 2.7.3- 6、INS-312 試験 CSR Tables 14.2.1.3.1 及び 14.2.1.3.2）。

図 2.7.3- 6　INS-312 試験における投与 12 ヵ月目までの培養陰性化までの時間についての Kaplan-Meier 曲線（安全性対象集団）



資料：INS-312 試験 Figure 14.2.1.2
LAI = 吸入用アミカシンリポソーム製剤、MDR = 多剤併用療法

6MWT

投与 12 ヵ月目時点のデータを有する被験者は、投与 6 ヵ月目時点よりも少なかった（中止及び欠測データのため）。しかし、前治療が ALIS + MDR である被験者（前 ALIS + MDR 群）、すなわち、INS-212 試験で ALIS 投与を受け、INS-312 試験でも ALIS を継続した被験者は、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目のいずれの時点においても、前治療として MDR 単独投与を受けた被験者（前 MDR 単独群）と比較して 6MWT 歩行距離においてベースラインからの減少が小さかった。注意すべきこととして、前 ALIS + MDR 群において、投与 6 ヵ月目（-10.4m）及び投与 12 ヵ月目（-10.1 m）の間で 6MWT 歩行距離に更なる減少は認められなかった。しかしながら、前 MDR 単独群においては、ベースラインから減少し続けた（投与 6 ヵ月目で-20.8m 及び投与 12 ヵ月目で-42.2m）（表 2.7.3- 12）。

表 2.7.3- 12　INS-312 における 6MWT 歩行距離についてのベースラインからの投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの変化量（m）（安全性対象集団）

	前 ALIS + MDR 群	前 MDR 単独群	合計
	N = 73	N = 90	N = 163
ベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化量			
n	58	71	129
平均変化量（SD）	-10.4 (69.77)	-20.8 (51.57)	-16.1 (60.41)
ベースラインから投与 12 ヵ月目までの変化量			
n	47	56	103
平均変化量（SD）	-10.1 (79.23)	-42.2 (72.66)	-27.5 (77.04)

資料：INS-312 試験 Table 14.2.3
注：n は、ベースライン及びそれぞれの時点でのデータの両方を有する被験者数
6MWT = 6 分間歩行テスト、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MDR = 多剤併用療法、SD = 標準偏差

2.7.3.2.3.4　INS-312 試験の結論

本試験結果により、ALIS + MDR 治療の長期安全性及び忍容性が示され、喀痰培養により良好な微生物学的評価の結果が示された。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

肺 NTM 症を対象とする TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の試験デザインを表 2.7.3- 13 に併記する。全試験で、同用量の ALIS 590 mg を 1 日 1 回、eFlow ネブライザー（ラミラネブライザーシステム）により経口吸入したが、これらの試験間の試験デザインに重要な差があった。異なる試験デザイン要素には、患者集団、対照群、NTM 菌種、盲検化、層別化因子、有効性評価項目、無作為化投与の期間及び ALIS 未治療被験者が投与を受けるための非盲検期に入る時期が含まれた。そのため、これら 3 試験の有効性結果は統合しなかった。各試験の試験デザイン図を 2.7.3.2 項: 図 2.7.3- 1（TR02-112 試験）、図 2.7.3- 2（INS-212 試験）、及び図 2.7.3- 4（INS-312 試験）に示す。

表 2.7.3- 13　TR02-112 試験、INS-212 試験、及び INS-312 試験に横断的な試験デザイン要素

試験デザインの主要要素	TR02-112 補助的対照試験	INS-212 ピボタル第 III 相試験	INS-312 補助的延長試験
患者集団	CF 及び非 CF NTM	非 CF NTM	非 CF NTM
治療群	ALIS 590 mg q.d. + MDR	ALIS 590 mg q.d. + MDR	ALIS 590 mg q.d. + MDR
対照群	MDR + プラセボ（中空リポソーム）	MDR 単独	-
NTM 菌種	MAC／*M abscessus*	MAC	MAC
無作為化試験	無作為化	無作為化	非無作為化
層別化因子	MAC／*M abscessus* CF／非 CF	喫煙の有無 スクリーニング時の MDR 治療状態	-
盲検化	二重盲検及び非盲検	非盲検 [a]	非盲検
治療期間	二重盲検期：84 日間 非盲検期：84 日間	陰性化評価項目については 8 ヵ月 合計最長 16 ヵ月	12 ヵ月
有効性対象集団	mITT	ITT	安全性

資料：TR02-112 CSR、INS-212 CSR、INS-312 CSR

[a] 試験治療割付けは非盲検であった。しかしながら、喀痰培養試験結果は、喀痰培養陰性化が決定された 8 ヵ月目までは、実施医療機関、被験者及び治験依頼者に対して盲検化された。微生物学的検査を実施する中央検査機関は、治療割付けに対して盲検化された。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、CF = 嚢胞性線維症、ITT = intent to treat、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、mITT = 修正 intent to treat、NTM = 非結核性抗酸菌、q.d. = 1 日 1 回

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的及びその他のベースライン特性

人口統計学的特性は、すべての NTM 試験で比較的類似しており、2.7.3.1 項に記載するとおり、肺 NTM 症の患者集団を反映していた。登録された被験者は、主に高齢者、白人及び女性であっ

た。平均年齢は、INS-212 試験（64.7 歳）及び INS-312 試験（64.8 歳）よりも TR02-112 試験（58.5 歳）で低かった。これは、基礎疾患の CF を有するより若い被験者が TR02-112 試験に含まれたためであった。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 ITT 集団と類似しており、TR02-112 試験には日本人被験者は登録されなかった。各試験の人口統計学的及びベースライン特性の詳細を 2.7.3.2.1.3.1 項（TR02-112）、2.7.3.2.2.3.1 項（INS-212）、及び 2.7.3.2.3.3.1 項（INS-313）に要約する。

既往歴及び治験薬の曝露の程度は、NTM 試験についてそれぞれ M2.7.4.1.4.3 及び M2.7.4.1.3.1 に記載する。

2.7.3.3.2　全 NTM 有効性試験の結果の比較検討

INS-212 試験、TR02-112 試験、及び INS-312 試験の有効性パラメータについての結果の比較を本項に提示する。個々の試験の詳細については、CSR を参照のこと（INS-212 試験、TR02-112 試験及び INS-312 試験）。

2.7.3.3.2.1　喀痰培養陰性化率

NTM 試験の喀痰培養試験の結果を表 2.7.3- 14 に示す。ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験では、MDR 単独群と比較した ALIS + MDR 群における培養陰性化（1 ヵ月ごとの喀痰培養の 3 回連続陰性）を達成した被験者の割合を事前規定の評価項目とした。

INS-312 試験では培養陰性化（1 ヵ月ごとの喀痰培養の 3 回連続陰性）は、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目まで評価され、INS-212 試験で無作為化された治療群に基づき解析された。

TR02-112 試験は、喀痰培養陰性化は事前に規定された評価項目ではなかった。TR02-112 試験の投与期間は 84 日間で、被験者はその後 84 日間のオープンラベル期を継続することができたため、投与 168 日目までの 1 ヵ月ごとの喀痰培養試験で 3 回連続陰性の定義を用いた培養陰性化を評価することができたことから、この定義を用いて培養陰性化の post hoc 解析を実施した。

表 2.7.3- 14　　喀痰培養陰性化結果（TR02-112 試験［mITT 集団］、INS-212 試験［ITT 集団］、及び INS-312 試験［安全性対象集団］）

	TR02-112[a]	INS-212		INS-312	
				前	
	合計	ALIS + MDR	MDR 単独	ALIS + MDR	前 MDR 単独
培養陰性化	N = 89	N = 224	N = 112	N = 73	N = 90
投与 168 日目まで、n (%)	20 (22.5)[b]	-		-	
投与 6 ヵ月目まで、n (%)	-	65 (29.0)	10 (8.9)	7 (9.6)	24 (26.7)
投与 12 ヵ月目まで、n (%)	-	-		10 (13.7)	30 (33.3)

資料：TR02-112 試験 CSR Section 11.5.2.1、INS-212 試験 CSR Table 14.2.2.1.1、INS-312 試験 CSR Table 14.2.2.1.1 及び Table 14.2.2.1.1.1

[a] TR02-112 試験において、喀痰培養陰性化は、データの post hoc 解析により解析し、すべての被験者について実施し、非盲検期を含む治療群ごとでは実施しなかった

[b] 投与 168 日目までの陰性化例の数（MDR への ALIS 追加投与を 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、ITT = intent to treat、mITT = 修正 ITT、MDR = 多剤併用療法

肺 MAC 症治療における抗生物質療法の目的は、喀痰培養の陰性化により評価される感染の微生物学的除菌である。ALIS 開発計画を通して、喀痰培養陰性化の達成が認められた。喀痰培養陰性化は、INS-212 試験及び INS-312 試験で前向きに示され、TR02-112 試験では post hoc 解析で示された。

ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験において、標準治療 MDR 単独群（8.9%）と比較して、ALIS + MDR 群（29.0%）で有意に高い割合の被験者が投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成し（$P < 0.0001$）、治療効果の差の絶対値は 20.1%であった。

補助的延長試験である INS-312 試験において、前治療で MDR 単独投与を受けた被験者では、前治療として ALIS + MDR の投与を受けた被験者と比較して、高い割合の被験者が喀痰培養陰性化を達成した（投与 6 ヵ月目でそれぞれ 26.7%及び 9.6%、及び投与 12 ヵ月目でそれぞれ 33.3%及び 13.7%）。間接的比較により、前 MDR 単独群（INS-312 試験で ALIS 投与を新たに開始した群）における投与 6 ヵ月目までの陰性化した被験者の割合は、INS-212 試験の ALIS + MDR 群で認められた陰性化例の割合と類似していた（それぞれ 26.7%及び 29.0%）。

TR02-112 試験で実施された喀痰培養陰性化の post hoc 解析において、投与 168 日目までの喀痰培養陰性化の達成は、ALIS + MDR 群の 20 名の被験者（22.5%）で認められた。TR02-112 試験の主要解析では、喀痰培養陰性化よりも喀痰中の微生物学的菌量に焦点を置いていたため、これらの post hoc 有効性解析では単なる比較としてのみ使用される。さらに、TR02-112 試験の非 CF MAC 肺疾患の被験者のみ、ピボタル試験の被験者集団と同等とみなすことができる。非 CF MAC 肺疾患の被験者の結果は、2.7.3.2.1.3.2.4 項に示す。

2.7.3.3.2.2　6 分間歩行テスト歩行距離

6MWT 結果を解釈するために、6 分間に歩行した距離をベースライン測定からの減少（マイナス）又は増加（プラス）で記載する。3 試験についての 6MWT 歩行距離におけるベースラインからの変化量を 2.7.3.2 項に示す。

ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験では、投与 6 ヵ月目、投与 8 ヵ月目、又は投与終了 3 ヵ月後の無治療時の 6MWT 歩行距離のベースラインからの変化量には、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。INS-312 試験では、ベースラインからの 6MWT 歩行距離の減少は、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目のいずれの時点でも前 MDR 単独群よりも前 ALIS + MDR 群で小さかった。投与 12 ヵ月目時点のデータが取得できた被験者数は、投与 6 ヵ月目時点よりも少なかったが（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 ALIS を継続して投与された被験者）では、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目の間で更なる歩行距離の減少は認められなかった。しかしながら、前 MDR 単独群においては、ベースラインからの歩行距離の減少は投与 12 ヵ月目まで続いた。

第 II 相 TR02-112 試験において、6MWT 歩行距離のベースラインから投与 84 日目までの変化量は、プラセボ + MDR 群で悪化したが、一方 ALIS + MDR 群で改善が認められた（名目 $P = 0.0090$）。

3 本の試験に参加した被験者では培養陰性化率は低いと予想され（推定では、ALIS + MDR 群で 20%、MDR 単独群で 5%）、培養試験が陰性化することが明らかな 6MWT の歩行距離の臨床的な改善と関連すると仮定しても、投与群間の平均 6MWT 歩行距離の比較ではその治療効果を検出できない可能性があることが確認された。本考察に基づき、非陰性化例、全体、及び投与群内と比較した陰性化例についての 6MWT 歩行距離のベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化量を評価することを探索的評価項目の一つとした。

INS-212 試験において培養試験陰性化の状態ごとのベースラインから投与 6 ヵ月目までの 6MWT 歩行距離の変化量を INS 212 試験 CSR Table 14.2.4.1.7.3, Table 14.2.4.1.7.1, Table 14.2.4.1.7.2. に示す。6MWT 歩行距離の解析では、陰性化例は改善を示したが、非陰性化例は悪化を示した。陰性化例と非陰性化例間で統計学的に有意な差が全体（P = 0.0165）及び ALIS + MDR 群内（P = 0.0073）で認められたが、MDR 単独群（P = 0.3431）では認められなかった。MDR 単独群で統計学的に有意な差が認められなかった原因は、本群における陰性化例の数が少数であったためと考えられる（n = 10）

2.7.3.3.2.3　継続的な培養陰性化

ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験の中で、投与 6 ヵ月目時点での陰性化状態を考慮しない ITT 解析において、MDR 単独群（0 名）と比較して ALIS + MDR 群（36 名、[16.1%]）では、6 ヵ月目時点での陰性化状態に関わらず、統計学的に有意に高い割合の被験者で無治療期の投与終了 3 ヵ月後の持続的な培養陰性化の継続が認められた（$P < 0.0001$）（表 2.7.3- 7）。

持続的な培養陰性化を示した被験者については、投与 6 ヵ月目までに最初の陰性化を達成する必要があることが重要である。投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者（ALIS + MDR 群で 65 名、MDR 単独群で 10 名）について解析した場合、MDR 単独群（0 名）と比較して ALIS + MDR 群（36 名、[55.4%]）では高い割合の被験者で無治療期の投与終了 3 ヵ月後の持続的な培養陰性化の継続が認められた（$P = 0.0017$）（2.7.3.2.2.3.2 項）。

TR02-112 試験の post hoc 解析では、ALIS 投与による持続的な陰性化維持を支持するデータが示された。合計 17 名の被験者が培養陰性化を示し、投与 12 ヵ月目の追跡調査来院を完了したが

そのうち 14 名（82.4%）では投与 12 ヵ月目の追跡調査来院時に培養陰性化が持続していた（2.7.3.2.1.3.2 項）。TR02-112 試験では、これらの解析は事前に規定されたものではなく、非対照データを含んでおり、また一部分の被験者では MDR が継続されているため ALIS 投与の評価が困難であるが、本第 II 相試験のデータにより ALIS が持続的な効果を有することが示唆された。

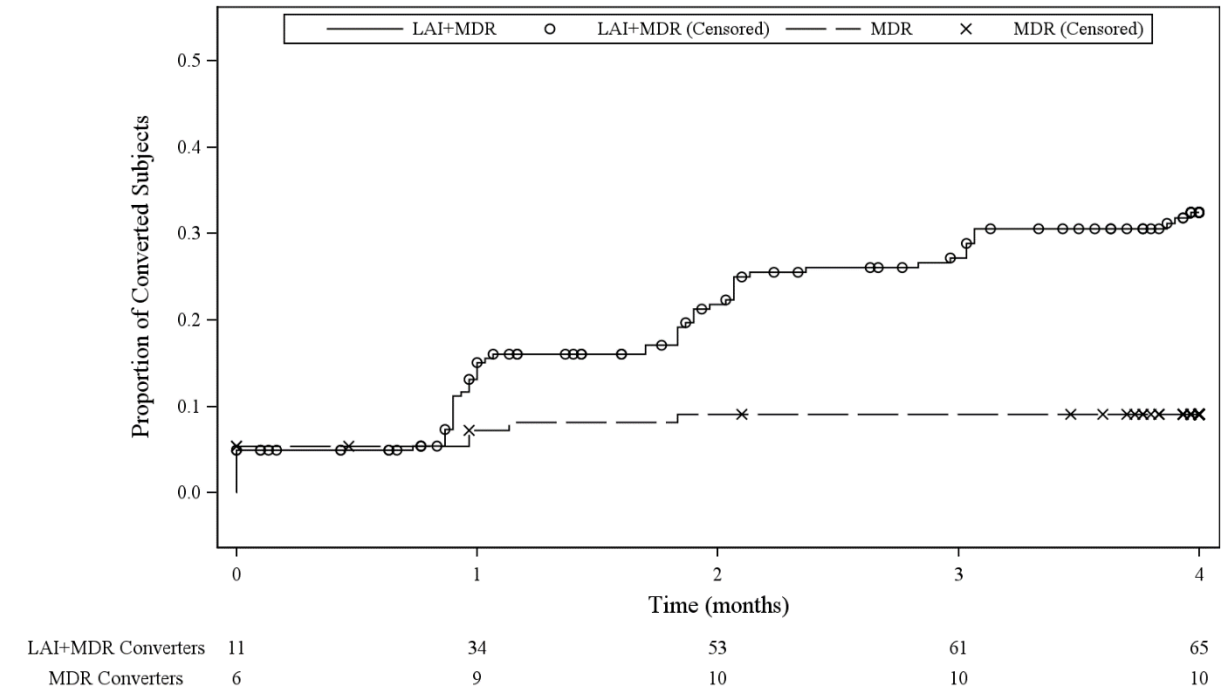
持続的な培養陰性化は INS-312 試験では評価しなかった。

2.7.3.3.2.4　喀痰培養陰性化までの時間

培養陰性化までの時間の Kaplan-Meier 曲線を、INS-212 試験については図 2.7.3- 7 に、INS-312 試験については図 2.7.3- 8 に提示する。喀痰培養試験での陰性化までの時間は、INS-212 試験及び INS-312 試験では副次的有効性評価項目であった。この評価項目は、TR02-112 試験では評価されなかった。培養陰性化（1 ヵ月ごとの喀痰培養の 3 回連続陰性として定義）は post hoc 解析であり、二重盲検期及び非盲検期を通して評価された。

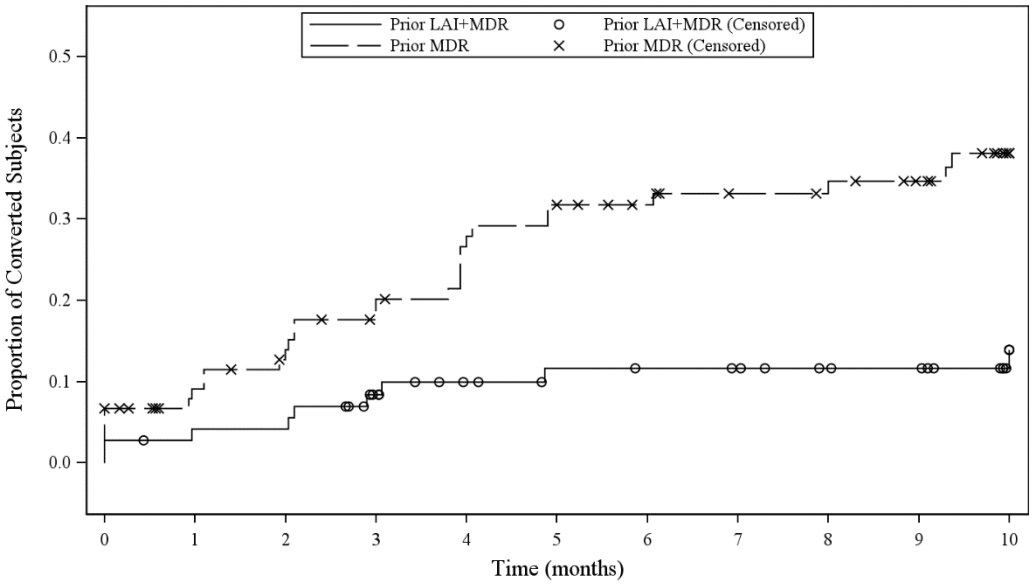
INS-212 試験の ALIS + MDR 群及び INS-312 試験の前 MDR 単独群について、Kaplan-Meier 曲線は類似していた。培養陰性化までの時間の中央値は、いずれの試験でも評価できなかった。

図 2.7.3- 7　INS-212 試験における投与 6 ヵ月目までの培養陰性化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（ITT 集団）



資料：5.3.5.1 INS-212 試験 Figure 14.2.2.3.1
ITT = intent to treat、LAI = 吸入用リポソームアミカシン、MDR = 多剤併用療法

図 2.7.3- 8　　INS-312 試験における投与 12 ヵ月目までの培養陰性化までの時間の Kaplan-Meier 曲線（安全性対象集団）



Prior LAI+MDR Converters	2	3	3	6	7	8	8	8	8	8	9
Prior MDR Converters	6	8	12	17	23	26	26	27	28	28	30

資料：5.3.5.2 INS-312 試験 Figure 14.2.1.2
LAI = 吸入用リポソームアミカシン、MDR = 多剤併用療法

2.7.3.3.2.5　　喀痰培養陰性化の持続性

ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験では、MDR 単独群（3 名［2.7%］）と比較して、ALIS + MDR 群（41 名［18.3%］）において有意に高い割合の被験者が 12 ヵ月の投与を通した培養陰性化の持続を達成した（$P < 0.0001$）（2.7.3.2.2.3.2 項）。

INS-212 試験で投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者（ALIS + MDR 群で 65 名、MDR 単独群で 10 名）に基づき解析した場合、MDR 単独群（3 名［30.0%］）と比較して、ALIS + MDR 群（41 名［63.1%］）において高い割合の被験者が 12 ヵ月間の投与を通した培養陰性化の持続を達成した（$P = 0.0644$）（INS-212 試験 CSR Table 14.2.3.3.1）。

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

部分集団解析は、事前に規定されたものではなく、post hoc として実施された。ピボタル第 III 相試験の INS-212試験で地域ごとの持続的な培養陰性化の比較を以下に提示する。

2.7.3.3.3.1　　日本人集団における有効性

2.7.3.3.3.1.1　　INS-212 試験

INS-212 試験は日本人被験者の評価を含むピボタル試験の第 III 相試験であった。本項では、post hoc 解析により日本人集団の有効性を ITT 集団の有効性と比較する。

2.7.3.3.3.1.1.1　　主要有効性評価項目：培養陰性化

日本人被験者における 6 ヵ月目までの培養陰性化率は、ITT 集団と類似していた（表 2.7.3- 15）。

日本人被験者の大部分は、MDR 単独群と比較して、ALIS + MDR 群で 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した（9 名［26.5%］対 0 名）。

表 2.7.3- 15　　6 ヵ月目まで培養陰性化（ITT 集団及び日本人

	ITT 集団		日本人集団	
	ALIS +MDR	**MDR Alone**	**ALIS +MDR**	**MDR Alone**
	N = 224	**N = 112**	**N = 34**	**N = 14**
評価した例数	224	112	34	14
陰性化例（%）	65 (29.0)	10 (8.9)	9 (26.5)	0
非陰性化例（%）	159 (71.0)	102 (91.1)	25 (73.5)	14 (100)
調整オッズ比 (95% CI)	4.220 (2.078, 8.570)		NE(NE, NE)	
P 値	< 0.0001		-	

資料: ITT population;表 2.7.3- 6,　Japanese population; 付録 2.7.3.6.3

2.7.3.3.3.1.1.2　副次的有効性評価項目

6MWT

ITT 集団と同様に、ALIS + MDR 群の日本人被験者と MDR 単独の被験者との間に有意な差を示さなかった。-32.0 m の最小二乗平均差（ALIS + MDR-MDR 単独）（標準誤差）（95%信頼区間：-77.3、13.2）は、ITT 集団でみられた最小二乗平均差と比較して大きかったが、臨床的に意味のある最小の差（50 m）未満であった。これは、日本人被験者の症例数が少なく、ベースラインからの変化に大きなばらつきがあったことによると考えられる（付録 2.7.3.6.4）。

持続的な培養陰性化

日本人被験者の 3 ヵ月の無治療期の持続的な培養陰性化率は、ITT 集団と同様であった（付録 2.7.3.6.5）。3 ヵ月の無治療期を通して持続的な培養陰性化を達成した被験者の割合は、MDR 単独群（0 名）と比較して ALIS + MDR 群（4 名［11.8%］）が高かった（表 2.7.3- 16）。

表 2.7.3- 16　3 ヵ月の無治療期における持続的な培養陰性化率（INS-212 試験）（ITT 集団及び日本人集団）

	ITT 集団		日本人集団	
	ALIS + MDR	**MDR 単独**	**ALIS + MDR**	**MDR 単独**
	N = 224	**N = 112**	**N = 34**	**N = 14**
3 ヵ月の無治療期の持続的な培養陰性化、n (%)	36 (16.1)	0	4 (11.8)	0
継続続的な培養陰性化が認められなかった、 n (%)	188 (83.9)	112 (100)	30 (88.2)	14 (100)
陰性化例、n (%)	29 (12.9)	10 (8.9)	5 (14.7)	0
非陰性化例、n (%)	159 (71.0)	102 (91.1)	25 (73.5)	14 (100)
オッズ比 (95% CI)	NE (NE, NE)		NE (NE, NE)	
P-値	< 0.0001		-	

資料: ITT population; 表 2.7.3- 7,　Japanese population; 付録 2.7.3.6.5

培養陰性化の開始から 12 ヵ月の投与期間を通して持続的な培養陰性化を達成した 4 名の日本人被験者全例（ALIS + MDR 群 4 名、MDR 単独群 0 名）は、3 ヵ月目の無治療期に持続的な培養陰性化を達成した。

ITT 集団と同様に、6 ヵ月目までに培養陰性化した日本人被験者（ALIS + MDR 群で 9 名、MDR 単独群で 0 名）に基づいて解析した場合、ALIS + MDR 群の 4 名が 3 ヵ月目の無治療期に持続的な培養陰性化を達成した。一方 MDR 単独は 0 例であった。

<u>培養陰性化までの時間</u>

日本人被験者の培養陰性までの時間のハザード比は、日本人被験者の MDR 群でイベントがなかったため、推定できなかった。

<u>持続的な培養陰性化</u>

日本人被験者における持続的な培養陰性化率は ITT 集団と同様であった。また、ITT 集団の傾向と同様に、12 ヵ月の投与期間を通じて持続的な培養陰性化を達成した日本人被験者の割合は、MDR 単独群（0 名）と比較して ALIS + MDR 群（4 名［44.4%］）で高かった。(付録 2.7.3.6.6)

ITT 集団と同様に、6 ヵ月目までに培養陰性化した日本人被験者（ALIS + MDR 群で 9 名、MDR 単独群で 0 名）に基づいて分析した場合、ALIS + MDR 群の 4 名（14.3%）が 12 ヵ月の投与期間を通して持続的な培養陰性化を達成した（MDR 単独群は 0 名）。ALIS + MDR 群の残りの 5 名の日本人被験者は、以下の理由により持続的な培養陰性化を達成しなかった（INS-212 試験 CSR Table 14.2.12.1.2）。

- 3 名の被験者は、培養陰性化後少なくとも 12 ヵ月の投与を完了する前に EOT に到達した。

- 2 名の被験者は、12 ヵ月の投与期間中に agar 培養陽性が少なくとも 1 回、又は少なくとも 3 回連続液体培地培養陽性であった。

SGRQ

日本人被験者における 6 ヵ月時点の SGRQ のベースラインからの変化量は、MDR 単独群と比較して ALIS + MDR 群で数値的な差異があることを示した（最小二乗平均差［標準誤差］-3.247［3.3181］;95%信頼区間：-9.958、3.465）。ITT 集団と異なる傾向が示されたが、このことは本試験の日本人被験者の症例数が少なかったためと考えられる（付録 2.7.3.6.7）。

2.7.3.3.3.1.1.3　探索的有効性評価項目

12 ヵ月間の無治療期を通じた持続的な培養陰性化率

日本人被験者における投与終了後 12 ヵ月の無治療期を通じた持続的な培養陰性化率は、ITT 集団と同様の傾向を示した（付録 2.7.3.6.8）。ITT 集団と比較した日本人被験者における無治療期 28 日目、6 ヵ月目及び 12 か月目の持続的な培養陰性化を表 2.7.3- 17 に示す。、投与終了 28 日後、投与終了後 6 ヵ月及び投与終了後 12 ヵ月の無治療期を通して持続的な培養陰性化を達成した日本人被験者の割合は、ALIS + MDR 群では、それぞれ（4 名［11.8%］）、（4 名［11.8%］）及び（3 名［8.8%］）であり、MDR 単独治療群（0 名）と比較して多くの被験者が継続的な培養陰性化を達成した。

表 2.7.3- 17　　探索的有効性評価項目：投与終了 28 日後、投与終了 6 ヵ月後及び投与終了 12 ヵ月後の無治療期における持続的な培養陰性化（INS-212 試験）（ITT 集団及び日本人集団）

	ITT 集団		日本人集団	
	ALIS + MDR	**MDR Alone**	**ALIS + MDR**	**MDR Alone**
	N = 224	**N = 112**	**N = 34**	**N = 14**
28 日の無治療期の持続的な培養陰性化、n (%)	37 (16.5)	0	4 (11.8)	0
オッズ比 (95% CI)	NE (NE, NE)		NE (NE, NE)	
P 値	< 0.0001		-	
6 ヵ月の無治療期の持続的な培養陰性化、n (%)	33 (14.7)	0	4 (11.8)	0
オッズ比 (95% CI)	NE (NE, NE)		NE (NE, NE)	
P 値	< 0.0001		-	
12 ヵ月の無治療期の持続的な培養陰性化、n (%)	30 (13.4)	0	3 (8.8)	0
オッズ比 (95% CI)	NE (NE, NE)		NE (NE, NE)	
P 値	<0.0001		-	

資料: ITT population;表 2.7.3- 8,　Japanese population;　付録 2.7.3.6.8
注：補正オッズ比（ALIS + MDR / MDR 単独）及び *P* 値は、喫煙状態及び過去の MDR の組合せの層別化因子を固定因子として、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出された補正オッズ比が > 1 の場合、MDR 単独投与を受けた被験者と比較して、ALIS + MDR 投与を受けた被験者の反応が良好であることが示唆された。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、C I= 信頼区間、ITT = intent to treat、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法

陰性化の状況ごとの 6MWT

MDR 単独群の日本人被験者はいずれも培養陰性化を達成しなかったため、日本人被験者の解析は実施しなかった。

MAC 再発又は再燃

6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した日本人被験者 9 名（全例が ALIS + MDR 群）で再発/再燃

を評価し、4 名がスクリーニング/ベースラインと同じ感染を再発した。3 名は投与期間中に再発し、1 名では 12 ヵ月目の経過観察来院時に同じ MAC で新たな感染がみられた（付録 2.7.3.6.9）。

部分集団における胸部 CT スキャンの放射線学的変化

EOT で胸部 CT スキャンの放射線学的変化を評価した。日本固有の観察項目として、日本人集団では 6 ヵ月時点及び 12 ヵ月時点も評価を行った。CT スキャンサブスタディに参加した合計 211 名の被験者の大部分で、ベースラインから各来院までの CT スキャン解釈はほとんど変化しなかった。数値的には、ALIS +MDR 群の方が、MDR 単独群と比較して EOT での CT スキャンの解釈が向上した（19 名［13.7%］及び 4 名［5.6%］）。数値的に、MDR 単独群の方が、ALIS +MDR 群と比較して EOT での CT スキャンの解釈が悪化した（21 名［29.2%］及び 23 名［16.5%］）。

合計 51 名の日本人被験者のうち 6 ヵ月時点の CT スキャンの解釈が数値的に改善した被験者は、MDR 単独群と比較して ALIS + MDR 群が多かった（4 名［2.9%］及び 0 名）。12 ヵ月時点では、改善はそれぞれ 3 名（2.2%）及び 0 名であった。（付録 2.7.3.6.10）

2.7.3.3.3.1.1.4 ピボタル試験の INS-212 試験の結論

微生物学的評価の結果は、投与 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化率、投与終了 3 ヵ月後の無治療期の持続的な喀痰培養陰性化、及び初回陰性化後 12 ヵ月間の治療中に持続した培養陰性化として評価した。これらのデータを ITT 集団と日本人集団で比較すると、日本人被験者のデータは、すべての微生物学的評価及び 6MWT で ITT 集団と同様の結果を示した。

2.7.3.3.3.1.2 INS-312 試験

2.7.3.3.3.1.2.1 副次的有効性評価項目

INS-312 試験は、INS-212 試験の非盲検安全性延長試験であり、長期安全性／忍容性及び有効性を評価した。被験者は、INS-212 試験の治験実施計画書で規定した投与 6 ヵ月目までの培養陰性化を達成せず、又は投与 6 ヵ月目までに治験実施計画書で規定した再発又は再燃を経験したものでなければならない。

培養陰性化

日本人被験者における 6 ヵ月目と 12 ヵ月目までの培養陰性化率は、ITT 集団と同様の傾向を示した（付録、2.7.3.6.11）。症例数は少ないが、6 ヵ月目及び 12 ヵ月目の培養陰性化は前 ALIS + MDR 群と比較して前 MDR 単独群の被験者において高い割合で達成された（それぞれ（0 名対 2 名［15.4%］、（1 名[5.9%] 対 3 名［23.1%］）（表 2.7.3- 18）。

表 2.7.3- 18　6 ヵ月目と 12 ヵ月目までの培養陰性化の解析（INS-312 試験）（ITT 集団及び日本人安全性集団）

	ITT 集団			日本人集団		
	前 ALIS + MDR	前 MDR 単独	合計	前 ALIS + MDR	前 MDR 単独	合計
培養陰性化	**N = 73**	**N = 90**	**N = 163**	**N = 17**	**N = 13**	**N = 30**
6 ヵ月目まで、n (%)						
陰性化例 [a]	7 (9.6)	24 (26.7)	31 (19.0)	0	2 (15.4)	2 (6.7)
非陰性化例	66 (90.4)	66 (73.3)	132 (81.0)	17 (100)	11 (84.6)	28 (93.3)
12 ヵ月目まで、n (%)						
陰性化例 [b]	10 (13.7)	30 (33.3)	40 (24.5)	1 (5.9)	3 (23.1)	4 (13.3)
非陰性化例	63 (86.3)	60 (66.7)	123 (75.5)	16 (94.1)	10 (76.9)	26 (86.7)

資料：ITT population 表 2.7.3- 11 , Japanese population; 付録 2.7.3.6.11, 付録 2.7.3.6.12

[a] 陰性化例は、投与 6 ヵ月目までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となった被験者と定義した（陰性化の最終的な判定は投与 4 ヵ月目時点）。1 ヵ月の培養データが欠測する被験者は、誘導後も喀痰排泄できない場合を除いて、MAC 陽性と判定した。

[b] 陰性化例は、投与 12 ヵ月目までに 1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続 MAC 陰性となった被験者と定義した（陰性化の最終的な判定は投与 10 ヵ月目時点）。投与 1 ヵ月の培養データが欠測する被験者は、誘発後も喀痰排泄できない場合を除いて、MAC 陽性と判定した。

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法

<u>培養陰性化までの時間</u>

培養陰性化までの時間の中央値（Kaplan-Meier 推定に基づく）は、投与 6 ヵ月目時点及び投与 12 ヵ月目時点の症例数が少なかったため推定できなかった。

6MWT

日本人被験者における 6MWT 歩行距離のベースラインから投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目のまでの変化量は、安全性解析対象集団と同様の傾向を示した。12 ヵ月目時点での前 ALIS + MDR 群の日本人被験者は、前 MDR 単独群と比較して 6MWT 歩行距離のベースラインからの減少が小さかった（付録 2.7.3.6.13）。

2.7.3.3.3.1.2.2　INS-312 試験の結論

微生物学的評価の結果は、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの喀痰培養陰性化率として測定した。日本人被験者のデータは、すべての微生物学的評価及び 6MWT で安全性解析対象集団と同様の結果を示した。

2.7.3.3.3.2　内因性及び外因性因子

喀痰培養の陰性化、持続可能な陰性化及び陰性化の持続性の有効性評価項目に対して、潜在的な内因性及び外因性因子のいずれが影響を及ぼすかを検討するために、ステップワイズロジスティック回帰（SLR）解析を実施した。解析した因子は、年齢、ベースラインアミカシン MIC、ベ

ースラインクラリスロマイシン MIC、BMI、現在の喫煙状態、民族、地理上の地域、性別、SGRQ 合計スコア、無作為化階層、及び 6MWT であった。ロジスティック回帰に因子として用いるため、パーセンタイルが連続因子（年齢、ベースラインアミカシン MIC、ベースラインクラリスロマイシン、BMI、SGRQ 合計スコア、及び 6MWT）について決定された。線形モデルに適合する際に共線性が問題となるため、因子ペア間の相関はロジスティックモデルに適合する前に評価した。相関は、ピアソン相関係数を用いて評価した。高い相関を示す因子は、共線性を示す。高い共線性が同定された因子については、統計学的に意味のあるロジスティック回帰結果を保証するために、最低 1 対の因子ペアを除外した。その他、ほとんどの因子と相関するペアの因子も除外した。

TR02-112 試験は、当初から北米の被験者のみ登録し、登録当時喫煙している被験者は除外した。そのため、地理上の地域及び現在の喫煙状態は、TR02-112 試験に適用しなかった。これらの因子は TR02-112 試験の相関評価から除外した。

INS-312 試験は単一群延長試験のため、SLR 解析を実施しなかった。

これらの解析結果を INS-212 試験については 2.7.3.3.2.1 項に、TR02-112 試験については 2.7.3.3.3.2.2 項に要約する。全体として、これらの解析に基づき、MDR に ALIS を追加して投与することが、喀痰培養陰性化を達成する要因であること以外は、決定的な結論は導き出されなかった。

2.7.3.3.3.2.1　　INS-212 試験

様々な内因性及び外因性因子間の相関を踏まえ、7 つの因子（年齢、ベースラインアミカシン MIC、ベースラインクラリスロマイシン MIC、地理上の地域、性別、SGRQ 合計スコア及び無作為化階層）を、ロジスティック回帰解析についての潜在的因子の初期の一覧として設定した（M5.3.5.3 SLR Analysis、INS-212 試験 Table 2.1）。

SLR 解析の結果から最終モデルでは、投与（強制算入）、地域、SGRQ パーセンタイル及びクラリスロマイシン MIC が喀痰培養陰性化達成についての重要な予測因子であることが示された（表 2.7.3- 19）。培養陰性化は、MDR 単独群と比較して ALIS + MDR 群の被験者において高い割合で達成された。地域については、日本、日本を除くアジア及びヨーロッパは北米と差はなく、オセアニアは北米と比較して培養陰性化を達成した被験者の割合が高かった。SGRQ パーセンタイルの第二及び第三パーセンタイルの被験者では、第四パーセンタイルでの被験者と比較して差はなかった。培養試験の陰性化は、ベースラインの SGRQ 合計パーセンタイルが第四パーセンタイルであった被験者と比較して第一パーセンタイルでの被験者において高い割合で達成された。ベースラインクラリスロマイシン MIC が低い被験者（≤ 32 µg/mL）はベースラインクラリスロマイシン MIC が 32 µg/mL 超の被験者よりも陰性化を達成した割合が高かった。

EOT まで持続が可能であった培養陰性化では、SLR 解析の最終モデルでは、投与（強制算入）、地域、及び SGRQ パーセンタイルが重要な予測因子であることが示された（表 2.7.3- 20）。ALIS + MDR 投与は、MDR 単独投与よりも持続的な培養陰性化を達成する確率が高いと考えられる。地域については、日本、日本を除くアジア及びヨーロッパは北米と差はなく、オセアニアは北米よりも持続的な培養陰性化の達成率が高かった。SGRQ パーセンタイルの第三パーセンタイルは第四パーセンタイルと差はなかった。ベースラインの SGRQ 合計パーセンタイルが第一及び第二パーセンタイルであった被験者は、第四パーセンタイルよりも持続的な培養陰性化の達成率が高かった（M5.3.5.3 SLR Analysis、INS-212 試験 CSR Table 1.1）。

投与終了後 3 ヵ月後の無治療後に持続的な陰性化を達成した MDR 単独群の被験者はいなかっ

たため、持続性は評価できなかった。

表 2.7.3- 19　喀痰培養陰性化状態のステップワイズロジスティック回帰解析からの最終モデル（INS-212 試験［ITT 集団］）

		陰性化状態		モデル効果	係数		
効果	段階	なし n (%)	あり n (%)	オッズ比（95%信頼区間）	推定値（SE）	*P* 値 [a]	効果 *P* 値 [b]
治療群	ALIS + MDR	157 (61.1)	65 (86.7)	5.105 (2.394, 10.888)	0.8151　(0.1932)	< 0.0001	< 0.0001
	MDR 単独	100 (38.9)	10 (13.3)	-	-	-	-
地域	アジア	19 (7.4)	1 (1.3)	0.158 (0.020, 1.270)	-1.5741 (0.8463)	0.0629	0.0090
	日本	39 (15.2)	9 (12.0)	0.688 (0.289, 1.636)	-0.1040 (0.3944)	0.7920	-
	欧州	62 (24.1)	12 (16.0)	0.743 (0.344, 1.608)	-0.0259 (0.3623)	0.9429	-
	オセアニア	17 (6.6)	15 (20.0)	3.199 (1.348, 7.594)	1.4335 (0.3942)	0.0003	-
	北米	120 (46.7)	38 (50.7)	-	-	-	-
SGRQ パーセンタイル	第一パーセンタイル	56(21.8)	27 (36.0)	5.108 (2.002, 13.031)	0.6708 (0.2428)	0.0057	0.0060
	第二パーセンタイル	60 (23.3)	23　(30.7)	3.601 (1.415, 9.166)	0.3213 (0.2420)	0.1843	-
	第三パーセンタイル	66 (25.7)	17 (22.7)	2.529 (0.966, 6.619)	-0.0321 (0.2565)	0.9003	-
	第四パーセンタイル	75 (29.2)	8 (10.7)	-	-	-	-
クラリスロマイシン MIC	≤ 64 µg/mL	195 (75.9)	68 (90.7)	2.839 (1.156, 6.974)	0.5217 (0.2293)	0.0229	0.0229
	> 64 µg/mL	62 (24.1)	7 (9.3)	-	-	-	

資料：M5.3.5.3 ise . SLR Analysis、INS-212 試験 CSR Table 1.1

[a] 係数が 0 と異なる場合、*P* 値を検定した。
[b] 効果が 0 と異なる場合、タイプ 3ANOVA *P* 値を検定した。
注：オッズ比はすべての効果について調整した最終解析モデルを基に算出した。
注：初期モデルにおいてすべての効果についての欠測データがない被験者のみ解析に含めた。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（590 mg）、ANOVA = 分散分析、CI = 信頼区間、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法、MIC = 最小発育阻止濃度、SGRQ = St. George 呼吸器質問票、SE = 標準誤差

表 2.7.3- 20　　EOT まで持続が可能であった培養陰性化

		陰性化状態		モデル効果 係数			
Effect	**段階**	**なし n (%)**	**あり n (%)**	**オッズ比 (95% CI)**	**推定値 (SE)**	***P 値*[a]**	**効果 P 値[b]**
治療群	ALIS + MDR	170 (61.4))	52 (94.5)	13.566 (3.968, 46.380)	1.3038 (0.3136)	<0.0001	< 0.0001
	MDR Alone	107 (38.6)	3 (5.5)	-	-	-	-
地域	アジア	19 (6.9)	1 (1.8)	0.175 (0.021, 1.419)	-1.2348 (0.8534)	0.1479	0.0029
	日本	42 (15.2)	6 (10.9)	0.440 (0.163, 1.191)	-0.3103 (0.4443)	0.4849	-
	欧州	69 (24.9)	5 (9.1)	0.354 (0.125, 1.003)	-0.5286 (0.4596)	0.2501	-
	オセアニア	20 (7.2)	12 (21.8)	2.863 (1.118, 7.332)	1.5627 (0.4263)	0.0002	-
	北米	127 (45.8)	31 (56.4)	-	-	-	-
SGRQ パーセンタイル	第一パーセンタイル	61 (22.0)	22 (40.0)	7.309 (2.413, 22.144)	0.8611 (0.2736)	0.0017	0.0014
	第二パーセンタイル	64 (23.1)	19 (34.5)	5.405 (1.785, 16.363)	0.5592 (0.2736)	0.0410	-
	第三パーセンタイル	74 (26.7)	9 (16.4)	2.307 (0.696, 7.644)	-0.2922 (0.3211)	0.3628	-
	第四パーセンタイル	78 (28.2)	5 (9.1)	-	-	-	-

資料: Module 5.3.5.3 ise SLR Analysis, Study INS-212 Table 1.1

[a] 係数が 0 と異なる場合、*P* 値を検定した。
[b] 効果が 0 と異なる場合、タイプ 3ANOVA *P* 値を検定した。
注：オッズ比はすべての効果について調整した最終解析モデルを基に算出した。
注：初期モデルにおいてすべての効果についての欠測データがない被験者のみ解析に含めた。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（590 mg）、ANOVA = 分散分析、CI = 信頼区間、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法、MIC = 最小発育阻止濃度、SGRQ = St. George 呼吸器質問票、SE = 標準誤差

2.7.3.3.3.2.2　TR02-112 試験

様々な内因性及び外因性因子間の相関を踏まえ、9 つの因子（年齢、ベースラインアミカシン MIC、ベースラインクラリスロマイシン、民族、性別、SGRQ 合計スコア、無作為化階層、及び 6MWT パーセンタイル）を、ロジスティック回帰解析についての潜在的因子の初期の一覧として設定した（M5.3.5.3 ise SLR Analysis、TR02-112 試験 CSR Table 2.2）。

SLR 解析の結果からの最終モデルでは、投与（強制算入）が TR02-112 試験の投与 84 日目時点での喀痰培養陰性化達成の予測における重要因子であることが示された（表 2.7.3- 21）。その他の内因性／外因性因子は、本試験の投与 84 日目の時点での喀痰培養陰性化達成の予測に影響しなかった。

表 2.7.3- 21　投与 84 日目の時点の喀痰培養陰性達成のステップワイズロジスティック回帰解析からの最終モデル（TR02-112 試験［ITT 集団］）

		投与 84 日目時点の喀痰培養陰性		モデル効果 係数			
効果	段階	なし n (%)	あり n (%)	オッズ比（95%信頼区間）	推定値（SE）	*P* 値 [a]	効果 *P* 値 [b]
治療群	ALIS + MDR	16 (33.3)	8 (16.7)	5.500 (1.027、 29.451)	0.8524 (0.4281)	0.0465	0.0465
	Placebo + MDR	22 (45.8)	2 (4.2)	-	-	-	-

資料：M5.3.5.3 ise SLR Analysis、TR02-112 試験 Table 1.2
[a] 係数が 0 と異なる場合、*P* 値を検定した。
[b] 効果が 0 と異なる場合、タイプ 3ANOVA *P* 値を検定した。
注：オッズ比はすべての効果について調整した最終解析モデルに基づいた。
注：初期モデルにおいてすべての効果についての欠測データがない被験者のみ解析に含めた。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、ANOVA = 分散分析、CI = 信頼区間、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法、SE = 標準誤差

2.7.3.3.4　全般的な有効性の結論

投与中の喀痰培養陰性化

INS-212 試験は、ALIS + MDR 投与が MDR 単独投与を受けた被験者よりも投与 6 ヵ月目までの培養陰性化達成の被験者の割合が、統計学的に有意に高い割合となることを示した（$P < 0.0001$）。培養陰性化率は ALIS + MDR 群で 29.0%、MDR 単独群で 8.9%であり、治療効果の差の絶対値は 20.1%であった。投与後 6 ヵ月目までに陰性化した被験者のうち、約 3 分の 2 では 12 ヵ月間の追加投与後も陰性化が持続した。

ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験の結果は、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目までの喀痰培養陰性化を評価した INS-312 延長試験の解析結果でも肯定された。INS-212 試験で MDR 単独投与され、INS-312 試験で 6 ヵ月間の ALIS の投与を受けた被験者は、INS-212 試験の ALIS + MDR 群で認められた陰性化率（29.0%）と同様の陰性化率を示した（26.7%）。INS-212 試験で ALIS の投与を受けたが、投与 6 ヵ月目までに陰性化しなかった被験者では、INS-312 試験で ALIS の追加投与を受けることにより臨床的に有意な割合で陰性化を達成した（投与 6 ヵ月目で 9.6%及び投与 12 ヵ月目で 13.7%）。

肺 NTM 症を対象とした試験を通して、培養陰性化率は一貫しており、MDR 治療に加えて効果的な治療が必要な患者集団において、ALIS を追加投与することの利点が示された。INS-312 試験では ALIS の投与を開始することにより、前 MDR 単独群の被験者の喀痰培養試験の陰性化までの時間を解析した Kaplan-Meier 曲線は、INS-212 試験における ALIS + MDR 群と類似した曲線となった。

6MWT

INS-212 試験では、6MWT は投与群内でベースラインから統計学的に有意な差を示さず、投与群間の差も統計学的に有意ではなかった。陰性化例状態に基づく事前に規定された探索的解析では、全体及び各投与群内で統計学的に有意な差が示された。

喀痰培養陰性化の持続性

INS-212 試験では、ALIS を MDR に追加投与することで、投与終了後 3 ヵ月時点の培養陰性化の持続が臨床的に意義のある有意な改善がみとめられた(P < 0.0001)。投与終了後 3 ヵ月時点の培養陰性化の持続がみとめられた患者の割合は、ALIS+MDR 群で 16.1%、MDR 単独群で 0%であった。日本人被験者集団でも ITT 集団と同様であった。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

臨床試験における抗生物質の有効用量は、被験者の薬物動態（PK）プロファイル、抗生物質の効果の可能性を評価する重要な PK パラメータ、標的病原体に対する抗生物質の影響などを検討することにより決定される。

アミカシンのようなアミノグリコシド系抗生物質は、濃度依存的な殺菌作用を示すが、その重要な PK パラメータには、作用部位における最高濃度及び濃度－時間曲線下面積がある（Frimodt-Møller 2002、Moore 1987、Owens 2009）。抗生物質の殺菌作用又は静菌作用の主要な測定値は MIC である。MIC は *in vitro* で微生物の増殖を完全に阻害する抗生物質の最小濃度である。

ALIS のような抗生物質を吸入投与する場合は、当該薬剤の全身曝露を最小化することを目的とするため、血清濃度は有効性を予測するために使用することはできない。ALIS 投与後の血清濃度は肺 NTM 症における ALIS の検討した用量での全身毒性の可能性を評価する際に重要であり、M2.7.2.2 及び M2.7.4.1 に考察する。

eFlow ネブライザー（ラミラネブライザシステム）を用いた経口吸入投与により、ALIS は、肺にアミカシンを直接送達し、NTM の感染部位である肺におけるアミカシン濃度を最大化する。喀痰中のアミカシン濃度は肺組織及び細胞内（マクロファージ取込み）におけるアミカシン濃度の直接の測定値ではないが、喀痰 PK は肺疾患の被験者における微生物学的転帰を予測するための最も重要な PK 指標である。ALIS の経口吸入投与後の喀痰内のアミカシン PK は、ALIS CF 開発計画で確立され、M2.7.2.2 に考察するように、第 II 相 TR02-112 試験及び第 III 相 INS-212 試験において測定された。

TR02-112 試験で選択された用量 590 mg q.d.は、CF 開発計画で達成された喀痰の薬物濃度に基づいた。その用量では、観察された最高血清薬物濃度に比して投与後の喀痰の薬物濃度の中央値が十分に高いことが認められた（M2.7.2.1.3.3）。

TR02-112 試験の結果は、ALIS + MDR 投与を受けた被験者で、プラセボ + MDR 投与を受けた被験者よりも多くの被験者が二重盲検期終了時（投与 84 日目）に喀痰培養試験が陰性となったことを示した。さらに、投与 168 日目までの培養試験の陰性化（1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養の 3 回連続陰性として post hoc に規定）は、ALIS + MDR 投与を受けた全被験者の 22.5%に認められた。ピボタル第 III 相試験の INS-212 試験において、投与 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化率は MDR 単独群の 8.9%と比較して、ALIS + MDR 群で 29.0%であり、ALIS 590 mg1 日 1 回投与の有効性を強固に証明した。第 III 相延長試験である INS-312 試験では、INS-212 試験で MDR 単独投与を受け、本試験で ALIS 追加投与を開始した被験者は、投与 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化において類似したパターンを示した（表 2.7.3- 14）。

INS-212 試験では、培養試験の陰性化が、MDR 単独群と比較して ALIS + MDR 群の被験者において統計学的に有意に高い割合で達成され、12 ヵ月間の投与期間中持続し、投与終了 3 ヵ月間の無治療期間を通して持続的であることが示された（$P < 0.0001$）（表 2.7.3- 6 及び 2.7.3.2.2.3.2.2 項）。

完全で体系的な安全性解析に基づき、590 mg1 日 1 回投与における ALIS の安全性プロファイルは良好であり、対象疾患が重大なリスクを有していること、及び ALIS の有効性が示されていることから、安全性プロファイルは受け入れられるものである（M2.7.4）。日本人被験者と ITT 集団の人口統計学的特性、その他のベースライン特性及び PK プロファイル（2.7.2.3.5.3 項）が類似していることを考慮して、590 mg1 日 1 回投与のレジメンも日本人集団に推奨される。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

肺 NTM 症の治療の最終目標は細菌の除菌であるため、薬物の効果の持続は、喀痰培養陰性化が継続することに基づくことになる。ピボタル第 III 相試験の INS-212試験は、現在の臨床ガイダンスに従った抗生物質の数ヵ月又は数年の治療にも関わらず、喀痰培養陽性が持続する被験者集団における喀痰培養陰性化の持続可能性及び永続性を評価するためにデザインした。その結果、ALIS + MDR 投与を受けた被験者では、投与6ヵ月目までに喀痰培養が陰性化し、12ヵ月間の追加投与期間中陰性化が持続し、投与終了3ヵ月間の無治療期間中も陰性化が持続した被験者の割合が、MDR 単独投与を受けた被験者と比較して臨床的に重要でかつ統計学的に有意に高いことが示され（2.7.3.2.2.3.2項）、これらの陰性化例の被験者では MAC に対するすべての抗生物質治療を中止することが可能となった。

有効性の持続

培養陰性化した被験者おいて、培養陰性が消失する時期及びその理由を評価するために post hoc 解析を実施した。保守的なアプローチとして被験者は以下の状況のうちのいずれかの初回発生時に培養陰性ではなくなったと想定した。

- その後の喀痰培養結果に関わらず、初回培養陽性（agar 培養の初回陽性、又は 1 ヵ月ごとの broth 培養で 3 回連続陽性時の初回陽性）となった場合
- 初回の来院がなかった又は検査未実施若しくは培養データ欠測となった場合
- レスキュー療法の初回使用となった場合
- 治験又は投与の中止（日本においては同一時点）となった場合

本解析の目的においては、培養陽性結果は個々の MAC 菌種を無視しているため、持続性を継続できなかった被験者には新たな感染及び感染再発の被験者が含まれる可能性があった。

表2.7.3- 22及び表2.7.3- 23にそれぞれ INS-212試験の ALIS + MDR 群及び MDR 単独群についての培養試験での陰性化からの時点ごとの培養陰性ではなくなった理由を提示する。陰性化から0ヵ月目、1ヵ月目及び2ヵ月目は、培養陰性化の定義（1ヵ月ごとの喀痰培養の3回連続陰性）を反映しているため、陰性化から2ヵ月目時点では、ALIS + MDR 群で65名及び MDR 単独群で10名の被験者が培養陰性を持続していた。3ヵ月目から12ヵ月目は培養陰性化後の投与時点を表す。試験デザインにより、すべての陰性化例は培養陰性化の最初の月から12ヵ月の追加投与を継続した。しかしながら、被験者は12ヵ月の投与を完了する前に中止脱落する可能性がある。13ヵ月目及び24ヵ月目は、それぞれ無治療の投与終了28日後の追跡調査及び投与終了12ヵ月後の追跡調査来院を表す。

ALIS + MDR 群において（表2.7.3- 22）、36名の被験者は投与6ヵ月目までに培養陰性化を達成した後、投与12ヵ月目までの追加投与を通して持続的に陰性化し、さらにその後の3ヵ月間の無治療期を通して培養陰性が持続された。残りの29名は、以下の理由で培養陰性ではなくなった。

- 9 名は培養陽性となった。
- 7 名は来院／データ欠測であった。
- 1 名はレスキュー療法を受けた。
- 12 名は陰性化から 12 ヵ月間投与受ける前に試験を中止した。
  - 6 名は有害事象のために投与を中止した。
  - 4 名は 12 ヵ月間の投与を完了する前に投与を中止した。
  - 2 名は治験を中止した。

培養陰性化の達成（1ヵ月ごとの NTM 喀痰培養の3回連続陰性として定義）は、患者が投与を完了した後の培養陰性化の持続を合理的に予測する。MAC に対する全ての抗生物質投与終了から6ヵ月及び12ヵ月後の培養陰性の持続を評価した。ただしこれらの患者には6ヵ月間及び12ヵ月間 ALIS + MDR が投与されなかったため、この時点での培養結果は ALIS + MDR の有効性ではなく、疾患の自然経過、及び慢性の構造的又は機能的肺障害（気管支拡張症など）を有する患者における新たな MAC 感染イベント再燃及び MAC 菌（水又は土を介して）に何度も曝露するリスクをより正確に反映している。以下の被験者は、治療から6ヵ月目及び12ヵ月目に以下の理由で培養陰性ではなくなった。

- 4 名は培養陽性となった。
- 1 名は来院／データ欠測であった。
- 1 名はプロトコール逸脱により試験を中止した。

表 2.7.3- 22　INS-212 試験で投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者の ALIS + MDR 群における経時的な培養陰性の要約（ITT 集団）

		培養陰性ではなくなった理由、 n (%)			
陰性化からの経過月数[a]	培養陰性の持続、 n (%)	培養陽性	来院がなかった又は検査未実施／データ欠測	レスキュー療法	投与／試験の早期終了
0	65 (100)	0	0	0	0
1	65 (100)	0	0	0	0
2	65 (100)	0	0	0	0
3	63 (96.9)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
4	60 (92.3)	3 (4.6)	0	0	0
5	58 (89.2)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
6	58 (89.2)	0	0	0	0
7	56 (86.2)	0	2 (3.1)	0	0
8	51 (78.5)	0	2 (3.1)	0	3 (4.6)
9	50 (76.9)	0	0	0	1 (1.5)
10	48 (73.8)	1 (1.5)	0	0	1 (1.5)
11	48 (73.8)	0	0	0	0
12	41 (63.1)	1 (1.5)	0	0	6 (9.2)
13 (28DFU)	37 (56.9)	2 (3.1)	2 (3.1)	0	0
15 (3MFU)	36 (55.4)	0	1 (1.5)	0	0
18 (6MFU)	33 (50.8)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	1 (1.5)
24 (12MFU)	30 (46.2)	3 (4.6)	0	0	0
合計	-	13 (20.0)	8 (12.3)	1 (1.5)	13 (20.0)[b]

資料：M5.3.5.3 Table AdHoc.2（INS-212 試験）

[a] 陰性化からの経過月数（0 ヵ月目、1 ヵ月目、及び 2 ヵ月目）陰性化が確立するために必要な 3 回連続の培養陰性を表す。0 ヵ月目から 12 ヵ月目は投与期間であり、13 ヵ月目及び 15 ヵ月目は無治療時点である。

[b] 6 名は有害事象のために投与又は治験を中止し、4 名は 12 ヵ月の投与を完了する前に治験を中止し、及び 2 名は試験を中止した。

注：パーセンテージは陰性化例の数に基づく。

3MFU = 投与終了 3 ヵ月後の無治療追跡調査来院、28DFU = 投与終了 28 日後の無治療追跡調査来院、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法

INS-212試験の日本人被験者のうち、4名が投与6ヵ月目までに培養試験の陰性化を達成した後、投与12ヵ月目までの追加投与中持続的に培養陰性を示し、さらに投与終了3ヵ月後の無治療期中、培養陰性を持続した。残りの5名は、以下の理由で培養陰性ではなくなった。

- 3 名は培養陽性となった。
- 2 名は陰性化から 12 ヵ月間の投与を受ける前に治験を中止した。

日本人被験者1名が投与終了後12ヵ月の無治療期来院時（陰性化から24ヵ月）に培養陽性となった。

MDR 単独群において（表2.7.3- 23）、投与6ヵ月目までに培養試験の陰性化を達成した後、投与12ヵ月目までの追加投与中持続的に培養陰性を示し、さらに投与終了3ヵ月後の無治療期中、培養陰性を持続した被験者はいなかった。これらの被験者は、以下の理由で培養陰性ではなくなった。

- 4 名は培養陽性となった。
- 4 名は来院／データ欠測であった。
- 2 名は陰性化から 12 ヵ月間の投与を受ける前に治験を中止した（どちらも投与を中止した）。

表 2.7.3- 23　INS-212 試験で投与 6 ヵ月目までに陰性化した被験者の MDR 単独群における経時的な培養陰性の要約（ITT 集団）

		培養陰性ではなくなった理由、 n (%)			
陰性化からの経過月数[a]	培養陰性の持続、 n (%)	来院欠測／結果 培養陽性	欠測	レスキュー療法	治療／試験の早期終了
0	10 (100)	0	0	0	0
1	10 (100)	0	0	0	0
2	10 (100)	0	0	0	0
3	8 (80.0)	2 (20.0)	0	0	0
4	7 (70.0)	1 (10.0)	0	0	0
5	7 (70.0)	0	0	0	0
6	7 (70.0)	0	0	0	0
7	7 (70.0)	0	0	0	0
8	6 (60.0)	0	1 (10.0)	0	0
9	5 (50.0)	0	0	0	1 (10.0)
10	5 (50.0)	0	0	0	0
11	4 (40.0)	0	1 (10.0)	0	0
12	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0	0
13 (28DFU)	0	0	2 (20.0)	0	1 (10.0)
15 (3MFU)	0	0	0	0	0
18 (6MFU)	0	0	0	0	0
24 (12MFU)	0	0	0	0	0
合計	-	4 (40.0)	4 (40.0)	0	2 (20.0)[b]

資料：M5.3.5.3 Table AdHoc.2（INS-212 試験）

[a] 陰性化からの経過月数（0 ヵ月目、1 ヵ月目、及び 2 ヵ月目）陰性化が確立するために必要な 3 回連続の培養陰性を表す。0 ヵ月目から 12 ヵ月目は投与期間であり、13 ヵ月目及び 15 ヵ月目は無治療時点である。

[b] どちらの被験者も治験を中止した。

注：パーセンテージは陰性化例の数に基づく。

3MFU = 投与終了 3 ヵ月後の無治療追跡調査来院、6MFU =投与終了 6 ヵ月後の無治療追跡調査来院; 12MFU = 12 ヵ月後の無治療追跡調査来院,28DFU = 投与終了 28 日後の無治療追跡調査来院、ITT = intent to treat、MDR = 多剤併用療法

MDR 単独群では6ヵ月目に培養陰性化を達成した日本人被験者はいなかった。

INS-312試験で培養陰性化を達成した被験者に対して同様の解析を実施した。表2.7.3- 24及び表2.7.3- 25にそれぞれ INS-312試験における前 ALIS + MDR 群及び前 MDR 単独群についての培養陰性化からの時点ごとの培養陰性ではなくなった理由を提示する。陰性化から2ヵ月目時点では、前

MDR 単独群で30名及び前 ALIS + MDR 群で10名の被験者が培養陰性を持続した。3ヵ月目から12ヵ月目は培養陰性化後の投与時点を表す。試験デザインにより、すべての被験者は固定で12ヵ月の治療を受けた。そのため、陰性化の時点に応じて、陰性化後は異なる投与期間を有した。ベースラインで陰性化した被験者は、陰性化後9ヵ月の投与を受け、一方10ヵ月目で陰性化した被験者は、陰性化後投与を受けない。被験者は治験を早期に中止する可能性もある。

前 ALIS + MDR 群において（表2.7.3- 24）、10名の被験者が2ヵ月目までに培養陰性化を達成した。5名は以下の理由で培養陰性を満たさなくなった。

- 3 名は培養陽性となった。
- 1 名は来院／データ欠測であった。
- 1 名は有害事象のために投与を中止した。

4名は治験の完了後、培養陰性が持続しているとは判断できなかった。

10 ヵ月の培養陰性化を達成した 1 名の日本人被験者は 12 ヵ月の治療を完遂したが培養陰性が持続しているとは判断できなかった。

表 2.7.3- 24　INS-312 試験で陰性化した被験者の前 ALIS + MDR 群における経時的な培養陰性の要約（安全性対象集団）

		培養陰性ではなくなった理由、 n (%)		
陰性化からの経過月数[a]	培養陰性の持続、 n (%)	培養陽性	来院欠測／データ欠測	投与の早期終了／試験の完了
0	10 (100)	0	0	0
1	10 (100)	0	0	0
2	10 (100)	0	0	0
3	6 (60.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)
4	5 (50.0)	1 (10.0)	0	0
5	5 (50.0)	0	0	0
6	4 (40.0)	1 (10.0)	0	0
7	4 (40.0)	0	0	0
8	2 (20.0)	0	1 (10.0)	1 (10.0)
9	2 (20.0)	0	0	0
10	2 (20.0)	0	0	0
11	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
12	1 (10.0)	0	0	0
合計	-	3 (30.0)	1 (10.0)	5 (50.0)[b]

資料：M5.3.5.3 Table AdHoc.2（INS-312 試験）
[a] 陰性化からの経過月数（0 ヵ月目、1 ヵ月目、及び 2 ヵ月目）陰性化が確立するために必要な 3 回連続の培養陰性を表す。
[b] 1 名は有害事象のために投与を中止し、4 名は治験を完了し、培養陰性の更なる持続とはみなされなかった。
注：パーセンテージは陰性化例の数に基づく。
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液；MDR = 多剤レジメン

前 MDR 単独群において（表2.7.3- 25）、30名の被験者が投与12ヵ月目までに培養陰性化を達成した。16名は以下の理由で投与中に培養陰性ではなくなった。

- 9 名は培養陽性となった。
- 3 名は来院／データ欠測であった。
- 3 名は有害事象のために投与を中止した。
- 1 名はプロトコール逸脱のために投与を中止した（1 週間に 2 から 3 回投与した）。

13名の被験者は治験の完了後、培養陰性が持続しているとは判断できなかった。

日本人被験者では、3名が投与12ヵ月目までに培養陰性化を達成した。1名は培養陽性のため培養陰性ではなくなった。1名は有害事象のために投与を中止した。1名は治験の完了後、培養陰性が持続しているとは判断できなかった。

表 2.7.3- 25　INS-312 試験で陰性化した被験者の前 MDR 単独群における経時的な培養陰性の要約（安全性対象集団）

		培養陰性ではなくなった理由		
陰性化からの経過月数[a]	培養陰性の持続、 n (%)	培養陽性	来院欠測／データ欠測	投与／試験の早期終了
0	30 (100)	0	0	0
1	30 (100)	0	0	0
2	30 (100)	0	0	0
3	27 (90.0)	2 (6.7)	0	1 (3.3)
4	24 (80.0)	1 (3.3)	0	2 (6.7)
5	17 (56.7)	3 (10.0)	3 (10.0)	1 (3.3)
6	16 (53.3)	1 (3.3)	0	0
7	14 (46.7)	1 (3.3)	0	1 (3.3)
8	13 (43.3)	1 (3.3)	0	0
9	10 (33.3)	0	0	3 (10.0)
10	8 (26.7)	0	0	2 (6.7)
11	5 (16.7)	0	0	3 (10.0)
12	1 (3.3)	0	0	4 (13.3)
合計	-	9 (30.0)	3 (10.0)	17 (56.7)[b]

資料：M5.3.5.3 Table AdHoc.2（INS-312 試験）
[a] 陰性化からの経過月数（0 ヵ月目、1 ヵ月目、及び 2 ヵ月目）陰性化が確立するために必要な 3 回連続の培養陰性を表す。
[b] 3 名は有害事象のために投与を中止し、1 名はプロトコール逸脱のため中止し、13 名は治験を完了し、培養陰性の更なる持続とはみなされなかった。
注：パーセンテージは陰性化例の数に基づく。
MDR = 多剤レジメン

6ヵ月間の無治療期間での薬剤の効果は、補助的第 II 相 TR02-112試験の post hoc 記述解析で最初に認められた（2.7.3.3.2.1項）。本試験で薬剤効果の持続性を証明するには限界があるが（例えば、事前に規定された解析の欠如、非対照試験、不完全なデータ、数名の被験者における MDR の継続）、これらのデータは、ALIS の持続的な効果を示唆しているものと考えられた。

薬剤耐性

耐性効果は予測されない。

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 Summary of Demographics (INS-212)

Region	Parameter	Statistic	LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*	Total [N=336]*
Japan	Age (years)	n	34	14	48
		Mean	65.0	63.1	64.5
		Std Dev	8.15	9.65	8.55
		Median	65.5	65.0	65.5
		Minimum	49	49	49
		Maximum	84	78	84
	Age Group (years)				
	18 - 45	n (%)	0	0	0
	46 - 64	n (%)	16 (47.1)	7 (50.0)	23 (47.9)
	65+	n (%)	18 (52.9)	7 (50.0)	25 (52.1)
	75+	n (%)	5 (14.7)	2 (14.3)	7 (14.6)
	85+	n (%)	0	0	0
	Race				
	Amer. Indian/Alaska Native	n (%)	0	0	0
	Asian	n (%)	34 (100)	14 (100)	48 (100)
	Black	n (%)	0	0	0
	Native Hawaiian/Pacific Islander	n (%)	0	0	0
	White	n (%)	0	0	0
	Multi-racial	n (%)	0	0	0
	Not Recorded	n (%)	0	0	0

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.1.4.1.2

2.7.3.6.2 Summary of Demographics (INS-312)

Region	Parameter	Statistic	Prior LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=73]*	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90]*	Total [N=163]*
Japan	Age (years)	n	17	13	30
		Mean	67.1	62.5	65.1
		Std Dev	8.62	8.99	8.93
		Median	67.0	65.0	65.5
		Minimum	51	49	49
		Maximum	85	76	85
	Age Group (years)				
	18 – 45	n (%)	0	0	0
	46 – 64	n (%)	7 (41.2)	6 (46.2)	13 (43.3)
	65+	n (%)	10 (58.8)	7 (53.8)	17 (56.7)
	75+	n (%)	3 (17.6)	1 (7.7)	4 (13.3)
	85+	n (%)	1 (5.9)	0	1 (3.3)
	Race				
	Amer. Indian/Alaska Native	n (%)	0	0	0
	Asian	n (%)	17 (100)	13 (100)	30 (100)
	Black	n (%)	0	0	0
	Native Hawaiian/Pacific Islander	n (%)	0	0	0
	White	n (%)	0	0	0
	Multi-racial	n (%)	0	0	0
	Not Recorded	n (%)	0	0	0

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.2 INS-312 CSR Table 14.1.4.1

2.7.3.6.3 Analysis of Culture Conversion by Month 6 (INS-212)

Region		Statistics	LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*
Japan	Number of Subjects Assessed	n (%)	34 (100)	14 (100)
	Converters	n (%)	9 (26.5)	0
	Non-Converters	n (%)	25 (73.5)	14 (100)
	Odds Ratio (OR)		NE	
	95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
	p-value (CMH)		0.0316	
Asia (excluding Japan)	Number of Subjects Assessed	n (%)	14 (100)	6 (100)
	Converters	n (%)	1 (7.1)	0
	Non-Converters	n (%)	13 (92.9)	6 (100)
	Odds Ratio (OR)		NE	
	95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
	p-value (CMH)		0.5186	

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.2.1.1

2.7.3.6.4 Analysis of 6-minute Walk Test at Month 6 (INS-212)

Region		Statistic	LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*
Japan	Actual	n	33	14
		Mean	476.1	503.4
		Std Dev	104.59	106.96
		Median	501.0	487.5
		Minimum	260	344
		Maximum	648	695
	Baseline	n	33	14
		Mean	493.6	487.9
		Std Dev	95.06	111.34
		Median	484.0	499.0
		Minimum	296	256
		Maximum	682	645
	Change-from-baseline	n	33	14
		Mean	-17.5	15.5
		Std Dev	50.45	106.45
		Median	-11.0	-6.0
		Minimum	-190	-139
		Maximum	75	255
		p-value[1]	0.0547	0.5951
	ANCOVA Results[2]			
	Least-squares Mean Treatment	LS Mean	-14.7	17.4
		Std Err	35.59	40.25
		95% CI	(-86.4, 57.1)	(-63.8, 98.6)
	Least-squares Mean Treatment Difference	LS Mean	-32.0	
		Std Err	22.44	
		95% CI	(-77.3, 13.2)	
		p-value	0.1606	

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.4.4.1

2.7.3.6.5 Analysis of Durable Conversion at 3-month Follow-up with 12 months of Treatment Since Conversion (INS-212)

Region		Statistics	LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=224]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]
Japan	Number of Subjects Assessed	n (%)	34 (100)	14 (100)
	Durable Conversion	n (%)	4 (11.8)	0
	Non-durable Conversion	n (%)	30 (88.2)	14 (100)
	Converters	n (%)	5 (14.7)	0
	Non-Converters	n (%)	25 (73.5)	14 (100)
	Odds Ratio (OR)		NE	
	95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
	p-value (CMH)		0.1779	

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.1.1.1.1

2.7.3.6.6 Analysis of Sustained Conversion at 12 Months of Treatment Since Conversion in Culture Converters (INS-212)

Region		Statistics	LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*
Japan	Number of Subjects Assessed	n (%)	9 (26.5)	0
	Sustained Conversion	n (%)	4 (44.4)	0
	Non-sustained Conversion	n (%)	5 (55.6)	0
	Odds Ratio (OR)		NE	
	95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
	p-value (CMH)		NE	

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.3.3.1

2.7.3.6.7 Summary of Saint George's Respiratory Questionnaire by Visit (INS-212)

Region	Score	Visit	Statistic	LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=224] *	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] *
Japan	Total	Month 6			
		Actual	n	29	14
			Mean	33.173	31.445
			Std Dev	21.9833	22.3785
			Median	28.640	37.090
			Minimum	2.12	2.17
			Maximum	75.18	60.24
		Baseline[1]	n	29	14
			Mean	32.326	28.061
			Std Dev	17.6298	18.3005
			Median	34.690	30.705
			Minimum	1.35	1.05
			Maximum	62.2	57.08
		Change-from-baseline	n	29	14
			Mean	0.848	3.384
			Std Dev	10.7227	8.3320
			Median	0.770	0.650
			Minimum	-24.44	-7.92
			Maximum	16.17	19.96

* # of ITT population
Source： Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.5.4.1

2.7.3.6.8 Analysis of Durable Conversion at 28-day, 6-month, and 12-month Follow-up with 12 months of Treatment Since Conversion (INS-212)

Visit	Region		Statistics	LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*
28 DAY SAFETY FOLLOW-UP	Japan	Number of Subjects Assessed	n (%)	34 (100)	14 (100)
		Durable Conversion	n (%)	4 (11.8)	0
		Non-durable Conversion	n (%)	30 (88.2)	14 (100)
		Converters	n (%)	5 (14.7)	0
		Non-Converters	n (%)	25 (73.5)	14 (100)
		Odds Ratio (OR)		NE	
		95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
		p-value (CMH)		0.1779	

Visit	Region		Statistics	LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*
6 MONTH SAFETY FOLLOW-UP	Japan	Number of Subjects Assessed	n (%)	34 (100)	14 (100)
		Durable Conversion	n (%)	4 (11.8)	0
		Non-durable Conversion	n (%)	30 (88.2)	14 (100)
		Converters	n (%)	5 (14.7)	0
		Non-Converters	n (%)	25 (73.5)	14 (100)
		Odds Ratio (OR)		NE	
		95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
		p-value (CMH)		0.1779	

Visit	Region		Statistics	LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=224]*	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]*
12 MONTH SAFETY FOLLOW-UP	Japan	Number of Subjects Assessed	n (%)	34 (100)	14 (100)
		Durable Conversion	n (%)	3 (8.8)	0
		Non-durable Conversion	n (%)	31 (91.2)	14 (100)
		Converters	n (%)	6 (17.6)	0
		Non-Converters	n (%)	25 (73.5)	14 (100)
		Odds Ratio (OR)		NE	
		95% Confidence Interval for OR		(NE, NE)	
		p-value (CMH)		0.2487	

* # of ITT population

Source： Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.1.5.1.1

2.7.3.6.9 Tabulation of Relapse or Recurrence of MAC Infection (INS-212)

Region		LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=224]* n(%)	Multi-Drug Regimen Alone [N=112]* n(%)
Japan	Converted	9 (26.5)	0
	Any Relapse/Recurrence	4 (44.4)	0
	Planned On-Treatment Visits	3 (33.3)	0
	On or before Month 8	3 (33.3)	0
	Planned Off-Treatment Follow-up Visits	1 (11.1)	0
	At 12-Month	1 (11.1)	0
	Relapse	4 (44.4)	0
	Planned On-Treatment Visits	3 (33.3)	0
	On or before Month 8	3 (33.3)	0
	Planned Off-Treatment Follow-up Visits	1 (11.1)	0
	At 12-Month	1 (11.1)	0

* # of ITT population
Source: Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.2.11

2.7.3.6.10 Tabulation of CT Scan Interpretation Safety Population of CT Consented Subjects

Region	Visit	Interpretation	LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=139]* n(%)	Multi-Drug Regimen Alone [N=72]* n(%)	Total [N=211]* n(%)
All	Month 6[1]	Improved	4 (2.9)	0	4 (1.9)
		No Change	19 (13.7)	8 (11.1)	27 (12.8)
		Worsened	11 (7.9)	9 (12.5)	20 (9.5)
	Month 12[1]	Improved	3 (2.2)	0	3 (1.4)
		No Change	8 (5.8)	1 (1.4)	9 (4.3)
		Worsened	3 (2.2)	0	3 (1.4)
	EOT[2]	Improved	19 (13.7)	4 (5.6)	23 (10.9)
		No Change	47 (33.8)	24 (33.3)	71 (33.6)
		Worsened	23 (16.5)	21 (29.2)	44 (20.9)
	6 Month Follow-up[1]	Improved	4 (2.9)	0	4 (1.9)
		No Change	4 (2.9)	0	4 (1.9)
		Worsened	0	0	0
	12 Month Follow-up[1]	Improved	1 (0.7)	0	1 (0.5)
		No Change	6 (4.3)	0	6 (2.8)
		Worsened	1 (0.7)	0	1 (0.5)

Region	Visit	Interpretation	LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=139] n(%)	Multi-Drug Regimen Alone [N=72] n(%)	Total [N=211] n(%)
Japan	EOT[2]	Improved	1 (2.9)	0	1 (2.1)
		No Change	3 (8.8)	1 (7.1)	4 (8.3)
		Worsened	2 (5.9)	0	2 (4.2)
	6 Month Follow-up[1]	Improved	4 (11.8)	0	4 (8.3)
		No Change	4 (11.8)	0	4 (8.3)
		Worsened	0	0	0
	12 Month Follow-up[1]	Improved	1 (2.9)	0	1 (2.1)
		No Change	6 (17.6)	0	6 (12.5)

Region	Visit	Interpretation	LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=139]* n(%)	Multi-Drug Regimen Alone [N=72]* n(%)	Total [N=211]* n(%)
		Worsened	1 (2.9)	0	1 (2.1)
Asia (excluding Japan)	Month 6[1]	Improved	0	0	0
		No Change	0	0	0
		Worsened	1 (10.0)	0	1 (7.1)
	EOT[2]	Improved	1 (10.0)	1 (25.0)	2 (14.3)
		No Change	3 (30.0)	0	3 (21.4)
		Worsened	4 (40.0)	3 (75.0)	7 (50.0)

* # of ITT population

Source Module 5.3.5.1 INS-212 CSR Table 14.3.4.7

2.7.3.6.11 Tabulation of Culture Conversion by Month 12 (INS-312)

Region		Prior LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=73]* n(%)	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90]* n(%)	Total [N=163]* n(%)
Japan	Number of Subjects Assessed	17 (100)	13 (100)	30 (100)
	Converters	1 (5.9)	3 (23.1)	4 (13.3)
	Non-Converters	16 (94.1)	10 (76.9)	26 (86.7)

*Number of Safety population
Source: Module 5.3.5.2 INS-312 CSR Table 14.2.2.1.1.1

2.7.3.6.12 Tabulation of Culture Conversion by Month 6 (INS-312)

Region		Prior LAI Plus Multi -Drug Regimen [N=73]* n(%)	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90]* n(%)	Total [N=163] n(%)*
Japan	Number of Subjects Assessed	17 (100)	13 (100)	30 (100)
	Converters	0	2 (15.4)	2 (6.7)
	Non-Converters	17 (100)	11 (84.6)	28 (93.3)

*Number of safety population
Source: Module 5.3.5.2 INS-312 CSR Table 14.2.2.1.1

2.7.3.6.13 Summary of 6-minute Walk Test Distance (m) by Visit (INS-312)

Region	Visit	Statistic	Prior LAI Plus Multi-Drug Regimen [N=73]*	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90]*	Total [N=163]
Japan	Baseline	n	17	12	29
		Mean	452.5	502.3	473.1
		Std Dev	106.19	97.61	103.97
		Median	444.0	530.0	465.0
		Minimum	297	273	273
		Maximum	630	645	645
	Month 6				
	Actual	n	15	10	25
		Mean	449.7	483.0	463.0
		Std Dev	122.32	103.76	114.20
		Median	462.0	493.5	476.0
		Minimum	186	247	186
		Maximum	606	630	630
	Baseline[1]	n	15	10	25
		Mean	465.4	489.9	475.2
		Std Dev	106.14	102.99	103.44
		Median	446.0	519.0	465.0
		Minimum	297	273	273
		Maximum	630	645	645
	Change-from-baseline	n	15	10	25
		Mean	-15.7	-6.9	-12.2
		Std Dev	45.72	20.52	37.37
		Median	4.0	2.0	3.0
		Minimum	-111	-43	-111
		Maximum	54	21	54

*Number of safety population
Source: Module 5.3.5.2 INS-312 CSR Table 14.2.3

2.7.3.6.14 Summary of Conversion Status over Time (Conversion through 12-month Follow-up) ITT Population - Subjects Who Converted by Month 6 (Japan) - Treatment: LAI Plus a Multi-Drug Regimen

		Reason for Loss of Culture Negativity			
Month Since Conversion[1]	Persistent Culture Negativity n (%)	CULTURE POSITIVE n (%)	MISSING VISIT/MISSING RESULT n (%)	RESCUE MEDICATION n (%)	STOPPED STUDY[2] n (%)
0	9 (100.0)	0	0	0	0
1	9 (100.0)	0	0	0	0
2	9 (100.0)	0	0	0	0
3	9 (100.0)	0	0	0	0
4	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	0
5	6 (66.7)	1 (11.1)	0	0	0
6	6 (66.7)	0	0	0	0
7	6 (66.7)	0	0	0	0
8	5 (55.6)	0	0	0	1 (11.1)
9	5 (55.6)	0	0	0	0
10	5 (55.6)	0	0	0	0
11	5 (55.6)	0	0	0	0
12	4 (44.4)	0	0	0	1 (11.1)
13 (28DFU)	4 (44.4)	0	0	0	0
15 (3MFU)	4 (44.4)	0	0	0	0
18 (6MFU)	4 (44.4)	0	0	0	0
24 (12MFU)	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0	0

Source: Module 5.3.5.3 Table AdHoc.2A (Study INS-212)

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
2.7 臨床概要
2.7.4 臨床的安全性の概要

インスメッド合同会社

目次

頁
略語一覧表 6
2.7.4 臨床的安全性の概要 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 安全性所見の総括的要約 8
2.7.4.1.2 全般的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況 12
2.7.4.1.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 42
2.7.4.3 臨床検査値の評価 43
2.7.4.3.1 併合した集団における臨床検査値の評価 43
2.7.4.4 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 46
2.7.4.4.1 バイタルサイン 46
2.7.4.4.2 心電図 47
2.7.4.4.3 聴覚検査 48
2.7.4.4.4 肺機能検査 48
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
2.7.4.5.1 内因性要因 48
2.7.4.5.2 外因性要因 67
2.7.4.5.3 薬物相互作用 68
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 68
2.7.4.5.5 過量投与 70
2.7.4.5.6 薬物乱用 70
2.7.4.5.7 離脱症状及びリバウンド 70
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 71
2.7.4.6 市販後データ 72
2.7.4.7 付録 73
2.7.4.7.1 付録表 73
2.7.4.7.2 死亡例の一覧 90
2.7.4.7.3 副次的なソースデータからの有害事象 95

表一覧

表 2.7.4- 1　臨床試験で評価した安全性に関する項目 11
表 2.7.4- 2　治験薬の曝露量 12
表 2.7.4- 3　日本人 NTM 症例における治験薬の曝露量 13
表 2.7.4- 4　第 I 相試験 13
表 2.7.4- 5　CF 合併又は非合併の NTM 感染症被験者を対象とした TR02-112 試験 14
表 2.7.4- 6　CF 非合併の NTM 感染症被験者を対象とした試験 14
表 2.7.4- 7　気管支拡張症を基礎疾患とする被験者及び緑膿菌感染を有する被験者を対象とした試験 15
表 2.7.4- 8　CF を基礎疾患とする被験者及び緑膿菌感染を有する被験者を対象とした試験（併合した安全性解析対象集団に含まれる） 15
表 2.7.4- 9　被験者の内訳（併合した集団） 16
表 2.7.4- 10　併合した集団における被験者の内訳（日本人 NTM 集団） 18
表 2.7.4- 11　人口統計学的特性（併合した集団） 20
表 2.7.4- 12　人口統計学的特性（併合日本人 NTM 集団） 21
表 2.7.4- 13　器官別大分類別の病歴（併合した集団） 22
表 2.7.4- 14　試験治療下で発現した有害事象の概要（併合した集団） 24
表 2.7.4- 15　曝露期間で調整した試験治療下で発現した有害事象の要約 25
表 2.7.4- 16　MedDRA 器官別大分類別の試験治療下で発現した有害事象（併合した集団） 26
表 2.7.4- 17　MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」における試験治療下で発現した有害事象（いずれかの集団で投与群間に 1.5%以上の発現頻度の差が認められた事象） 27
表 2.7.4- 18　MedDRA 器官別大分類「皮耳および迷路障害」における試験治療下で発現した有害事象（いずれかの集団で投与群間に 1.5%以上の発現頻度の差が認められた事象） 27
表 2.7.4- 19　MedDRA 基本語別の主な試験治療下で発現した有害事象 （いずれかの投与群で 5%以上の発現頻度） 29
表 2.7.4- 20　投与群間で発現頻度に差が認められた MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した有害事象（投与群間に 5%以上の発現頻度の差が認められた事象） 30
表 2.7.4- 21　転帰が死亡となった試験治療下で発現した有害事象 31
表 2.7.4- 22　MedDRA 器官別大分類別の治験治療下で発現した重篤な有害事象 32
表 2.7.4- 23　MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した重篤な有害事象 （いずれかの群で 2%以上の発現頻度） 32
表 2.7.4- 24　曝露期間で調整した MedDRA 基本語別の治験治療下で発現した重篤な有害事象（いずれかの群で人年あたりのイベント発現の被験者が 1.5 名超） 33
表 2.7.4- 25　MedDRA 基本語別の中止に至った試験治療下で発現した有害事象 （いずれかの群で 1.5%以上の発現頻度） 34
表 2.7.4- 26　MedDRA 基本語別の中断に至った試験治療下で発現した有害事象 （いずれかの群で 1.5%以上の発現頻度） 35
表 2.7.4- 27　後遺症を残して回復した被験者 36

表 2.7.4- 29　特に注目すべき有害事象.....38
表 2.7.4- 30　曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象の発現頻度.....39
表 2.7.4- 31　NTM 試験の MedDRA SMQ 別有害事象.....40
表 2.7.4- 32　併合した集団における MedDRA SMQ 別有害事象.....40
表 2.7.4- 33　併合した集団における MedDRA SMQ 別の曝露期間で調整した有害事象.....41
表 2.7.4- 34　試験治療下で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現頻度が 5%以上、NTM 全体集団）.....42
表 2.7.4- 35　臨床的に意味のある肝胆系検査値異常　（ベースライン測定時以降のいずれかの時期）.....43
表 2.7.4- 36　臨床的に意味のある腎機能検査値異常　（ベースライン後のいずれかの時期）.....44
表 2.7.4- 37　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した肝胆機能検査値を有する被験者の割合.....44
表 2.7.4- 38　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値にシフトした血清生化学検査値を有する被験者の割合.....45
表 2.7.4- 39　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した腎機能検査値を有する被験者の割合.....45
表 2.7.4- 40　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した血液学的検査値を有する被験者の割合.....46
表 2.7.4- 41　臨床的に意味のあるバイタルサイン値　（ベースライン後のいずれかの時期）.....47
表 2.7.4- 42　臨床的に意味のある肺機能検査値　（ベースライン後のいずれかの時期）.....48
表 2.7.4- 43　組み入れられた被験者、人種別.....50
表 2.7.4- 44　日本人 NTM 集団の試験治療下で発現した有害事象の概要（併合した集団）.....51
表 2.7.4- 45　日本人 NTM 集団の試験治療下で発現した器官別大分類別有害事象（INS-212 試験＋INS-312 試験）.....53
表 2.7.4- 46　日本人 NTM 集団において試験治療下で発現した有害事象（NTM 全体集団で 5%以上）.....57
表 2.7.4- 47　日本人 NTM 集団において試験治療下で発現した、NTM 全体集団で群間差が 5%以上の有害事象.....58
表 2.7.4- 48　NTM 全体集団における発現率 5%以上の基本語別副作用（日本人 NTM 集団）.....59
表 2.7.4- 49　試験治療下で発現した重篤な有害事象（日本人 NTM 集団）.....61
表 2.7.4- 50　試験治療下で発現した、中止に至った重篤な有害事象（基本語、いずれかの投与群で発現率が 1.5%以上）（日本人 NTM 集団）.....64
表 2.7.4- 51　試験治療下で発現した、中断に至った有害事象の概要（日本人 NTM 集団）.....65
表 2.7.4- 52　特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 集団）.....66
表 2.7.4- 53　曝露期間で調整した、特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 集団）.....67
表 2.7.4- 54　日本で組み入れられた被験者.....68
表 2.7.4- 55　治験薬投与中止後 28 日以内の MedDRA 基本語別 TEAE（いずれかの投与群で 2%超の発現頻度、又はいずれかの集団での発現頻度の差が 1.5%以上）.....71
表 2.7.4- 56　治験薬投与中止後 29 日以降の MedDRA 基本語別 TEAE（いずれかの投与群で 2%超の発現頻度、又はいずれかの集団での発現頻度の差が 1.5%以上）.....71
表 2.7.4- 57　特に注目すべき有害事象の定義.....73

表 2.7.4- 58　試験治療下で発現した重篤な有害事象（器官別大分類、日本人 NTM 集団）.....75
表 2.7.4- 59　試験治療下で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率（NTM 集団）（安全性解析対象集団）.....76
表 2.7.4- 60　試験治療下で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率（NTM 集団）（日本人安全性解析対象集団）.....86
表 2.7.4- 61　コンパッショネート使用プログラムにおける人口統計学的特性及びベースラインの特性.....95
表 2.7.4- 62　コンパッショネートユースプログラムにおけるすべての試験治療下で発現した有害事象.....99
表 2.7.4- 63　コンパッショネートユースプログラムにおいて投与の中止に至った試験治療下で発現した有害事象.....103
表 2.7.4- 64　2018 年 11 月 16 日までに医師主導治験で報告されたすべての試験治療下で発現した有害事象.....107

略語一覧表

略語	内容（日本語）
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（吸入用アミカシンリポソーム懸濁液）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ARDS	Acute respiratory distress syndrome（急性呼吸窮迫症候群）
AST（GOT）	Aspartate transaminase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the curve（濃度-時間曲線下面積）
BID	twice daily（1 日 2 回）
BMI	body mass index（ボディ・マス・インデックス）
BP	blood pressure（血圧）
CF	cystic fibrosis（嚢胞性線維症）
CFU	colony-forming unit（コロニー形成単位）
C_{max}	maximum concentration（最高濃度）
COPD	chronic obstructive pulmonary disease（慢性閉塞性肺疾患）
CrCL	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTCAE	common terminology criteria for adverse events（有害事象共通用語規準）
CT	computed tomography（コンピュータ断層撮影）
dB	Decibel（デシベル）
DBP	diastolic blood pressure（拡張期血圧）
DSUR	development safety update report（薬剤安全性最新報告）
ECG	Electrocardiogram（心電図）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate（糸球体濾過量推定値）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
EOT	end of treatment（投与終了時）
F	Female（女性/雌）
FDA	Food and Drug Administration
FEV_1	forced expiratory volume in 1 second（努力呼気量の 1 秒量）
FEV_1 % predicted	forced expiratory volume in 1 second、 percent predicted（努力呼気量の 1 秒量の予測値に対する百分率）
$FEF_{(25-75\%)}$	forced expiratory flow rate during mid portion of expiration（呼気中央部の努力呼気流量）
FVC	forced vital capacity（努力肺活量）
GGT	gamma-glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
IV	intravenous(ly) （静脈内）
IND	investigational new drug（治験薬）

略語	英語
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis（特発性肺線維症）
M	male （男性/雄）
MAB、 *M abscessus*	*Mycobacterium abscessus*（抗酸菌）
MAC	*Mycobacterium avium* Complex（マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス）
MDR	multidrug regimen（多剤併用療法）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities （ICH 国際医薬用語集）
NCF	non-cystic fibrosis（非嚢胞性線維症）
NTM	nontuberculous mycobacteria（非結核性抗酸菌）
PADER	Periodic adverse drug experience report
P aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）
Pa	*Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report（定期的ベネフィット・リスク評価報告）
PK	Pharmacokinetic(s) （薬物動態）
PSSS	Pulmonary symptom severity score（肺症状重症度スコア）
PT	preferred term（基本語）
QD	once daily（1 日 1 回）
SAO_2	oxygen saturation（重篤な有害事象）
SAE	Serious adverse event
SBP	Systolic blood pressure（収縮期血圧）
SD	standard deviation（標準偏差）
SGRQ	St George’s respiratory questionnaire（St. George 呼吸器質問票）
SLIT™	Sustained release lipid inhalation targeting
SMQ	standardized MedDRA query（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
SQS	Semi-quantitative scale（半定量スケール）
SUSAR	suspected unexpected serious adverse reaction
SYE	Subject-years exposure（曝露人年）
TB	Tuberculosis（結核）
TEAE	treatment-emergent adverse event
TOBI	inhaled tobramycin（トービイ、トブラマイシン吸入液又は吸入トブラマイシン）
ULN	Upper limit normal（基準値の上限）
V_c/F	apparent central volume of distribution（見かけの中央分布量）

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 安全性所見の総括的要約

吸入用アミカシンリポソーム懸濁液（以下、ALIS）の安全性プロファイルは全般的及び系統的に十分検討されており、有効性が立証されたことを踏まえて製造販売承認申請が可能と判断した。ALIS は吸入型の抗生物質であり、標準治療に追加する治療薬として開発された。ALIS 投与後の有害事象の発現頻度及び特徴はアミノグリコシド系薬剤に予測されたものであり、アミカシンの全身的吸収が低いことを反映して、アミノグリコシドに特有の有害事象の発現率は比較的低かった。

両群の試験治療下で発現した有害事象（以下、TEAE）及び重篤な TEAE のほとんどが呼吸器関連の事象であり、MAC 肺疾患及び基礎疾患、並びに ALIS + MDR 群における吸入型製剤の投与に一致した。吸入投与後、全身曝露量は低く抑えられることから、アミノグリコシド関連の有害事象の発現頻度は概して低く、非重篤であった。

基本語レベルの有害事象の比較では、ALIS 群とプラセボ群間で重篤な有害事象の発現頻度に特筆すべき差は認められなかった。肺疾患の1例を除き、死亡が転帰となった TEAE で治験薬投与に関連すると判定された事象はなかった。

TEAE に対する処置として ALIS 投与の中断は許容されていたため、特に局所の呼吸器関連事象では TEAE 消失後に ALIS の再投与が行われた。TEAE のため ALIS 投与を中止した被験者の割合は、ALIS 投与を中断した被験者の半分であった（それぞれ23.8%、47.3%）。このことは ALIS の投与中断が ALIS の早期投与の中止を軽減し、治療の継続を可能にしていることを示すものである。報告された TEAE の発現頻度に比べて、ALIS の投与中止に至った TEAE の発現頻度は低かった。

非結核性抗酸菌（以下、NTM）集団における ALIS の安全性プロファイルは安全性解析対象集団のものと類似しており、肺 NTM 症の被験者で観察された TEAE はより広範囲な ALIS 開発計画で観察されたものと矛盾しないこと示していた。肺 NTM 症の被験者集団と ALIS 安全性解析対象集団の安全性プロファイルの差は、ALIS 安全性解析対象集団には基礎疾患として嚢胞性線維症（以下、CF）又は気管支拡張症の患者を含むことに起因しており、対象集団における基礎疾患の差に概ね一致していた。

別の解析では、日本人 NTM 集団における ALIS の安全性プロファイルは、NTM 全体集団のものと類似していることが示された。

2.7.4.1.2 全般的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.2.1 主要な解析集団及び併合集団

ALIS の開発計画の詳細は 2.7.4.1.3 項で示す。併合した NTM 集団とは、全 3 試験（TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験）に組み入れられたすべて NTM 被験者を含んでいる。日本人 NTM 集団は、INS-212 試験及び NIS-312 試験のすべての日本人被験者を含む。TR02-112 試験への日本人被験者の組み入れはなかった。

併合した安全性解析対象集団は、3 本の NTM 試験及び Insmed Inc. が治験依頼者となり実施した他のすべての反復投与試験を含んでいる。NTM 集団以外で安全性解析対象集団に併合された全ての試験は、基礎疾患として CF 又は気管支拡張症のいずれかを有し、慢性緑膿菌感染を伴う被験者を対象としていた。

本「臨床的安全性の概要」では、併合した集団の対照群を「プラセボ」と記載するが、対照群に投与された治療は試験によって異なっている。

- NTM 症患者を対象とした TR02-112 試験では、対照群は多剤併用療法（以下、MDR）に加えて中空リポソームを投与した。
- NTM 症患者を対象とした INS-212 試験では、対照群には MDR を投与した。
- TR02-107 試験では、対照群には中空リポソームを投与した。
- TR02-105 試験及び TR02-106 試験では、対照群には塩化ナトリウム水溶液を投与した。
- TR02-108 試験では、対照群にはトブラマイシン（以下、TOBI）を吸入投与した。

2.7.4.1.2.2　副次的なソースデータ

報告された有害事象の副次的なソースデータは、Insmed Inc.（米国）のコンパッショネート使用プログラム、及び治験医師が開始した臨床研究から得られたものである。この詳細は 2.7.4.7.3 項に示す。

2.7.4.1.2.3　アミノグリコシドの薬理学的分類

アミノグリコシド系の抗菌薬には多数の異なる薬剤があるが、類似の物理学的、化学的及び薬理学的特性を有する。ALIS に含まれる抗生物質であるアミカシンは、ポリカチオン性の半合成アミノグリコシドで、類似薬剤にはゲンタマイシン、カナマイシン及びトブラマイシンがある。アミノグリコシドは、蛋白質の合成を阻害することにより幅広い抗菌スペクトラムを持ち、多数の臨床的に重要な菌種である緑膿菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス菌、エンテロバクター属、セラチア菌及びアシネトバクター菌のような主に好気性グラム陰性菌に対して抗菌作用を発揮する。さらに、結核菌や肺 MAC 症の起因菌などの一部の抗酸菌もアミノグリコシドに感受性を有する（Jana and Deb　2006）。より詳細なアミカシンの関連する前臨床薬理試験の結果は「臨床薬理試験」2.6.2 項に示す。アミノグリコシドはいずれもこの薬理学的分類に含まれる副作用及び有害反応、特に腎毒性及び聴覚毒性を有するが、これらの毒性は特に静脈内投与及び筋肉内投与によって全身濃度が高くなることで起こる。

2.7.4.1.2.4　安全性に関連するヒト薬物動態学的考察

ALIS の臨床薬理学的プログラムを「臨床薬理の概要」（2.7.2 項）に記す。リポソームアミカシンを吸入投与することで、喀痰中アミカシン濃度は高くなるが血清中アミカシン濃度は低くなる（2.7.2.3.1 項）。肺における薬物曝露量を最大化しながら全身曝露量を最小化することによって、アミノグリコシド投与に伴って発現する可能性のある毒性を軽減することができる。

全開発計画を通して、喀痰中には高濃度のアミカシンが検出されたが、一般的に腎毒性及び聴覚毒性を伴うような全身曝露濃度には到達しなかった。アミカシンの血清中濃度は低く、尿中に排泄された ALIS の量を算出すると、投与量（ネブライザーに入っている量）の約 7%が最初の 24 時間以内に全身循環に移行した。

バイオアベイラビリティが低いことで、アミカシンを静脈内投与された被験者に比べて、ALIS を吸入投与された被験者では見かけの分布容積が非常に大きくなった。

NTM、CF 及び気管支拡張症の被験者に ALIS を吸入投与すると、喀痰中アミカシン濃度が IV で達成可能な濃度より一貫して高かったことから、肺でのアミカシンの曝露が非常に高くなる（Canis et al, 1997）。

気管支拡張症被験者において、アミカシン 280 mg の用量における消失半減期の中央値は約 7.6 時間であり、560 mg の用量では 7.8 時間であった（TR02-107 試験）。NTM 症被験者におけるアミカシンの消失半減期の中央値は 5.48 時間であった（n = 53、ICPD 00494-2 試験）。血清アミカシン曝露（C_{max} 及び AUC）は、吸収のばらつき及び全身濃度が低かったことから、ALIS 投与量との一貫した増加はみられなかった。対照的に、ALIS 投与後の喀痰中アミカシン濃度と曝露は、概ね用量比例的に増加した（2.7.2.1.3.3 項）。

590 mg の ALIS を 1 日 1 回投与された NTM 症の被験者における薬物の定常状態時最大（ピーク）血漿濃度（C_{max}）は、アミノグリコシドの腎毒性監視アルゴリズムにおけるアミカシンの目標トラフ濃度（5–10 mg/L）よりも低く（Kovacevic et al、 2016）、肺 NTM 症被験者に 1 日 590 mg の用量で ALIS を吸入投与することによる腎毒性のリスクの可能性が極めて低いことを示唆している（2.7.2.1.3.3 項）。

投与 16 ヵ月後時点で観察された ALIS 開発プログラムでの最高 AUC は、多剤耐性結核の治療のためにアミカシンを投与された患者で開発されたアルゴリズムによって評価された 1%以下の耳覚毒性リスクと関連があると考えられた（Modongo et al、 2015）。薬剤を投与された被験者における真の聴覚毒性のリスクは、年齢並びに投与された薬剤が聴覚毒性を有するか否かなど複合的な要因に左右される。血漿濃度があがることから ALIS を投与されたことにより追加のリスクがあることが示唆されているものの、ALIS の投与経路や全身曝露量が低いことを考慮すると、聴覚毒性のリスクは比較的低いと考えられる（2.7.2.1.3.3 項）。

吸入投与したアミカシンの PK（中央値 $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max}）は、白人及び日本人 PK 集団で類似していた（2.7.2 項）。

肝機能障害又は腎機能障害を有する集団による特別な試験は ALIS 臨床試験では実施されていない。アミカシンは肝臓で代謝されないため肝障害がアミカシンの PK に影響するとは考えられない。軽度から中等度の腎障害を有する被験者を含む ALIS 臨床試験において、クレアチニンクリアランスはアミカシン PK の個々の変動に対して有意な共変量にならないことがわかった（2.7.2.3.5.4 項）。軽度から中等度の腎機能障害は、ALIS 投与後のアミカシン PK に影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.4.1.2.5　安全性評価計画

併合したデータに含まれる各試験の安全性の評価項目を表 2.7.4- 1 に要約する。

表 2.7.4- 1　　臨床試験で評価した安全性に関する項目

	身体的所見	バイタルサイン	臨床検査	有害事象	肺機能検査	視力検査	聴覚検査	心電図
NTM 試験								
TR02-112	X	X	X	X	X	X	X	X
INS-212	X	X	X	X	X		X	X
INS-312	X	X	X	X			X	
慢性緑膿菌を伴う非 CF 気管支拡張症試験								
TR02-107	X	X	X	X	X		X	X
慢性緑膿菌を伴う CF 試験								
TR02-103	X	X	X	X	X			
TR02-104	X	X	X	X	X			
TR02-105	X	X	X	X	X		X	
TR02-105EXT	X	X	X	X	X		X	
TR02-106	X	X	X	X	X		X	
TR02-108	X	X	X	X	X		X	
TR02-110	X	X	X	X	X		X	

CF：嚢胞性線維症、NTM：非結核性抗酸菌症

INS-212 試験では、日本ではすべての被験者が CT スキャンサブスタディに参加することが必須であり、すべての日本人被験者が当該サブスタディに参加した。

2.7.4.1.2.6　　安全性試験の叙述

すべての臨床試験の一覧は 5.2.1 項を参照のこと。評価資料である INS-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験はそれぞれ 2.7.6.11.4.3 項、2.7.6.12.4.3 項、及び 2.7.6.13.4.3 項に記載する。

2.7.4.1.2.6.1　　併合した NTM 集団における試験

TR02-112 試験：5.3.5.1 項、Study TR02-112

INS-212 試験： 5.3.5.1 項、Study INS-212

INS-312 試験： 5.3.5.2 項、Study INS-312

2.7.4.1.2.6.2　　併合した安全性解析対象集団だけに含まれる試験

2.7.4.1.2.6.2.1　　小児患者を対象としなかった試験

TR02-107 試験： 5.3.5.4 項, Study TR02-107

TR02-104 試験： 5.3.5.4 項, Study TR02-104

2.7.4.1.2.6.2.2　　小児患者を対象とした試験

TR02-103 試験：5.3.5.4 項, Study TR02-103

TR02-015 試験：5.3.5.4 項, Study TR02-105

TR02-105EXT 試験：5.3.5.4 項, Study TR02-105EXT

TR02-106 試験：5.3.5.4 項, Study TR02-106

TR02-108 試験：5.3.5.4 項, Study TR02-108

TR02-110 試験：5.3.5.4 項, Study TR02-110

2.7.4.1.2.6.2.3　　いずれの併合した集団にも含まれていない試験

RD201/23924 試験：5.3.3.1 項, Study RD201/2394

TR02-101 試験：5.3.5.2 項, Study TR02-101

2.7.4.1.3　全般的な曝露状況

2.7.4.1.3.1　ALIS 臨床開発プログラムにおける曝露量

ALIS 開発計画では、13 本の臨床試験が実施された。

2 本の単回投与試験が実施されたが、1 試験は健康な志願者を対象とし、他の 1 試験は CF 及び慢性緑膿菌感染の被験者を対象とした（2.7.4.1.3.1.1 項）。

第 Ib から II 相の 7 本の試験は CF 及び慢性緑膿菌感染の被験者を対象とした（2.7.4.1.3.1.2.2 項）。CF 試験の多くは 18 歳未満の年齢の被験者を含む（2.7.4.1.4.2.1 項）。

1 本の第 II 相試験は気管支拡張症及び慢性緑膿菌感染の被験者を対象とした（2.7.4.1.3.1.2.2 項）。

1 本の第 II 相試験は CF 又は非 CF の NTM 感染症の被験者を対象とした（2.7.4.1.3.1.2.1 項）。

2 本の第 III 相試験は非 CF の NTM 感染症の被験者を対象とした（2.7.4.1.3.1.2.1 項）。

NTM 集団の ALIS 群では、404 名の被験者のすべてが 590 mg の用量の ALIS を投与された。安全性解析対象集団の ALIS 群では、大多数の被験者（756 名、92.4%）が 590 mg 又は 560 mg の用量の ALIS を投与された。これより低用量の ALIS は CF 及び非 CF 気管支拡張症試験で投与された。投与量の詳細は 5.3.5.3 項（Table 101）に示す。

併合した集団における全般的な曝露量を表 2.7.4- 2 に示す。

表 2.7.4- 2　治験薬の曝露量

変数	肺 NTM 症		安全性解析対象集団	
	ALIS 群	**プラセボ群**	**ALIS 群**	**プラセボ群**
	N = 404	**N = 157**	**N = 818**	**N = 212**
平均値(SD)：日	266.7 (183.45)	196.5 (97.36)	229.1 (177.11)	152.6 (111.99)
中央値(最大値[a])：日	236.5 (626)	239.0 (744)	191.0 (786)	174.0 (744)
総曝露量：人年	295.0	84.5	513.1	88.6
試験の曝露量：人年	326.7	86.5	770.5	94.8

[a]：すべての投与群における最短の投与期間（最小値）は 1 日であった。
資料: Module 5.3.5.3、 Table 301
NTM：非結核性抗酸菌、SD：標準偏差

両集団において、曝露期間の中央値は両投与群で同様であったが、曝露期間の平均値はプラセボ群に比べ ALIS 群で長かった。

ALIS を投与した日本人 NTM 集団では、すべての被験者（100%）で投与量は 590 mg であった

日本人症例の曝露期間は表 2.7.4- 3 に示す。曝露期間の平均値および中央値は ALIS 群がプラセボ群に比べて長かった。

表 2.7.4- 3　　日本人 NTM 症例における治験薬の曝露量

Variable	ALIS[a] N = 47	Placebo[b] N = 14
平均値(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
試験の曝露量：人年	50.1	9.2

資料: Module 5.3.5.3, ISS TFLs, Table 302.1.
[a] 吸入用アミカシンリポソーム懸濁液+ MDR.
[b]MDR 単独
[c] Minimum duration of exposure in all groups was 1 day.　すべての群で最小の曝露日数は 1 日であった
ALIS = 吸入用アミカシンリポソーム懸濁液; NTM = 非結核性抗酸菌; SD = 標準偏差

全 NTM 集団の試験ごとの曝露期間は 5.3.5.3 項 Table 302 に記載した。

2.7.4.1.3.1.1　　安全性解析対象集団に含まれない試験

第 I 相試験計画には 2 本の試験が含まれる（表 2.7.4- 4）が、第 I 相試験の被験者はいずれの併合した集団にも含まれていない。

RD201/23924 試験は、健康な志願者を対象とした単回固定用量投与試験であり、120 mg の ALIS が 6 名の異なる被験者に投与された。

TR02-101 試験は CF を有する被験者における単回用量漸増投与試験であり、90 mg、270 mg、又は 500 mg の ALIS、又は対照薬（塩化ナトリウム水溶液）が 18 名の異なる被験者に投与された。数例の異なる被験者には 2 用量以上、又は 2 投与群以上の投与が行われた。

表 2.7.4- 4　　第 I 相試験

試験番号	相	ALIS 用量(mg)	対照薬	投与された被験者数	
				ALIS 群	対照群
RD201/23924	I	120	なし	6	–
TR02-101	Ib	90	塩化ナトリウム水溶液	6	3
	Ib	270	塩化ナトリウム水溶液	6	3
	Ib	500	塩化ナトリウム水溶液	4	2

資料:　Module 5.3.3.2、 CSR TR02-101

2.7.4.1.3.1.2　　併合した安全性解析対象集団に含まれる試験

すべての ALIS 反復投与試験の全被験者が併合した安全性解析対象集団に含まれる。

NTM 集団は、TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の被験者において、肺 NTM 症と診断された全ての被験者の集団である。なお、TR02-112 試験の被験者の何名かは CF と診断されていた。

2.7.4.1.3.1.2.1　　NTM を有する被験者による試験

NTM 被験者を対象とした 3 試験では、抗生物質多剤併用療法の実施にもかかわらず、喀痰培養検査が陽性の被験者が登録された。これらの試験から MDR に ALIS 590 mg を追加投与したデータが得られた。

TR02-112 試験は CF 合併又は非合併の NTM 症被験者を対象として実施された。試験の無作為割付け二重盲検期（第 1 期）で、被験者は MDR に ALIS 又はプラセボのいずれかを追加投与された。詳細は表 2.7.4- 5 に示す。

表 2.7.4- 5　　CF 合併又は非合併の NTM 感染症被験者を対象とした TR02-112 試験

TR02-112 試験の被験者	相	ALIS 用量(mg)	対照薬	投与された被験者数	
				ALIS 群	対照群
CF 合併 NTM 症	II	590	中空リポソーム	8	9
CF 非合併 NTM 症	II	590	中空リポソーム	36	36

資料: Module 5.3.5.1、 CSR TR02-112、 Table 14.1.2.1
CF：嚢胞性線維症、NTM：非結核性抗酸菌

試験の無作為割付け期の後、被験者は非盲検期（第 2 期）に移行することができ、最初に無作為割り付けされた治療とは関係なく、ALIS を投与された。また、最初の段階でプラセボを投与された群から移行した 43 名の被験者は非盲検期に ALIS を投与され、ALIS を投与されたすべての 87 名の被験者は無作為割付け期又は非盲検期のいずれかで ALIS を投与された。

INS-212 試験は無作為化、対照試験であり、標準的な多剤併用療法が無効な NTM 症の被験者を対象として実施された。表 2.7.4- 6 に示すように、被験者は ALIS 又は対照薬のいずれかを投与された。

INS-312 試験は INS-212 試験の非盲検追跡試験であり、標準的な多剤併用療法が無効な被験者が登録され、INS-212 試験に再移行されることはなかった。ALIS 群は INS-212 試験で MDR のみを受けていた被験者 90 名、並びに INS-212 試験で ALIS 投与を受けていた被験者 73 名から構成された。

日本人被験者は、INS-212 試験及び INS-312 試験に組み入れられた。被験者の一覧は、5.3.5.4 項、CSR INS-212、16.2.4.5 項及び CSR INS-312、16.2.4.2 項に記載する。

表 2.7.4- 6　　CF 非合併の NTM 感染症被験者を対象とした試験

試験番号	相	ALIS 用量(mg)	対照薬	投与された被験者数	
				ALIS 群	対照群
INS-212	III	590	MDR	223[a]	112
INS-312	III	590	–	163	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 302
[a]：ALIS 群の 1 名の被験者は割り付けられたが、治験薬を投与されなかった。
CF：嚢胞性線維症、MDR：多剤併用療法、NTM：非結核性抗酸菌症

2.7.4.1.3.1.2.2　　NTM 以外の適応症を有する被験者を対象とした試験

TR02-107 試験では気管支拡張症を基礎疾患とする被験者及び緑膿菌感染を有する被験者を登録した。これらの被験者は、NTM 症又は基礎疾患としての CF のいずれにも罹患していなかった。用量別の投与方法を表 2.7.4- 7 に示す。

これらの被験者は併合した安全性解析対象集団に含まれるが、NTM 集団には含まれなかった。

表 2.7.4- 7　　気管支拡張症を基礎疾患とする被験者及び緑膿菌感染を有する被験者を対象とした試験

試験番号	相	ALIS 用量(mg)	対照薬	投与された被験者数	
				ALIS 群	対照群
TR02-107	II	280	中空リポソーム	24	10
	II	560	中空リポソーム	19	9

資料: Module 5.3.5.4、 CSR TR02-107 Table 14.1-1.1_280、 Table 14.1-1.1_560

TR02-103 試験、TR02-104 試験、TR02-105 試験、TR02-105EXT 試験、TR02-106 試験、TR02-108 試験及び TR02-110 試験では、基礎疾患として CF 及び緑膿菌感染を有する患者を登録した。用量別の投与方法を表 2.7.4- 8 に示す。

これらの被験者は併合した安全性解析対象集団に含まれるが、NTM 集団には含まれなかった。

表 2.7.4- 8　　CF を基礎疾患とする被験者及び緑膿菌感染を有する被験者を対象とした試験（併合した安全性解析対象集団に含まれる）

試験番号	相	ALIS 用量(mg)	対照薬	投与された被験者数	
				ALIS 群	対照群
TR02-103	Ib/IIa	500	–	13	–
TR02-104	Ib/IIa	500	–	11	–
TR02-105	IIa	280	塩化ナトリウム水溶液	21	11
		560	塩化ナトリウム水溶液	21	11
TR02-105EXT	IIa	560	–	49[a]	–
TR02-106	Ib/IIa	70	塩化ナトリウム水溶液	7	4
		140	塩化ナトリウム水溶液	5	3
		560	塩化ナトリウム水溶液	15	7
TR02-108	III	590	TOBI	148	146
TR02-110	III	590	–	206[b]	–

a：本試験の 49 名の被験者は TR02-105 試験で前治療を行っていた。このうち、33 名は ALIS 280 mg 又は 560 mg の前治療を受けており、16 名はプラセボの前治療を受けていた。
b：206 名の被験者は TR02-108 試験で前治療を受けていた。このうち、92 名は ALIS 590 mg の前治療を受けており、114 名は TOBI の前治療を受けていた。
資料: Module 5.3.5.4、 CSRs TR02-103、 TR02-104、 TR02-105、 TR02-105EXT、 TR02-106、 TR02-108、 TR02-110
CF：嚢胞性線維症、TOBI：トブラマイシン吸入液

2.7.4.1.4　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.4.1　被験者の内訳

2.7.4.1.4.1.1　併合した集団における試験別の内訳

併合した集団における被験者の内訳を表 2.7.4- 9 に要約する。

表 2.7.4- 9　　被験者の内訳（併合した集団）

	肺 NTM 症				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
投与終了時	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
完了	239	(59.2)	145	(92.4)	600	(73.3)	197	(92.9)
不明	–	–	–	–	8	(1.0)	1	(0.5)
治験薬投与中止	165	(40.8)	12	(7.6)	210	(25.7)	14	(6.6)
中止理由								
有害事象	95	(23.5)	1	(0.6)	107	(13.1)	1	(0.5)
被験者による同意撤回	39	(9.7)	6	(3.8)	40	(4.9)	6	(2.8)
その他	8	(2.0)	–	–	28	(3.4)	1	(0.5)
中止基準に適合	–	–	–	–	8	(1.0)	1	(0.5)
死亡	7	(1.7)	4	(2.5)	7	(0.9)	4	(1.9)
治験担当医師の判断	6	(1.5)	1	(0.6)	7	(0.9)	1	(0.5)
治験実施計画書逸脱	2	(0.5)	–	–	5	(0.6)	–	–
有効性の欠如	4	(1.0)	–	–	4	(0.5)	–	–
レスキュー薬投与	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
追跡不能	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
治験薬投与の非遵守	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
試験終了時								
完了	279	(69.1)	143	(91.1)	598	(73.1)	195	(92.0)
不明	-	-	–	–	-	-	-	-
試験中止	125	(30.9)	14	(8.9)	219	(26.8)	16	(7.5)
中止理由								
被験者による同意撤回	44	(10.9)	5	(3.2)	81	(9.9)	6	(2.8)
有害事象	36	(8.9)	1	(0.6)	60	(7.3)	1	(0.5)
その他	15	(3.7)	0	0	44	(5.4)	1	(0.5)
死亡	15	(3.7)	7	(4.5)	16	(2.0)	7	(3.3)
治験担当医師の判断	7	(1.7)	1	(0.6)	7	(0.9)	1	(0.5)
追跡不能	2	(0.5)	–	–	5	(0.6)	–	–
有効性の欠如	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
治験実施計画書逸脱	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
レスキュー薬投与	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 201、 Table 202
NTM：非結核性抗酸菌

NTM 集団では、MDR に ALIS を追加投与した後に治験薬投与を中止した被験者がプラセボ群（12 名、7.6%）より ALIS 群（165 名、40.8%）で多く認められた。両群間で最も差が大きかっ

た中止理由は「有害事象」であり、ALIS 群で 95 名（23.5%）の被験者に、プラセボ群では 1 名の被験者（0.6%）で報告された。「その他」の中止理由は、数は多くはなかったが、いずれもプラセボ群より ALIS 群で多く認められた。治験薬投与の中止理由は安全性解析対象集団においても同様であった。

中止に至った有害事象の解析は 2.7.4.2.1.4.1 項に示す。

NTM 集団では、プラセボ群（14 名、8.9%）より ALIS 群（125 名、30.9%）で試験を中止した被験者が多く報告された。「被験者による同意撤回」及び「有害事象」が最も多い理由であり、ALIS 群とプラセボ群間での差の原因となっていた。「その他」の理由はいずれも数が少なくプラセボ群より ALIS 群で多く報告された。試験の中止理由は安全性解析対象集団においても同様であった。

併合した日本人 NTM 集団における被験者の内訳を表 2.7.4- 10 に要約する。

表 2.7.4- 10　　併合した集団における被験者の内訳（日本人 NTM 集団）

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		合計			
	ALIS		プラセボ		ALIS		ALIS		ALIS		プラセボ	
	N = 34		N = 14		N = 30		N = 47		N = 47		N = 14	
パラメータ	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
投与終了時　完了	**26**	**(76.5)**	**13**	**(92.9)**	**21**	**(70.0)**	**30**	**(63.8)**	**30**	**(63.8)**	**13**	**(92.9)**
治験薬投与中止	8	(23.5)	1	(7.1)	9	(30.0)	17	(36.2)	17	(36.2)	1	(7.1)
被験者による同意撤回	2	(5.9)	1	(7.1)	4	(13.3)	6	(12.8)	6	(12.8)	1	(7.1)
有害事象	3	(8.8)	–	–	2	(6.7)	5	(10.6)	5	(10.6)	–	–
有効性の欠如	–	–	–	–	2	(6.7)	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
治験担当医師の判断	1	(2.9)	–	–	1	(3.3)	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
その他	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
レスキュー薬投与	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
試験終了時　完了	**28**	**(82.4)**	**14**	**(100.0)**	**21**	**(70.0)**	**32**	**(68.1)**	**32**	**(68.1)**	**14**	**(100.0)**
試験中止	6	(17.6)	–	–	9	(30.0)	15	(31.9)	15	(31.9)	–	–
その他	5	(14.7)	–	–	–	–	5	(10.6)	5	(10.6)	–	–
被験者による同意撤回	–	–	–	–	4	(13.3)	4	(8.5)	4	(8.5)	–	–
有害事象	–	–	–	–	2	(6.7)	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
治験担当医師の判断	–	–	–	–	2	(6.7)	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
有効性の欠如	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
レスキュー薬投与	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 202.1

日本人 NTM 集団の傾向は、全体の NTM 集団と類似していた。日本人 NTM 集団では、MDR に ALIS を追加投与した後に治験薬投与を中止した被験者がプラセボ群（1 名、7.1%）より ALIS 群（17 名、36.2%）で多く認められた。両群間で最も差が大きかった中止理由は「被験者による同意撤回」及び「有害事象」であり、被験者による同意撤回は ALIS 群で 6 名（12.8%）、プラセボ群では 1 名（7.1%）で報告され、有害事象は ALIS 群で 5 名（10.6%）プラセボ群では 0 名で報告された。「その他」の中止理由は、数は多くはなかったが、いずれもプラセボ群より ALIS 群で多く認められた。

日本 NTM 集団では、プラセボ群（0 名）より ALIS 群（15 名、31.9%）で試験を中止した被験者が多く報告された。「その他」及び「被験者による同意撤回」が最も多い理由であり、ALIS 群とプラセボ群間での差の原因となっていた。「その他」の理由はいずれも数が少なくプラセボ群より ALIS 群で多く報告された。

2.7.4.1.4.2　人口統計学的特性

2.7.4.1.4.2.1　併合した集団における人口統計学的特性及びベースラインの特性

併合した集団におけるベースラインの人口統計学的特性を表 2.7.4- 11 に要約する。

表 2.7.4- 11　　人口統計学的特性（併合した集団）

変数	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
性別								
女性	298	(73.8)	108	(68.8)	506	(61.9)	137	(64.6)
人種								
白人	302	(74.8)	117	(74.5)	690	(84.4)	160	(75.5)
アジア人	37	(9.2)	13	(8.3)	50	(6.1)	23	(10.8)
日本人	47	(11.6)	14	(8.9)	47	(5.7)	14	(6.6)
その他	18	(4.5)	13	(8.3)	31	(3.8)	15	(7.1)
地域								
米国	222	(55.0)	92	(58.6)	249	(30.4)	106	(50.0)
日本	47	(11.6)	14	(8.9)	47	(5.7)	14	(6.6)
アジア	17	(4.2)	6	(3.8)	30	(3.7)	16	(7.5)
その他 [a]	118	(29.2)	45	(28.7)	492	(60.1)	76	(35.8)
年齢範囲(歳)								
6–12	–	–	–	–	61	(7.5)	6	(2.8)
13–17	–	–	–	–	90	(11.0)	8	(3.8)
18–39	15	(3.7)	8	(5.1)	225	(27.5)	36	(17.0)
40–64	181	(44.8)	72	(45.9)	219	(26.8)	83	(39.2)
65–74	149	(36.9)	52	(33.1)	158	(19.3)	53	(25.0)
75–84	54	(13.4)	24	(15.3)	58	(7.1)	25	(11.8)
≥ 85	5	(1.2)	1	(0.6)	7	(0.9)	1	(0.5)
身長(cm)								
平均値(SD)	165 (9.2)		166 (9.9)		164 (11.5)		165 (11.5)	
範囲	141–195		141-191		101-195		118-194	
体重(kg)								
平均値(SD)	59 (13.3)		59 (14.4)		58 (15.3)		58 (14.6)	
範囲	34-129		35-124		12-133		18-124	
BMI (kg/m^2)								
平均値(SD)	22 (3.8)		21 (3.8)		21 (4.1)		21 (3.8)	
範囲	13-37		13-35		12-42		13-35	

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 401
[a]：すべての欧州の国、オーストラリア、カナダ、イスラエル、及びニュージーランドを含む
BMI：ボディ・マス・インデックス(kg/m^2)、NTM：非結核性抗酸菌症、SD：標準偏差

NTM 集団では、女性被験者の割合がプラセボ群（108 名、68.8%）より ALIS 群（298 名、73.5%）でわずかに高かった。このわずかな差は安全性解析対象集団では認められなかった。NTM 集団及び安全性解析対象集団のいずれにおいても、その他のベースラインの人口統計学的特性は投与群間で概ね類似していた。

非 NTM 試験には主に CF を合併するより若齢の被験者が組み入れられていたため、安全性解析対象集団より NTM 集団では平均年齢がわずかに高かった。全体で、NTM 集団の被験者の 51%が 65 歳以上であり、約 15%が 75 歳以上であった。安全性解析対象集団では 29%の被験者のみが 65 歳以上であり、9%が 75 歳以上であった。安全性解析対象集団には 18 歳未満の被験者が 165 名含まれており、その大部分である 151 名が ALIS 群であった。

NTM 集団の被験者の半数以上は米国で登録され、約 29%の被験者は（欧州を含む）「その他」で登録された。

日本人 NTM 患者が組み入れられた試験である INS-212 試験と INS-312 試験を併合した併合 NTM 集団人口統計学的特性を表 2.7.4- 12 に示す。

表 2.7.4- 12　　人口統計学的特性（併合日本人 NTM 集団）

変数	併合 NTM 集団			
	ALIS 群		プラセボ群	
	N = 47		N = 14	
	n	(%)	n	(%)
性別				
女性	40	(85.1)	12	(85.7)
年齢範囲(歳)				
6–12	–	–	–	–
13–17	–	–	–	–
18–39	–	–	–	–
40–64	22	(46.8)	7	(50.0)
65–74	19	(40.4)	5	(35.7)
75–84	6	(12.8)	2	(14.3)
≥ 85	–	–	–	–
身長(cm)				
平均値(SD)	158.2 (6.44)		159.9 (6.20)	
範囲	145-175		151-172	
体重(kg)				
平均値(SD)	48.0 (7.92)		47.6 (8.73)	
範囲	34-68		35-70	
BMI (kg/m^2)				
平均値(SD)	19.1 (2.58)		18.6 (2.87)	
範囲	13-24		14-24	

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 402.1
BMI：ボディ・マス・インデックス(kg/m^2)、NTM：非結核性抗酸菌症、SD：標準偏差

日本人 NTM 集団では、女性被験者の割合は ALIS 群（40 名、85.1%）とプラセボ群（12 名、85.9%）で類似していた。その他のベースラインの人口統計学的特性もすべて投与群間で類似していた。

2.7.4.1.4.3　　病歴

併合した集団の病歴を表 2.7.4- 13 に要約する。NTM 試験の試験別の要約は 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 1102）に示す。

病歴は、製品上の問題を除いてすべて MedDRA 器官別大分類で報告されており、すべての被験者に 1 件以上の病歴が報告されていた。NTM 集団における、器官別大分類別の病歴の状況は概ね類似していた。安全性解析対象集団では、プラセボ群より ALIS 群で病歴を報告した被験者の割合が低い傾向が認められた。安全性解析対象集団では、プラセボ群に比べ ALIS 群で CF を合併する被験者の数が多く、被験者の平均年齢が若かったことによると考えられる。

なお、安全性解析対象集団における「肝胆道系障害」の器官別大分類内の病歴は、CF を合併する被験者の病歴によるものであると推定される。

表 2.7.4- 13　　器官別大分類別の病歴（併合した集団）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
器官別大分類	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	404	(100)	157	(100)	687	(84.0)	184	(86.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	387	(95.8)	152	(96.8)	587	(71.8)	185	(87.3)
胃腸障害	237	(58.7)	97	(61.8)	483	(59.0)	124	(58.5)
外科および内科処置	237	(58.7)	98	(62.4)	373	(45.6)	114	(53.8)
免疫系障害	169	(41.8)	66	(42.0)	270	(33.0)	76	(35.8)
耳および迷路障害	207	(51.2)	88	(56.1)	265	(32.4)	100	(47.2)
代謝および栄養障害	167	(41.3)	72	(45.9)	243	(29.7)	81	(38.2)
神経系障害	194	(48.0)	73	(46.5)	238	(29.1)	81	(38.2)
筋骨格系および結合組織障害	180	(44.6)	67	(42.7)	229	(28.0)	74	(34.9)
心臓障害	163	(40.3)	63	(40.1)	224	(27.4)	80	(37.7)
眼障害	155	(38.4)	58	(36.9)	194	(23.7)	61	(28.8)
臨床検査	119	(29.5)	52	(33.1)	180	(22.0)	56	(26.4)
内分泌障害	108	(26.7)	44	(28.0)	173	(21.1)	53	(25.0)
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）	97	(24.0)	34	(21.7)	170	(20.8)	43	(20.3)
血管障害	128	(31.7)	53	(33.8)	149	(18.2)	57	(26.9)
精神障害	122	(30.2)	49	(31.2)	147	(18.0)	56	(26.4)
社会環境	139	(34.4)	49	(31.2)	139	(17.0)	52	(24.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	109	(27.0)	48	(30.6)	132	(16.1)	51	(24.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	40	(9.9)	17	(10.8)	122	(14.9)	34	(16.0)
肝胆道系障害	33	(8.2)	12	(7.6)	111	(13.6)	21	(9.9)
血液およびリンパ系障害	63	(15.6)	29	(18.5)	110	(13.4)	33	(15.6)
皮膚および皮下組織障害	73	(18.1)	31	(19.7)	92	(11.2)	34	(16.0)
傷害、中毒および処置合併症	58	(14.4)	24	(15.3)	72	(8.8)	27	(12.7)
腎および尿路障害	40	(9.9)	16	(10.2)	58	(7.1)	21	(9.9)
生殖系および乳房障害	35	(8.7)	19	(12.1)	40	(4.9)	20	(9.4)
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(0.5)	–	–	4	(0.5)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、ISS TFLs、Table 1101
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities 、NTM：非結核性抗酸菌
MedDRA version 19.1

2.7.4.1.4.4　　併用薬

併用薬は試験別に 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 1202）に示し、併合した集団については 5.3.5.3 項（ISS TFLs、 Table 1201）に要約する。NTM 集団では、予想通り、最も使用頻度の高い併用薬は MDR の一部として肺 NTM 症の治療に使用された薬剤であった。

2.7.4.2　　有害事象

2.7.4.2.1　　有害事象の解析

併合したデータの解析について、有害事象は MedDRA version 19.1 を用いて基本語及び器官別大分類別にコード化した。

有害事象の発現頻度は、被験者が発現した同じ用語の有害事象はその件数には関係なく、各試験の各被験者で 1 回と数えた。いくつかのカテゴリ（全般的な有害事象、重篤な有害事象、及び特に注目すべき有害事象）については、投与群間の曝露期間の差を考慮して、100 人年に対して事象を発現した被験者の解析を行った。

併合した解析と試験内で示された解析の有害事象の発現頻度のわずかな差は、使用した MedDRA version の違いや試験報告書におけるカットオフ日の違いによると考えられる。

特に説明がなければ、有害事象として記載されたすべての事象は試験治療下で発現した有害事象である。併合した解析では、以下の事象は「試験治療下で発現した有害事象（TEAE）」と判定された。

- 最初の治験薬投与後から最終の治験薬投与後 28 日前に発現した有害事象
- 最初の治験薬投与前に発現した有害事象で、最初の治験薬投与後から最終の治験薬投与後 28 日の間に悪化した有害事象

治験依頼者のコンパッショネート使用プログラムによる ALIS の使用、並びに ALIS の医師主導治験（INS-IIR）を含む、副次的なソースから得られた有害事象データは付録 2.7.4.7.3.2 項に示す。

対照薬（プラセボ）及び ALIS の両方を投与された被験者は各投与で 1 回解析に算入された。

2.7.4.2.1.1　　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　　試験治療下で発現した有害事象の要約

すべての有害事象の概要を表 2.7.4- 14 に示す。

表 2.7.4- 14　　試験治療下で発現した有害事象の概要（併合した集団）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
試験治療下で発現した有害事象	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象	**400**	**(99.0)**	**141**	**(89.8)**	**757**	**(92.5)**	**173**	**(81.6)**
重篤	109	(27.0)	27	(17.2)	233	(28.5)	33	(15.6)
中止に至った	96	(23.8)	–	–	132	(16.1)	1	(0.5)
中断に至った	191	(47.3)	4	(2.5)	228	(27.9)	4	(1.9)
肺疾患増悪	118	(29.2)	25	(15.9)	342	(41.8)	28	(13.2)
関連あり	330	(81.7)	17	(10.8)	465	(56.8)	27	(12.7)
最大 CTCAE グレード								
1 (軽度)	98	(24.3)	69	(43.9)	218	(26.7)	86	(40.6)
2 (中等度)	191	(47.3)	50	(31.8)	370	(45.2)	62	(29.2)
3 (重度)	84	(20.8)	14	(8.9)	134	(16.4)	15	(7.1)
4 (生命を脅かす)	14	(3.5)	–	–	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
CTCAE：有害事象共通用語規準、NTM：非結核性抗酸菌

NTM 集団では、ほとんどすべての被験者で TEAE が報告された（ALIS 群 400 名、99%、プラセボ群 141 名、90%）。

NTM 集団では、治験薬投与に関連がある有害事象は、ALIS 群（330 名、82%）では多くの被験者に報告されたが、プラセボ群（17 名、11%）ではかなり少なかった。治験薬投与の中止に至った有害事象は ALIS 群の 96 名（24%）に報告されたが、プラセボ群では報告されず、治験薬投与の中断に至った有害事象も ALIS 群（191 名、48%）でプラセボ群（4 名、3%）より多かった。

プラセボ群（19%）より ALIS 群（27%）で多くの被験者が重篤な有害事象を発現し、最大重症度でグレード 3 以上の有害事象を発現した被験者もプラセボ群（14%）より ALIS 群（28%）で多かった。

目標である NTM 集団で観察された発現頻度の高い有害事象のすべての傾向及び全般的な有害事象の重症度は安全性解析対象集団においても概ね類似していた。安全性解析対象集団は全ての NTM 集団に加え、 CF 又は気管支拡張症を基礎疾患とする被験者を含んでいた。

個々の試験で（治験担当医師が判断した）肺疾患の悪化はプラセボ群（16%）に比べ ALIS 群（29%）で多く認められた。

2.7.4.2.1.1.2　　曝露期間で調整した有害事象の概要

両集団において、投与群間に被験者あたりの平均曝露期間には差が認められた。

NTM 集団の ALIS 群では 404 名の被験者で累積 327 人年、被験者あたり平均約 0.8 人年となり、プラセボ群では 157 名の被験者で累積 87 人年、被験者あたり平均約 0.55 人年となった。

この差は安全性解析対象集団の結果にも反映され、平均曝露期間が ALIS 群では被験者あたり 0.94 人年となり、プラセボ群では被験者あたり 0.45 人年となった。

曝露 100 人年あたりの TEAE 発現被験者の数の概要を表 2.7.4- 15 に示す。比較のため曝露期間の概要を表 2.7.4- 2 に示す。

表 2.7.4- 15　曝露期間で調整した試験治療下で発現した有害事象の要約

	100 年あたりのイベント発現の被験者数			
	NTM 集団		安全性解析対象集団	
試験治療下で発現した有害事象	ALIS 群 N = 404 SYE = 327	プラセボ群 N = 157 SYE = 87	ALIS 群 N = 818 SYE = 771	プラセボ群 N = 212 SYE = 95
いずれかの事象	**122.4**	**163.0**	**98.2**	**182.5**
重篤	33.4	31.2	30.2	34.8
中止に至った	29.4	–	17.1	1.1
中断に至った	58.5	4.6	29.6	4.2
肺疾患の増悪	36.1	28.9	44.4	29.5
最大 CTCAE グレード				
1 (軽度)	30.0	79.8	28.3	90.7
2 (中等度)	58.5	57.8	48.0	65.4
3 (重度)	25.7	16.2	17.4	15.8
4 (生命を脅かす)	4.3	–	2.7	2.1
5 (死亡)	4.0	9.2	1.8	8.4

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 501.6
CTCAE：有害事象共通用語規準、NTM：非結核性抗酸菌、SYE：曝露人年

2.7.4.2.1.1.3　MedDRA 器官別大分類別有害事象

2.7.4.2.1.1.3.1　MedDRA 器官別大分類別のすべての有害事象

MedDRA 器官別大分類別のすべての有害事象の発現頻度を表 2.7.4- 16 に示す。

表 2.7.4- 16　　MedDRA 器官別大分類別の試験治療下で発現した有害事象（併合した集団）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
MedDRA 器官別大分類	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	336	(83.2)	79	(50.3)	540	(66.0)	101	(47.6)
感染症および寄生虫症	239	(59.2)	68	(43.3)	524	(64.1)	78	(36.8)
胃腸障害	154	(38.1)	36	(22.9)	243	(29.7)	44	(20.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	140	(34.7)	27	(17.2)	205	(25.1)	39	(18.4)
神経系障害	103	(25.5)	17	(10.8)	164	(20.0)	25	(11.8)
筋骨格系および結合組織障害	93	(23.0)	26	(16.6)	139	(17.0)	29	(13.7)
皮膚および皮下組織障害	77	(19.1)	21	(13.4)	104	(12.7)	25	(11.8)
臨床検査	76	(18.8)	21	(13.4)	121	(14.8)	25	(11.8)
耳および迷路障害	67	(16.6)	15	(9.6)	80	(9.8)	17	(8.0)
傷害、中毒および処置合併症	45	(11.1)	8	(5.1)	60	(7.3)	8	(3.8)
代謝および栄養障害	43	(10.6)	17	(10.8)	65	(7.9)	19	(9.0)
眼障害	42	(10.4)	8	(5.1)	48	(5.9)	8	(3.8)
精神障害	38	(9.4)	9	(5.7)	50	(6.1)	11	(5.2)
心臓障害	30	(7.4)	9	(5.7)	40	(4.9)	11	(5.2)
腎および尿路障害	21	(5.2)	8	(5.1)	27	(3.3)	9	(4.2)
血液およびリンパ系障害	21	(5.2)	2	(1.3)	32	(3.9)	2	(0.9)
血管障害	15	(3.7)	5	(3.2)	22	(2.7)	6	(2.8)
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）	12	(3.0)	3	(1.9)	12	(1.5)	3	(1.4)
生殖系および乳房障害	6	(1.5)	1	(0.6)	13	(1.6)	1	(0.5)
肝胆道系障害	4	(1.0)	1	(0.6)	9	(1.1)	1	(0.5)
免疫系障害	2	(0.5)	2	(1.3)	9	(1.1)	2	(0.9)
内分泌障害	2	(0.5)	1	(0.6)	4	(0.5)	1	(0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.2)	–	–	29	(3.5)	–	–
外科および内科処置	1	(0.2)	–	–	2	(0.2)	1	(0.5)
社会環境	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
妊娠、産褥および周産期の状態	–	–	–	–	1	(0.1)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 511
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌
MedDRA version 19.1

器官別大分類の「先天性、家族性および遺伝性障害」における有害事象は、1 件を除きすべて、CF 臨床試験の基礎疾患の CF によるものであった。

器官別大分類の「妊娠、産褥および周産期の状態」で報告された有害事象は不完全流産のみであった。この詳細は 2.7.4.5.4 項に示す。

NTM 集団では多くの器官別大分類ですべての有害事象の発現頻度がプラセボ群より ALIS 群でわずかに高かった（約 5–10%）。これはプラセボ群に比べ ALIS 群で平均投与期間が約 50%長いことによると考えられる。NTM 集団で観察された有害事象の発現頻度の全般的な差は、主に安全性解析対象集団に反映された。これに対する例外は下記の器官別大分類で認められた。

- 「皮膚および皮下組織障害」
- 「耳および迷路障害」
- 「精神障害」

2.7.4.2.1.1.3.2　皮膚および皮下組織障害

ALIS 群とプラセボ群間で 1.5%以上の発現頻度の差を認めた有害事象を表 2.7.4- 17 に示す。

表 2.7.4- 17　MedDRA 器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」における試験治療下で発現した有害事象（いずれかの集団で投与群間に 1.5%以上の発現頻度の差が認められた事象）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
器官別大分類内の基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
器官別大分類内のいずれかの事象	**77**	**(19.1)**	**21**	**(13.4)**	**104**	**(12.7)**	**25**	**(11.8)**
皮膚炎	1	(0.2)	3	(1.9)	2	(0.2)	3	(1.4)
そう痒症	10	(2.5)	4	(2.5)	11	(1.3)	6	(2.8)
発疹	14	(3.5)	1	(0.6)	20	(2.4)	2	(0.9)

事象名：MedDRA/J ver 19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 511
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌

NTM 集団では、プラセボ群（1 名、0.2%）より ALIS 群（14 名、3.5%）で発疹が多く報告された。一方、皮膚炎はプラセボ群（3 名、1.9%）より ALIS 群（1 名、0.2%）で発現頻度が低かった。この器官別大分類レベルにおいて、解析対象集団間で異なる傾向がみられたことを説明できる特定の基本語は同定できなかった。

2.7.4.2.1.1.3.3　耳および迷路障害

NTM 集団において、器官別大分類「耳および迷路障害」内でプラセボ群（9.6%）に比べ ALIS 群（16.6%）で発現頻度が高い原因となっていると考えられる有害事象を表 2.7.4- 18 に示す。NTM 集団の ALIS 群で器官別大分類内の有害事象の発現頻度が著明に高い事象は安全性解析対象集団には反映されず、基本語レベルでは有害事象の発現頻度に特筆すべき差は観察されなかった。

表 2.7.4- 18　MedDRA 器官別大分類「皮耳および迷路障害」における試験治療下で発現した有害事象（いずれかの集団で投与群間に 1.5%以上の発現頻度の差が認められた事象）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
器官別大分類内の基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
器官別大分類内のいずれかの事象	**67**	**(16.6)**	**15**	**(9.6)**	**80**	**(9.8)**	**17**	**(8.0)**
耳鳴	28	(6.9)	3	(1.9)	31	(3.8)	5	(2.4)
難聴	8	(2.0)	–	–	8	(1.0)	–	–
耳不快感	7	(1.7)	–	–	8	(1.0)	–	–

事象名：MedDRA/J ver 19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 511
MedDRA = ICH 国際医薬用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.7.4.2.1.1.3.4　精神障害

NTM 集団では、プラセボ群（1 名、0.6%）より ALIS 群（10 名、2.5%）で多く報告された唯一の基本語は不安であった。これは器官別大分類レベルで観察された差異を説明するには不十分

であり、ALIS 群で 38 名（9.4%）、プラセボ群では 9 名（5.7%）に報告された。したがって、器官別大分類レベルで観察された差異を説明することができる特定の基本語は同定できなかった。

器官別大分類レベルで観察された有害事象の発現頻度の差、並びに基本語の不安については安全性解析対象集団に反映されなかった（5.3.5.3 項、 ISS TFLs、 Table 511）。

2.7.4.2.1.1.4　　基本語別有害事象

最も発現頻度が高かった基本語別有害事象を表 2.7.4- 19 に示す。いずれかの集団内で投与群間に 5%以上の発現頻度の差が認められた有害事象は表 2.7.4- 20 に示す。

基本語で、下記の有害事象に関して、併合した両集団に共通する特筆すべき発現頻度の差（プラセボ群より ALIS 群で 5%以上発現頻度が高い）が認められた。

- 咳嗽
- 発声障害
- 呼吸困難
- 喀血
- 口腔咽頭痛

基本語で、下記の有害事象の発現頻度に関して NTM 集団で特筆すべき差（プラセボ群より ALIS 群で 5%以上発現頻度が高い）が観察されたが、安全性解析対象集団では異なっており、発現頻度の差は少なかった。

- 耳鳴
- 下痢
- 悪心
- 疲労
- 感染による気管支拡張症の増悪

表 2.7.4- 19　　MedDRA 基本語別の主な試験治療下で発現した有害事象
（いずれかの投与群で 5%以上の発現頻度）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 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)
嘔吐	20	(5.0)	3	(1.9)	34	(4.2)	3	(1.4)
胸部不快感	24	(5.9)	3	(1.9)	25	(3.1)	4	(1.9)
疲労	59	(14.6)	12	(7.6)	71	(8.7)	14	(6.6)
発熱	30	(7.4)	8	(5.1)	62	(7.6)	13	(6.1)
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)
上咽頭炎	32	(7.9)	8	(5.1)	121	(14.8)	11	(5.2)
肺炎	22	(5.4)	11	(7.0)	23	(2.8)	12	(5.7)
鼻炎	8	(2.0)	–	–	41	(5.0)	–	–
上気道感染	22	(5.4)	10	(6.4)	69	(8.4)	11	(5.2)
体重減少	32	(7.9)	5	(3.2)	35	(4.3)	5	(2.4)
食欲減退	21	(5.2)	9	(5.7)	25	(3.1)	9	(4.2)
背部痛	23	(5.7)	6	(3.8)	32	(3.9)	8	(3.8)
浮動性めまい	24	(5.9)	4	(2.5)	29	(3.5)	7	(3.3)
頭痛	37	(9.2)	8	(5.1)	79	(9.7)	13	(6.1)
慢性閉塞性肺疾患	29	(7.2)	5	(3.2)	30	(3.7)	5	(2.4)
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)
湿性咳嗽	21	(5.2)	3	(1.9)	45	(5.5)	14	(6.6)
喀痰増加	22	(5.4)	2	(1.3)	35	(4.3)	2	(0.9)
喘鳴	25	(6.2)	4	(2.5)	37	(4.5)	7	(3.3)

MedDRA/J ver 19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 511
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌

表 2.7.4- 20　　投与群間で発現頻度に差が認められた MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した有害事象（投与群間に 5%以上の発現頻度の差が認められた事象）

基本語	NTM 集団 ALIS 群 N = 404 n	(%)	NTM 集団 プラセボ群 N = 157 n	(%)	安全性解析対象集団 ALIS 群 N = 818 n	(%)	安全性解析対象集団 プラセボ群 N = 212 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)
上咽頭炎	32	(7.9)	8	(5.1)	121	(14.8)	11	(5.2)
鼻炎	8	(2.0)	–	–	41	(5.0)	–	–
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)

MedDRA/J ver 19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 511
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.2.1.2　　死亡

死亡に至ったすべての TEAE の一覧を 2.7.4.7.2 項及び 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Listing 540）に示す。

2.7.4.2.1.2.1　　併合した集団における死亡例

死亡例は多くなかった。死亡が転帰となった TEAE の全般的な発現頻度は NTM 集団及び安全性解析対象集団のいずれでも ALIS 群よりプラセボ群でわずかに高かった。呼吸器及び感染に関連する事象による死亡が圧倒的に多いであろうという予測以外に、死亡に至った TEAE に明らかな傾向はなく、いずれの集団でも ALIS 群とプラセボ群間に特筆すべき差は認められなかった。

NTM 集団では、曝露期間で調整した死亡率はプラセボ群（100 人年あたり 9.25 の死亡）に比べ ALIS 群で低かった（100 人年あたり 3.98 の死亡）。この差は安全性解析対象集団の結果にも反映されていた（ALIS 群：100 人年あたり 1.82 の死亡、プラセボ群：100 人年あたり 8.44 の死亡）5.3.5.3 項 (ISS TFLs、Table 1301）。　試験ごとの死亡率は 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 1302）に示す。

肺疾患の 1 例を除き、死亡が転帰となった TEAE で治験薬投与に関連すると判定された事象はなかった。死亡が転帰となったすべての TEAE を基本語別に表 2.7.4- 21 に示す。

表 2.7.4- 21　　転帰が死亡となった試験治療下で発現した有害事象

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象を発現した被験者	13	(3.2)	8	(5.1)	14	(1.7)	8	(3.8)
慢性閉塞性肺疾患	3	(0.7)	–	–	3	(0.4)	–	–
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)	–	–	1	(0.1)	–	–
肺感染	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
急性呼吸窮迫症候群	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
急性呼吸不全	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	–	–	1	(0.6)	–	–	1	(0.5)
気胸	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
肺塞栓症	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
肺線維症	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
心不全	–	–	–	–	1	(0.1)	–	–
嚢胞性線維症における肺感染増悪	–	–	–	–	1	(0.1)	–	–
心原性ショック	–	–	1	(0.6)	–	–	1	(0.5)
高炭酸ガス血性昏睡	–	–	1	(0.6)	–	–	1	(0.5)
間質性肺疾患	–	–	1	(0.6)	–	–	1	(0.5)

MedDRA/J ver 19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 541
NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.2.1.3　　その他の重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象の一覧を 5.3.5.3 項（ISS TFLs、 Listing 530）に示す。

2.7.4.2.1.3.1　　併合した集団における重篤な有害事象

NTM 集団では、プラセボ群（27 名、17.2%）より ALIS 群（109 名、27.0%）で重篤な有害事象が多く報告された。これは安全性解析対象集団においても同様であった（ALIS 群：233 名、28.5%、プラセボ群：33 名、15.6%）。

MedDRA 器官別大分類別の重篤な有害事象を表 2.7.4- 22 に、MedDRA 基本語別の重篤な有害事象を表 2.7.4- 23 に示す。曝露期間で調整した解析の結果は表 2.7.4- 24 に示す。

表 2.7.4- 22　　MedDRA 器官別大分類別の治験治療下で発現した重篤な有害事象

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
MedDRA 器官別大分類	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47	(11.6)	14	(8.9)	66	(8.1)	17	(8.0)
感染症および寄生虫症	51	(12.6)	9	(5.7)	150	(18.3)	12	(5.7)
胃腸障害	4	(1.0)	1	(0.6)	9	(1.1)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(1.0)	1	(0.6)	6	(0.7)	1	(0.5)
神経系障害	3	(0.7)	1	(0.6)	6	(0.7)	2	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
臨床検査	1	(0.2)	–	–	3	(0.4)	–	–
耳および迷路障害	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.2)	–	–	5	(0.6)	–	–
代謝および栄養障害	3	(0.7)	2	(1.3)	3	(0.4)	2	(0.9)
眼障害	3	(0.7)	–	–	3	(0.4)	–	–
精神障害	2	(0.5)	–	–	3	(0.4)	–	–
心臓障害	7	(1.7)	5	(3.2)	8	(1.0)	5	(2.4)
腎および尿路障害	–	–	1	(0.6)	–	–	1	(0.5)
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
血管障害	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
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）	4	(1.0)	1	(0.6)	4	(0.5)	1	(0.5)
生殖系および乳房障害	–	–	–	–	1	(0.1)	–	–
肝胆道系障害	1	(0.2)	–	–	1	(0.1)	–	–
免疫系障害	1	(0.2)	1	(0.6)	1	(0.1)	1	(0.5)
先天性、家族性および遺伝性障害	–	–	–	–	8	(1.0)	–	–
外科および内科処置	–	–	–	–	1	(0.1)	–	–
妊娠、産褥および周産期の状態	–	–	–	–	1	(0.1)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 531
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌

表 2.7.4- 23　　MedDRA 基本語別の試験治療下で発現した重篤な有害事象
（いずれかの群で 2%以上の発現頻度）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
MedDRA 基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象	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)	–	–	100	(12.2)	–	–
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
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌

ほとんどの器官別大分類内で、重篤な有害事象の発現頻度はいずれの集団、いずれの群においても 3.7%未満であった。例外は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」であった。

NTM 集団では、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の器官別大分類でプラセボ群（14 名、8.9%）より ALIS 群（47 名、11.6%）でわずかに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。この差は安全性解析対象集団では観察されなかった。

NTM 集団では、「感染症および寄生虫症」の器官別大分類でプラセボ群（9 名、5.7%）より ALIS 群（51 名、12.6%）でわずかに重篤な有害事象の発現頻度が高かった。この差は安全性解析対象集団でも観察された。

「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）」の器官別大分類内の ALIS 群で報告された重篤な有害事象は、

- 胃腺癌（重篤な有害事象の発現：投与 50 日目）
- 乳癌（重篤な有害事象の発現：投与 247 日目）-日本人 NTM 集団の被験者
- 大腸腺腫（重篤な有害事象の発現：投与 194 日目）
- 肺腺癌（重篤な有害事象の発現：投与 420 日目）

この器官別大分類においてプラセボ群で報告された重篤な有害事象は、

- 乳癌再発（重篤な有害事象の発現：投与 108 日目）

基本語では、いずれの集団でも群間に重篤な有害事象の発現頻度に特筆すべき差はなかった。安全性解析対象集団では、嚢胞性線維症における肺感染増悪の発現頻度がプラセボ群（0 名）より ALIS 群（100 名、12.2%）で高かったが、安全性解析対象集団では ALIS 群で嚢胞性線維症の被験者数がかなり多かったことに起因する。したがって、曝露期間で調整した解析では、この嚢胞性線維症における肺感染増悪の重篤な有害事象のみに差が認められた。

表 2.7.4- 24　　曝露期間で調整した MedDRA 基本語別の治験治療下で発現した重篤な有害事象（いずれかの群で人年あたりのイベント発現の被験者が 1.5 名超）

	100 年あたりのイベント発現の被験者数			
	NTM 集団		安全性解析対象集団	
	ALIS 群	プラセボ群	ALIS 群	プラセボ群
	N = 404	N = 157	N = 818	N = 212
MedDRA 基本語	SYE = 327	SYE = 87	SYE = 771	SYE = 95
いずれかの事象	**33.4**	**31.2**	**30.2**	**34.8**
急性心筋梗塞	–	2.3	–	2.1
感染による気管支拡張症の増悪	3.4	4.6	1.4	4.2
嚢胞性線維症における肺感染増悪	2.1	–	13.0	–
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	2.4	2.3	1.0	2.1
肺炎	4.9	4.6	2.2	5.3
慢性閉塞性肺疾患	4.0	3.5	1.8	3.2
喀血	3.1	5.8	1.7	5.3
肺障害	–	–	0.9	3.2
肺空洞形成	–	2.3	–	2.1
呼吸不全	1.2	2.3	0.5	2.1

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 531.6、532.6
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌、SYE：曝露人年

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　中止に至った有害事象

中止に至ったすべての TEAE の一覧を 5.3.5.3 項（ISS TFLs、 Listing 550）に示す。

2.7.4.2.1.4.1.1　併合した集団における中止

安全性解析対象集団のプラセボ群では中止に至った TEAE を発現した被験者は 1 名のみで、その事象は CF 試験で報告された肺障害 1 件であった。

NTM 集団では中止に至った TEAE は ALIS 群の 96 名（23.8%）に報告されたが、プラセボ群ではいずれの被験者にも報告されなかった。

中止に至った TEAE のほぼ半数例は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の器官別大分類内の事象であった。次いで多く報告された中止に至った TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、ALIS 群の 24 名（5.9%）に報告された。

最も発現頻度が高かった中止に至った MedDRA 基本語は呼吸困難であり、12 名（3.0%）に報告された（表 2.7.4- 25）。

安全性解析対象集団における中止は NTM 集団の結果を反映するものであった（5.3.5.3 項、ISS TFLs、 Table 551）。

表 2.7.4- 25　MedDRA 基本語別の中止に至った試験治療下で発現した有害事象
（いずれかの群で 1.5%以上の発現頻度）

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

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 551
MedDRA = ICH 国際医薬用語集、NTM = 非結核性抗酸菌

2.7.4.2.1.4.2　中断に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1　併合した集団における中断

安全性解析対象集団のプラセボ群では、中断に至った TEAE を発現した被験者は 4 名（1.9%）であった。

NTM 集団では中断に至った TEAE を発現した被験者は ALIS 群で 191 名（47.3%）であり、プラセボ群では 4 名（2.5%）であった。

中断に至った TEAE の大多数は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の器官別大分類内の事象であった（127 名、31.4%）。次に多く報告された中断に至った TEAE の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、ALIS 群の 49 名（12.1%）に報告された。最も多く報告された基本語は発声障害であり、59 名（14.6%）で報告された（表 2.7.4- 26）。

安全性解析対象集団における中断は NTM 集団の結果を反映していた（5.3.5.3 項、ISS TFLs、Table 5191）。

表 2.7.4- 26　　MedDRA 基本語別の中断に至った試験治療下で発現した有害事象
（いずれかの群で 1.5%以上の発現頻度）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象	191	(47.3)	4	(2.5)	228	(27.9)	4	(1.9)
耳鳴	9	(2.2)	-	-	9	(1.1)	-	-
悪心	6	(1.5)	-	-	8	(1.0)	-	-
疲労	11	(2.7)	-	-	11	(1.3)	-	-
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)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	5	(1.2)	-	-	24	(2.9)	-	-
喉頭炎	6	(1.5)	-	-	6	(0.7)	-	-
肺炎	6	(1.5)	1	(0.6)	6	(0.7)	1	(0.5)
失声症	6	(1.5)	-	-	6	(0.7)	-	-
頭痛	8	(2.0)	-	-	9	(1.1)	-	-
慢性閉塞性肺疾患	10	(2.5)	-	-	10	(1.2)	-	-
咳嗽	31	(7.7)	-	-	33	(4.0)	-	-
発声障害	59	(14.6)	-	-	59	(7.2)	-	-
呼吸困難	27	(6.7)	-	-	30	(3.7)	-	-
喀血	16	(4.0)	-	-	22	(2.7)	-	-
口腔咽頭痛	10	(2.5)	-	-	10	(1.2)	-	-

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 5191
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.2.1.4.2.2　　後遺症を残して回復した被験者

有害事象の転帰が「後遺症を残して回復」となった被験者のリストを表 2.7.4- 27 に示す。

表 2.7.4- 27　後遺症を残して回復した被験者

Study	Treatment Arm	Subject ID	Age	Sex	Underlying Lung Disease	AE Start Day/AE Duration	TEAE Preferred Term	Severity	Outcome	Related	Action Taken
212	ALIS	[redacted]	6[redacted]	F	B[2]	44 / 6	発声障害	Grade 1(Mild)	R/R WITH SEQ	Y	DI
212	ALIS		6[redacted]	F	B[2]	68 / 181	耳鳴	Grade 1(Mild)	R/R WITH SEQ	Y	DNC
212	ALIS		6[redacted]	F	B[2]	50 / 19	急性呼吸不全	Grade 4(Severe)	R/R WITH SEQ		DI
212	ALIS		6[redacted]	F	B[2]	24 / 58	呼吸困難	Grade 1(Mild)	R/R WITH SEQ	Y	DNC
212	ALIS		6[redacted]	F	C and B[3]	376 / 3	シュードモナス菌性肺感染	Grade 3(Severe)	R/R WITH SEQ		DI
						419 / 7	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3(Severe)	R/R WITH SEQ		NA
						435 / 6	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3(Severe)	R/R WITH SEQ		NA
212	ALIS		5[redacted]	F	B[2]	29 / 28	咳嗽	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ	Y	DNC
212	ALIS		5[redacted]	F	B[2]	1 / 120	咳嗽	Grade 1(Mild)	R/R WITH SEQ	Y	DNC
212	ALIS		6[redacted]	F	C[1]	157 / 15	心不全	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ		DW
212	ALIS		7[redacted]	F	B[2]	254 / 7	喀血	Grade 4(Severe)	R/R WITH SEQ	Y	NA
212	ALIS		5[redacted]	M	C[1]	120 / 111	細菌重複感染	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ		DW
212	ALIS		6[redacted]	F		3 / 8	発声障害	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ	Y	DI
212	MDR		7[redacted]	F	C and B[3]	7 / 214	嚥下障害	Grade 1(Mild)	R/R WITH SEQ		NA

Study	Treatment Arm	Subject ID	Age	Sex	Underlying Lung Disease	AE Start Day/AE Duration	TEAE Preferred Term	Severity	Outcome	Related	Action Taken
						104 / 10	急性心筋梗塞	Grade 3(Severe)	R/R WITH SEQ		NA
312	Prior LAI+MDR	[redacted]	7[redacted]	F	B[2]	280 / 46	肺炎	Grade 3(Severe)	R/R WITH SEQ		DI
312	Prior MDR Alone		5[redacted]	M	B[2]	35 / 247	咳嗽	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ	Y	DNC
312	Prior MDR Alone		6[redacted]	M	C[1]	359 / 13	脳梗塞	Grade 4(Moderate)	R/R WITH SEQ		NA
312	Prior MDR Alone		5[redacted]	M		183 / 92	難聴	Grade 1(Moderate)	R/R WITH SEQ	Y	DW
312	Prior MDR Alone		6[redacted]	F		82 / 10	頭痛	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ		DI
						82 / 10	悪心	Grade 1(Mild)	R/R WITH SEQ		DI
312	Prior MDR Alone		6[redacted]	M	B[2]	92 / 48	呼吸不全	Grade 3(Severe)	R/R WITH SEQ		DI
312	Prior MDR Alone		7[redacted]	F	C[1]	33 / 156	咳嗽	Grade 2(Moderate)	R/R WITH SEQ	Y	DNC

[1]=COPD Only, [2]=Bronchiectasis Only, [3]=COPD and Bronchiectasis, [4]=Cystic Fibrosis and Primary ciliary Dyskinesia, [5]=Cystic Fibrosis Only, [6]=Primary ciliary Dyskinesia Only
Outcome: R/R WITH SEQ=RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE
Related: For INS-212 and INS-312 TEAEs 'definitely', 'probably', or 'possibly' related to LAI in the ALIS arm are presented. For INS-212 TEAEs 'definitely' related to MDR in the MDR arm are presented.
AE Action: DNC=DOSE NOT CHANGED, DI=DRUG INTERRUPTED, DW=DRUG WITHDRAWN, MDW/I=MULTIPLE-DRUG WITHDRAWN-DRUG INTERRUPTED, NA=NOT APPLICABLE, UNK=UNKNOWN
Sex: F=Female, M=Male
DBA590=ALIS 590 mg during double-blind phase, DBP590=Placebo during double-blind phase, OLA590=ALIS 590 mg during open-label phase

2.7.4.2.1.4.3　特に注目すべき有害事象

2.7.4.2.1.4.3.1　方法

ALIS の臨床開発における重要なリスクの可能性を評価するため、特に注目すべき有害事象（AESI）を以下のカテゴリを用いて特定した。

- 神経筋
- 腎毒性
- 聴覚毒性
- アレルギー性胞隔炎
- 気管支痙攣
- 基礎疾患の感染性増悪
- COPD 増悪
- 喀血

AESI はこのカテゴリに基づいて評価した。

「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の器官別大分類内のすべての基本語は「その他の呼吸器系」という名称のカテゴリに含めるよう解析した。

2.7.4.2.1.4.3.2　併合した集団における事象

併合した集団における特に注目すべき有害事象の発現頻度をカテゴリ別に表 2.7.4- 29、曝露期間で調整した有害事象の発現頻度を表 2.7.4- 30 に示す。各カテゴリにおける MedDRA 基本語別の一覧は表 2.7.4- 57 に示す。

表 2.7.4- 28　特に注目すべき有害事象

特に注目すべき有害事象カテゴリ	NTM 集団 ALIS 群 N = 404 n	(%)	NTM 集団 プラセボ群 N = 157 n	(%)	安全性解析対象集団 ALIS 群 N = 818 n	(%)	安全性解析対象集団 プラセボ群 N = 212 n	(%)
その他の呼吸器系	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)
基礎疾患の感染性増悪	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)
聴覚毒性	72	(17.8)	16	(10.2)	84	(10.3)	20	(9.4)
COPD 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	12	(3.0)	1	(0.6)	12	(1.5)	1	(0.5)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 5171
COPD：慢性閉塞性肺疾患、NTM：非結核性抗酸菌

NTM 集団内では、すべてのカテゴリに関して有害事象を発現した被験者の割合はプラセボ群より ALIS 群において高かった。「聴覚毒性」、「COPD の増悪」及び「腎毒性」のカテゴリで観察されたような両投与群間での発現頻度の差は、安全性解析対象集団では観察されなかった。

その他のカテゴリの特に注目すべき有害事象の発現頻度はいずれもプラセボ群に比べ ALIS 群で高く、これは安全性解析対象集団においても同様に観察された。

安全性解析対象集団には CF を合併する被験者が特に多く含まれており、NTM 集団における全般的な投与期間は安全性解析対象集団より短い。安全性解析対象集団の ALIS 群において、NTM 集団の ALIS 群より発現頻度が高かった特に注目すべき有害事象のカテゴリは、「基礎疾患の感染性増悪」であった（安全性解析対象集団 ALIS 群：305 名、37.3%、NTM 集団 ALIS 群：109 名、27.0%）。これは基礎疾患として CF を合併する被験者が比較的感染しやすいことを反映している可能性がある。ALIS 群では、その他の特に注目すべき有害事象の発現頻度は NTM 集団より安全性解析対象集団のほうが低かった。

曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象は表 2.7.4- 30 に示す。NTM 集団では、曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象の発現頻度の差が「その他の呼吸器系」及び「気管支痙攣」のカテゴリで確認された。その他のカテゴリでは、群間の発現頻度の差は小さかった。特に、曝露期間で調整した「その他の呼吸器系」及び「気管支痙攣」のカテゴリの特に注目すべき有害事象の発現頻度は安全性解析対象集団では差が認められず、「基礎疾患の感染性増悪」のカテゴリの特に注目すべき有害事象の発現頻度は、NTM 集団（ALIS 群：33.4 人年、プラセボ群：26.6 人年）より安全性解析対象集団（ALIS 群：39.6 人年、プラセボ群：24.3 人年）のほうが両群間の差が顕著であった。

表 2.7.4- 29　　曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象の発現頻度

	100 年あたりの重篤な有害事象発現の被験者数			
	NTM 集団		**安全性解析対象集団**	
特に注目すべき有害事象のカテゴリ	**ALIS 群 N = 404 SYE = 327**	**プラセボ群 N = 157 SYE = 87**	**ALIS 群 N = 818 SYE = 771**	**プラセボ群 N = 212 SYE = 95**
その他の呼吸器系	90.3	67.1	60.5	83.3
気管支痙攣	33.7	19.7	23.0	25.3
基礎疾患の感染性増悪	33.4	26.6	39.6	24.3
喀血	23.3	24.3	18.3	25.3
聴覚毒性	22.0	18.5	10.9	21.1
COPD の増悪	8.9	6.9	3.9	6.3
腎毒性	5.2	4.6	2.5	5.3
アレルギー性胞隔炎	4.0	2.3	1.7	2.1
神経筋	3.7	1.2	1.6	1.1

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 5171.6
COPD：慢性閉塞性肺疾患、NTM：非結核性抗酸菌、SYE：曝露人年

2.7.4.2.1.5　　器官別または症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　　試験別 MedDRA SMQ 別有害事象の解析

選択された MedDRA SMQ の有害事象を表 2.7.4- 31 に示す。SMQ 別の有害事象の発現頻度には、試験間及び各試験の投与群間で概ね矛盾がなかった。

表 2.7.4- 30　　NTM 試験の MedDRA SMQ 別有害事象

試験	TR02-112				INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312	
	ALIS 群 N = 91		プラセボ群 N = 45		ALIS 群 N = 223		プラセボ群 N = 112		ALIS 群 N = 163		ALIS 群 N = 313	
SMQ	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性腎障害	1	(1.1)	–	–	3	(1.3)	4	(3.6)	11	(6.7)	14	(4.5)
聴覚障害	4	(4.4)	3	(6.7)	28	(12.6)	9	(8.0)	21	(12.9)	47	(15.0)
過敏症	17	(18.7)	7	(15.6)	66	(29.6)	21	(18.8)	35	(21.5)	98	(31.3)
間質性肺疾患	4	(4.4)	1	(2.2)	7	(3.1)	3	(2.7)	4	(2.5)	11	(3.5)
呼吸不全	5	(5.5)	1	(2.2)	8	(3.6)	4	(3.6)	7	(4.3)	15	(4.8)
前庭障害	5	(5.5)	2	(4.4)	19	(8.5)	3	(2.7)	10	(6.1)	29	(9.3)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Tables 5112、 5122、 5132、 5142、 5152、 5162
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌、SMQ：MedDRA 標準検索式

2.7.4.2.1.5.2　　併合した集団における MedDRA SMQ 別有害事象の解析

併合した集団での選択された MedDRA SMQ における有害事象を表 2.7.4- 32 に示す。

表 2.7.4- 31　　併合した集団における MedDRA SMQ 別有害事象

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
SMQ	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
急性腎障害	15	(3.7)	4	(2.5)	16	(2.0)	4	(1.9)
聴覚障害	51	(12.6)	12	(7.6)	58	(7.1)	14	(6.6)
過敏症	115	(28.5)	28	(17.8)	178	(21.8)	38	(17.9)
間質性肺疾患	15	(3.7)	4	(2.5)	16	(2.0)	4	(1.9)
呼吸不全	20	(5.0)	5	(3.2)	23	(2.8)	5	(2.4)
前庭障害	34	(8.4)	5	(3.2)	45	(5.5)	8	(3.8)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Tables 5111、 5121、 5131、 5141、 5151、 5161
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌、SMQ：MedDRA 標準検索式

SMQ 別のすべての有害事象は、NTM 集団及び安全性解析対象集団においてプラセボ群より ALIS 群で発現頻度が高かった。

NTM 集団では、聴覚障害、過敏症、及び前庭障害について投与群間（ALIS 投与下で高い発現頻度）の発現頻度に大きな差が認められた。過敏症の発現率の差は安全性解析対象集団においても同様に観察された。

併合した集団における選択された MedDRA SMQ 有害事象による曝露期間で調整した解析の結果は表 2.7.4- 33 に示す。

表 2.7.4- 32　　併合した集団における MedDRA SMQ 別の曝露期間で調整した有害事象

	SMQ 別の 100 年あたりの有害事象発現の被験者数			
	NTM 集団		安全性解析対象集団	
	ALIS 群 N = 404	プラセボ群 N = 157	ALIS 群 N = 818	プラセボ群 N = 212
SMQ	SYE = 327	SYE = 87	SYE = 771	SYE = 95
急性腎不全	4.6	4.6	2.1	4.2
聴覚障害	15.6	13.9	7.3	14.8
過敏症	35.2	32.4	23.1	40.1
間質性肺疾患	4.6	4.6	2.1	4.2
呼吸不全	6.1	5.8	3.0	5.3
前庭障害	10.4	5.8	5.8	8.4

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Tables 5111.6、 5121.6、 5131.6、 5141、 5151、 5161
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌、SMQ：MedDRA 標準検索式、SYE：曝露人年

曝露期間で調整した解析の結果、プラセボ群に比べ ALIS 群で聴覚障害及び過敏症の発現頻度が高かったのは ALIS 群とプラセボ群の曝露期間の差による可能性を示唆している。しかしながら、前庭障害の発現頻度に認められた差は曝露期間の差によるものではなかった（表 2.7.4- 32）。

SMQ 前庭障害では、回転性めまい、浮動性めまい、及びバランス障害も「特に注目すべき有害事象」の中の聴覚障害に含まれる（2.7.4.2.1.4.2.2 項参照）。

2.7.4.2.1.6　基本語別副作用（試験治療下で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

ALIS NTM 安全性解析対象集団における副作用（ADR）の発現頻度を付録表 2.7.4- 58 に示す。NTM 全体集団において発現頻度が 5%以上の副作用を基本語別に表 2.7.4- 34 に示す。

NTM 全体集団において、ALIS 群で報告がありプラセボ群では報告されなかった ADR は発熱（3 名、0.7%対 0 名）、感染による気管支拡張症の増悪（25 名、6.2%対 0 名）、口腔咽頭痛（37 名、9.2%対 0 名）、鼻漏（5 名、1.2%対 0 名）及び喘鳴（4 名、3.5%対 0 名）であった。

表 2.7.4- 33　試験治療下で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（発現頻度が 5%以上、NTM 全体集団）

	NTM 集団	
器官別大分類 基本語	ALIS (N=404)	Placebo (N=157)
耳および迷路障害		
耳鳴	21 (5.2%)	1 (0.6%)
胃腸障害		
下痢	20 (5.0%)	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	29 (7.2%)	1 (0.6%)
発熱	3 (0.7%)	0
感染症および寄生虫症		
感染による気管支拡張症の増悪	25 (6.2%)	0
神経系障害		
浮動性めまい	8 (2.0%)	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	125 (30.9%)	3 (1.9%)
発声障害	172 (42.6%)	3 (1.9%)
呼吸困難	57 (14.1%)	1 (0.6%)
喀血	42 (10.4%)	1 (0.6%)
口腔咽頭痛	37 (9.2%)	0
鼻漏	5 (.2%)	0
喘鳴	14 (3.5%)	0

資料: Ad-hoc AE_INC_1_OVERALL_D1_5PCT_REL Appendix Adverse Drug Reactions

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

すべての死亡、重篤な有害事象、及び中止に至った TEAE に関する Narrative を示す。

これらの Narrative は各試験の総括報告書に含まれており、以下にその添付場所を示す。

試験	Narrative の記載場所
TR02-112	Module 5.3.5.1、 CSR TR02-102、 Section 12.3.2 及び Section 14.3.3
INS-212	Module 5.3.5.1、 CSR INS-202、 Section 12.3.2 及び Section 14.3.3
INS-312	Module 5.3.5.2、 CSR INS-312、 Section 12.3.2 及び Section 14.3.3
TR02-107	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-107、 Section 12.3.2
TR02-104	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-104、 Section 12.3 及び Section 14.3.2
TR02-105	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-105、 Section 11.2.4.2.1

TR02-105EXT	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-105EXT、 Section 12.3.1.2 及び Section 14.3.3
TR02-106	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-106、 Section 11.2.4.1 及び 11.2.4.2
TR02-108	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-108、 Section 14.3.3
TR02-110	Module 5.3.5.4、 CSR TR02-110、 Section 12.3.2 及び Section 14.3.3
TR02-101	Module 5.3.3.2、 CSR TR02-101、 Section 12.3 及び Section 14.4

注釈：TR02-107 試験では、中止に至った TEAE が 1 名の被験者に報告されたが安全性の叙述が作成されていない。本被験者に関する追加情報は 5.3.5.4 項（CSR TR02-107: Listing 14.3.1-1.2_560）に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 併合した集団における臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.1 個々の臨床的に重要な臨床検査値の変動

臨床的に意味のある、ベースライン後の肝胆系検査値異常の発現頻度を表 2.7.4- 35 に示す。全般的に異常の発現頻度は低かった（いずれの集団のいずれの群も 3.5%以下）。安全性解析対象集団では、ベースラインに比べ ALT が上昇した被験者の割合がプラセボ群（0.9%）に比べ ALIS 群（3.4%）でわずかに高かったが、これは被験者が基礎疾患として CF を合併することによる可能性がある。

表 2.7.4- 34 臨床的に意味のある肝胆系検査値異常
（ベースライン測定時以降のいずれかの時期）

		NTM 集団				安全性解析対象集団			
		ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		プラセボ群	
		N = 404		N = 157		N = 818		N = 212	
検査項目	臨床的に意味のある基準	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ALT	> 3× ULN	3	(0.7)	1	(0.6)	28	(3.4)	2	(0.9)
AST	> 3× ULN	1	(0.2)	1	(0.6)	15	(1.8)	2	(0.9)
ALP	> 2× ULN	6	(1.5)	3	(1.9)	29	(3.5)	5	(2.4)
アルブミン	< 3 g/dL	8	(2.0)	1	(0.6)	12	(1.5)	3	(1.4)
ビリルビン	≥ 2× ULN	–	–	–	–	9	(1.1)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 611.1
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、NTM ：非結核性抗酸菌、ULN：基準値の上限

臨床的に意味のある、ベースライン後の腎機能検査値異常の発現頻度を表 2.7.4- 36 に示す。NTM 集団では、プラセボ群（3 名、1.9%）に比べ ALIS 群（17 名、4.2%）でベースラインから血清クレアチニンが最悪値に増加した被験者の割合が高く、治験薬投与によって 50%又は >0.3 mg/dL の血清クレアチニン増加が多く報告された。同様なパターン、及びクレアチニンが増加した被験者の割合が高いことは全般的に安全性解析対象集団にも観察された。

糸球体濾過量推定値（以下、eGRF）の評価では、いずれの集団でも治験薬投与によって eGRF が<60 mL/min に悪化した被験者の割合に特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.4- 35　　臨床的に意味のある腎機能検査値異常
（ベースライン後のいずれかの時期）

検査項目	臨床的に意味のある基準	NTM 集団 ALIS 群 N = 404 n	(%)	NTM 集団 プラセボ群 N = 157 n	(%)	安全性解析対象集団 ALIS 群 N = 818 n	(%)	安全性解析対象集団 プラセボ群 N = 212 n	(%)
血清クレアチニン増加 (ベースラインから)	50%又は> 0.3 mg/dL	17	(4.2)	3	(1.9)	63	(7.7)	12	(5.7)
血清クレアチニン	> 2× ULN	–	–	–	–	2	(0.2)	–	–
eGFR (Cockroft-Gault)	< 60 mL/min	2	(0.5)	3	(1.9)	2	(0.2)	3	(1.4)
eGFR (Schwartz)	< 60 mL/min/1.73 m^2	–	–	–	–	4	(0.5)	–	–
eGFR (IBW)	< 60 mL/min	26	(6.4)	10	(6.4)	28	(3.4)	10	(4.7)
eGFR	< 60 mL/min	124	(30.7)	42	(26.8)	124	(15.2)	42	(19.8)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 611.1
eGFR：糸球体濾過量推定値、NTM：非結核性抗酸菌、ULN：基準値の上限

2.7.4.3.1.2　　ベースラインからの変化

ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した肝胆機能検査値を有する被験者の割合を表 2.7.4- 37 に示す。高値又は低値に異常変動した検査値を有する被験者の割合は全般的に低く（いずれの集団のいずれの群も 4.5%以下）、いずれの集団でもいずれの検査値でも投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.4- 36　　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した肝胆機能検査値を有する被験者の割合

検査項目	変動の方向	NTM 集団 ALIS 群 N = 404 n	(%)	NTM 集団 プラセボ群 N = 157 n	(%)	安全性解析対象集団 ALIS 群 N = 818 n	(%)	安全性解析対象集団 プラセボ群 N = 212 n	(%)
ALT	高値	5	(1.2)	3	(1.9)	13	(1.6)	3	(1.4)
AST	高値	11	(2.7)	7	(4.5)	17	(2.1)	7	(3.3)
ALP	高値	5	(1.2)	4	(2.5)	20	(2.4)	4	(1.9)
GGT	高値	–	–	–	–	9	(1.1)	–	–
アルブミン	低値	5	(1.2)	3	(1.9)	9	(1.1)	3	(1.4)
ビリルビン	高値	3	(0.7)	–	–	4	(0.5)	–	–

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 601.1
ALP：アルカリフォスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、NTM：非結核性抗酸菌

ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値にシフトした血清生化学検査値を有する被験者の割合を表 2.7.4- 38 に示す。高値又は低値へシフトした検査値を有する被験者の割合は全般的に低く（いずれの集団のいずれの群も 7.0%以下）、いずれの集団でもいずれの変数でも投与群間で特筆すべき差は認められなかった。

表 2.7.4- 37　　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値にシフトした血清生化学検査値を有する被験者の割合

		NTM 集団				安全性解析対象集団			
		ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
検査項目	変動の方向	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
重炭酸塩	低値	15	(3.7)	9	(5.7)	25	(3.1)	9	(4.2)
重炭酸塩	高値	2	(0.5)	–	–	4	(0.5)	–	–
カルシウム	低値	4	(1.0)	1	(0.6)	5	(0.6)	1	(0.5)
カルシウム	高値	9	(2.2)	3	(1.9)	11	(1.3)	3	(1.4)
塩素	低値	9	(2.2)	5	(3.2)	9	(1.1)	5	(2.4)
塩素	高値	1	(0.2)	1	(0.6)	1	(0.1)	1	(0.5)
マグネシウム	低値	–	–	–	–	–	–	–	–
マグネシウム	高値	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
ナトリウム	低値	5	(1.2)	3	(1.9)	5	(0.6)	3	(1.4)
ナトリウム	高値	5	(1.2)	3	(1.9)	6	(0.7)	3	(1.4)
リン酸塩	低値	7	(1.7)	3	(1.9)	7	(0.9)	3	(1.4)
リン酸塩	高値	28	(6.9)	11	(7.0)	41	(5.0)	11	(5.2)
カリウム	低値	1	(0.2)	1	(0.6)	2	(0.2)	1	(0.5)
カリム	高値	7	(1.7)	2	(1.3)	9	(1.1)	2	(0.9)
乳酸脱水素酵素	高値	8	(2.0)	2	(1.3)	9	(1.1)	2	(0.9)
蛋白	低値	8	(2.0)	2	(1.3)	8	(1.0)	2	(0.9)
グルコース	低値	17	(4.2)	7	(4.5)	24	(2.9)	7	(3.3)
グルコース	高値	8	(2.0)	5	(3.2)	23	(2.8)	5	(2.4)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 601.1
NTM：非結核性抗酸菌

ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した腎機能検査値を有する被験者の割合を表 2.7.4- 39 に示す。ALIS 投与が腎機能検査値に影響を与えることを示唆するパターンは本解析では認められなかった。

表 2.7.4- 38　　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した腎機能検査値を有する被験者の割合

		NTM 集団				安全性解析対象集団			
		ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
検査項目	変動の方向	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
尿素窒素	高値	6	(1.5)	7	(4.5)	7	(0.9)	7	(3.3)
尿酸塩	高値	5	(1.2)	4	(2.5)	21	(2.6)	4	(1.9)
クレアチニン	高値	14	(3.5)	4	(2.5)	14	(1.7)	4	(1.9)
eGFR (Cockroft-Gault)	低値	–	–	–	–	–	–	–	–
eGFR (Schwartz)	低値	–	–	–	–	–	–	–	–
eGFR (IBW)	低値	1	(0.2)	–	–	2	(0.2)	–	–
eGFR	低値	11	(2.7)	7	(4.5)	11	(1.3)	7	(3.3)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 601.1
eGFR：糸球体濾過量推定値、NTM：非結核性抗酸菌

ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点での高値又は低値に異常変動した血液学的検査値を有する被験者の割合を表 2.7.4- 40 に示す。高値又は低値へ異常変動した検査値を有する被験者の割合は全般的に低く、いずれの集団のいずれの群でも 6.4%以下であった。NTM 集団では、白血球

数低値がプラセボ群（4 名、2.5%）に比べ ALIS 群（17 名、4.2%）でわずかに多く認められ、好中球数低値がプラセボ群（1 名、0.6%）に比べ ALIS 群（9 名、2.2%）でわずかに多く認められた。これらの軽微な差は安全性対象集団にも反映されていた。

表 2.7.4- 39　　ベースラインの正常値から 6 ヵ月時点で高値又は低値に異常変動した血液学的検査値を有する被験者の割合

		NTM 集団				安全性解析対象集団			
		ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
検査項目	変動の方向	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球	低値	17	(4.2)	4	(2.5)	24	(2.9)	4	(1.9)
白血球	高値	10	(2.5)	3	(1.9)	18	(2.2)	3	(1.4)
好中球	低値	9	(2.2)	1	(0.6)	22	(2.7)	1	(0.5)
好中球	高値	12	(3.0)	6	(3.8)	27	(3.3)	6	(2.8)
好塩基球	高値	–	–	–	–	6	(0.7)	–	–
好酸球	高値	6	(1.5)	2	(1.3)	24	(2.9)	2	(0.9)
単球	高値	11	(2.7)	4	(2.5)	13	(1.6)	4	(1.9)
赤血球	低値	11	(2.7)	7	(4.5)	11	(1.3)	7	(3.3)
ヘモグロビン	低値	19	(4.7)	10	(6.4)	25	(3.1)	10	(4.7)
ヘマトクリット	低値	11	(2.7)	4	(2.5)	15	(1.8)	4	(1.9)
平均赤血球ヘモグロビン	低値	8	(2.0)	2	(1.3)	8	(1.0)	2	(0.9)
平均赤血球ヘモグロビン	高値	3	(0.7)	3	(1.9)	3	(0.4)	3	(1.4)
血小板	低値	6	(1.5)	1	(0.6)	9	(1.1)	1	(0.5)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 601.2
NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.4　　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

2.7.4.4.1　　バイタルサイン

ベースラインから投与開始後の各時点のバイタルサインの変化を、併合した集団について 5.3.5.3 項（ISS TFLs、 Table 1001）に示し、NTM 集団については 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 1002）に示す。

個々のバイタルサインの臨床的に意味のある異常の発現頻度は、NTM 集団については 5.3.5.3 項（ISS TFLs、 Table 1012）に、併合した集団については表 2.7.4- 41 に要約する。

NTM 集団では、収縮期血圧（以下、SBP）、拡張期血圧（以下、DBP）の上昇及び心拍数増加の発現がベースラインから 1 回以上認められた症例の頻度はプラセボ群に比べ ALIS 群で高かった。この差は、評価された血圧上昇のすべてのカテゴリで認められた。しかしながら、≥100 mmHg の DBP 上昇の発現頻度、又は>120/min 又は>130/min の心拍数増加の発現頻度には群間で特筆すべき差が認められなかった。プラセボ群（8 名、5.1%）に比べ、ベースライン後≥160 mmHg の SBP の被験者の割合は ALIS 群（37 名、9.2%）で高く、ALIS 投与による血圧への影響には一貫して認められなかった。

表 2.7.4- 40　　臨床的に意味のあるバイタルサイン値
（ベースライン後のいずれかの時期）

検査項目	臨床的に意味のある基準	NTM 集団 ALIS 群 N = 404 n	(%)	NTM 集団 プラセボ群 N = 157 n	(%)	安全性解析対象集団 ALIS 群 N = 818 n	(%)	安全性解析対象集団 プラセボ群 N = 212 n	(%)
拡張期血圧	≥ 100	6	(1.5)	5	(3.2)	19	(2.3)	6	(2.8)
(mmHg)	≥ 20 低下	52	(12.9)	23	(14.6)	120	(14.7)	34	(16.0)
	≥ 10 増加	176	(43.6)	52	(33.1)	430	(52.6)	77	(36.3)
	≥ 15 増加	91	(22.5)	18	(11.5)	235	(28.7)	30	(14.2)
	≥ 20 増加	48	(11.9)	7	(4.5)	134	(16.4)	14	(6.6)
収縮期血圧	< 80	3	(0.7)	–	–	9	(1.1)	2	(0.9)
(mmHg)	≤ 90	38	(9.4)	12	(7.6)	174	(21.3)	29	(13.7)
	≥ 160	37	(9.2)	8	(5.1)	42	(5.1)	8	(3.8)
	≥ 30 低下	54	(13.4)	30	(19.1)	89	(10.9)	34	(16.0)
	≥ 10 増加	242	(59.9)	76	(48.4)	531	(64.9)	108	(50.9)
	≥ 15 増加	180	(44.6)	53	(33.8)	383	(46.8)	70	(33.0)
	≥ 20 増加	118	(29.2)	36	(22.9)	260	(31.8)	44	(20.8)
	≥ 30 増加	42	(10.4)	12	(7.6)	77	(9.4)	15	(7.1)
心拍数(bpm)	< 44	–	–	–	–	2	(0.2)	–	–
	< 60	15	(3.7)	8	(5.1)	60	(7.3)	16	(7.5)
	> 120	6	(1.5)	–	–	34	(4.2)	5	(2.4)
	> 130	1	(0.2)	–	–	8	(1.0)	1	(0.5)
	≥ 20 低下	8	(2.0)	2	(1.3)	117	(14.3)	10	(4.7)
	≥ 15 増加	48	(11.9)	14	(8.9)	251	(30.7)	40	(18.9)
	≥ 20 増加	33	(8.2)	9	(5.7)	188	(23.0)	27	(12.7)
酸素飽和濃度(%)	< 88	13	(3.2)	1	(0.6)	23	(2.8)	3	(1.4)
体温(°C)	≤ 35	16	(4.0)	5	(3.2)	41	(5.0)	8	(3.8)
	> 40	2	(0.5)	–	–	2	(0.2)	–	–
体重(kg)	≥ 20% 低下	3	(0.7)	–	–	6	(0.7)	–	–
	≥ 20% 増加	6	(1.5)	–	–	58	(7.1)	4	(1.9)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 1011
NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.4.2　　心電図

ベースラインから投与後の様々な時点における心電図所見変化の要約は、併合した集団について 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 701）に示し、NTM 試験については Module 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 702）に示す。

NTM 集団では、ベースライン時にいずれの群でも同様の心電図所見が得られており、心電図異常所見は ALIS 群で 122 名（30.2%）、プラセボ群で 52 名（33.1%）に報告された。安全性解析対象集団では、異常所見の発現頻度はもっと低く、ALIS 群で 131 名（16.0%）、プラセボ群で 56 名（26.4%）に報告された。安全性解析対象集団では、両群でやや異なる結果が得られた。これは、CF 試験で患者登録時にすでに心電図異常所見の発現頻度に差が認められていたためで（これらの試験では、被験者の年齢が若いことで一致していたため）、ベースラインで心電図異常所見が認められた試験はこれ以外にほとんどなかった。

ベースラインにおいて正常心電図であったが投与後に異常所見へ変化した被験者は少なく、いずれの集団、いずれの投与群にも特筆すべき差は認められなかった。

なお、心電図データは TR02-103 試験、TR02-104 試験、TR02-105 試験、TR02-105EXT 試験、TR02-106 試験、TR02-108 試験及び TR02-110 試験では収集されなかった。したがって併合した集団には TR02-107 試験、TR02-112 試験、INS-212 試験及び INS-312 試験の結果のみが含まれる。

2.7.4.4.3　聴覚検査

聴覚検査の結果は 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 801 及び Table 802）に示す。聴覚検査の結果には、いずれの集団、いずれの投与群においても特筆すべき差が認められなかった。

聴力低下の発現頻度は 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 811 及び Table 812）に示す。聴力喪失の発現頻度には、いずれの集団、いずれの投与群にも特筆すべき差が認められなかった。

2.7.4.4.4　肺機能検査

臨床的に意味のある肺機能検査の所見を表 2.7.4- 42 に示す。発現頻度に投与群間の差は認められなかった。

表 2.7.4- 41　臨床的に意味のある肺機能検査値
（ベースライン後のいずれかの時期）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		プラセボ群	
	N = 404		N = 157		N = 818		N = 212	
検査項目	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
予測値に対する増加百分率：								
FEF25-75% > 20%	96	(23.8)	46	(29.3)	436	(53.3)	84	(39.6)
FEV1 > 20%	18	(4.5)	11	(7.0)	201	(24.6)	18	(8.5)
FVC > 20%	24	(5.9)	14	(8.9)	160	(19.6)	22	(10.4)
予測値に対する減少百分率：								
FEF25-75% > 20%	103	(25.5)	51	(32.5)	421	(51.5)	83	(39.2)
FEV1 > 20%	64	(15.8)	32	(20.4)	307	(37.5)	41	(19.3)
FVC > 20%	69	(17.1)	29	(18.5)	308	(37.7)	36	(17.0)
測定値：								
FEV1 ≤ 49%	94	(23.3)	56	(35.7)	337	(41.2)	71	(33.5)
FVC ≤ 49%	70	(17.3)	36	(22.9)	259	(31.7)	43	(20.3)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 911
$FEF_{25-75\%}$：呼気中央部の努力呼気流量、FEV_1：努力呼気量の 1 秒量、FVC：努力肺活量、
NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　性別

性別による有害事象の一覧表は、以下のように 5.3.5.3 項、ISS TFLs に示す。

要約方法	併合した集団	試験別（NTM 試験のみ）
すべての有害事象	Table 501.1	Table 502.1
有害事象の発現頻度	Table 511.1	Table 512.1
重篤な有害事象	Table 531.1	Table 532.1
死亡	Table 541.1	Table 542.1
中止	Table 551.1	Table 552.1
特に注目すべき有害事象	Table 5171.1	Table 5172.1
曝露期間調整済み		
すべての有害事象	Table 501.60	Table 502.60
重篤な有害事象	Table 531.61	Table 532.61
特に注目すべき有害事象	Table 5171.1	Table 5172.1

NTM 集団では、重篤な有害事象は全般的に女性より男性の被験者で多く報告された（ALIS 群：男性 36.8%、女性 23.5%）（5.3.5.3 項、ISSTFLs、Table 531.1）。

また、NTM 集団では、死亡例もプラセボ群において女性より男性で多く報告された（プラセボ群：男性 12.2%）（5.3.5.3 項、ISSTFLs、 Table 531.1）。これに比べ、プラセボ群の女性の死亡率はわずか 1.9%であった。

特に注目すべき有害事象及び中止に至った事象については、女性と男性で特筆すべき差は認められなかった。

2.7.4.5.1.2　　年齢範囲

年齢別の有害事象の一覧表は以下のように 5.3.5.3 項、ISS TFLs に示す。

要約方法	併合した集団	試験別（NTM 試験のみ）
すべての有害事象	Table 501.3	Table 502.3
有害事象の発現頻度	Table 511.3	Table 512.3
重篤な有害事象	Table 531.3	Table 532.3
死亡	Table 541.3	Table 542.3
中止	Table 551.3	Table 552.3
特に注目すべき有害事象	Table 5171.3	Table 5172.3
曝露期間調整済み		
すべての有害事象	Table 501.60	Table 502.60
重篤な有害事象	Table 531.61	Table 532.61
特に注目すべき有害事象	Table 5171.3	Table 5172.3

高齢になることによって、基本語別、器官別大分類別の事象の発現頻度に明らかな増加は認められなかった。

2.7.4.5.1.3　　民族及び人種

民族別の有害事象の一覧表は以下のように 5.3.5.3 項、ISS TFLs に示す。

要約方法	併合した集団	試験別（NTM 試験のみ）
すべての有害事象	Table 501.2	Table 502.2
有害事象の発現頻度	Table 511.2	Table 512.2
重篤な有害事象	Table 531.2	Table 532.2
死亡	Table 541.2	Table 542.2
中止	Table 551.2	Table 552.2
特に注目すべき有害事象	Table 5171.2	Table 5172.2

肺 NTM 症の被験者数を表 2.7.4- 43 に示す。すべての割合は、総人口に対する割合を示している。被験者の大多数（約 75%）は白人であった。他のサブグループ（アジア人、日本人及びその他）では被験者の数が少なく、どのサブグループでも有害事象の発現頻度について臨床的に意味のある比較はできなかった。

ALIS 群及びプラセボ群の日本人被験者は、それぞれ 47 名（11.6%）及び 14 名（8.9%）であった。

表 2.7.4- 42　　組み入れられた被験者、人種別

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群 N = 404		プラセボ群 N = 157		ALIS 群 N = 818		プラセボ群 N = 212	
変数	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての国	404	(100)	157	(100)	818	(100)	212	(100)
白人	302	(74.8)	117	(28.7)	690	(84.4)	160	(75.5)
アジア人	37	(9.2)	13	(8.3)	50	(6.1)	23	(10.8)
日本人	47	(11.6)	14	(8.9)	47	(5.7)	14	(6.6)
その他	3	(0.7)	2	(1.3)	14	(1.7)	2	(0.9)
アフリカ系アメリカ人	6	(1.5)	4	(2.5)	8	(1.0)	6	(2.8)
報告なし	8	(2.0)	6	(3.8)	8	(1.0)	6	(2.8)
アメリカ・アラスカ先住民	0	-	1	(0.6)	0	-	1	(0.5)

資料: Manually calculated from Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 401

2.7.4.5.1.3.1　　日本人 NTM 集団の安全性データ

日本人 NTM 集団の全有害事象の概要を表 2.7.4- 44、曝露期間で調整した概要を Table 502.64 に示す。日本人 NTM 集団の内訳は、ALIS 群の被験者 47 名（全体 NTM 集団の 11.6%）及びプラセボ群の 14 名（全体 NTM 集団の 8.9%）であった。ALIS 群には、INS-212 試験の被験者 34 名（15.2%）及び INS-312 試験で初めて投与された被験者 13 名が含まれる。

表 2.7.4- 43　　日本人 NTM 集団の試験治療下で発現した有害事象の概要（併合した集団）

	NTM 集団			
	ALIS 群		プラセボ群	
	N = 47		N = 14	
TEAE の種類	**n**	**(%)**	**n**	**(%)**
いずれかの事象	**46**	**(97.9)**	**14**	**(100)**
重篤	19	(40.4)	1	(7.1)
中止に至った	5	(10.6)	0	0
中断に至った	18	(38.3)	0	0
肺疾患の増悪	1	(2.1)	1	(7.1)
因果関係あり	41	(87.2)	0	0
最大 CTCAE グレード				
1 (軽度)	15	(31.9)	9	(64.3)
2 (中等度)	14	(29.8)	4	(28.6)
3 (重度)	14	(29.8)	1	(7.1)
4 (生命を脅かす)	3	(6.4)	0	0
5 (死亡)	-	-	-	-
グレード 3, 4, 5	17	(36.2)	1	(7.1)

資料: Module 5.3.5.3、 ISS Tables, Table 502.4
CTCAE：有害事象共通用語規準、NTM：非結核性抗酸菌、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

日本人 NTM 集団の有害事象プロファイルは、NTM 全体集団とほぼ同様であった。日本人 NTM 集団では、ALIS 投与群で 46 名（97.9%）、プラセボ群で 14 名（100%）のほぼ全例で TEAE が報告された。重篤な有害事象の発現率は、NTM 全体集団よりわずかに高かった（40.4%対 27.0%）。しかし、中止に至った有害事象（NTM 全体集団 10.6%対 23.8%）及び肺疾患の増悪（2.1%対 29.2%）の発現率は低かった。

日本人 NTM 集団では、治験薬と関連があると考えられる有害事象が ALIS 投与群の大部分の被験者（41 名、87.2%）で報告され、プラセボ群では報告がなかった。投与中止に至った有害事象は、ALIS 群の 5 名（10.6%）で報告され、プラセボ群では報告がなかった。同様に、投与中断に至った有害事象の発現率は ALIS 群で高かったが（18 名、38.8%）、プラセボ群では報告がなかった。

2.7.4.5.1.3.1.1　日本人 NTM 集団の試験治療下で発現した有害事象（器官別大分類）（INS-212 試験及び INS-312 試験）

日本人 NTM 集団における試験治療下で発現したすべての有害事象（TEAE）の器官別大分類（SOC）での発現率の傾向（表 2.7.4- 45）は、NTM 全体集団（表 2.7.4- 16）と類似していた。

INS-212 試験及び INS-312 試験で ALIS を投与した日本人 NTM 集団で報告された最も発現頻度が高かった器官別大分類別有害事象は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（40 名、85.1%）、感染症および寄生虫症（31 名、66.0%）、胃腸障害（16 名、34.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（14 名、29.8%）、臨床検査（12 名、25.5%）、皮膚および皮下組織障害（12 名、25.5%）、筋骨格系および結合組織障害（9 名、19.1 %）、眼障害（6、12.8%）、耳および迷路

障害（5 名、10.6%）であった。日本人 NTM 集団全体のうち、肺疾患の増悪（SOC は感染症および寄生虫症）が発現した被験者の割合は、ALIS 投与群（2.1%）とプラセボ群（7.1%）とで類似していた。

表 2.7.4- 44　日本人 NTM 集団の試験治療下で発現した器官別大分類別有害事象（INS-212 試験＋INS-312 試験）

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		プラセボ群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SOC	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
Any	32	(94.1)	14	(100)	28	(93.3)	46	(97.9)	46	(97.9)	14	(100)
血液およびリンパ系障害	-	-	1	(7.1)	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(7.1)
心臓障害	1	(2.9)	-	-		-	1	(2.1)	1	(2.1)	-	-
耳および迷路障害	2	(5.9)	-	-	3	(10.0)	5	(10.6)	5	(10.6)	-	-
内分泌障害	1	(2.9)	-	-	-	-	1	(2.1)	1	(2.1)	-	-
眼障害	2	(5.9)	1	(7.1)	4	(13.3)	6	(12.8)	6	(12.8)	1	(7.1)
胃腸障害	10	(29.4)	5	(35.7)	7	(23.3)	16	(34.0)	16	(34.0)	5	(35.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(23.5)	1	(7.1)	6	(20.0)	14	(29.8)	14	(29.8)	1	(7.1)
肝胆道系障害	1	(2.9)	-	-	1	(3.3)	2	(4.3)	2	(4.3)	-	-
感染症および寄生虫症	17	(50.0)	6	(42.9)	19	(63.3)	31	(66.0)	31	(66.0)	6	(42.9)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.9)	-	-	3	(10.0)	4	(8.5)	4	(8.5)	-	-
臨床検査	7	(20.6)	1	(7.1)	6	(20.0)	12	(25.5)	12	(25.5)	1	(7.1)
代謝および栄養障害	-	-	1	(7.1)	2	(6.7)	2	(4.3)	2	(4.3)	1	(7.1)
筋骨格系および結合組織障害	6	(17.6)	2	(14.3)	4	(13.3)	9	(19.1)	9	(19.1)	2	(14.3)
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	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	-	-
神経系障害	2	(5.9)	-	-	2	(6.7)	4	(8.5)	4	(8.5)	-	-
精神障害	1	(2.9)	1	(7.1)	2	(6.7)	3	(6.4)	3	(6.4)	1	(7.1)
腎および尿路障害	-	-	-	-	2	(6.7)	2	(4.3)	2	(4.3)	-	-
生殖系および乳房障害	-	-	-	-	2	(6.7)	2	(4.3)	2	(4.3)	-	-

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		プラセボ群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
SOC	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 S	30	(88.2)	5	(35.7)	16	(53.3)	40	(85.1)	40	(85.1)	5	(35.7)
皮膚および皮下組織障害	7	(20.6)	1	(7.1)	5	(16.7)	12	(25.5)	12	(25.5)	1	(7.1)
血管障害	1	(2.9)	-	-	1	(3.3)	2	(4.3)	2	(4.3)	-	-

資料: ISS Tables, Table 512.4
NTM：非結核性抗酸菌、SOC：器官別大分類

NTM 集団の日本人被験者における SOC 別有害事象の概要については 2.7.4.2.1.1.3.1 項を参照のこと。

2.7.4.5.1.3.1.1.1　皮膚および皮下組織障害

日本人 NTM 集団の ALIS 群においてプラセボ群よりも発現頻度が高かった有害事象は皮膚嚢腫、ざ瘡様皮膚炎、爪変色、皮膚腫瘤、蕁麻疹及び乾皮症であった（各 1 名、2.1%対 0 名）。また、薬疹及び発疹も、ALIS 群（各 2 名、4.3%）における発現率がプラセボ群（0 名）よりも高かった。接触皮膚炎は、ALIS 群（0 名）よりもプラセボ群（1 名、7.1%）で発現頻度が高かった。

2.7.4.5.1.3.1.1.2　耳および迷路障害

日本人 NTM 集団の ALIS 群において、聴力低下（3 名、6.4%）、感音性難聴及び耳鳴（各 1 名、2.1%）が報告されたため、有害事象の発現率がプラセボ群（0 名）と比較して ALIS 群（10.6%）で高率となった。

2.7.4.5.1.3.1.1.3　精神障害

日本人 NTM 集団における有害事象は、器官別大分類レベルでは、プラセボ群（1 名、7.1%）と比較して ALIS 群（3 名、6.4%）で多く報告された。不安及び不眠症は、ALIS 群（各 1 名、2.1%）における発現率がプラセボ群（0 名）よりも高かった。身体症状症は、ALIS 群・プラセボ群ともに各 1 名（それぞれ 2.1%、7.1%）で報告された。

2.7.4.5.1.3.1.2　試験治療下で発現した頻度が高かった有害事象（日本人 NTM 集団）

NTM 全体集団において最も発現頻度が高かった TEAE を表 2.7.4- 19、日本人 NTM 集団において最も発現頻度が高かった TEAE を表 2.7.4- 46 に示す。NTM 全体集団において発現頻度で 5%以上の群間差がある TEAE を表 2.7.4- 20、日本人 NTM 集団において発現頻度で 5%以上の群間差がある TEAE を表 2.7.4- 47 に示す、

日本人 NTM 集団の ALIS を投与した被験者において発現頻度が高かった有害事象は、NTM 全体集団の ALIS 群と類似していた。内訳は、発声障害（26 名、55.3%）、鼻咽頭炎（17 名、36.2%）、喀血（11 名、23.4%）、咳嗽（9 名、19.1%）、発熱（7 名、14.9%）、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（7 名、14.9%）及び体重減少（7 名、14.9%）であった。器官別大分類別の TEAE の概要を表 70 に示す。

日本人 NTM 集団において、PT 別の発現頻度で 5%以上の群間差がある有害事象を以下に示す（表 2.7.4- 47）。

- 発声障害
- 鼻咽頭炎
- 咳嗽
- マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染
- 発熱
- 体重減少
- 下痢

- 声帯の炎症
- 呼吸困難
- 湿疹
- 聴力低下
- 肺炎
- 肺臓炎

表 2.7.4- 45　日本人 NTM 集団において試験治療下で発現した有害事象（NTM 全体集団で 5%以上）

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		プラセボ群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
いずれかの事象	32	(94.1)	14	(100)	28	(93.3)	46	(97.9)	46	(97.9)	14	(100)
発声障害	20	(58.8)	0	–	8	(26.7)	26	(55.3)	26	(55.3)	0	–
鼻咽頭炎	7	(20.6)	3	(21.4)	11	(36.7)	17	(36.2)	17	(36.2)	3	(21.4)
喀血	5	(14.7)	3	(21.4)	6	(20.0)	11	(23.4)	11	(23.4)	3	(21.4)
咳嗽	9	(26.5)	1	(7.1)	–	–	9	(19.1)	9	(19.1)	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	3	(8.8)	0	–	5	(16.7)	7	(14.9)	7	(14.9)	0	–
発熱	4	(11.8)	1	(7.1)	3	(10.0)	7	(14.9)	7	(14.9)	1	(7.1)
体重減少	3	(8.8)	0	–	4	(13.3)	7	(14.9)	7	(14.9)	0	–
背部痛	3	(8.8)	1	(7.1)	1	(3.3)	4	(8.5)	4	(8.5)	1	(7.1)
下痢	3	(8.8)	0	–	1	(3.3)	4	(8.5)	4	(8.5)	0	–
悪心	3	(8.8)	1	(7.1)	1	(3.3)	4	(8.5)	4	(8.5)	1	(7.1)
声帯の炎症	2	(5.9)	0	–	2	(6.7)	4	(8.5)	4	(8.5)	0	–
呼吸困難	1	(2.9)	0	–	2	(6.7)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
湿疹	1	(2.9)	0	–	2	(6.7)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
聴力低下	0	–	0	–	3	(10.0)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
肺炎	3	(8.8)	0	–	1	(3.3)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
肺臓炎	3	(8.8)	0	–	0	–	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–

資料: ISS Tables, Table 512.4
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌.

表 2.7.4- 46　日本人 NTM 集団において試験治療下で発現した、NTM 全体集団で群間差が 5%以上の有害事象

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		Placebo 群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		プラセボ群	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
いずれかの事象	32	(94.1)	14	(100)	28	(93.3)	46	(97.9)	46	(97.9)	14	(100)
発声障害	20	(58.8)	–	–	8	(26.7)	26	(55.3)	26	(55.3)	–	–
鼻咽頭炎	7	(20.6)	3	(21.4)	11	(36.7)	17	(36.2)	17	(36.2)	3	(21.4)
咳嗽	9	(26.5)	1	(7.1)	–	–	9	(19.1)	9	(19.1)	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	3	(8.8)	–	–	5	(16.7)	7	(14.9)	7	(14.9)	0	–
発熱	4	(11.8)	1	(7.1)	3	(10.0)	7	(14.9)	7	(14.9)	1	(7.1)
体重減少	3	(8.8)	–	–	4	(13.3)	7	(14.9)	7	(14.9)	0	–
下痢	3	(8.8)	–	–	1	(3.3)	4	(8.5)	4	(8.5)	0	–
声帯の炎症	2	(5.9)	–	–	2	(6.7)	4	(8.5)	4	(8.5)	0	–
呼吸困難	1	(2.9)	–	–	2	(6.7)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
湿疹	1	(2.9)	–	–	2	(6.7)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
聴力低下	0	–	–	–	3	(10.0)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
肺炎	3	(8.8)	–	–	1	(3.3)	3	(6.4)	3	(6.4)	0	–
肺臓炎	3	(8.8)	–	–	–	–	3	(6.4)	3	(6.4)	–	–

資料: ISS Tables, Table 592.4
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、NTM：非結核性抗酸菌.

2.7.4.5.1.3.1.3　基本語別副作用（試験治療下で発現した、治験薬との因果関係が否定できない有害事象）

日本人 ALIS NTM 安全性解析対象集団における副作用（ADR）の発現率を付録表 2.7.4- 60 示す。日本人 NTM 集団における発現率 5%以上の基本語別副作用を表 2.7.4- 48 に示す。

日本の NTM 集団における ADR の傾向は、治療による有害事象の傾向と類似していた。

表 2.7.4- 47　NTM 全体集団における発現率 5%以上の基本語別副作用（日本人 NTM 集団）

	日本人 NTM 集団				NTM 全体集団			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		プラセボ群	
事象名	N = 47		N=14		N = 404		N = 157	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
下痢	3	6.4	0	-	20	5.0	1	0.6
咳嗽	9	19.1	0	-	125	30.9	3	0.9
発声障害	26	55.3	0	-	172	42.6	3	1.9
喀血	4	8.5	0	-	42	10.4	1	0.6
肺臓炎	3	6.4	0	-	5	1.2	0	0
声帯の炎症	4	8.5	0	-	4	1.0	0	0
耳鳴	1	2.1	0	-	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
NTM = 非結核性抗酸菌

肺臓炎は日本人被験者 3 名で ADR として報告された（内 2 名は SAE）。3 名で共通のパターンは観察されず、日本人に特定のパターンはみられなかった。SAE はそれぞれ軽度、中程度と報告された。これらのイベントを重篤と分類した理由は、入院が必要な事象であったためである。SAE がみとめられた被験者 2 名で ALIS 投与が中止され、SAE がみとめられなかった 1 名では投与の変更は行わなかった。肺臓炎は 3 名全員で回復/消失したと考えられた。

なお、日本人の安全性プロファイルは、全体集団でみられるものと一致していた。

2.7.4.5.1.3.1.4　INS-212 試験及び INS-312 試験で報告された死亡

死亡に至った重篤な TEAE の概要を地域別に表 542.4 に、曝露期間で調整した発現率を表 542.64 に示す。

日本人 NTM 集団で死亡は報告されなかった。

2.7.4.5.1.3.1.5　重篤な有害事象（INS-212 試験及び INS-312 試験、日本人 NTM 集団）

2.7.4.5.1.3.1.5.1　重篤な有害事象

NTM 全体集団における重篤な TEAE は、表 2.7.4- 22 に MedDRA 器官別大分類別、表 2.7.4- 23 に MedDRA 基本語別に示す。日本人 NTM 集団における重篤な TEAE は、表 2.7.4- 58 に

MedDRA 器官別大分類別、表 2.7.4- 49 に MedDRA 基本語別に示す。曝露期間で調整した重篤な TEAE は、表 532.64 に示す。

日本人 NTM 集団の重篤な有害事象のパターンは、NTM 集団全体と類似していた。重篤な有害事象は、ALIS 群では、NTM 全体集団（109 名、27.0%）と比較して日本人 NTM 集団（19 名、40.4%）における発現率が高かった。日本人 NTM 集団で発現率が高かったのは、器官別大分類では一般・全身障害および投与部位の状態（日本人 NTM 集団で 6.4%、NTM 全体集団で 1.0%）及び呼吸器、胸郭および縦隔障害（日本人 NTM 集団で 17.0%、NTM 全体集団で 11.6%）であった。

日本人 NTM 集団では、プラセボ群と比較して ALIS 群における発現率が高かった器官別大分類は、眼障害（1 名、2.1%対 0 名）、胃腸障害（2 名、4.3%対 0 名）、一般・全身障害および投与部位の状態（3 名、6.4%対 0 名）、肝胆道系障害（1 名、2.1%対 0 名）、感染症および寄生虫症（8 名、17.0%対 1 名、7.1%）、臨床検査（1 名、2.1%対 0 名）、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 名、2.1%対 0 名）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（8 名、17.0%対 1 名、1%）及び血管障害（1 名、2.1%対 0 名）であった。

ALIS を投与した被験者の 1 名以上で報告された重篤な有害事象は、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（4 名、8.5%）、肺炎（3 名、6.4%）、活動状態低下（2 名、4.3%）、喀血（2、4.3%）及び肺臓炎（2 名、4.3%）であった。

表 2.7.4- 48　　試験治療下で発現した重篤な有害事象（日本人 NTM 集団）

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		Placebo 群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		Placebo 群	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
いずれかの事象	11	(32.4)	1	(7.1)	10	(33.3)	19	(40.4)	19	(40.4)	1	(7.1)
白内障	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
胃炎	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
腸壁気腫症	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
無力症	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
活動状態低下	1	(2.9)	–	–	1	(3.3)	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
肝機能異常	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
ウイルス性胃腸炎	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
感染性胸水	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
感染による気管支拡張症の増悪	–	–	1	(7.1)	–	–	–	–	–	–	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	1	(2.9)	–	–	3	(10.0)	4	(8.5)	4	(8.5)	–	–
肺炎	2	(5.9)	–	–	1	(3.3)	3	(6.4)	3	(6.4)	–	–
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
乳癌	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
アレルギー性胞隔炎喀血	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
喀血	2	(5.9)	–	–	–	–	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
間質性肺疾患	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
上顎洞仮性嚢胞	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		Placebo 群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		Placebo 群	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
肺臓炎	2	(5.9)	–	–	–	–	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
気胸	1	(2.9)	1	(7.1)	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	1	(7.1)
ショック	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–

資料: ISS Tables, Table 532.4
NTM：非結核性抗酸菌. MedDRA version 19.1

2.7.4.5.1.3.1.6　その他の重要な有害事象

2.7.4.5.1.3.1.6.1　試験治療下で発現した、中止に至った重篤な有害事象（日本人 NTM 集団）

日本人 NTM 集団で発現した、中止に至った重篤な TEAE の概要を表 2.7.4- 50、曝露期間で調整した中止に至った重篤な TEAE を表 5199.64 に示す。

ALIS を投与した日本人 NTM 集団で発現した、中止に至った重篤な TEAE は、NTM 全体集団で報告されたものと類似していた。日本人 NTM 集団で報告された中止に至った重篤な TEAE は、器官別大分類では胃腸障害（1 名、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 名、2.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（2 名、4.3%）であった。

中止に至った重篤な有害事象は、日本人 NTM 集団の被験者 4 名（8.5%）で報告された。内訳は、腸壁気腫症（1 名、2.1%）、乳癌（1 名、2.1%）、アレルギー性胞隔炎（1 名、2.1%）、肺臓炎（1 名、2.1%）であった。日本人 NTM 集団では、中止に至った有害事象（基本語）はすべて 1 名の被験者で報告された

表 2.7.4- 49　試験治療下で発現した、中止に至った重篤な有害事象（基本語、いずれかの投与群で発現率が 1.5%以上）（日本人 NTM 集団）

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		Placebo 群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		Placebo 群	
	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
基本語	34	(15.2)	14	(12.5)	30	(18.4)	47	(15.0)	47	(11.6)	14	(8.9)
いずれかの事象	3	(8.8)	–	–	1	(3.3)	4	(8.5)	4	(8.5)	–	–
腸壁気腫症	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
乳癌	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
アレルギー性胞隔炎	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
肺臓炎	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
喉頭肉芽腫	0	–	0	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–

資料: ISS Tables, Table 5172.64
NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.5.1.3.1.6.2 試験治療下で発現した、中断に至った有害事象（日本人 NTM 集団）

NTM 全体集団における ALIS の投与中断に至った TEAE の概要を表 2.7.4- 26、日本 NTM 集団における ALIS の投与中断に至った TEAE の概要を表 2.7.4- 51 に示す。

ALIS を投与した日本人 NTM 集団で発現した中断に至った TEAE は、NTM 全体集団で報告されたものと類似していた。日本人 NTM 集団では、ALIS 群 18 名（38.3%）で中断に至った TEAE がみられ、プラセボ群ではみられなかった。日本人 NTM 集団では、中断に至った TEAE は、主に呼吸器、胸郭および縦隔障害の器官別大分類下であった（14 名、29.8%）。中断に至った TEAE は 18 名（38.3%）で報告された。複数の被験者で報告された中断に至った TEAE は、発声障害（7 名、14.9%）、声帯の炎症（3 名、6.4%）であった。
曝露期間で調整した日本人 NTM 症例については 5.3.5.3 項 ISS TFLs, Table 5191.4 に示した。

表 2.7.4- 50 試験治療下で発現した、中断に至った有害事象の概要（日本人 NTM 集団）

	NTM 集団			
	ALIS 群		プラセボ群	
	n	(%)	N	(%)
基本語	**47**	**(11.6)**	**14**	**(8.9)**
いずれかの事象	18	(38.3)	–	–
下痢	1	(2.1)	–	–
胃炎	1	(2.1)	–	–
活動状態低下	1	(2.1)	–	–
ウイルス性胃腸炎	1	(2.1)	–	–
肺炎	1	(2.1)	–	–
上気道感染	1	(2.1)	–	–
胸部コンピュータ断層撮影異常	1	(2.1)	–	–
味覚消失	1	(2.1)	–	–
身体症状症	1	(2.1)	–	–
喘息 a)	1	(2.1)	–	–
咳嗽 a)	1	(2.1)	–	–
発声障害 a)	7	(14.9)	–	–
呼吸困難 a)	1	(2.1)	–	–
喀血)	1	(2.1)	–	–
間質性肺疾患 a)	1	(2.1)	–	–
上顎洞仮性嚢胞 a)	1	(2.1)	–	–
口腔咽頭痛 a)	1	(2.1)	–	–
声帯の炎症 a)	3	(6.4)	–	–

資料: ISS Tables, Table 552.4

a) 器官別大分類の呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類

2.7.4.5.1.3.1.6.3　特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 集団）

NTM 全体集団における特に注目すべき有害事象の概要を表 2.7.4- 29、曝露期間で調整した特に注目すべき TEAE を表 2.7.4- 30、日本人 NTM 集団における特に注目すべき TEAE を表 2.7.4- 52、曝露期間で調整した特に注目すべき有害事象を表 2.7.4- 53 に示す。

日本人 NTM 集団における AESI の発現率は、NTM 全体集団と同等かそれよりも低かった。日本人 NTM 集団では、基礎疾患の感染性増悪を除き、プラセボ群と比較してすべての区分で ALIS 群の AESI の発現率が高かった（表 2.7.4- 52）。

表 2.7.4- 51　特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 集団）

	NTM 集団			
	ALIS 群		プラセボ群	
	N = 47		N =14	
AESI のカテゴリ	n	(%)	n	(%)
その他の呼吸系	38	(80.9)	3	(21.4)
気管支痙攣/攣縮	4	(8.5)	0	-
基礎疾患の感染性増悪	1	(2.1)	1	(7.1)
喀血	11	(23.4)	3	(21.4)
聴覚毒性	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: ISS Tables, Table 5179.4
AESI：特に注目すべき有害事象、NTM：非結核性抗酸菌.

NTM 集団の ALIS 群では、累積 50.1 被験者年で 47 名の被験者が観察され（観察進行中）、プラセボ群では、累積 9.2 被験者年で 14 名の被験者が観察された。
日本人 NTM 集団では、ALIS 群・プラセボ群間において曝露期間で調整した発現率の差が確認された（表 2.7.4- 53）。注目すべき点として、AESI 群の曝露期間で調整した発現率は、日本人 NTM 集団と NTM 全体集団で類似していた。

表 2.7.4- 52　　曝露期間で調整した、特に注目すべき有害事象（日本人 NTM 集団）

	100 年の観察あたりの AESI の被験者	
	安全性解析対象集団	
	ALIS 群	プラセボ群
	N = 47	N = 14
AESI のカテゴリ	SYE =50.1	SYE = 9.2
その他の呼吸系	75.8	32.6
気管支痙攣/攣縮	8.0	-
基礎疾患の感染性増悪	2.0	10.9
喀血	22.0	32.6
聴覚毒性	10.0	-
腎毒性	2.0	-
アレルギー性胞隔炎	10.0	-

資料: ISS Tables, Table 5172.64
AESI：特に注目すべき TEAE、NTM：非結核性抗酸菌、SYE：曝露人年

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　現在の喫煙状況

現在の喫煙状況による有害事象の一覧表は、以下のように 5.3.5.3 項、ISS TFLs に示す。

要約方法	併合した集団	試験別（NTM 試験のみ）
すべての有害事象	Table 501.5	Table 502.5
有害事象の発現頻度	Table 511.5	Table 512.5
重篤な有害事象	Table 531.5	Table 532.5
死亡	Table 541.5	Table 542.5
中止	Table 551.5	Table 552.5
特に注目すべき有害事象	Table 5171.5	Table 5172.5

現在喫煙している被験者は 10%未満と少なく、現在の喫煙者と非喫煙者間で有害事象の発現頻度について意味のある比較はできなかった。

2.7.4.5.2.2　地域

地域による有害事象の一覧表は以下のように 5.3.5.3 項、ISS TFLs に示す。

要約方法	併合した集団	試験別（NTM 試験のみ）
すべての有害事象	Table 501.4	Table 502.4
有害事象の発現頻度	Table 511.4	Table 512.4
重篤な有害事象	Table 531.4	Table 532.4
死亡	Table 541.4	Table 542.4
中止	Table 551.4	Table 552.4
特に注目すべき有害事象	Table 5171.4	Table 5172.4
曝露期間調整済み		
すべての有害事象	Table 501.64	Table 502.64
重篤な有害事象	Table 531.64	Table 532.64
特に注目すべき有害事象	Table 5171.64	Table 5172.64

日本で登録された被験者の数を表 2.7.4- 54 に示す。すべての被験者の割合は全体集団に対する比較である。

表 2.7.4- 53　　日本で組み入れられた被験者

	肺 NTM 症				安全性解析対象集団			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		プラセボ群	
	N = 404		N = 157		N = 818		N = 212	
変数	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
すべての国	404	(100)	157	(100)	818	(100)	212	(100)
日本	47	(11.6)	14	(18.9)	47	(5.7)	14	(6.6)

資料: Manually calculated from Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 401
NTM：非結核性抗酸菌

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

ALIS を用いて特定の薬物相互作用を検討する試験は実施されなかった。ALIS 投与後のアミカシンの全身的なバイオアベイラビリティが低いこと、並びにアミカシンが代謝されないという事実に基づき、ALIS を投与された患者で薬物動態学関連の薬物―薬物、又は薬物―食事相互作用は想定されない。

ALIS 吸入投与後のアミカシンに対する全身曝露量は低いが、アミノグリコシド系薬剤と同様の毒性を有する薬剤を併用投与する場合には、これらの薬物相互作用について ALIS を投与された患者に注意を与える必要がある。詳細は 2.7.2.3.5 項を参照のこと。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

妊娠女性に投与した時、アミノグリコシドは胎児に障害を引き起こす可能性があり、子宮内の胎児に全般的で不可逆的な両側性の先天性難聴を発現させる可能性がある。妊娠中に ALIS が使用される場合には、事前の対応として母親に胎児へのリスクの可能性について説明する必要がある。

妊娠中又は授乳中の ALIS の使用を評価する特定の試験は実施されていない。ALIS の臨床試験で報告された妊娠のアウトカムは、2.7.4.5.4.4 項に示す。

2.7.4.5.4.1　　胎児へのリスク

報告された臨床研究によれば、全身曝露によってアミカシンは胎児血清、組織及び羊水において著しい高値となる。ピーク時を上回る持続性の血清中濃度及びトラフ濃度はそれぞれ 15–35 µg/mL 及び 3–8 µg/mL であることから、毒性を伴う可能性がある（Philips and Cassady、1982）。妊娠中のアミノグリコシドの静脈内投与は、妊娠中に母親がストレプトマイシンの投与を受けた子供に報告された全般的で不可逆的な両側性の先天性難聴を含めて、胎児を危険にさらしてきた（Warkany、1979）。ALIS 吸入投与後の血清中ピークレベルは定常状態の中央値で 1.59 µg/mL（範囲 0.51–5.49 µg/mL）であり、毒性発現レベルを下回っている。

非臨床試験では、アミカシンが妊娠ラット及び胎児で用量関連性の腎毒性を誘発することが報告されている（Mallié et al、1988）。ALIS 投与による動物の生殖発生毒性試験は実施されてい

ないが、アミカシン経口投与によるマウス、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験において催奇形性は報告されていない（2.6.6.6 項参照）。文献報告でもアミカシンの胎盤通過は認められず、胎児組織への蓄積も認められなかった。このような発達中の臓器への薬剤の蓄積は不明である（Philips and Cassady、1982）。第 1 期及び 2 期に人工妊娠中絶を行った患者の試験では、脳と脳脊髄液以外のほとんどの胎児組織にアミカシンの分布が認められた（Bernard et al、1977; Bernard et al、1974）。

2.7.4.5.4.2　　授乳

ALIS 投与後のヒト乳汁、乳汁産生、又は授乳された新生児への影響については情報が得られていない。アミカシンは全身投与後ヒト乳汁中に排泄され、100–200 mg の用量で筋肉内投与後、6 時間で痕跡量のアミカシンが認められた（Briggs et al、2017）。しかしながら、ALIS 吸入投与による全身曝露量はアミカシンの経口投与後に比べ低いことが予想される。ALIS 投与を中止するか、授乳を中止するかは小児への授乳のベネフィットと女性への治療のベネフィットを考慮すべきである。

2.7.4.5.4.3　　避妊薬の使用

排卵、精子形成への ALIS の影響は不明であり、臨床試験での限られた経験しかないため、ALIS 投与期間中は避妊法の実施と定期的な妊娠検査が推奨される。

2.7.4.5.4.4　　ALIS 投与を受けた患者の妊娠

ALIS 開発計画で臨床試験に参加した男女は避妊を求められていたが、ALIS 開発計画の期間中に以下の 2 名の妊娠が報告された。

TR02-107 試験における妊娠例

患者[redacted]は 2[redacted] 歳の女性で ALIS 560 mg を投与されたが、安全性評価期間中、投与最終日に（複数回の血清妊娠検査及び超音波検査によって）妊娠と診断された。妊娠が確認された時、妊娠 7 週であった。最終の治験薬投与後約 12 日に、被験者は膣出血を発現し、不完全な流産と診断され、短時間の全身麻酔下で子宮内容物除去術が実施された。本事象と治験薬投与との関連性はないと判定された。

TR02-105 試験における妊娠例

被験者 TR02-105-[redacted] は、基礎疾患として CF 及び緑膿菌感染を有する 1[redacted] 歳の女性で、TR02-105 試験に登録され、ALIS のサイクル投与群に割付けられた。TR02-105EXT 延長試験に移行し、ALIS のサイクル投与を継続した。妊娠は、TR02-105EXT 試験で ALIS 560mg 投与期間の 28 日投与完了後 21 日に報告された。割り付け試験及びその後の延長試験での本被験者の ALIS への全般的曝露は 28 日間であった。56 日の ALIS 周期投与休薬の終了時に妊娠が報告され、治験薬投与は妊娠 4 週で中止された。

妊娠は治験薬投与中止理由の「その他」のカテゴリとして入力された。妊娠前、バリア法による避妊が行われていた。ALIS の投与中止後、被験者は追跡来院で試験を継続した。1 回の追跡来院で入院を必要とする肺疾患の増悪と診断され、抗生物質による治療を受けた。「治験薬投与が中止されていた」ため、治験担当医師は本事象を有害事象として報告しなかった。妊娠中にグ

ルコース値の上昇が認められた。糖尿病は確認されなかったが、被験者にはインスリン投与の治療歴があった。他の薬剤の併用歴はなかった。胎児超音波検査が実施されたが、異常所見は観察されなかった。被験者に合併症はなく、帝王切開で健康な女児を満期出産した。新生児の体重は 2.7 kg、身長は 50 cm で、奇形や異常は観察されなかった。新生児期における疾病、治療、又は入院はなかった。

2.7.4.5.5　過量投与

ALIS の最大耐用量は求められておらず、過量投与に伴う有害反応も具体的に特定されているわけではない。統合データベース（例えば、薬物乱用及び依存性、並びに医療過誤 SMQ における基本語）で過量投与に関連するすべての TEAE を検索したが、過量投与による TEAE の報告はなかった。

ALIS の過量投与に伴う有害反応は具体的には特定されていないが、ALIS 投与後のアミカシンのバイオアベイラビリティはかなり低い。ALIS 吸入投与を直ちに中止することで急性毒性への措置ができる。ベースライン時に腎機能検査を実施すべきである。

過量投与の場合、薬物動態の変化を伴う薬物相互作用の可能性を考慮すべきである。

事故による ALIS の経口摂取の場合、無傷の胃腸管からアミカシンは吸収されにくいので毒性が発現する可能性は低いと考えられる。血液透析は体内からアミカシンを除去する手助けになるかもしれない。

ALIS の過量投与を評価する特定の試験は実施されていない。

2.7.4.5.6　薬物乱用

現時点で ALIS の違法使用、乱用、又は依存性に関するデータは得られていない。活性な薬理学的成分であるアミカシンはよく知られた抗菌薬であり、数十年間医療現場で使用されてきた。ALIS は中枢神経活動への影響はなく、したがって乱用の可能性について、更なる評価や添付文書への記載の必要はない。

ALIS の薬物乱用を評価する特定の試験は実施されていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及びリバウンド

ALIS の離脱症状及びリバウンドを評価する特定の試験は実施されていない。

投与中止後の影響を示すため、治験薬投与中止から中止後 28 日までに多く発現した TEAE（2%以上）、並びにいずれかの集団で投与群間に 1.5%以上の発現頻度の差が認められた TEAE を表 2.7.4- 55 に示す。

NTM 集団では投与中止後の AE はプラセボ群（4 名、2.5%）より ALIS 群（120 名、29.7%）に多く報告された。安全性解析対象集団でも同様のパターンが認められた。

嚢胞性線維症の感染による気管支拡張症の増悪は治験薬投与中止後発現した有害事象で最も多くみられ、安全性解析対象集団の ALIS 群では 64 名の被験者（7.8%）に報告されたが、プラセボ群では報告されなかった。NTM 集団で有害事象の発現頻度が低かったのは、安全性解析対象集団に比べて NTM 集団では基礎疾患として CF を合併する被験者の数が少ないことを反映している。

表 2.7.4- 54　　治験薬投与中止後 28 日以内の MedDRA 基本語別 TEAE（いずれかの投与群で 2%超の発現頻度、又はいずれかの集団での発現頻度の差が 1.5%以上）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		プラセボ群	
	N = 404		N = 157		N = 818		N = 212	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象	120	(29.7)	4	(2.5)	293	(35.8)	19	(9.0)
感染による気管支拡張症の増悪	11	(2.7)	–	–	11	(1.3)	–	–
嚢胞性線維症における肺感染増悪	6	(1.5)	–	–	64	(7.8)	–	–
上咽頭炎	2	(0.5)	–	–	12	(1.5)	–	–
喀血	5	(1.2)	1	(0.6)	20	(2.4)	1	(0.5)

事象名：MedDRA/J ver19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 561
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

リバウンドの可能性を示すために治験薬投与中止後 28 日以降に多く発現した TEAE（2%以上）、並びにいずれかの集団で群間に 1.5%以上の差がある TEAE を表 2.7.4- 56 に示す

NTM 集団では、治験薬投与中止後 28 日以降に ALIS 群（103 名、25.5%）でプラセボ群（3 名、1.9%）より多くの有害事象が発現した。安全性解析対象集団でも同様のパターンが認められた。基本語別の有害事象の発現頻度はいずれの投与群でも 3.0%以下であった。

表 2.7.4- 55　　治験薬投与中止後 29 日以降の MedDRA 基本語別 TEAE（いずれかの投与群で 2%超の発現頻度、又はいずれかの集団での発現頻度の差が 1.5%以上）

	NTM 集団				安全性解析対象集団			
	ALIS 群		プラセボ群		ALIS 群		プラセボ群	
	N = 404		N = 157		N = 818		N = 212	
基本語	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象	103	(25.5)	3	(1.9)	167	(20.4)	10	(4.7)
下痢	8	(2.0)	–	–	8	(1.0)	1	(0.5)
感染による気管支拡張症の増悪	10	(2.5)	1	(0.6)	10	(1.2)	1	(0.5)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	–	–	–	–	15	(1.8)	–	–
上咽頭炎	10	(2.5)	–	–	13	(1.6)	–	–
肺炎	8	(2.0)	–	–	8	(1.0)	–	–
上気道感染	6	(1.5)	–	–	8	(1.0)	–	–
尿路感染	6	(1.5)	–	–	6	(0.7)	–	–
咳嗽	6	(1.5)	–	–	8	(1.0)	–	–
喀血	12	(3.0)	–	–	16	(2.0)	1	(0.5)

事象名：MedDRA/J ver19.1
資料: Module 5.3.5.3、 ISS TFLs、 Table 571
MedDRA：ICH 国際医薬用語集、TEAE：試験治療下で発現した有害事象

2.7.4.5.8　　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討する試験は実施されていない。自動車運転及び機械操作に障害を与える可能性のある有害事象は 5.3.5.3 項（ISS TFLs、Table 581）に要約する。

NTM 集団内で、これらの有害事象は ALIS 群の 75 名（18.6%）、プラセボ群の 19 名（12.1%）に報告された。

安全性解析対象集団では、自動車運転及び機械操作に障害を与える可能性のある有害事象はALIS 群の 93 名（11.4%）、プラセボ群の 24 名（11.3%）に報告された。安全性解析対象集団では、NTM 集団で認められた発現頻度の差が反映されていなかった。

NTM 集団で、最も多く報告された自動車運転及び機械操作に障害を与える可能性のある有害事象（いずれかの投与群で発現頻度が 1.5%以上）を以下に示す。

- めまい（ALIS 群：24 名、5.9%、プラセボ群：4 名、2.5%）
- 難聴（ALIS 群：11 名、2.7%、プラセボ群：6 名、3.8%）
- 聴覚障害（ALIS 群：8 名、2.0%、プラセボ群：0 名）
- 白内障（ALIS 群：6 名、1.5%、プラセボ群：3 名、1.9%）
- 回転性めまい（ALIS 群：6 名、1.5%、プラセボ群：1 名、0.6%）

2.7.4.6　市販後データ

ALIS は現在、米国でのみ承認されている。ALIS は、抗生物質との併用療法の一部として、MDR で最低6ヵ月連続治療後喀痰培養陰性化を達しなかった患者を対象とする成人 MAC 症の治療薬として FDA の迅速承認制度下で2018年9月28日に承認された。

そのため、ALIS の市販後経験は米国における限られたものしかない。1 回目の PADER（Periodic Adverse Drug Experience Report）は、2018 年 9 月 28 日から 2018 年 12 月 27 日までを報告期間としており、2 回目の PADER は、2018 年 12 月 28 日から 2019 年 3 月 27 日までを報告期間としていた。3 回目の PADER は、2019 年 3 月 28 日から 2019 年 6 月 27 日までを報告期間としていた。4 回目の PADER は、2019 年 6 月 28 日から 2019 年 9 月 27 日までを報告期間としていた。これらの報告は 5.3.5.4 項の PADER 1、PADER 2、PADER 3、及び PADER 4 に添付されている。

1 回目の PADER 報告期間中、116 件の非 15 日報告、及び 15 件の 15 日報告があったが、5 日警告報告はなかった。最初の 30 日異常報告に分類された 4 件の報告は、後に 30 日報告にはあたらないと判断された。

2 回目の PADER 報告期間中、161 件の非 15 日報告及び 56 件の 15 日報告があったが、最初の 5 日警告報告はなかった。最初の 30 日異常報告もなかった。

3 回目の PADER 報告期間中、303 件の非 15 日報告及び 65 件の 15 日報告があったが、最初の 5 日警告報告はなかった。最初の 30 日異常報告もなかった。

4 回目の PADER 報告期間中、344 件の非 15 日報告及び 65 件の 15 日報告があったが、最初の 5 日警告報告はなかった。最初の 30 日異常報告もなかった。

報告期間中に受け付けた最新の情報を審査した結果、新たな警告又は事前の注意事項、適応又は製品の使用に対する制限、新たな安全性情報の発信、若しくは実施すべき措置はないと判断した。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　付録表

表 2.7.4- 56　特に注目すべき有害事象の定義

特に注目すべき有害事象のカテゴリ	器官別大分類	基本語
神経筋	筋骨格系および結合組織障害	筋力低下
	神経系障害	平衡障害
		神経系障害
		末梢性ニューロパチー
		末梢性感覚ニューロパチー
腎毒性	腎および尿路障害	血尿
		蛋白尿
		腎不全
	臨床検査	血中クレアチニン増加
		腎クレアチニン・クリアランス増加
		糸球体濾過率異常
		糸球体濾過率減少
		尿中赤血球陽性
		尿円柱陽性
	腎および尿路障害	白血球尿
聴覚毒性	耳および迷路障害	難聴
		両耳難聴
		感音性難聴
		片耳難聴
		聴覚障害a
		聴力低下
		耳鳴
		回転性めまい
	神経系障害	平衡障害
		浮動性めまい
		失神寸前の状態
アレルギー性胞隔炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性胞隔炎
		好酸球性肺炎
		間質性肺疾患
		肺臓炎
		呼吸障害

特に注目すべき有害事象のカテゴリ	器官別大分類	基本語
気管支痙攣/攣縮	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息
		気管支障害
		気管支反応性亢進
		気管支痙攣
		呼吸困難
		労作性呼吸困難
		呼気延長
		頻呼吸
		咽喉絞扼感
		喘鳴
	臨床検査	努力呼気量減少
		肺機能検査値低下
基礎疾患の感染性増悪	呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患
	感染症および寄生虫症	感染による気管支拡張症の増悪
		嚢胞性線維症における肺感染増悪
COPD増悪	呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患
	感染症および寄生虫症	感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪
喀血	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喀血
その他の呼吸系	呼吸器、胸郭および縦隔障害	他のカテゴリに含まれていないすべての基本語

事象名：MedDRA/J ver19.1
資料: Module 5.3.5.3. SAP Table 10
a：聴覚毒性の特に注目すべき有害事象のカテゴリに関して、報告用語「聴覚障害」は MedDRA 辞書に従って基本語「聴力低下」の下に要約された。
b：原文「Infective exacerbation of chronic obstructive airway disease」には、MedDRA/J ver19.1 に対応する用語がないため、単に和訳した
MedDRA：ICH 国際医薬用語集.

表 2.7.4- 57　試験治療下で発現した重篤な有害事象（器官別大分類、日本人 NTM 集団）

	INS-212				INS-312		INS-212 + INS-312		NTM 合計			
	ALIS 群		Placebo 群		ALIS 群		ALIS 群		ALIS 群		Placebo 群	
	N = 34		N = 14		N = 30		N = 47		N = 47		N = 14	
器官別大分類	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
いずれかの事象	11	(32.4)	1	(7.1)	10	(33.3)	19	(40.4)	19	(40.4)	1	(7.1)
眼障害	–	–	–	–	1	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
胃腸障害	1	(2.9)	–	–	1	(3.3)	2	(4.3)	2	(4.3)	–	–
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9)	–	–	2	(6.7)	3	(6.4)	3	(6.4)	–	–
肝胆道系障害	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
感染症および寄生虫症	3	(8.8)	1	(7.1)	5	(16.7)	8	(17.0)	8	(17.0)	1	(7.1)
臨床検査 [a)]	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(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	(3.3)	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(20.6)	1	(7.1)	1	(3.3)	8	(17.0)	8	(17.0)	1	(7.1)
血管障害	1	(2.9)	–	–	–	–	1	(2.1)	1	(2.1)	–	–

資料: ISS Tables, Table 532.4
a) 胸部コンピュータ断層撮影異常

表 2.7.4- 58　試験治療下で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率（NTM 集団）（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
いずれかの事象を 1 件以上発現	330 (81.7%)	35 (22.3%)	465 (56.8%)	45 (21.2%)
血液およびリンパ系障害	5 (1.2%)	1 (0.6%)	5 (0.6%)	1 (0.5%)
白血球増加症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
白血球減少症	3 (0.7%)	1 (0.6%)	3 (0.4%)	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
悪性貧血	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血小板減少症	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
心臓障害	6 (1.5%)	3 (1.9%)	11 (1.3%)	4 (1.9%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
狭心症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
心不全	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
左室肥大	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
動悸	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0
頻脈	1 (0.2%)	1 (0.6%)	4 (0.5%)	2 (0.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (0.1%)	0
肺嚢胞性線維症	0	0	1 (0.1%)	0
耳および迷路障害	49 (12.1%)	4 (2.5%)	52 (6.4%)	6 (2.8%)
難聴	8 (2.0%)	0	8 (1.0%)	0
感音性難聴	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
片耳難聴	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
耳閉	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
耳不快感	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
耳痛	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
聴力低下	10 (2.5%)	2 (1.3%)	10 (1.2%)	2 (0.9%)
乗物酔い	0	0	1 (0.1%)	0
耳鳴	21 (5.2%)	1 (0.6%)	22 (2.7%)	2 (0.9%)
回転性めまい	4 (1.0%)	1 (0.6%)	5 (0.6%)	2 (0.9%)
眼障害	11 (2.7%)	0	13 (1.6%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
白内障	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
眼乾燥	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0
眼瞼紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
眼刺激	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
眼痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
眼そう痒症	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
眼瞼浮腫	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
流涙増加	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
眼部不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
視力低下	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
胃腸障害	63 (15.6%)	7 (4.5%)	72 (8.8%)	7 (3.3%)
腹部膨満	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腹痛	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
上腹部痛	0	0	1 (0.1%)	0
口唇のひび割れ	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
便秘	0	2 (1.3%)	0	2 (0.9%)
下痢	20 (5.0%)	1 (0.6%)	23 (2.8%)	1 (0.5%)
口内乾燥	10 (2.5%)	0	10 (1.2%)	0
消化不良	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)
舌炎	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
口唇乾燥	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
口腔内潰瘍形成	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
悪心	18 (4.5%)	1 (0.6%)	21 (2.6%)	1 (0.5%)
食道炎	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
口腔粘膜剥脱	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腸壁気腫症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
咳嗽後嘔吐	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
流涎過多	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
口内炎	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
舌腫脹	0	0	1 (0.1%)	0
舌変色	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
変色歯	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
嘔吐	4 (1.0%)	1 (0.6%)	4 (0.5%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (14.4%)	1 (0.6%)	64 (7.8%)	3 (1.4%)
無力症	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
胸部不快感	12 (3.0%)	0	13 (1.6%)	1 (0.5%)
胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
悪寒	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
運動耐性低下	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
疲労	29 (7.2%)	1 (0.6%)	33 (4.0%)	1 (0.5%)
異常感	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
インフルエンザ様疾患	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
倦怠感	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
非心臓性胸痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
疼痛	1 (0.2%)	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)
活動状態低下	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
発熱	3 (0.7%)	0	4 (0.5%)	1 (0.5%)
免疫系障害	1 (0.2%)	2 (1.3%)	1 (0.1%)	2 (0.9%)
薬物過敏症	1 (0.2%)	2 (1.3%)	1 (0.1%)	2 (0.9%)
感染症および寄生虫症	71 (17.6%)	3 (1.9%)	94 (11.5%)	3 (1.4%)
アルカリゲネス感染	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
口角口唇炎	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
アスペルギルス感染	0	0	2 (0.2%)	0
気管支炎	5 (1.2%)	0	5 (0.6%)	0
気管支肺アスペルギルス症	0	0	1 (0.1%)	0
感染による気管支拡張症の増悪	25 (6.2%)	0	25 (3.1%)	0
嚢胞性線維症における肺感染増悪	3 (0.7%)	0	19 (2.3%)	0
喉頭炎	14 (3.5%)	0	16 (2.0%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
肺感染	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	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
口腔カンジダ症	12 (3.0%)	1 (0.6%)	14 (1.7%)	1 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
中耳炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
咽頭炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
肺炎	1 (0.2%)	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)
シュードモナス感染	0	0	1 (0.1%)	0
鼻炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
副鼻腔炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
膿性痰	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
ブドウ球菌感染	0	0	1 (0.1%)	0
真菌性舌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
真菌性上気道感染	0	0	1 (0.1%)	0
上気道感染	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
腟感染	0	0	1 (0.1%)	0
前庭神経炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
ウイルス感染	1 (0.2%)	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)
ウイルス性上気道感染	0	0	1 (0.1%)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
外陰腟真菌感染	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.7%)	1 (0.6%)	3 (0.4%)	1 (0.5%)
転倒	2 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (0.2%)	1 (0.5%)
肋骨骨折	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
臨床検査	16 (4.0%)	3 (1.9%)	25 (3.1%)	4 (1.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	1 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
血中カルシウム増加	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血中ブドウ糖減少	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血中リン増加	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血中カリウム増加	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸音異常	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	0	0	1 (0.1%)	1 (0.5%)
好酸球数増加	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
努力呼気量減少	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0
糸球体濾過率異常	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
握力低下	0	0	1 (0.1%)	0
心拍数増加	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
肝酵素上昇	0	0	1 (0.1%)	0
血小板数増加	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
肺機能検査値低下	0	0	3 (0.4%)	0
喀痰異常	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
体重減少	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
代謝および栄養障害	10 (2.5%)	3 (1.9%)	10 (1.2%)	3 (1.4%)
食欲減退	8 (2.0%)	3 (1.9%)	8 (1.0%)	3 (1.4%)
低カリウム血症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
栄養障害	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (4.5%)	2 (1.3%)	20 (2.4%)	2 (0.9%)
関節痛	7 (1.7%)	1 (0.6%)	7 (0.9%)	1 (0.5%)
背部痛	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
骨痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
側腹部痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
筋痙縮	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
筋力低下	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
筋骨格系胸痛	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
筋骨格不快感	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
筋骨格痛	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
筋肉痛	4 (1.0%)	0	6 (0.7%)	0
頚部痛	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
四肢痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腱痛	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
神経系障害	49 (12.1%)	2 (1.3%)	59 (7.2%)	4 (1.9%)
失声症	12 (3.0%)	0	12 (1.5%)	0
平衡障害	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
手根管症候群	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
浮動性めまい	8 (2.0%)	1 (0.6%)	9 (1.1%)	3 (1.4%)
味覚異常	8 (2.0%)	0	12 (1.5%)	0
顔面麻痺	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
頭痛	19 (4.7%)	1 (0.6%)	23 (2.8%)	2 (0.9%)
味覚減退	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
嗜眠	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
片頭痛	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
末梢性ニューロパチー	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
錯感覚	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	1 (0.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
失神寸前の状態	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0
傾眠	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
振戦	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
精神障害	10 (2.5%)	0	10 (1.2%)	0
不安	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
抑うつ気分	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
初期不眠症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
不眠症	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
リビドー減退	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
中期不眠症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
消極的思考	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
身体症状症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腎および尿路障害	7 (1.7%)	0	7 (0.9%)	0
糖尿	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
血尿	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
白血球尿	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
蛋白尿	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
腎機能障害	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	277 (68.6%)	12 (7.6%)	379 (46.3%)	17 (8.0%)
アレルギー性胞隔炎	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
喘息	2 (0.5%)	0	3 (0.4%)	0
気管支反応性亢進	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
気管支閉塞	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)	0
気管支拡張症	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
気管支痙攣	9 (2.2%)	2 (1.3%)	15 (1.8%)	2 (0.9%)
慢性閉塞性肺疾患	12 (3.0%)	1 (0.6%)	12 (1.5%)	1 (0.5%)
慢性的咳払い	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
咳嗽	125 (30.9%)	3 (1.9%)	163 (19.9%)	4 (1.9%)
咽喉乾燥	2 (0.5%)	0	4 (0.5%)	0
発声障害	172 (42.6%)	3 (1.9%)	215 (26.3%)	3 (1.4%)
呼吸困難	57 (14.1%)	1 (0.6%)	66 (8.1%)	2 (0.9%)
安静時呼吸困難	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
労作性呼吸困難	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
鼻出血	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0
喀血	42 (10.4%)	1 (0.6%)	63 (7.7%)	2 (0.9%)
過換気	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
低酸素症	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
間質性肺疾患	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
喉頭紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
喉頭肉芽腫	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
喉頭痛	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
喉頭刺激感	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
下気道うっ血	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
肺障害	0	0	1 (0.1%)	1 (0.5%)
肺浸潤	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
鼻閉	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
鼻汁変色	0	0	1 (0.1%)	0
鼻閉塞	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
口腔咽頭痛	37 (9.2%)	0	48 (5.9%)	0
呼吸時疼痛	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
咽頭紅斑	3 (0.7%)	0	5 (0.6%)	0
咽頭浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
咽頭炎	0	0	3 (0.4%)	0
胸水	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
肺臓炎	5 (1.2%)	0	5 (0.6%)	0
気胸	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
湿性咳嗽	14 (3.5%)	0	18 (2.2%)	0
呼気延長	0	0	1 (0.1%)	0
肺空洞形成	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
肺うっ血	0	0	3 (0.4%)	0
肺痛	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
ラ音	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
呼吸障害	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
呼吸窮迫	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
呼吸不全	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
気道うっ血	0	0	0	0
鼻漏	5 (1.2%)	0	5 (0.6%)	1 (0.5%)
低音性連続性ラ音	2 (0.5%)	1 (0.6%)	3 (0.4%)	1 (0.5%)
副鼻腔うっ血	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
副鼻腔障害	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
くしゃみ	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
変色痰	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
喀痰増加	13 (3.2%)	0	15 (1.8%)	0

器官別大分類 基本語	肺 NTM 症 ALIS 群* (N=404)	 プラセボ群 (N=157)	合計 ALIS 群全体* (N=818)	 プラセボ群 (N=212)
頻呼吸	0	0	1 (0.1%)	0
咽喉刺激感	5 (1.2%)	1 (0.6%)	18 (2.2%)	1 (0.5%)
咽喉絞扼感	1 (0.2%)	0	3 (0.4%)	0
上気道うっ血	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
上気道刺激症状	0	0	1 (0.1%)	0
声帯の炎症	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
声帯ポリープ	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
声帯肥厚	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
喘鳴	14 (3.5%)	0	17 (2.1%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	22 (5.4%)	4 (2.5%)	25 (3.1%)	5 (2.4%)
脱毛症	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)	0
血管浮腫	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
冷汗	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
皮膚炎	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
皮膚乾燥	3 (0.7%)	1 (0.6%)	3 (0.4%)	1 (0.5%)
紅斑	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
多汗症	3 (0.7%)	0	3 (0.4%)	0
斑	0	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
爪変色	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
寝汗	4 (1.0%)	0	4 (0.5%)	0
点状出血	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
光線過敏性反応	0	0	1 (0.1%)	0
そう痒症	4 (1.0%)	2 (1.3%)	5 (0.6%)	2 (0.9%)
発疹	5 (1.2%)	0	6 (0.7%)	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (0.1%)	1 (0.5%)

Data Source: ADSL, ADAE　　Program: t_AE_INC_R_AH_JNDA.sas　Run: 04NOV2019 17:44

MDR に関する備考：INS-212 試験の MDR 単独群では、プラセボとして中空リポソームを投与した。

INS-212、INS-312、TR02-103、TR02-104、TR02-105EXT 及び TR02-110 試験に関して、ALIS 群で報告された LAI に関連した TEAE を提示した。INS-212 試験に関して、MDR 群で報告された MDR に関連した TEAE を提示した。TR02-105、TR02-106、TR02-107 及び TR02-108 試験に関して、治験薬に関連した TEAE を提示した。

「LAI と関連あり」の定義として、「Definitely related：明らかに関連あり」、「Probably：おそらく関連あり」、「Possibly：関連があるかもしれない」を含めた。「MDR と関連あり」の定義は「Definitely related：明ら

かに関連あり」とした。「治験薬と関連あり」の定義として、「Possibly：関連があるかもしれない」及び「Probably：おそらく関連あり」を含めた。因果関係が不明の場合は「関連あり」とした。

表 2.7.4- 59　試験治療下で発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率（NTM 集団）（日本人安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	TR02-112 ALIS 群# (N=0)	TR02-112 プラセボ群* (N=0)	INS-212 ALIS 群# (N=34)	INS-212 プラセボ群** (N=14)	INS-312 ALIS 群# (N=30)	INS-212 + INS-312 ALIS 群# (N=47)	NTM 合計 ALIS 群# (N=47)	NTM 合計 プラセボ群$ (N=14)
いずれかの事象	0	0	29 (85.3%)	1 (7.1%)	17 (56.7%)	41 (87.2%)	41 (87.2%)	1 (7.1%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (7.1%)	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (7.1%)
白血球減少症	0	0	0	1 (7.1%)	0	0	0	1 (7.1%)
悪性貧血	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
心臓障害	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
左室肥大	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (2.9%)	0	2 (6.7%)	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0
聴力低下	0	0	0	0	2 (6.7%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
耳鳴	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
胃腸障害	0	0	5 (14.7%)	0	4 (13.3%)	9 (19.1%)	9 (19.1%)	0
下痢	0	0	2 (5.9%)	0	1 (3.3%)	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0
口内乾燥	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
消化不良	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
舌炎	0	0	1 (2.9%)	0	1 (3.3%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
悪心	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0

器官別大分類 基本語	TR02-112 ALIS 群# (N=0)	 プラセボ群* (N=0)	INS-212 ALIS 群# (N=34)	 プラセボ群** (N=14)	INS-312 ALIS 群# (N=30)	INS-212 + INS-312 ALIS 群# (N=47)	NTM 合計 ALIS 群# (N=47)	 プラセボ群$ (N=14)
腸壁気腫症	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
口内炎	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	2 (6.7%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
発熱	0	0	0	0	2 (6.7%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	4 (11.8%)	0	0	4 (8.5%)	4 (8.5%)	0
口角口唇炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
気管支炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
肺炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
上気道感染	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
臨床検査	0	0	1 (2.9%)	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
胸部コンピュータ断層撮影異常	0	0	1 (2.9%)	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
栄養障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	2 (5.9%)	0	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
関節痛	0	0	2 (5.9%)	0	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0

器官別大分類 基本語	TR02-112 ALIS 群# (N=0)	 プラセボ群* (N=0)	INS-212 ALIS 群# (N=34)	 プラセボ群** (N=14)	INS-312 ALIS 群# (N=30)	INS-212 + INS-312 ALIS 群# (N=47)	NTM 合計 ALIS 群# (N=47)	 プラセボ群$ (N=14)
神経系障害	0	0	2 (5.9%)	0	1 (3.3%)	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
頭痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
身体症状症	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	27 (79.4%)	0	12 (40.0%)	36 (76.6%)	36 (76.6%)	0
アレルギー性胞隔炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
喘息	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
咳嗽	0	0	9 (26.5%)	0	0	9 (19.1%)	9 (19.1%)	0
発声障害	0	0	20 (58.8%)	0	7 (23.3%)	26 (55.3%)	26 (55.3%)	0
呼吸困難	0	0	1 (2.9%)	0	1 (3.3%)	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
喀血	0	0	0	0	4 (13.3%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
喉頭肉芽腫	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0

器官別大分類 基本語	TR02-112 ALIS 群# (N=0)	 プラセボ群* (N=0)	INS-212 ALIS 群# (N=34)	 プラセボ群** (N=14)	INS-312 ALIS 群# (N=30)	INS-212 + INS-312 ALIS 群# (N=47)	NTM 合計 ALIS 群# (N=47)	 プラセボ群$ (N=14)
喉頭痛	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
鼻閉塞	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
口腔咽頭不快感	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
口腔咽頭痛	0	0	2 (5.9%)	0	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
胸水	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
肺臓炎	0	0	3 (8.8%)	0	0	3 (6.4%)	3 (6.4%)	0
声帯の炎症	0	0	2 (5.9%)	0	2 (6.7%)	4 (8.5%)	4 (8.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (5.9%)	0	0	2 (4.3%)	2 (4.3%)	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0
発疹	0	0	1 (2.9%)	0	0	1 (2.1%)	1 (2.1%)	0

ALIS + MDR；* 中空リポソーム+ MDR；** MDR 単独；$（中空リポソーム+MDR）及び MDR 単独
INS-212 及び INS-312 試験に関して、ALIS 群で報告された LAI に関連した TEAE を提示した。INS-212 試験に関して、MDR 群で報告された MDR に関連した TEAE を提示した。
「LAI と関連あり」の定義として、「Definitely related：明らかに関連あり」、「Probably：おそらく関連あり」、「Possibly：関連があるかもしれない」を含めた。「MDR と関連あり」の定義は「Definitely related：明らかに関連あり」とした。
TEAE を 1 件以上報告した被験者については、最も関連性のある事象のみを 1 件として計算した。

Data Source: ADSL, ADAE Program: t_AE_INC_R_AH_JNDA.sas Run: 04NOV2019 17:48

2.7.4.7.2 死亡例の一覧

被験者の識別番号	性別/民族/年齢/地域/喫煙状況	投与	器官別大分類	基本語	発現日/消失日	重篤度	重症度	毒性グレード	治験薬投与との関連性	処置	転帰
INS-212-[redacted]	F/白人/40-64/米国/Not Current Smoker	MDR Alone/ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺気胸	Day 259* / Day 293*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL
INS-212-[redacted]	M/白人/65-74/米国/Not Current Smoker	MDR Alone	呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	Day 400* / Day 429*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	F/白人/75-84/米国/Not Current Smoker	MDR Alone	感染症および寄生虫症	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Day 29* / Day 42*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	M/白人/75-84/米国/Not Current Smoker	MDR Alone	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	Day 206* / Day 209*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

INS-212-[redacted]	F/ 白人/ 40-64/ 米国/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	Day 124* / Day 124*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 65-74/ 米国/ Not Current Smoker	MDR Alone	心臓障害	心原性ショック	Day 14* / Day 14*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 40-64/ 米国/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	Day 56* / Day 81*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ ≥85/ 米国/ Not Current Smoker	MDR Alone	代謝および栄養障害	悪液質	Day 304* / Day 331*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	F/ 白人/ 65-74/ その他/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺塞栓症	Day 45* / Day 61*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	FATAL

INS-212[redacted]	F/ 白人/ 40-64/ その他/ Not Current Smoker	MDR Alone	感染症および寄生虫症	肺炎	Day 219* / Day 229*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 75-84/ その他/ Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	Day 52* / Day 53*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	UNKNOWN	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 40-64/ その他/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	代謝および栄養障害	悪液質	Day 14* / Day 23*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DOSE NOT CHANGED	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 40-64/ その他/ Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	Day 56* / Day 175*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 40-64/ その他/ Not Current Smoker	MDR Alone/ ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺線維症	Day 167* / Day 171*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL
INS-212-[redacted]	F/ 白人/ 65-74/ その他/ Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	感染症および寄生虫症	下気道感染	Day 64* / Day 112*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DRUG INTERRUPTED	FATAL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

INS-212-[redacted]	M/ 白人/ 40-64/ その他/ Current Smoker	MDR Alone	神経系障害	高炭酸ガス血性昏睡	Day 425* / Day 450*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	F/ 白人/ 65-74/ その他/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD + MDR	感染症および寄生虫症	肺感染	Day 119* / Day 191*	Y	SEVERE	Grade 5	POSSIBLY RELATED	DRUG INTERRUPTED	FATAL
INS-212-[redacted]	F/ 白人/ 40-64/ その他/ Not Current Smoker	MDR Alone/ ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	Day 184*/ Day 184*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ アジア人/ 65-74/ アジア/ Not Current Smoker	MDR Alone	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	Day 141*/ Day 174*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT APPLICABLE	NOT APPLICABLE	FATAL
INS-212-[redacted]	M/ アジア人/ 40-64/ アジア/ Not Current Smoker	MDR Alone/ ALIS 590 mg QD + MDR	呼吸器、胸郭および縦隔障害	慢性閉塞性肺疾患	9 MO* / Day 291*	Y	SEVERE	Grade 5	NOT RELATED	UNKNOWN	FATAL
TR02108-[redacted]	F/ 白人/ 6-12/ その他/ 不明	ALIS 560 mg QD/ ALIS 590 mg QD	心臓障害	心不全	Day 567* / Day 582*	Y		Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

TR02108-[redacted]	F/ 白人/ 6-12/ その他/ 不明	ALIS 560 mg QD/ ALIS 590 mg QD	感染症および寄生虫症	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Day 567*	Y	Grade 5	NOT RELATED	DRUG WITHDRAWN	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
TR02112-[redacted]	F/ 白人/ 40-64/ 米国/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD	感染症および寄生虫症	肺炎	Day 79* / Day 91*	Y	Grade 5	UNLIKELY RELATED	DRUG WITHDRAWN	FATAL
TR02112-[redacted]	F/ 白人/ 40-64/ 米国/ Not Current Smoker	ALIS 590 mg QD	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸窮迫症候群	Day 84* / Day 91*	Y	Grade 5	UNLIKELY RELATED		FATAL

事象名：MedDRA/J ver 19.1
QD：1 日 1 回、MDR：多剤併用療法、Y：重篤、N：非重篤、Not Current Smoker：現在喫煙していない、Current Smoker：現在喫煙している
NOT RELATED：関連なし、RELATED：関連あり、POSSIBLY RELATED：関連あるかもしれない、UNLIKELY RELATED：関連ないかもしれない
NOT APPLICABLE：該当せず、UNKNOWN：不明、SEVERE：重度、DOSE NOT CHANGED：用量変更なし、DRUG WITHDRAWN：投与中止、FATAL：死亡

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.7.3 副次的なソースデータからの有害事象

2.7.4.7.3.1 コンパッショネート使用プログラム

2.7.4.7.3.1.1 緒言

Insmed Inc.は、日本ではコンパッショネート使用される ALIS を提供していない。

Insmed Inc.は、コンパッショネート使用プログラムを通して、コンパッショネート使用される ALIS を国際的に提供している。ALIS は BfArM（BundesinstitutfürArzneimittel und Medizinprodukte）によって 2016 年 2 月 25 日に最初にコンパッショネート使用が認められ、2017 年 1 月 26 日及び 2018 年 12 月 7 日に更新されたドイツなどの複数の国・地域で使用されている。コンパッショネート使用プログラムは 2019 年 3 月 29 日に終了し、合計 27 名の被験者が登録された。

このプログラムはフランス、カナダ、オランダ、米国、オーストラリア、アイルランド、イギリス、ベルギー、イスラエル、イタリア、ニュージーランド、オーストリア、フィンランド、スウェーデン、デンマーク、スペインなどの複数の国で継続されている。2009 年 2 月 26 日に最初の被験者が ALIS を投与された。2019 年 5 月 16 日付で、合計 289 名の被験者が ALIS を投与されている。これらの患者の人口統計学的特性及びベースラインの特性を年齢、適応菌種及び国別に表 2.7.4- 61 に示す。

表 2.7.4- 60　コンパッショネート使用プログラムにおける人口統計学的特性及びベースラインの特性

Route of Administration - Inhalation																					
Age Group		Gender		Dose (mg)		Country															
years	n	M	F	560	590	France	Canada	The Netherlands	US	Australia	Germany	Ireland	United Kingdom	Belgium	Israel	Italy	New Zealand	Austria	Finland	Sweden	Denmark	Spain
6 - 11	10	6	4	0	10	4	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
12 - <18	44	16	28	0	44	6	10	6	11	4	0	2	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0
≥18 - <65	144	60	84	1	143	37	17	11	26	9	16	0	9	5	1	9	1	0	1	1	0	1
≥65 - <75	56	16	40	0	56	19	3	5	14	4	6	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0
≥75	35	8	27	0	35	15	2	1	8	0	5	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	0
Total	**289**	**106**	**183**	**1**	**288**	**81**	**32**	**24**	**60**	**18**	**27**	**3**	**12**	**7**	**1**	**17**	**2**	**1**	**1**	**1**	**1**	**1**

ALIS のコンパッショネート使用のすべての国際的な要請を受理し対応するため、患者指名プログラム及び特別アクセスプログラムに関する Insmed Inc.の標準的な手順に従う。この手順はフランスやドイツ（以下を参照）からの要請とは切り離されている。ALIS のコンパッショネート使用を希望する医師は、患者の肺の基礎疾患及びその他の重要な既往歴、米国胸部疾患協会/感染症疾患協会の基準に基づいて診断された日付、微生物学的培養検査の結果（感受性を含む）、造影所見、患者の臨床状態が生命を脅かすものであるか、肺移植の待機患者であれば、前治療レジメンの種類、治療の成否、現在の治療レジメン、患者の臨床状態を含む肺 NTM 症の詳細、並びに ALIS 使用予定に関する情報の提出を求められる。患者の情報は、Insmed Inc.のコンパッショネート使用委員会で審査される。すべての要請が、2 名の委員会メンバーの医師によって医学的に評価される。薬事及び法律の委員会メンバーによって、薬事的な要求事項及び運送上の観点

からも、それぞれ評価される。ネブライザー及び投与、データ入力（要求があれば）、安全性、及びに苦情申し立て書の記入方法（要望があれば）に関して、医師の要求に対してトレーニングの機会も提供される。

フランスでは、医薬品及び健康製品の安全性について医師によるすべての要求にフランス国立医薬品庁が対処する。そのため、Insmed Inc.は承認された患者に通知する。ドイツでは、コンパッショネート使用に対する規定された計画書によるコホートタイプのプログラムが医薬品・医療機器連邦研究所によって承認されており、すべての患者の要求は計画書の基準を満たす必要がある。

治療を行った医師が個々の Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction（以下、SUSAR）の対応を行う。個々の SUSAR は Insmed Inc.が契約している安全性監視センターに集約され、安全性解析の集計（例えば、Development Safety Update Report「DSUR」、さらに定期的ベネフィット・リスク評価報告「PBRER」）が検討される。様々な規制当局に報告する義務は、各国の固有の事項となる。米国では、Insmed Inc.から提供される IND 相互参照書簡の規定に従い、スポンサーとなる医師が FDA への IND 安全性報告要請に対処する。

2.7.4.7.3.1.2　患者数

2019 年 5 月 16 日付で、合計 2896 名の被験者が ALIS を投与された。このうち 27 名がドイツのコホート形式のプログラム（2019 年 3 月 29 日終了）に登録された。

2.7.4.7.3.1.3　有害事象

2.7.4.7.3.1.3.1　有害事象の概要

最新の報告期間中、34 名の患者で 50 件の有害事象が報告された。これらの 50 件のうち、重篤な事象は 36 件、非重篤な事象は 14 件であった。さらに、報告期間中、11 件の重篤な副作用がみられた。内訳は喀血（n = 2）、両耳難聴（n = 1）、過敏症（n = 1）、感染による気管支拡張症の増悪（n = 1）、嚢胞性線維症における肺感染増悪（n = 1）、末梢性感覚ニューロパチー（n = 1）、発熱（n = 1）、上気道性喘鳴（n = 1）、耳鳴（n = 1）、耳の障害（n = 1）であった。

International Named Patient Use プログラム、ドイツのコホートタイププログラム及びフランス国立医薬品庁及び健康製品安全性承認プロセスで承認された患者を含む、コンパッショネートユースプログラムで報告された TEAE の一覧を表 2.7.4- 62 に示す。全体で、99 件の TEAE が 52 名の被験者で報告された。このうち、53 件が重篤な TEAE であり、32 名の被験者で報告された。これらは死亡した 6 名で報告された 8 件の TEAE を含んでいる。

2.7.4.7.3.1.3.2　死亡

コンパッショネートユースプログラムの開始（2009 年 2 月 26 日）からデータカットオフ（2018 年 11 月 16 日）までに、被験者番号[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及び[redacted] の 7 名の死亡が報告された。これらのデータ及び Narrative は安全性監視データベースに基づくもので、下記に要約する。

被験者[redacted] は 2[redacted] 歳の女性（フランス）で、肺移植後の合併症と *Mycobacterium abscessus* 肺感染症のため死亡した。被験者は 1 ヵ月間 ALIS 投与を受けた。呼吸不全と敗血症を発症した後、死亡した。治療を行った医師は、このイベントは ALIS 投与に関連しないと判断した。

被験者[redacted]は、ホジキンリンパ腫と胸腔肺 MAC 症のためのブレオマイシンと放射線治療に続発する肺線維症を基礎疾患とする 3[redacted]歳の女性（米国）であった。被験者は 1 ヵ月 ALIS 投与を受けた。被験者は肺線維症が増悪し、集中治療室で人工呼吸器が必要となった。被験者の状態は悪化し、基礎疾患のため死亡した。治療を行った医師は、このイベントは ALIS 投与に関連しないと判断した。

被験者[redacted]は進行性の結節性気管支拡張性肺疾患、胸腔病変及び MAC 感染症を有する 7[redacted]歳の女性（オーストラリア）で、悪液質、間欠性喀痰及び呼吸不全を発現した。被験者は、急性及び慢性呼吸不全で死亡する前に 6 ヵ月間 ALIS 投与を受けた。治療を行った医師は、このイベントは ALIS 投与に関連しないと判断した。

被験者[redacted]は、嚢胞性線維症と肺 *Mycobacterium abscessus* 症を有する 3[redacted]歳の男性（イタリア）で、グレード 2 の中程度の窒息感及びグレード 1 の喀血を発現した。被験者は、死亡する 51 日前に多臓器機能不全症候群を発現した。治療を行った医師は、このイベントは ALIS 投与に関連しないと判断した。

被験者[redacted]は、特発性肺線維症、特発性肺線維症に対する両肺移植及び肺 *Mycobacterium abscessus* 症を有する 7[redacted]歳の男性（カナダ）で、死亡する 118 日前に肺移植拒絶反応を発現した。治療を行った医師は、事象は ALIS 投与に関連しないと判断した。

被験者[redacted]は、気管支拡張症、喘息及び MAC 肺疾患を有する 3[redacted]歳の女性（米国）であった。被験者は、死亡前に自然気胸を発現した。治療を行った医師は、このイベントは ALIS 投与に関連しないと判断した。

被験者[redacted]は、肺線維症、嚢胞性肺気腫及び MAC 肺疾患を有する 7[redacted]歳の男性（ドイツ）で、グレード 1 の口腔咽頭痛を発現した。被験者は死亡前に気胸を発現した。治療を行った医師は、このイベントは ALIS 投与に関連しないと判断した。

2.7.4.7.3.1.3.3　　重篤な有害事象

被験者[redacted]は呼吸困難の重篤な有害事象を発現し、治験薬投与を中止することになった。2018 年 11 月 16 日付で、コンパッショネートユースプログラムで ALIS 投与された 49 名の被験者に 66 件の TEAE が報告され、これらの被験者は治験薬投与を中止した。

2.7.4.7.3.1.3.4　　投与の中止に至った有害事象

被験者[redacted]は呼吸困難の重篤な有害事象を発現し、治験薬投与を中止した。2018 年 11 月 16 日付で、コンパッショネートユースプログラムで ALIS 投与された 49 名の被験者で 66 件の TEAE が報告され、これらの被験者は治験薬投与を中止した。コンパッショネートユースプログラムで ALIS 投与を中止したすべての被験者の情報を表 2.7.4- 63 に要約する。

2.7.4.7.3.2　　医師主導治験

医師主導の臨床研究 INS-IIR（IND 131119）は、肺 *Mycobacterium abscessus* 症患者を対象とする標準的多剤併用抗生物質療法に ALIS 590 mg を 1 日 1 回追加投与することによる有効性、安全性及び忍容性を評価する、医師主導の探索的、前向き、非盲検試験である。本試験は、被験者に最長 12 ヵ月まで投与を実施するようデザインされており、現在も進行中である。2018 年 11 月 16 日付で、本試験において合計 33 名の被験者が ALIS 投与を受けた。

データカットオフ時点で、合計 228 件の TEAE が 33 名の被験者（CF を基礎疾患とする患者 10 名、非 CF を肺の基礎疾患とする患者 23 名）で報告された。有害事象の大多数（172 件、有害事象の 75.4%）はグレード 1 であり、47 件（20.6%）はグレード 2 の重症度と報告され、8 件（3.5%）がグレード 3 で、1 件がグレード 5／死亡と報告された。最も発現頻度が高かった TEAE は肺感染増悪であり、72.7%（24/33 名）の被験者に発現した。次いで、発声障害が 51.5%（17/33 名）の被験者に発現した。

11 名の被験者で発現した 24 件の TEAE は、重篤と報告された。7 名の被験者が TEAE のために試験を中止した。1 名の死亡が報告された。

最新の報告期間である 2018 年 5 月 17 日から 2019 年 5 月 16 日まで（DSUR、Report No.8）、米国において医師主導治験が 1 件進行中であった。累積で 33 名の被験者をこの探索的前向き非盲検試験に登録し、肺 *Mycobacterium abscessus* 症の治療における標準的な多剤抗生物質療法に加え、ALIS1 日 1 回投与の有効性、安全性及び忍容性を検討した。報告期間中に、有害事象がみられた 8 名で 11 件の症例報告があった。これらのすべての有害事象は重篤であり、3 件は重篤な副作用であると判断された。内訳は、発声障害（n = 1）、マイコバクテリウム・アブセサス感染（n = 1）及び嚢胞性線維症における肺感染増悪（n = 1）であった。

表 2.7.4- 61　コンパッショネートユースプログラムにおけるすべての試験治療下で発現した有害事象

患者 ID	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与日数	TEAE 基本語	グレード - 重症度	重篤 Y/N	転帰	医師による関連性の評価
[redacted]	オーストラリア	7[redacted]	F	肺 MAC 症	168 days	急性呼吸不全	Grade 5 – Death	Y	Fatal	Not Related
[redacted]	ベルギー	1[redacted]	M	CF、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症及び肺 MAB 症	56 days	咳嗽	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Probable
						呼吸困難	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Probable
					279 days	末梢性感覚ニューロパチー	Grade 3 – Severe	Y	Not recovered/not resolved	Reasonable possibility
[redacted]	ベルギー	3[redacted]	M	CF、肺 MAC 症及び肺 MAB 症	1 day	喘鳴	Grade 1 – Mild	N	Not recovered/not resolved	Possible
[redacted]	カナダ	3[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	220 days	聴器毒性	Grade 2 – Moderate	N	Not recovered/not resolved	Highly probable
[redacted]	カナダ	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	5 days	聴力低下	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved with sequelae	Highly probable
[redacted]	カナダ	5[redacted]	M	壊死性アスペルギルス症及び肺 MAC 症	253 days	肺容量減少術	Unknown	Y	Unknown	Not related
[redacted]	カナダ	7[redacted]	M	特発性肺線維症、特発性肺線維症及び肺 MAB 症のため両側肺移植	118 days	肺移植拒絶反応	Grade 5 – Death	Y	Fatal	Not Related
[redacted]	カナダ	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	1 day	気管支痙攣	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	フランス	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	28 days	呼吸不全	Unknown	Y	Fatal	Not Related
						マイコバクテリウム・アブセサス感染	Unknown	Y	Fatal	Not Related
						敗血症	Unknown	Y	Fatal	Not Related
[redacted]	フランス	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	Unknown	耳の障害	Unknown	Y	Recovering/resolving	Reasonable possibility
[redacted]	フランス	4[redacted]	M	肺 MAB 症	23 days	発熱	Unknown	Y	Unknown	Not Reported
[redacted]	アイルランド	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	1 day	胸部不快感	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
						発声障害	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
						喀血	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	ドイツ	3[redacted]	F	CF、肺 MAC 症、気管支痙攣	3 days	発声障害	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Possible
	ドイツ	2[redacted]	M	CF 及び肺 MAC 症	1 day	閉塞	Grade 1 – Mild	N	Recovering/resolving	Highly probable
						咳嗽	Grade 1 – Mild	N	Recovering/resolving	Highly probable
						喀痰増加	Grade 1 – Mild	N	Recovering/resolving	Highly probable
[redacted]	ドイツ	7[redacted]	F	気管支拡張症及び肺 MAC 症	23 days	細菌重複感染	Grade 1 – Mild	Y	Recovered/resolved	Not Related
	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	27 days	肺炎	Grade 2 – Moderate	Y	Not recovered/not resolved	Not Related

患者 ID	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与日数	TEAE 基本語	グレード-重症度	重篤 Y/N	転帰	医師による関連性の評価
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	気管支拡張症、COPD 及び肺 MAC 症	18 days	咳嗽	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Possible
						呼吸困難	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Possible
					33 days	肺炎	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Unlikely
[redacted]	ドイツ	7[redacted]	F	気管支拡張症及び肺 MAC 症	98 days	発声障害	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Probable
[redacted]	ドイツ	8[redacted]	M	気管支拡張症及び肺 MAC 症	6 days	発声障害	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Probable
					126 days	発声障害	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Probable
					126 days	鼻出血	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	ドイツ	6[redacted]	F	COPD、肺炎及び肺 MAC 症	5 days	呼吸困難	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Possible
						喀痰増加	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	ドイツ	7[redacted]	M	肺線維症、嚢胞性肺気腫及び肺 MAC 症	4 days	口腔咽頭痛	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Not Related
					30 days	気胸	Grade 5 – Death	Y	Fatal	Not Related
[redacted]	ドイツ	3[redacted]	F	肺 MAC 症	5 days	発声障害	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
					14 days	副鼻腔炎	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
					52 days	肋間神経痛	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Not Related
					331 days	肺切除	Grade 3 – Severe	Y	Not recovered/not resolved	Not Related
[redacted]	ドイツ	7[redacted]	M	肺 MAC 症	101 days	皮膚剥脱	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	ドイツ	6[redacted]	F	肺 MAC 症	4 days	失声症	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved with sequelae	Probable
					24 days	口腔咽頭痛	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved with sequelae	Probable
					56 days	下痢	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Not Related
					65 days	体温上昇	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	24 days	咳嗽	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
					161 days	嚥下障害	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
						口腔咽頭痛	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Probable
						流涙増加	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Not Related
					250 days	喀血	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	CF 及び肺 MAC 症	100 days	喀血	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Possible
					102 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 3 – Severe	Y	Not recovered/not resolved	Possible
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	COPD 及び肺 MAC 症	29 days	慢性閉塞性肺疾患	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Possible
					90 days	慢性閉塞性肺疾患	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	ドイツ	4[redacted]	M	CF 及び肺 MAC 症	25 days	呼吸困難	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
						気管支閉塞	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	ドイツ	8[redacted]	F	気管支拡張症及び肺 MAC 症	12 days	発声障害	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Probable
[redacted]		1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	1 day	胸部不快感	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible

患者 ID	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与日数	TEAE 基本語	グレード-重症度	重篤 Y/N	転帰	医師による関連性の評価
	アイルランド共和国					発声障害	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
						喀血	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	イスラエル	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	12 days	胸痛	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Probable
						呼吸困難	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Probable
[redacted]	イタリア	3[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	11 days	窒息感	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					14 days	喀血	Grade 1 – Mild	Y	Recovered/resolved	Not Related
					51 days	多臓器機能不全症候群	Grade 5 – Death	Y	Fatal	Not Related
[redacted]	イタリア	7[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	142 days	頻脈	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	イタリア	7[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	55 days	咳嗽	Grade 1 – Mild	N	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	イタリア	7[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	154 days	難聴	Grade 1 – Mild	N	Not recovered/not resolved	Possible
[redacted]	オランダ	6[redacted]	M	慢性壊死性アスペルギルス感染、COPD 及び肺 MAC 症	2 days	呼吸困難	Grade 3 – Severe	Y	Not recovered/not resolved	Unlikely
[redacted]	オランダ	5[redacted]	F	肺 MAB 症	UNK	呼吸困難	Unknown	Y	Unknown	Not Reported
[redacted]	オランダ	4[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	21 days	虚血性視神経症	Grade 3 – Severe	Y	Not recovered/not resolved	Possible
[redacted]	オランダ	4[redacted]	F	肺 MAB 症	5 days	耳鳴	Unknown	Y	Not recovered/not resolved	Possible
					16 days	両耳難聴	Unknown	Y	Recovering/resolving	Possible
[redacted]	ニュージーランド	4[redacted]	M	肺結核及び肺 MAC 症	Unknown	呼吸困難	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
						疲労	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
						筋力低下	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
						悪心	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
						浮動性めまい	Grade 3 – Severe	N	Recovered/resolved	Possible
[redacted]	英国	4[redacted]	F	肺 MAC 症	47 days	悪心	Grade 2 – Moderate	N	Recovered/resolved	Not Related
	米国	3[redacted]	F	肺 MAC 症	28 days	肺線維症の悪化 [a)]	UNK	Y	Fatal	Not Related
	米国	6[redacted]	F	気管支拡張症及び肺 MAC 症	158 days	肺炎	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					200 days	気管支拡張症	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					274 days	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Not Related
						失神	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Not Related

患者 ID	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与日数	TEAE 基本語	グレード-重症度	重篤 Y/N	転帰	医師による関連性の評価
					393 days	気管支拡張症	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					450 days	尿路感染	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					497 days	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	米国	3[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	54 days	嚢胞性線維症	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
	米国	1[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	91 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					201 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					291 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	米国	1[redacted]	F	CF、MRSA 定着、シュードモナス定着及び肺 MAB 症	99 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
					255 days	マイコバクテリウム・アブセサス感染	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	米国	3[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	65 days	気道感染	Grade 3 – Severe	Y	Not recovered/not resolved	Not Related
					111 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	米国	6[redacted]	F	シュードモナス感染、肺炎、気管支拡張症、COPD 及び肺 MAC 症	75 days	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2 – Moderate	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	米国	3[redacted]	F	気管支拡張症、喘息、及び肺 MAC 症	33 days	気管支拡張症	Unknown	Y	Recovered/resolved	Not Related
					89 days	自然気胸	Grade 5 – Death	Y	Fatal	Not Related
[redacted]	米国	5[redacted]	F	肺 MAB 症	76 days	肺移植拒絶反応	Grade 3 – Severe	Y	Unknown	Not Related
	米国	6[redacted]	F	気管支拡張症、 COPD 及び肺 MAC 症	18 days	呼吸不全	Grade 3 – Severe	Y	Recovered/resolved	Not Related
[redacted]	米国	6[redacted]	F	UNK	UNK	浮動性めまい	UNK	N	UNK	Not Reported
	米国	UNK	UNK	UNK	UNK	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 1 – Mild	N	UNK	Possible
						咽喉刺激感	Grade 1 – Mild	N	UNK	Possible

事象名：MedDRA/J ver 19.1、a)；和訳
TEAE：試験治療下で発現した有害事象、CF：嚢胞性線維症; IPF：特発性肺線維症、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MAB = *Mycobacterium abscessus*
MRSA：メシチリン耐性黄色ブドウ球菌、COPD：慢性閉塞性肺疾患、UNK/unknown：不明、TBD：未確定、Mild：軽度、Moderate：中等度、Severe：重度、Death：死亡
Recovered / Resolved：回復、Recovering / Resolving：軽快、Not Recovered / Not Resolved：未回復、Recovered/resolved with sequelae：後遺症を残して回復、Fatal：死亡
Not related：関連なし、Unlikely：関連ないらしい、Possible：関連があるかもしれない、Probable：おそらく関連あり、Definitely related：明らかに関連あり
Not Reported：報告なし

表 2.7.4- 62　コンパッショネートユースプログラムにおいて投与の中止に至った試験治療下で発現した有害事象

患者	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	およその投与期間	PV への報告	治験薬投与の中止に至った可能性のある試験治療下で発現した有害事象
[redacted]	ベルギー	1[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	56 days 56 days 279 days	Y	咳嗽 呼吸困難 末梢性感覚ニューロパチー
[redacted]	カナダ	3[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	266 days	Y	聴器毒性
[redacted]	カナダ	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	15 days	Y	聴力低下
[redacted]	カナダ	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	< 28 days	N	不明
[redacted]	カナダ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	253 days	Y	肺容量減少術
[redacted]	カナダ	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	1 day	Y	気管支痙攣
[redacted]	フランス	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	28 days	N	不明
[redacted]	フランス	1[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	28 days	N	不明
[redacted]	フランス	6[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	129 days	N	過敏症
[redacted]	フランス	7[redacted]	M	肺 MAC 症	45 days	N	咳嗽
[redacted]	フランス	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	188 days	Y	眼障害

患者	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	およその投与期間	PV への報告	治験薬投与の中止に至った可能性のある試験治療下で発現した有害事象
[redacted]	フランス	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	111 days	N	聴力低下
[redacted]	フランス	4[redacted]	M	肺 MAB 症	23 days	Y	発熱
[redacted]	ドイツ	2[redacted]	M	CF 及び肺 MAC 症	33 days	Y	咳嗽
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	45 days	Y	肺炎
[redacted]	ドイツ	7[redacted]	M	肺 MAC 症	244 days	N	不明
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	106 days	Y	慢性閉塞性肺疾患
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	33 days	Y	肺炎
[redacted]	ドイツ	7[redacted]	F	肺 MAC 症	98 days	Y	発声障害
[redacted]	ドイツ	8[redacted]	M	肺 MAC 症	6 days	Y	発声障害
[redacted]	ドイツ	6[redacted]	F	肺 MAC 症	5 days 5 days	Y	喀痰増加 呼吸困難
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	24 days 161 days	Y	咳嗽 嚥下障害 口腔咽頭痛 流涙増加
[redacted]	ドイツ	5[redacted]	M	肺 MAC 症	100 days 102 days	Y	喀血 嚢胞性線維症における肺感染増悪
[redacted]	ドイツ	4[redacted]	M	CF 及び肺 MAC 症	25 days 25 days	Y	呼吸困難 気管支閉塞

患者	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	およその投与期間	PV への報告	治験薬投与の中止に至った可能性のある試験治療下で発現した有害事象
[redacted]	イスラエル	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	19 days 19 days	Y	胸痛 呼吸困難
[redacted]	イタリア	3[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	14 days	Y	窒息感
[redacted]	イタリア	7[redacted]	F	肺 MAC 症	154 days	Y	難聴
[redacted]	オランダ	2[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	13 days	N	咳嗽 呼吸困難
[redacted]	オランダ	6[redacted]	M	肺 MAC 症	4 days	Y	呼吸困難
[redacted]	オランダ	6[redacted]	F	肺 MAB 症	8 days	N	不明
[redacted]	オランダ	5[redacted]	F	肺 MAB 症	< 168 days	Y	呼吸困難
[redacted]	オランダ	4[redacted]	M	CF 及び肺 MAB 症	21 days	Y	虚血性視神経症
[redacted]	オランダ	4[redacted]	F	肺 MAB 症	5 days 16 days	Y	耳鳴 両耳難聴
[redacted]	ニュージーランド	4[redacted]	M	肺 MAC 症	< 28 days	Y	呼吸困難 疲労 筋力低下 悪心 浮動性めまい
[redacted]	英国	4[redacted]	F	肺 MAC 症	<84 days	Y	悪心
[redacted]	米国	7[redacted]	F	肺 MAC 症	102 days	N	呼吸困難
[redacted]	米国	3[redacted]	F	肺シミエ症	<84 days	N	咳嗽

患者	国	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	およその投与期間	PV への報告	治験薬投与の中止に至った可能性のある試験治療下で発現した有害事象
[redacted]	米国	3[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	20 days	N	咳嗽
[redacted]	米国	6[redacted]	F	CF 及び肺 MAC 症	<84 days	N	呼吸困難
[redacted]	米国	7[redacted]	F	CF 及び肺 MAC 症	133 days	N	咳嗽 発声障害
[redacted]	米国	3[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	65 days 111 days	Y	気道感染 嚢胞性線維症における肺感染増悪
[redacted]	米国	6[redacted]	F	肺 MAC 症	275 days	Y	感染による気管支拡張症の増悪
[redacted]	米国	6[redacted]	F	肺 MAB 症	164 days	N	咳嗽
[redacted]	米国	8[redacted]	F	肺 MAC 症	93 days	N	聴力低下
[redacted]	米国	7[redacted]	F	肺 MAB 症	96 days	N	不明
[redacted]	米国	7[redacted]	F	肺 MAC 症	5 days	N	不明
[redacted]	米国	7[redacted]	F	肺 MAC 症	63 days	N	呼吸困難
[redacted]	米国	1[redacted]	F	CF 及び肺 MAB 症	255 days	Y	マイコバクテリウム・アブセサス感染
[redacted]	米国	6[redacted]	F	肺 MAC 症	18 days	Y	呼吸不全

事象名：MedDRA/J ver 19.1
CF：嚢胞性線維症、MAC：*Mycobacterium avium* Complex、MAB：*Mycobacterium abscessus*、PV：安全性監視部門、Y：報告あり、N：報告なし、TBD：未確定

表 2.7.4- 63　　2018 年 11 月 16 日までに医師主導治験で報告されたすべての試験治療下で発現した有害事象

患者	年齢(歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
[redacted]	2[redacted]	Male	CF 及び肺 MAB 症	1 day	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				45 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				128 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				249 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 3 (Severe)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				338 days	筋骨格系胸痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				355 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				401 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovering / Resolving	Not related
				451 days	努力呼気量減少	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not applicable
[redacted]	1[redacted]	Female	CF 及び肺 MAB 症	186 days	非定型マイコバクテリア感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
[redacted]	3[redacted]	Female	肺 MAB 症	2 days	呼吸困難	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				63 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				74 days	接触皮膚炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				107 days	変色歯	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Possibly related
				267 days	喘鳴	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				361 days	接触皮膚炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				395 days	便秘	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				445 days	処置による疼痛	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	1 day	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Probably related
				44 days	うつ病	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Not related
				177 days	喘鳴	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				229 days	インフルエンザ	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovering / Resolving	Not related
				247 days	肺炎	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				280 days	肺炎	Grade 3 (Severe)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				313 days	非定型マイコバクテリア感染	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovering / Resolving	Possibly related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	7 days	ウイルス感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				86 days	肝炎	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				139 days	呼吸困難	Grade 1 (Mild)	N		Possibly related
				205 days	四肢痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				276 days	白血球減少症	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				276 days	低ナトリウム血症	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				276 days	インフルエンザ	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Not related
				276 days	血小板数減少	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				421 days	喀血	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not applicable
[redacted]	8[redacted]	Male	肺 MAB 症	188 days	肺空洞形成	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				197 days	良性前立腺肥大症	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				305 days	蜂巣炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				369 days	肺感染による気管支拡張症の増悪 [a)]	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				371 days	難聴	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				436 days	新生物	Grade 5 (Death)	Y	Death	Not related
[redacted]	1[redacted]	Female	CF 及び肺 MAB 症	1 day	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				27 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				104 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Not related
				117 days	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				195 days	細菌性膣症	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				195 days	外陰膣真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				299 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovering / Resolving	Possibly related
				330 days	耳鳴	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				331 days	外陰膣真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				358 days	発疹	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not applicable
				429 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved with Sequelae	Possibly related
[redacted]	3[redacted]	Female	CF 及び肺 MAB 症	209 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				234 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
				271 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				390 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N		Possibly related
				474 days	肝機能検査値上昇	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
[redacted]	1[redacted]	Male	CF 及び肺 MAB 症	62 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				116 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	9 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Definitely related
				36 days	呼吸音異常	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				59 days	季節性アレルギー	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				205 days	非定型マイコバクテリア感染	Grade 3 (Severe)	Y	Recovering / Resolving	Possibly related
				273 days	口腔カンジダ症	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				273 days	外陰腟真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				282 days	発疹	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				360 days	肺のエアリーク	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	1 day	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Definitely related
				56 days	喘鳴及び低音性連続性ラ音 [a)]	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				73 days	無力症	Grade 3 (Severe)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				119 days	胸水	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				122 days	頻呼吸	Grade 3 (Severe)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				146 days	末梢性浮腫	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Not related
				289 days	無力症	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				306 days	小腸閉塞	Grade 3 (Severe)	Y	Recovered / Resolved	Not related
				315 days	ウイルス性上気道感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				337 days	疲労	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				410 days	呼吸困難	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Not related
				449 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not applicable
[redacted]	2[redacted]	Male	CF 及び肺 MAB 症	2 days		Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				120 days	肺機能検査値低下	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				197 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovering / Resolving	Possibly related
				218 days	口腔カンジダ症	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	4 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				4 days	変色便	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				18 days	胃腸障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				101 days	皮膚乾燥	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				123 days	高眼圧症	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				123 days	白内障	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Not related
				160 days	嚥下障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				182 days	難聴	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				221 days	口腔咽頭痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
[redacted]	1[redacted]	Male	CF 及び肺 MAB 症	1 day	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Probably related
				49 days	嘔吐	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				76 days	インフルエンザ	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				119 days	気胸	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				119 days	失神寸前の状態	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				281 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Possibly related
				338 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				388 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not applicable
				388 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Not related
[redacted]	6[redacted]	Male	肺 MAB 症	57 days	心雑音	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				64 days	倦怠感	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				65 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				65 days		Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				106 days	ウイルス性上気道感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				120 days	Ｃ－反応性蛋白増加	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				230 days	肺炎	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Not applicable
				260 days	ウイルス性上気道感染	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovering / Resolving	Not related
				266 days	白血球増加症	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				267 days	Ｃ－反応性蛋白増加	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	13 days	回転性めまい	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				53 days	肺感染による気管支拡張症の増悪 a)	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				87 days	外陰腟真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
				105 days	尿路感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				128 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				136 days	肺感染による気管支拡張症の増悪 a)	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				136 days	肺感染による気管支拡張症の増悪 a)	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				153 days	胸部コンピュータ断層撮影異常	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				175 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				241 days	外陰腟真菌感染	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				262 days	腱炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				286 days	下痢	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				310 days	萎縮性外陰腟炎	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Not related
[redacted]	2[redacted]	Male	CF 及び肺 MAB 症	50 days	鼻咽頭炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				210 days	胃腸炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				213 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				346 days	肋骨骨折	Grade 2 (Moderate)	N	Recovering / Resolving	Not related
[redacted]	5[redacted]	Female	肺 MAB 症	8 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				29 days	上顆炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				166 days	発声障害	Grade 2 (Moderate)	Y	Recovered / Resolved	Probably related
				215 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
[redacted]	1[redacted]	Female	CF 及び肺 MAB 症	27 days	腹部膨満	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	TBD
				30 days	非定型マイコバクテリア感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	TBD
				119 days	好酸球増加症	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	TBD
				220 days	嚢胞性線維症における肺感染増悪	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	TBD
				253 days	筋骨格系胸痛	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	TBD
[redacted]	8[redacted]	Female	肺 MAB 症	31 days	筋骨格系胸痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				31 days	喀血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				54 days	歯膿瘍	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				127 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
				127 days	食欲減退	Grade 2 (Moderate)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
				258 days	無力症	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
				258 days	疲労	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
				264 days	皮膚色素過剰 [a)]	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
				361 days	呼吸困難	Grade 2 (Moderate)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
[redacted]	5[redacted]	Female	肺 MAB 症	10 days	上気道感染	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				171 days	呼吸困難	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				171 days	胸部不快感	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				171 days	筋力低下	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	4 days	疲労	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				4 days	口腔咽頭痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				4 days	口腔カンジダ症	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				5 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				36 days	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				36 days	気管支痙攣	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				36 days	低音性連続性ラ音及び喘鳴	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	3 days	外陰腟真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				4 days	副鼻腔うっ血	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				4 days	浮動性めまい	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				4 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				9 days	胸部不快感	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Possibly related
				238 days	呼吸困難	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				305 days	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
[redacted]	5[redacted]	Female	肺 MAB 症	3 days	胸部不快感	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Possibly related
				3 days	呼吸困難	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Possibly related
				30 days	局所腫脹	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				56 days	咽喉刺激感	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				80 days	下痢	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				84 days	咳嗽	Grade 2 (Moderate)	N	TBD	Possibly related
				114 days	体重減少	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				114 days	喘鳴及び低音性連続性ラ音	Grade 2 (Moderate)	N	TBD	Not related
[redacted]	7[redacted]	Male	肺 MAB 症	4 days	口腔咽頭痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
				4 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				4 days	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Probably related
				4 days	喘鳴	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Probably related
				43 days	疲労	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Possibly related
				120 days	感染による気管支拡張症の増悪	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				317 days	耳鳴	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Probably related
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	2 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Probably related
				16 days	外陰腟真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				45 days	坐骨神経痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				246 days	副鼻腔炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				308 days	四肢損傷	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				455 days	酸素飽和度低下	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	23 days	蕁麻疹	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	TBD
				69 days	霧視	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	TBD
				69 days	視力障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	TBD
				209 days	不眠症	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
				219 days	シュードモナス菌性肺感染	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
				254 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	7 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Probably related
				31 days	悪心及び嘔吐 [a)]	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
				70 days	下痢	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
				70 days	関節痛	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
				70 days	疲労	Grade 1 (Mild)	N	TBD	TBD
[redacted]	6[redacted]	Female	肺 MAB 症	6 days	悪心	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				8 days	消化不良	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				86 days	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				188 days	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				222 days	発疹	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				254 days	呼吸困難	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				264 days	食欲減退	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
				307 days	感覚鈍麻	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
				307 days	筋痙縮	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related

患者	年齢 (歳)	性別	肺の基礎疾患	投与期間	TEAE 基本語	重症度	重篤度 Y/N	転帰	医師による関連性の判断
				383 days	咳嗽	Grade 1 (Mild)	N	Not Recovered / Not Resolved	Not related
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	1 day	浮動性めまい	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				8 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				8 days	疲労	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				11 days	外陰腟真菌感染	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				18 days	口腔カンジダ症	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Possibly related
				108 days	気管支拡張症における肺感染増悪	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				157 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Probably related
				181 days	肺炎	Grade 2 (Moderate)	N	TBD	Not related
[redacted]	1[redacted]	Female	CF 及び肺 MAB 症	1 day	発熱	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				1 day	疲労	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				43 days	鼻咽頭炎	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				62 days	カンジダ感染	Grade 3 (Severe)	Y	Recovered / Resolved	Not related
				176 days	難聴	Grade 3 (Severe)	N	TBD	Probably related
[redacted]	6[redacted]	Male	肺 MAB 症	13 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				56 days	帯状疱疹	Grade 1 (Mild)	N	Recovering / Resolving	Not related
				140 days	副鼻腔分泌過多	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
				157 days	口角口唇炎	Grade 1 (Mild)	N	TBD	Not related
[redacted]	7[redacted]	Female	肺 MAB 症	5 days	発声障害	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				5 days	口腔咽頭痛	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Probably related
				6 days	感情不安定	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Not related
				6 days	疲労	Grade 2 (Moderate)	N	Recovered / Resolved	Not related
				8 days	口腔カンジダ症	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related
				21 days	胸部不快感	Grade 1 (Mild)	N	Recovered / Resolved	Possibly related

事象名：MedDRA/J ver 19.1、a)：和訳
CF：嚢胞性線維症、MAB = *Mycobacterium abscessus*、TEAE：試験治療下で発現した有害事象、TBD：未確定、Y：重篤、N：非重篤
Mild：軽度、Moderate：中等度、Severe：重度、Recovered / Resolved：回復、Recovering / Resolving：軽快、Not Recovered / Not Resolved：未回復
Recovered / Resolved with Sequelae：後遺症を残して回復、Not related：関連なし、Possibly related：関連があるかもしれない、Probably related：おそらく関連あり
Definitely related：明らかに関連あり、Not applicable：該当せず

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
2.7 臨床概要
2.7.5 参考資料

インスメッド合同会社

Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(8):881-6.

Aínsa JA, Blokpoel MC, Otal I, Young DB, De Smet KA, Martín C. Molecular cloning and characterization of Tap, a putative multidrug efflux pump present in Mycobacterium fortuitum and Mycobacterium tuberculosis. J Bacteriol. 1998 Nov;180(22):5836-43.

Aires JR, Köhler T, Nikaido H, Plésiat P. Involvement of an active efflux system in the natural resistance of Pseudomonas aeruginosa to aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Nov;43(11):2624-8.

Akaike H, A bayesian extension of the minimum AIC procedure of autoregressive model fitting Biostrika 1979, 66.2; 237-42

Akutsu S, Katoh M, Kawana K, Shimamura T, Fukushima Y, Matsuzaki M. [The effect of intravenous infusion of amikacin on reproduction. fertility study in rats before pregnancy and early pregnancy following intraperitoneal administration Seg. I]. Jpn J Antibiot. 1982 Aug; 35(8):2100-10. Japanese.

Allen PN, Noller HF. Mutations in ribosomal proteins S4 and S12 influence the higher order structure of 16 S ribosomal RNA. J Mol Biol. 1989 Aug 5;208(3):457-68.

AMED Research Program on Emerging and Re-emerging Infectious Diseases, Study of epidemiology, diagnosis, and therapeutics for non-tuberculous mycobacteria infections. Report on 31 May 2017
平成28年度医療研究開発推進事業費補助金（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）成果報告書　平成29年5月31日

Amikacin 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.*

Anderson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science. 2003 Jul 4;301(5629):105-7.

Andréjak C, Thomsen VØ, Johansen IS, Riis A, Benfield TL, Duhaut P, et al. Nontuberculous pulmonary mycobacteriosis in Denmark: incidence and prognostic factors. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Mar 1;181(5):514-21.

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. *

Asakura T, Suzuki S, Fukano H, Okamori S, Kusumoto T, Uwamino Y, et al. Sitafloxacin-Containing Regimen for the Treatment of Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease. Open Forum Infect Dis. 2019 Mar 7;6(4):ofz108

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

Aubry A, Jarlier V, Escolano S, Truffot-Pernot C, Cambau E. Antibiotic susceptibility pattern of Mycobacterium marinum. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Nov;44(11):3133-6.

Bajaksouzian S, Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of levofloxacin, ofloxacin, and ciprofloxacin, alone and in combination with amikacin, against acinetobacters as determined by checkerboard and time-kill studies. Antimicrob Agents Chemother. 1997 May;41(5):1073-6.

Bakker-Woudenberg IA, van Vianen W, van Soolingen D, Verbrugh HA, van Agtmael MA. Antimycobacterial agents differ with respect to their bacteriostatic versus bactericidal activities in relation to time of exposure, mycobacterial growth phase, and their use in combination. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jun;49(6):2387-98.

Bakuła Z, Napiórkowska A, Kamiński M, Augustynowicz-Kopeć E, Zwolska Z, Bielecki J, et al.

Second-line anti-tuberculosis drug resistance and its genetic determinants in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. J Microbiol Immunol Infect. 2016 Jun;49(3):439-44.

Ballarino GJ, Olivier KN, Claypool RJ, Holland SM, Prevots DR. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infections: antibiotic treatment and associated costs. Respir Med. 2009 Oct;103(10):1448-55.

Barmada S, Kohlhepp S, Leggett J, Dworkin R, Gilbert D. Correlation of tobramycin-induced inhibition of protein synthesis with postantibiotic effect in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Dec;37(12):2678-83.

Baron EJ, Young LS. Amikacin, ethambutol, and rifampin for treatment of disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. Diagn Microbiol Infect Dis. 1986 Sep;5(3):215-20.

Barrow WW, Wright EL, Goh KS, Rastogi N. Activities of fluoroquinolone, macrolide, and aminoglycoside drugs combined with inhibitors of glycosylation and fatty acid and peptide biosynthesis against Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Apr;37(4):652-61.

Baudoux P, Bles N, Lemaire S, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM, Van Bambeke F. Combined effect of pH and concentration on the activities of gentamicin and oxacillin against Staphylococcus aureus in pharmacodynamic models of extracellular and intracellular infections. J Antimicrob Chemother. 2007 Feb;59(2):246-53.

Belousoff MJ, Graham B, Spiccia L, Tor Y. Cleavage of RNA oligonucleotides by aminoglycosides. Org Biomol Chem. 2009 Jan 7;7(1):30-3.

Berenbaum MC. A method for testing for synergy with any number of agents. J Infect Dis. 1978 Feb;137(2):122-30.

Bermudez LE, Shelton K, Young LS. Comparison of the ability of Mycobacterium avium, M. smegmatis and M. tuberculosis to invade and replicate within HEp-2 epithelial cells. Tuber Lung Dis. 1995 Jun;76(3):240-7.

Bermudez LE, Wu M, Young LS, Inderlied CB. Postantibiotic effect of amikacin and rifapentine against *Mycobacterium avium* complex. J Infect Dis. 1992;166:923-6.

Bernard B, Abate M, Ballard C, Wehrle P. Maternal-fetal pharmacology of BB-K8. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 14th Annual Conference, Montreal, Quebec Canada, 1974, Abstract 71.

Bernard B, Abate M, Thielen PF, Attar H, Ballard CA, Wehrle PF. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. J Infect Dis. 1977 Jun;135(6):925-32.

Bernard EM, Edwards FF, Kiehn TE, Brown ST, Armstrong D. Activities of antimicrobial agents against clinical isolates of Mycobacterium haemophilum. Antimicrob Agents Chemother. 1993 Nov;37(11):2323-6.

Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. J Infect Dis. 1993 Jan;167(1):173-9.

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

Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 11th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health; 2017.

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.

Brossier F, Pham A, Bernard C, Aubry A, Jarlier V, Veziris N, et al; CNR-MyRMA. Molecular investigation of resistance to second-line injectable drugs in multidrug-resistant clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis in France. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jan 24;61(2):e01299-16.

Brown-Elliott BA, Iakhiaeva E, Griffith DE, Woods GL, Stout JE, Wolfe CR, et al. In vitro activity of amikacin against isolates of Mycobacterium avium complex with proposed MIC breakpoints and finding of a 16S rRNA gene mutation in treated isolates. J Clin Microbiol. 2013 Oct;51(10):3389-94. Erratum in: J Clin Microbiol. 2014 Apr;52(4):1311.

Brown-Elliott BA, Rubio A, Wallace RJ Jr. In Vitro Susceptibility Testing of a Novel Benzimidazole, SPR719, against Nontuberculous Mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Oct 24;62(11). e01503-18.

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.

Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother. 1993 May;31 Suppl D:159-66.

Carter G, Wu M, Drummond DC, Bermudez LE. Characterization of biofilm formation by clinical isolates of Mycobacterium avium. J Med Microbiol. 2003 Sep;52(Pt 9):747-52.

Catanzaro A, Rodwell TC, Catanzaro DG, Garfein RS, Jackson RL, Seifert M, et al. Performance comparison of three rapid tests for the diagnosis of drug-resistant tuberculosis. PLoS One. 2015 Aug 31;10(8):e0136861.

Cebula BR, Rocco JM, Maslow JN, Irani VR. Mycobacterium avium serovars 2 and 8 infections elicit unique activation of the host macrophage immune responses. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;31(12):3407-12.

Chazel M, Marchandin H, Keck N, Terru D, Carrière C, Ponsoda M, et al. Evaluation of the SLOMYCO Sensititre(®) panel for testing the antimicrobial susceptibility of Mycobacterium marinum isolates. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2016 May 6;15:30.

Chen W, Green KD, Tsodikov OV, Garneau-Tsodikova S. Aminoglycoside multiacetylating activity of the enhanced intracellular survival protein from Mycobacterium smegmatis and its inhibition. Biochemistry. 2012 Jun 19;51(24):4959-67.

Cho EH, Huh HJ, Song DJ, Moon SM, Lee SH, Shin SY et al. Differences in drug susceptibility pattern between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare isolated in respiratory specimens. J Infect Chemother. 2018 Apr;24(4):315-318.

Cho EH, Huh H, Song DJ, Lee SH, Kim CK, Shin SY, et al. Drug susceptibility patterns of Mycobacterium abscessus and Mycobacterium massiliense isolated from respiratory specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2019 Feb;93(2):107-111.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Interpretive Criteria for Identification of Bacteria and Fungi by DNA Target Sequencing; Approved Guideline. CLSI document MM18-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008. **

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015. **

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - Twenty-Seventh Informational Supplement. CLSI document M100-S27. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. **

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing - Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. **

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes. CLSI supplement M62. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. **

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard - Second Edition. CLSI document M24-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. **

Contrepois A, Brion N, Garaud JJ, Faurisson F, Delatour F, Levy JC, et al. Renal disposition of gentamicin, dibekacin, tobramycin, netilmicin, and amikacin in humans. Antimicrob Agents Chemother. 1985 Apr;27(4):520-4.

Cuevas-Córdoba B, Cuellar-Sánchez A, Pasissi-Crivelli A, Santana-Álvarez CA, Hernández-Illezcas J, Zenteno-Cuevas R. rrs and rpsL mutations in streptomycin-resistant isolates of Mycobacterium tuberculosis from Mexico. J Microbiol Immunol Infect. 2013 Feb;46(1):30-4.

Cynamon MH, Swenson CE, Palmer GS, Ginsberg RS. Liposome-encapsulated-amikacin therapy of Mycobacterium avium complex infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Aug;33(8):1179-83.

da Silva Telles MA, Chimara E, Ferrazoli L, Riley LW. Mycobacterium kansasii: antibiotic susceptibility and PCR-restriction analysis of clinical isolates. J Med Microbiol. 2005 Oct;54(Pt 10):975-9.

Daley CL. Mycobacterium avium complex disease. Microbiol Spectr. 2017 Apr;5(2).

Danilchanka O, Pires D, Anes E, Niederweis M. The Mycobacterium tuberculosis outer membrane channel protein CpnT confers susceptibility to toxic molecules. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr;59(4):2328-36.

Dauendorffer JN, Laurain C, Weber M, Dailloux M. In vitro sensitivity of Mycobacterium xenopi to five antibiotics. Pathol Biol (Paris). 2002 Dec;50(10):591-4.

Davies J, Gilbert W, Gorini L. Streptomycin, suppression, and the code. Proc Natl Acad Sci USA. 1964 May;51:883-90.

Davies JE. Studies on the ribosomes of streptomycin-sensitive and resistant strains of Escherichia coli. Proc Natl Acad Sci U S A. 1964 Apr;51:659-64.

Davis BD. Mechanism of bactericidal action of aminoglycosides. Microbiol Rev. 1987 Sep;51(3):341-50. Review. Erratum in: Microbiol Rev 1988 Mar;52(1):153.

De Stasio EA, Moazed D, Noller HF, Dahlberg AE. Mutations in 16S ribosomal RNA disrupt antibiotic--RNA interactions. EMBO J. 1989 Apr;8(4):1213-6.

de Steenwinkel JE, de Knegt GJ, ten Kate MT, van Belkum A, Verbrugh HA, Kremer K, et al. Time-kill kinetics of anti-tuberculosis drugs, and emergence of resistance, in relation to metabolic activity of Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother.2010 Dec;65(12):2582-9.

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.

Diel R, Lipman M, Hoefsloot W. High mortality in patients with Mycobacterium avium complex lung disease: a systematic review. BMC Infect Dis. 2018 May;18(1):206.

Doi Y, Wachino JI, Arakawa Y. Aminoglycoside resistance: the emergence of acquired 16S ribosomal RNA methyltransferases. Infect Dis Clin North Am. 2016 Jun;30(2):523-37.

Du Q, Dai G, Long Q, Yu X, Dong L, Huang H, Xie J. Mycobacterium tuberculosis rrs A1401G mutation correlates with high-level resistance to kanamycin, amikacin, and capreomycin in clinical

isolates from mainland China. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013 Oct;77(2):138-42.

Düzgüneş N, Perumal VK, Kesavalu L, Goldstein JA, Debs RJ, Gangadharam PR. Enhanced effect of liposome-encapsulated amikacin on Mycobacterium avium-M. intracellulare complex infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1988 Sep;32(9):1404-11.

Eagle G, Brown K, Floto RA. Examining the effect of residual amikacin on sputum culture for nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jan 15;197(2):267-9.

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.*

Edson RS, Brey RH, McDonald TJ, Terrell CL, McCarthy JT, Thibert JM. Vestibular toxicity due to inhaled tobramycin in a patient with renal insufficiency. Mayo Clin Proc.
2004 Sep;79(9):1185-91.

Fattorini L, Li B, Piersimoni C, Tortoli E, Xiao Y, Santoro C, et al. In vitro and ex vivo activities of antimicrobial agents used in combination with clarithromycin, with or without amikacin, against Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Mar;39(3):680-5.

Fattorini L, Xiao Y, Mattei M, Li Y, Iona E, Ricci ML, et al. Activities of isoniazid alone and in combination with other drugs against Mycobacterium avium infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Mar;42(3):712-4.

Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Pascual A, Perea EJ. In vitro activity of azithromycin in combination with amikacin, ceftazidime, ciprofloxacin or imipenem against clinical isolates of Acinobacter baumannii. Chemotherapy. 2003 May;49(1-2):24-6.

Ferro BE, Meletiadis J, Wattenberg M, de Jong A, van Soolingen D, Mouton JW, et al. Clofazimine prevents the regrowth of mycobacterium abscessus and mycobacterium avium type strains exposed to amikacin and clarithromycin. Antimicrob Agents Chemother. 2016a Feb;60(2):1097-105.

Ferro BE, Srivastava S, Deshpande D, Pasipanodya JG, van Soolingen D, Mouton JW, et al. Failure of the amikacin, cefoxitin, and clarithromycin combination regimen for treating pulmonary mycobacterium abscessus infection. Antimicrob Agents Chemother.
2016b Sep 23;60(10):6374-6.

Ferro BE, van Ingen J, Wattenberg M, van Soolingen D, Mouton JW. Time-kill kinetics of slowly growing mycobacteria common in pulmonary disease. J Antimicrob Chemother. 2015 Oct;70(10):2838-43.

File TM Jr. Recommendations for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: review of recent international guidelines. Clin Infect Dis.
2010 Aug 1;51 Suppl 1:S42-7.

Flores-Mercado F, García-Mercado JL, Estopier-Jáuregui C, Galindo-Hernández E, Diaz-Gonzales C. Clinical pharmacology of amikacin sulphate: blood, urinary and tissue concentrations in the terminal stage of pregnancy. J Int Med Res. 1977;5(4):292-4.***

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.

François B, Russell RJ, Murray JB, Aboul-ela F, Masquida B, Vicens Q, et al. Crystal structures of complexes between aminoglycosides and decoding A site oligonucleotides: role of the number of rings and positive charges in the specific binding leading to miscoding. Nucleic Acids Res.
2005 Oct 7;33(17):5677-90.

Freeman R, Geier H, Weigel KM, Do J, Ford TE, Cangelosi GA. Roles for cell wall glycopeptidolipid in surface adherence and planktonic dispersal of Mycobacterium avium. Appl Environ Microbiol. 2006 Dec;72(12):7554-8.

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

Galimand M, Sabtcheva S, Courvalin P, Lambert T. Worldwide disseminated armA aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon Tn1548. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):2949-53.

Gangadharam PR, Perumal VK, Podapati NR, Kesavalu L, Iseman MD. In vivo activity of amikacin alone or in combination with clofazimine or rifabutin or both against acute experimental Mycobacterium avium complex infections in beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1988b Sep;32(9):1400-3.

Garfein RS, Catanzaro DG, Rodwell TC, Avalos E, Jackson RL, Kaping J, et al. Phenotypic and genotypic diversity in a multinational sample of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Apr;19(4):420-7. Erratum in: Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jul;19(7):874.

Garneau-Tsodikova S, Labby KJ. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives. Medchemcomm. 2016 Jan 1;7(1):11-27.

Geller DE, Pitlick WH, Nardella PA, Tracewell WG, Ramsey BW. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. Chest. 2002 Jul;122(1):219-26.

Gikalo MB, Nosova EY, Krylova LY, Moroz AM. The role of eis mutations in the development of kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis isolates from the Moscow region. J Antimicrob Chemother. 2012 Sep;67(9):2107-9.

Gochi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al. Retrospective study of the predictors of mortality and radiographic deterioration in 782 patients with nodular/ bronchiectatic Mycobacterium avium complex lung disease. BMJOpen. 2015;5:1-8.Gorini L, Kataja E. Streptomycin-induced oversuppression in E. Coli. Proc Natl Acad Sci USA. 1964 Jun;51:995-1001.

Goswami B, Narang P, Mishra PS, Narang R, Narang U, Mendiratta DK. Drug susceptibility of rapid and slow growing non-tuberculous mycobacteria isolated from symptomatics for pulmonary tuberculosis, Central India. Indian J Med Microbiol. 2016 Oct-Dec;34(4):442-7.

Goto “後藤美紀、市川真由美、渡邉真博、他；ブロスミックNTMで測定した Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare Complexに対する最小発育阻止濃度の 再現性、日本臨床微生物学会誌; 2006. 16(2): 67-73”

Graham JC, Gould FK. Role of aminoglycosides in the treatment of bacterial endocarditis. J Antimicrob Chemother. 2002 Mar;49(3):437-44.

Green KD, Pricer RE, Stewart MN, Garneau-Tsodikova S. Comparative study of Eis-like enzymes from pathogenic and nonpathogenic bacteria. ACS Infect Dis. 2015 Jun 12;1(6):272-83.

Greendyke R, Byrd TF. Differential antibiotic susceptibility of Mycobacterium abscessus variants in biofilms and macrophages compared to that of planktonic bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Jun;52(6):2019-26.

Gresham HD, Lowrance JH, Caver TE, Wilson BS, Cheung AL, Lindberg FP. Survival of Staphylococcus aureus inside neutrophils contributes to infection. J Immunol. 2000 Apr 1;164(7):3713-22.

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Feb 15;175(4):367-416. Erratum in: Am J Respir Crit Care Med. 2007 Apr 1;175(7):744-5. Dosage error in article text.

Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Oct 15;174(8):928-34.

Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial lung disease. Curr Opin Infect Dis. 2010 Apr;23(2):185-90.

Hallander HO, Dornbusch K, Gezelius L, Jacobson K, Karlsson I. Synergism between aminoglycosides and cephalosporins with antipseudomonal activity: interaction index and killing curve method. Antimicrob Agents Chemother. 1982 Nov;22(5):743-52.

Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. Semin Pediatr Infect Dis. 2002 Oct;13(4):239-48.

Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). Thorax. 2017 Nov;72(Suppl 2):ii1-ii64.

Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, Miyahara Y, Yanagisawa T, Sugita Y. Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Mar 1;185(5):575-83.

Heifets L, Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against Mycobacterium avium and M. tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Aug;33(8):1298-301.

Heifets L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of Mycobacterium avium strains to seven antituberculosis drugs. Antimicrob Agents Chemother. 1988 Aug;32(8):1131-6.

Ho YI, Chan CY, Cheng AF. In-vitro activities of aminoglycoside-aminocyclitols against mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 1997 Jul;40(1):27-32.

Hoban DJ, Reinert RR, Bouchillon SK, Dowzicky MJ. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial 2004-2013. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2015 May 10;14:27.

Hoffmann IM, Rubin BK, Iskandar SS, Schechter MS, Nagaraj SK, Bitzan MM. Acute renal failure in cystic fibrosis: association with inhaled tobramycin therapy. Pediatr Pulmonol. 2002 Nov;34(5):375-7.

Hombach M, Somoskövi A, Hömke R, Ritter C, Böttger EC. Drug susceptibility distributions in slowly growing non-tuberculous mycobacteria using MGIT 960 TB eXiST. Int J Med Microbiol. 2013 Jul;303(5):270-6.

Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. Clin Chest Med. 2015 Mar;36(1):1-11. Erratum in: Clin Chest Med. 2015 Jun;36(2):xvii.

Horgen L, Jerome A, Rastogi N. Pulsed-exposure and postantibiotic leukocyte enhancement effects of amikacin, clarithromycin, clofazimine, and rifampin against intracellular Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Nov;42(11):3006-8.

Horgen L, Legrand E, Rastogi N. Postantibiotic effect of amikacin, rifampin, sparfloxacin, clofazimine and clarithromycin against Mycobacterium avium. Res Microbiol. 1997 Nov;148(8):673-81.

Houghton JL, Biswas T, Chen W, Tsodikov OV, Garneau-Tsodikova S. Chemical and structural insights into the regioversatility of the aminoglycoside acetyltransferase Eis. Chembiochem. 2013 Nov 4;14(16):2127-35.

Huang C-T,Tsai Y-J,Wu J-Y,Wang, J-Y, Yu C-J, Lee L-N et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012 Feb 8;16(4):539-45.

Huang CC, Wu MF, Chen HC, Huang WC. In vitro activity of aminoglycosides, clofazimine, d-

cycloserine and dapsone against 83 Mycobacterium avium complex clinical isolates. J Microbiol Immunol Infect. 2017 Jun 28. pii:S1684-1182(17)30081-6.

Inderlied CB, Kolonoski PT, Wu M, Young LS. Amikacin, ciprofloxacin, and imipenem treatment for disseminated Mycobacterium avium complex infection of beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Feb;33(2):176-80.

Inderlied CB, Young LS, Yamada JK. Determination of in vitro susceptibility of Mycobacterium avium complex isolates to antimycobacterial agents by various methods. Antimicrob Agents Chemother. 1987 Nov;31(11):1697-702.

Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(3):408-14.

Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F, Calabia ER, Ruiz JC, de Francisco AL, et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with Pseudomonas aeruginosa. Clin Nephrol. 2006 Dec;66(6):464-7.

Jagielski T, Ignatowska H, Bakuła Z, Dziewit Ł, Napiórkowska A, Augustynowicz-Kopeć E, et al. Screening for streptomycin resistance-conferring mutations in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Poland. PLoS One. 2014 Jun 17;9(6):e100078.

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

Jeon K, Kwon OJ, Lee NY, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. Antibiotic treatment of Mycobacterium abscessus lung disease: a retrospective analysis of 65 patients. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):896-902.

Ji B, Lefrançois S, Robert J, Chauffour A, Truffot C, Jarlier V. In vitro and in vivo activities of rifampin, streptomycin, amikacin, moxifloxacin, R207910, linezolid, and PA-824 against Mycobacterium ulcerans. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jun;50(6):1921-6.

Ji B, Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J. Effectiveness of various antimicrobial agents against Mycobacterium avium complex in the beige mouse model. Antimicrob Agents Chemother. 1994 Nov;38(11):2521-9.

Ji YE, Colston MJ, Cox RA. The ribosomal RNA (rrn) operons of fast-growing mycobacteria: primary and secondary structures and their relation to rrn operons of pathogenic slow-growers. Microbiology. 1994 Oct;140 (Pt 10):2829-40.

Jiang X, Zhang W, Zhang Y, Gao F, Lu C, Zhang X, Wang H. Assessment of efflux pump gene expression in a clinical isolate Mycobacterium tuberculosis by real-time reverse transcription PCR. Microb Drug Resist. 2008 Mar;14(1):7-11.

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.

Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. J Thorac Dis. 2014 Mar;6(3):210-20.

JST/JRS,2012 Kekkaku；2012, 87(2): 83-86 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会；肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 ―2012 年改訂

JST, 2015. Clinical manual of non-tuberculous mycobacteriosis. 1st ed. Igakushoin. 2015 （Japanese）日本結核病学会　非結核性抗菌症　診療マニュアル　医学書院

Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.

Karakoç B, Gerçeker AA. In-vitro activities of various antibiotics, alone and in combination with amikacin against Pseudomonas aeruginosa. Int J Antimicrob Agents. 2001 Dec;18(6):567-70.

Karlowsky JA, Biedenbach DJ, Kazmierczak KM, Stone GG, Sahm DF. Activity of ceftazidime-avibactam against extended-spectrum- and AmpC β-lactamase-producing Enterobacteriaceae collected in the INFORM global surveillance study from 2012 to 2014. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Apr 22;60(5):2849-57.

Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. Semin Respir Crit Care Med. 2013 Feb;34(1):87-94.

Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, Guide SV, Ding L, Shea Y, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: prospective study of a distinct preexisting syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Nov 15;178(10):1066-74.

Klemens SP, DeStefano MS, Cynamon MH. Activity of clarithromycin against Mycobacterium avium complex infection in beige mice. Antimicrob Agents Chemother.1992 Nov;36(11):2413-7.

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.

Kobayashi T, Tsuyuguchi K, Arai T, Tsuji T, Maekura T, Kurahara Y et al. Change in lung function in never-smokers with nontuberculous mycobacterial lung disease: A retrospective study. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis. 2018 May;11:17-21.

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.

Koike “小池祐史、重原克則、外山智貴、他；当院におけるMycobacterium avium / intraoellulare complex分離株に対するモキシフロキサシンとリファブチンを含めた薬剤に対する感受性の検討、医学検査; 2013. 62(3): 268-73”

Kovacevic T, Avram S, Milakovic D, Spiric N, Kovacevic P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. J Basic Clin Pharma. 2016;7:65-9.

Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Jun 1;6(6). pii: a027029.

Lambert PA. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. J Appl Microbiol. 2002;92 Suppl:46S-54S.

Lefebvre AL, Dubée V, Cortes M, Dorchêne D, Arthur M, Mainardi JL. Bactericidal and intracellular activity of β-lactams against Mycobacterium abscessus. J Antimicrob Chemother. 2016 Jun;71(6):1556-63.

Leitzke S, Bucke W, Borner K, Müller R, Hahn H, Ehlers S. Rationale for and efficacy of prolonged-interval treatment using liposome-encapsulated amikacin in experimental Mycobacterium avium infection. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Feb;42(2):459-61.

Litvinov V, Makarova M, Galkina K, Khachaturiants E, Krasnova M, Guntupova L, et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. PLoS One. 2018 Sep 17;13(9):e0203108.

Llerena C, Zabaleta A, Valbuena A, Murcia M. [Prevalence of Mycobacterium tuberculosis resistance to quinolones and injectables in Colombia, 2012-2013]. Biomédica. 2017 Jan 24;37(1):96-103. Spanish.

Lounis N, Ji B, Truffot-Pernot C, Grosset J. Comparative activities of amikacin against Mycobacterium avium complex in nude and beige mice. Antimicrob Agents Chemother. 1997 May;41(5):1168-9.

Lowary TL. Twenty years of Mycobacterial glycans: furanosides and beyond. Acc Chem Res. 2016

Jul 19;49(7):1379-88.

Magnet S, Courvalin P, Lambert T. Resistance-nodulation-cell division-type efflux pump involved in aminoglycoside resistance in Acinetobacter baumannii strain BM4454. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Dec;45(12):3375-80.

Magnet S, Smith TA, Zheng R, Nordmann P, Blanchard JS. Aminoglycoside resistance resulting from tight drug binding to an altered aminoglycoside acetyltransferase. Antimicrob Agents Chemother. 2003 May;47(5):1577-83.

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. 2016a Oct 21;60(11):6540-9.

Malinin V, Neville M, Perkins WR. Biodistribution and clearance of liposomal amikacin for inhalation and free amikacin after a single-dose inhalation in rats. Poster presentation at:
American Thoracic Society International Conference; 2016b; San Francisco, CA. Poster #A5482.

Mallié et al, 1988: Mallié JP, Coulon G, Billerey C, Faucourt A, Morin JP. In utero aminoglycosides-induced nephrotoxicity in rat neonates. Kidney Int. 1988 Jan;33(1):36-44.

Matsuzaki M, Akutsu S, Mukogawa H, Aizawa T. [Teratological studies of amikacin (BBK8). Embryo and fetus teratogenicity of amikacin intramuscularly injected into pregnant rabbits]. Jpn J Antibiot. 1975 Jun;28(3):366-71. Japanese.***

Matsuzaki M, Akutsu S, Mukogawa H, Shimamura T. [Teratological studies of amikacin (BB- K8). Effects on fetuses and offspring development of mouse and rats]. Jpn J Antibiot. 1975a Jun;28(3):372-84. Japanese. .***

Maurer FP, Bruderer VL, Castelberg C, Ritter C, Scherbakov D, Bloemberg GV, et al. Aminoglycoside-modifying enzymes determine the innate susceptibility to aminoglycoside antibiotics in rapidly growing mycobacteria. J Antimicrob Chemother. 2015 May;70(5):1412-9.

Maurer FP, Bruderer VL, Ritter C, Castelberg C, Bloemberg GV, Böttger EC. Lack of antimicrobial bactericidal activity in Mycobacterium abscessus. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul;58(7):3828-36.

Maurer FP, Pohle P, Kernbach M, Sievert D, Hillemann D, Rupp J, et al. Differential drug susceptibility patterns of Mycobacterium chimaera and other members of the Mycobacterium avium-intracellulare complex. Clin Microbiol Infect. 2019 Mar;25(3):379.e1-379.e7.

Meers P, Neville M, Malinin V, Scotto AW, Sardaryan G, Kurumunda R, et al. Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic Pseudomonas aeruginosa lung infections. J Antimicrob Chemother. 2008 Apr;61(4):859-68.

Mehta R, Champney WS. 30S ribosomal subunit assembly is a target for inhibition by aminoglycosides in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother. 2002 May;46(5):1546-9.

Mikkelsen NE, Brännvall M, Virtanen A, Kirsebom LA. Inhibition of RNase P RNA cleavage by aminoglycosides. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 May 25;96(11):6155-60.

Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Apr;43(4):727-37.

Miranda-Novales G, Leaños-Miranda BE, Vilchis-Pérez M, Solórzano-Santos F. In vitro activity effects of combinations of cephalothin, dicloxacillin, imipenem, vancomycin and amikacin against methicillin-resistant Staphylococcus spp. strains. Ann Clin Microbiol Antimicrob.
2006 Oct 12;5:25.

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;59:6337-43.

Moellering RC Jr, Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against

Enterococci. J Infect Dis. 1971 Dec;124 Suppl:S207-9.

Mok S, Hannan M, Nolke L. Antimicrobial Susceptibility of Clinical and Environmental Mycobacterium chimaera Isolates. Antimicrobial Agents and Chemo. 2019 Sep 63, 9. e00755-19

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.

Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. Chest. 2002 Jan;121(1):55-63.

Murdoch MB, Peterson LR. Antimicrobial penetration into polymorphonuclear leukocytes and alveolar macrophages. Sem Respir Infect. 1991;6(2):112-21.

Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. Pharmacotherapy. 1999 Nov;19(11):1252-60.

Nagai J, Takano M. Molecular aspects of renal handling of aminoglycosides and strategies for preventing the nephrotoxicity. Drug Metab Pharmacokinet. 2004 Jun;19(3):159-70.

Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016 Oct 1;63(7):853-67.

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.

Nanavaty J, Mortensen JE, Shryock TR. The effects of environmental conditions on the in vitro activity of selected antimicrobial agents against Escherichia coli. Curr Microbiol. 1998 Apr;36(4):212-5.

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

Niederweis M. Mycobacterial porins--new channel proteins in unique outer membranes. Mol Microbiol. 2003 Sep;49(5):1167-77.

Ogle JM, Brodersen DE, Clemons WM Jr, Tarry MJ, Carter AP, Ramakrishnan V. Recognition of cognate transfer RNA by the 30S ribosomal subunit. Science. 2001 May 4;292(5518):897-902.

Oh TS, Kim YJ, Kang HY, Kim CK, Cho SY, Lee HJ. RNA expression analysis of efflux pump genes in clinical isolates of multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in South Korea. Infect Genet Evol. 2017 Apr;49:111-5.

Olivier KN, Eagle G, McGinnis JP II, Micioni L, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Amikacin minimum inhibitory concentrations and mutational resistance in patients with treatment-refractory nontuberculous mycobacteria lung disease treated with liposomal amikacin for inhalation. Poster session presented at: European Respiratory Society (ERS) International Congress; 2015 Sep 26-30; Amsterdam, Netherlands. Poster # PA371

Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP 2nd, Micioni L, Liu K, et al. Randomized trial of liposomal amikacin for inhalation in nontuberculous mycobacterial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Mar 15;195(6):814-823.

Omri A, Ravaoarinoro M. Preparation, properties and the effects of amikacin, netilmicin and tobramycin in free and liposomal formulations on Gram-negative and Gram-positive bacteria. Int J

Antimicrob Agents. 1996 May;7(1):9-14.

Orefici G, Scopetti F. In vitro effect of cefoxitin and amikacin combination on M. fortuitum. Boll Ist Sieroter Milan. 1988;67(2):97-104.

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.

Pang H, Li G, Wan L, Jiang Y, Liu H, Zhao X, et al. In vitro drug susceptibility of 40 international reference rapidly growing mycobacteria to 20 antimicrobial agents. Int J Clin Exp Med. 2015 Sep 15;8(9):15423-31.

Park HY, Jeong BH, Chon HR, Jeon K, Daley CL, Koh WJ. Lung function decline according to clinical course in nontuberculous mycobacterial lung disease. Chest. 2016 Dec;150(6):1222-32.

Park IK, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis. Semin Respir Crit Care Med. 2015 Apr;36(2):217-24.

Pellegrin I, Maugein J, Lapeyre C, Barbeau P, Leng B, Pellegrin JL. Activity of rifabutin, clarithromycin, ethambutol, sparfloxacin and amikacin, alone and in combination, against Mycobacterium avium complex in human macrophages. J Antimicrob Chemother. 1996 Mar;37(3):501-10.

Philips JB, Cassady G. Amikacin: pharmacology, indications and cautions for use, and dose recommendations. Semin Perinatol. 1982 Apr;6(2):166-71.

Possoz C, Newmark J, Sorto N, Sherratt DJ, Tolmasky ME. Sublethal concentrations of the aminoglycoside amikacin interfere with cell division without affecting chromosome dynamics. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Jan;51(1):252-6.

Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. Clin Chest Med. 2015 Mar;36(1):13-34.

Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(7):970-6.

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.

Ramirez MS, Tolmasky ME. Aminoglycoside modifying enzymes. Drug Resist Updat. 2010 Dec;13(6):151-71.

Ramis IB, Cnockaert M, von Groll A, Nogueira CL, Leão SC, Andre E, et al. Antimicrobial susceptibility of rapidly growing mycobacteria using the rapid colorimetric method. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Jul;34(7):1403-13.

Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, Gibson RL, Harwood IR, Kravitz RM, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1993 Jun 17;328(24):1740-6.

Rastogi N, Goh KS, Horgen L, Barrow WW. Synergistic activities of antituberculous drugs with cerulenin and trans-cinnamic acid against Mycobacterium tuberculosis. FEMS Immunol Med Microbiol. 1998 Jun;21(2):149-57.

Rastogi N, Labrousse V, Bryskier A. Intracellular activities of roxithromycin used alone and in association with other drugs against Mycobacterium avium complex in human macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Apr;39(4):976-8.

Rastogi N, Labrousse V, Goh KS, De Sousa JP. Antimycobacterial spectrum of sparfloxacin and its activities alone and in association with other drugs against Mycobacterium avium complex

growing extracellularly and intracellularly in murine and human macrophages. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Dec;35(12):2473-80.

Reeves AZ, Campbell PJ, Sultana R, Malik S, Murray M, Plikaytis BB, et al. Aminoglycoside cross-resistance in Mycobacterium tuberculosis due to mutations in the 5' untranslated region of whiB7. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Apr;57(4):1857-65.

Renvoise A, Bernard C, Veziris N, Galati E, Jarlier V, Robert J. Significant difference in drug susceptibility distribution between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare. J Clin Microbiol. 2014 Dec;52(12):4439-40.

Rey-Jurado E, Tudó G, de la Bellacasa JP, Espasa M, González-Martín J. In vitro effect of three- drug combinations of antituberculous agents against multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. Int J Antimicrob Agents. 2013 Mar;41(3):278-80.

Rhomberg PR, Jones RN. In vitro activity of 11 antimicrobial agents, including gatifloxacin and GAR936, tested against clinical isolates of Mycobacterium marinum. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002 Feb;42(2):145-7.

Ripoll F, Pasek S, Schenowitz C, Dossat C, Barbe V, Rottman M, et al. Non mycobacterial virulence genes in the genome of the emerging pathogen Mycobacterium abscessus. PLoS One. 2009 Jun 19;4(6):e5660.

Rodrigues L, Machado D, Couto I, Amaral L, Viveiros M. Contribution of efflux activity to isoniazid resistance in the Mycobacterium tuberculosis complex. Infect Genet Evol. 2012 Jun;12(4):695-700.

Rominski AA, Selchow P, Becker K, Brülle JK, Dal Molin M, Sander P. Elucidation of Mycobacterium abscessus aminoglycoside and capreomycin resistance by targeted deletion of three putative resistance genes. J Antimicrob Chemother. 2017 Aug 1;72(8):2191-200.

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.

Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2016 Apr;79(2):74-84.

Sarathy JP, Dartois V, Lee EJ. The role of transport mechanisms in mycobacterium tuberculosis drug resistance and tolerance. Pharmaceuticals (Basel). 2012 Nov 9;5(11):1210-35.

Schoenfeld N, Haas W, Richter E, Bauer T, Boes L, Castell S, et al. Recommendations of the German Central Committee against tuberculosis (DZK) and the German Respiratory Society (DGP) for the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterioses. Pneumologie. 2016 Apr;70(4):250–76.

Schön T, Chryssanthou E. Minimum inhibitory concentration distributions for Mycobacterium avium complex-towards evidence-based susceptibility breakpoints. Int J Infect Dis. 2017 Feb;55:122-4.

Schorey JS, Holsti MA, Ratliff TL, Allen PM, Brown EJ. Characterization of the fibronectin-attachment protein of Mycobacterium avium reveals a fibronectin-binding motif conserved among mycobacteria. Mol Microbiol. 1996 Jul;21(2):321-9.

Shaw KJ, Rather PN, Hare RS, Miller GH. Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. Microbiol Rev. 1993 Mar;57(1):138-63.

Siddiqi N, Das R, Pathak N, Banerjee S, Ahmed N, Katoch VM, et al. Mycobacterium tuberculosis isolate with a distinct genomic identity overexpresses a tap-like efflux pump. Infection. 2004 Apr;32(2):109-11.

Silva PE, Bigi F, Santangelo MP, Romano MI, Martín C, Cataldi A, Aínsa JA. Characterization of P55, a multidrug efflux pump in Mycobacterium bovis and Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Mar;45(3):800-4.

Sousa S, Bandeira M, Carvalho PA, Duarte A, Jordao L. Nontuberculous mycobacteria pathogenesis and biofilm assembly. Int J Mycobacteriol. 2015 Mar;4(1):36-43.

Sowajassatakul A, Prammananan T, Chaiprasert A, Phunpruch S. Molecular characterization of amikacin, kanamycin and capreomycin resistance in M/XDR-TB strains isolated in Thailand. BMC Microbiol. 2014 Jun 22;14:165.

Spoering AL, Lewis K. Biofilms and planktonic cells of Pseudomonas aeruginosa have similar resistance to killing by antimicrobials. J Bacteriol. 2001 Dec;183(23):6746-51.

Sreevatsan S, Pan X, Stockbauer KE, Williams DL, Kreiswirth BN, Musser JM. Characterization of rpsL and rrs mutations in streptomycin-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates from diverse geographic localities. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Apr;40(4):1024-6.

Stubbings W, Bostock J, Ingham E, Chopra I. Mechanisms of the post-antibiotic effects induced by rifampicin and gentamicin in Escherichia coli. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):444-8.

Suzuki Y, Katsukawa C, Tamaru A, Abe C, Makino M, Mizuguchi Y, et al. Detection of kanamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis by identifying mutations in the 16S rRNA gene. J Clin Microbiol. 1998 May;36(5):1220-5.

Taber HW, Mueller JP, Miller PF, Arrow AS. Bacterial uptake of aminoglycoside antibiotics. Microbiol Rev. 1987 Dec;51(4):439-57.

Tai PC, Wallace BJ, Davis BD. Streptomycin causes misreading of natural messenger by interacting with ribosomes after initiation. Proc Natl Acad Sci U S A. 1978 Jan;75(1):275-9.

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.

Tateishi “立石善隆、元根正晴、好村研二、他；肺Mycobacterium avium complex症持続排菌症例における薬剤感受性試験、日呼吸会誌; 2010. 48(11): 797-801”

Tenover FC, Tickler I, Armstrong ES, Kubo A, Lopez S, Persing DH, Miller GH. Activity of ACHN-490 against meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates from patients in US hospitals. Int J Antimicrob Agents. 2011 Oct;38(4):352-4.

TOBI® Tobramycin Inhalation Solution [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ; November 2016. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/201688s008lbl.pdf Accessed: 11 June 2019. *

TREK SENSITITRE BMD Method, 2012

Tsai A, Uemura S, Johansson M, Puglisi EV, Marshall RA, Aitken CE, et al. The impact of aminoglycosides on the dynamics of translation elongation. Cell Rep. 2013 Feb 21;3(2):497-508.

Tsui SY, Yew WW, Li MS, Chan CY, Cheng AF. Postantibiotic effects of amikacin and ofloxacin on Mycobacterium fortuitum. Antimicrob Agents Chemother. 1993 May;37(5):1001-3.

Tulkens PM. Intracellular distribution and activity of antibiotics. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991 Feb;10(2):100-6.

Udou T. Comparative evaluation of the in vitro antimycobacterial activities of six aminoglycoside antibiotics using an agar dilution method. J Chemother. 2006 Dec;18(6):610-6.

Van Bambeke F, Barcia-Macay M, Lemaire S, Tulkens PM. Cellular pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics: current views and perspectives. Curr Opin Drug Discov Devel. 2006 Mar;9(2):218-30.

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.

Vanhoof R, Sonck P, Hannecart-Pokorni E. The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycoside uptake in Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia. J Antimicrob Chemother. 1995 Jan;35(1):167-71.

Verma JS, Gupta Y, Nair D, Manzoor N, Rautela RS, Rai A, et al. Evaluation of gidB alterations responsible for streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov;69(11):2935-41.

Veyssier P, Bryskier A. Aminocyclitol aminoglycosides. In: Bryskier A, editor. Antimicrobial agents. Washington, DC: ASM Press; 2005. p. 453-69.

Vicens Q, Westhof E. Molecular recognition of aminoglycoside antibiotics by ribosomal RNA and resistance enzymes: an analysis of x-ray crystal structures. Biopolymers. 2003 Sep;70(1):42-57.

Wachino J, Shibayama K, Kurokawa H, Kimura K, Yamane K, Suzuki S, et al. Novel plasmid-mediated 16S rRNA m1A1408 methyltransferase, NpmA, found in a clinically isolated Escherichia coli strain resistant to structurally diverse aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Dec;51(12):4401-9.

Walkty A, Adam H, Baxter M, Denisuik A, Lagacé-Wiens P, Karlowsky JA, et al. In vitro activity of plazomicin against 5,015 gram-negative and gram-positive clinical isolates obtained from patients in Canadian hospitals as part of the CANWARD study, 2011-2012. Antimicrob Agents Chemother. 2014 May;58(5):2554-63.

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.

Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, Philley JV, Killingley J, Wilson RW, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease. Chest. 2014 Aug;146(2):276-282.

Wang S, Jiang G, Wei G. Antimicobial susceptibility and genotyping of Mycobacterium intracellulare. Chi J. Tuber and Respir Diseases. 1001-0939, July 2018, Vol41. No.7

Warkany J. Antituberculous drugs. Teratology. 1979 Aug;20(1):133-7

White BP, Lomaestro B, Pai MP. Optimizing the initial amikacin dosage in adults. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov;59(11):7094-6.

Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, Taubert KA, Bayer A, Kaye D. Antibiotic Treatment of Adults With Infective Endocarditis Due to Streptococci, Enterococci, Staphylococci, and HACEK Microorganisms. JAMA. 1995;274:1706-13.

Wong CH, Hendrix M, Priestley ES, Greenberg WA. Specificity of aminoglycoside antibiotics for the A-site of the decoding region of ribosomal RNA. Chem Biol. 1998 Jul;5(7):397-406.

Wong SY, Lee JS, Kwak HK, Via LE, Boshoff HI, Barry CE 3rd. Mutations in gidB confer low-level streptomycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jun;55(6):2515-22.

Xia H, Zheng Y, Zhao B, van den Hof S, Cobelens F, Zhao Y. Assessment of a 96-well plate assay of quantitative drug susceptibility testing for Mycobacterium tuberculosis complex in China. PLoS One. 2017 Jan 12;12(1):e0169413.

Yajko DM, Sanders CA, Madej JJ, Cawthon VL, Hadley WK. In vitro activities of rifabutin, azithromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, clofazimine, ethambutol, and amikacin in combinations of two, three, and four drugs against Mycobacterium avium. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Mar;40(3):743-9.

Yamazaki Y, Danelishvili L, Wu M, Hidaka E, Katsuyama T, Stang B, et al. The ability to form biofilm influences Mycobacterium avium invasion and translocation of bronchial epithelial cells. Cell Microbiol. 2006 May;8(5):806-14.

Young D, Hussell T, Dougan G. Chronic bacterial infections: living with unwanted guests. Nat Immunol. 2002 Nov;3(11):1026-32.

Zaher HS, Green R. Fidelity at the molecular level: lessons from protein synthesis. Cell. 2009 Feb 20;136(4):746-62.

Zaunbrecher MA, Sikes RD Jr, Metchock B, Shinnick TM, Posey JE. Overexpression of the chromosomally encoded aminoglycoside acetyltransferase eis confers kanamycin resistance in Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Nov 24;106(47):20004-9.

Zhanel GG, Saunders MH, Wolfe JN, Hoban DJ, Karlowsky JA, Kabani AM. Comparison of CO2 generation (BACTEC) and viable-count methods to determine the postantibiotic effect of antimycobacterial agents against Mycobacterium avium complex. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jan;42(1):184-7.

Zhang J, Leifer F, Rose S, Chun DY, Thaisz J, Herr T, et al. Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) penetrates non-tuberculous mycobacterial biofilms and enhances amikacin uptake into macrophages. Front Microbiol. 2018;9:915.

Zhao X, Wang Y, Pang Y. Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of Mycobacterium intracellulare in China. Infect Genet Evol. 2014 Oct;27:332-8.

Zheng HW, Pang Y, He GX, Song YY, Zhao YL. Comparing the genotype and drug susceptibilities between Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare in China. Biomed Environ Sci. 2017 Jul;30(7):517-25.

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

* URLリンクで表示されている文献ついてはM5に含まれていない。リクエストに応じてファイルを提出

** CLSIガイダンスはM5に含まれない

***M4に格納