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
2.7.6 個々の試験のまとめ

インスメッド合同会社

目次

頁
臨床試験一覧 9
2.7.6 個々の試験のまとめ 12
2.7.6.1 RD 201/23924 試験（参考資料） 12
2.7.6.1.1 試験の概要 12
2.7.6.1.2 試験の結果 13
2.7.6.1.3 結論 16
2.7.6.1.4 付録 16
2.7.6.2 TR02-101 試験（参考資料） 17
2.7.6.2.1 試験の概要 17
2.7.6.2.2 試験の結果 18
2.7.6.2.3 結論 23
2.7.6.2.4 付録 23
2.7.6.3 TR02-103 試験（参考資料） 24
2.7.6.3.1 試験の概要 24
2.7.6.3.2 試験の結果 26
2.7.6.3.3 結論 29
2.7.6.3.4 付録 29
2.7.6.4 TR02-104 試験（参考資料） 30
2.7.6.4.1 試験の概要 30
2.7.6.4.2 試験の結果 31
2.7.6.4.3 結論 36
2.7.6.4.4 付録 37
2.7.6.5 TR02-105 試験（参考資料） 38
2.7.6.5.1 試験の概要 38
2.7.6.5.2 試験の結果 40
2.7.6.5.3 結論 47
2.7.6.5.4 付録 47
2.7.6.6 TR02-105 EXTENSION 試験（参考資料） 48
2.7.6.6.1 試験の概要 48
2.7.6.6.2 試験の結果 50
2.7.6.6.3 結論 55
2.7.6.6.4 付録 55
2.7.6.7 TR02-106 試験（参考資料） 56
2.7.6.7.1 試験の概要 56
2.7.6.7.2 試験の結果 58
2.7.6.7.3 結論 73
2.7.6.7.4 付録 74
2.7.6.8 TR02-107 試験（参考資料） 75

2.7.6.8.1 試験の概要 75
2.7.6.8.2 試験の結果 79
2.7.6.8.3 結論 87
2.7.6.8.4 付録 87
2.7.6.9 TR02-108 試験（参考資料） 88
2.7.6.9.1 試験の概要 88
2.7.6.9.2 試験の結果 90
2.7.6.9.3 結論 96
2.7.6.9.4 付録 96
2.7.6.10 TR02-110 試験（参考資料） 97
2.7.6.10.1 試験の概要 97
2.7.6.10.2 試験の結果 100
2.7.6.10.3 結論 105
2.7.6.10.4 付録 106
2.7.6.11 TR02-112 試験（評価資料） 107
2.7.6.11.1 試験の概要 107
2.7.6.11.2 試験の結果 110
2.7.6.11.3 結論 129
2.7.6.11.4 付録 131
2.7.6.12 INS-212 試験（評価資料） 200
2.7.6.12.1 試験の概要 200
2.7.6.12.2 試験の結果 206
2.7.6.12.3 結論 228
2.7.6.12.4 付録 229
2.7.6.13 INS-312 試験（評価資料） 423
2.7.6.13.1 試験の概要 423
2.7.6.13.2 試験の結果 425
2.7.6.13.3 結論 441
2.7.6.13.4 付録 442

表一覧

表 2.7.6.1-1 人口統計学的データ（RD 201/23924 試験） 13
表 2.7.6.1-2 放射標識回収率及び肺に送達されたアミカシンの推定用量（RD 201/23924 試験） 14
表 2.7.6.1-3 肺に沈着した放射標識リポソーム残留率（RD 201/23924 試験） 14
表 2.7.6.2-1 被験者の内訳（TR02-101 試験） 19
表 2.7.6.2-2 人口統計学的データ（TR02-101 試験） 19
表 2.7.6.2-3 投与量で層別化したアミカシン血清中濃度の要約統計量（TR02-101 試験） 20

表 2.7.6.2-4　投与量で層別化したアミカシン喀痰中濃度の要約統計量（TR02-101 試験）....20
表 2.7.6.2-5　アミカシン尿中濃度の被験者別一覧及び要約（TR02-101 試験）....21
表 2.7.6.2-6　有害事象の要約（TR02-101 試験）....22
表 2.7.6.2-7　主な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（TR02-101 試験）....22
表 2.7.6.3-1　人口統計学的データ（TR02-103 試験）....26
表 2.7.6.3-2　血清 AUC（推定値）及び喀痰 AUC（実測値）の要約統計量（TR02-103 試験）....27
表 2.7.6.3-3　有害事象の要約（TR02-103 試験）....28
表 2.7.6.3-4　主な有害事象（2 名以上に発現）（TR02-103 試験）....28
表 2.7.6.4-1　人口統計学的データ（TR02-104 試験）....31
表 2.7.6.4-2　血清 AUC（推定値）及び喀痰 AUC（実測値）の要約統計量（TR02-104 試験）....32
表 2.7.6.4-3　PK パラメータ post hoc 推定平均値の要約統計量（TR02-104 試験）....33
表 2.7.6.4-4　有効性パラメータの平均値（±SD）（TR02-104 試験）....33
表 2.7.6.4-5　有害事象の要約（TR02-104 試験）....35
表 2.7.6.4-6　主な有害事象（発現率≥ 10%）（TR02-104 試験）....36
表 2.7.6.5-1　コホート別被験者の内訳（TR02-105 試験）....40
表 2.7.6.5-2　人口統計学的データ（TR02-105 試験）....41
表 2.7.6.5-3　コホート及び試験日別に層別した喀痰アミカシン濃度の要約統計量（TR02-105 試験）....41
表 2.7.6.5-4　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（実測値）の要約統計量（TR02-105 試験）....42
表 2.7.6.5-5　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（推定値）の要約統計量（TR02-105 試験）....42
表 2.7.6.5-6　有害事象の要約（TR02-105 試験：コホート 1）....44
表 2.7.6.5-7　有害事象の要約（TR02-105 試験：コホート 2）....45
表 2.7.6.5-8　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥ 10%）（TR02-105 試験：コホート 1）....45
表 2.7.6.5-9　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥ 10%）（TR02-105 試験：コホート 2）....45
表 2.7.6.6-1　延長試験ベースライン時の人口統計学的データ（TR02-105EXT 試験）....51
表 2.7.6.6-2　有害事象の要約（TR02-105EXT 試験）....54
表 2.7.6.6-3　主な有害事象（発現率≥ 10%）（TR02-105EXT 試験）....54
表 2.7.6.7-1　被験者の内訳（TR02-106 試験）....59
表 2.7.6.7-2　人口統計学的データ（コホート 1 及び 2）（TR02-106 試験）....59
表 2.7.6.7-3　人口統計学的データ（コホート 3）（TR02-106 試験）....60
表 2.7.6.7-4　コホート及び試験日別に層別した喀痰アミカシン濃度の要約統計量（TR02-106 試験）....60
表 2.7.6.7-5　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（実測値）の要約統計量（TR02-106 試験）....61

表 2.7.6.7-6　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（推定値）の要約統計量（TR02-106 試験）.....61
表 2.7.6.7-7　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の全被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）.....64
表 2.7.6.7-8　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群のベースラインでのムコイド株感染被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）..65
表 2.7.6.7-9　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群のベースラインでのムコイド株非感染被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）.....65
表 2.7.6.7-10　有害事象の要約（TR02-106 試験：コホート 1 及び 2）.....69
表 2.7.6.7-11　有害事象の要約（TR02-106 試験：コホート 3）.....70
表 2.7.6.7-12　主な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（TR02-106 試験：コホート 1 及び 2）.....70
表 2.7.6.7-13　主な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（TR02-106 試験：コホート 3）.....71
表 2.7.6.8-1　人口統計学的データ（TR02-107 試験：Arikace 280 mg 群／プラセボ 280 mg 群）.....80
表 2.7.6.8-2　人口統計学的データ（TR02-107 試験：Arikace 560 mg 群／プラセボ 560 mg 群）.....82
表 2.7.6.8-3　有害事象の要約（TR02-107 試験：コホート 1［Arikace 280 mg／プラセボ］）.85
表 2.7.6.8-4　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度）（TR02-107 試験：コホート 1［Arikace 280 mg／プラセボ］）.....85
表 2.7.6.8-5　有害事象の要約（TR02-107 試験：コホート 2［Arikace 560 mg／プラセボ］）.86
表 2.7.6.8-6　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度）（TR02-107 試験：コホート 2［Arikace 560 mg／プラセボ］）.....86
表 2.7.6.9-1　人口統計学的データ（TR02-108 試験）.....91
表 2.7.6.9-2　FEV_1 のベースラインから Day 168 までの相対変化率（TR02-108 試験）.....93
表 2.7.6.9-3　有害事象の要約（TR02-108 試験）.....95
表 2.7.6.9-4　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度）（TR02-108 試験）.95
表 2.7.6.10-1　人口統計学的データ（TR02-110 試験）.....101
表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（TR02-110 試験）.....104
表 2.7.6.10-3　主な有害事象（10%以上の発現頻度）（TR02-110 試験）.....104
表 2.7.6.11-1　二重盲検期の被験者の内訳（TR02-112 試験）.....110
表 2.7.6.11-2　非盲検期の被験者の内訳（TR02-112 試験）.....111
表 2.7.6.11-3　12 ヵ月の長期安全性追跡調査期の被験者の治験完了状況（TR02-112 試験）.112
表 2.7.6.11-4　解析対象集団（TR02-112 試験）.....112
表 2.7.6.11-5　人口統計学的データ及び他の基準値の特性（TR02-112 試験）.....113
表 2.7.6.11-6　スクリーニング時の層別割付（TR02-112 試験）.....114
表 2.7.6.11-7　Day 84 のマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの変化（TR02-112 試験）.....116

表 2.7.6.11-8　Day 84 に NTM 培養陰性を示した被験者の割合（TR02-112 試験）.....117
表 2.7.6.11-9　ベースラインから NTM 培養陰性化までの時間（TR02-112 試験）.....118
表 2.7.6.11-10　Day 84 のマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの変化（TR02-112 試験）.....120
表 2.7.6.11-11　Day 84 の RSSQ スコアのベースラインからの変化（TR02-112 試験）.....121
表 2.7.6.11-12　抗マイコバクテリア薬又はその他のレスキュー薬の初回使用までの時間（最終確認日又は非盲検期の LAI 投与開始時で打ち切り）（TR02-112 試験）.....122
表 2.7.6.11-13　84 日間の二重盲検期におけるマイコバクテリア培養のベースラインからの改善又は悪化が認められた被験者の割合（%）（TR02-112 試験）.....122
表 2.7.6.11-14　6 分間歩行距離のベースラインからの変化（TR02-112 試験）.....124
表 2.7.6.11-15　二重盲検期に発現した有害事象の概要（TR02-112 試験）.....127
表 2.7.6.11-16　非盲検期に発現した有害事象の概要（TR02-112 試験）.....128
表 2.7.6.11-17　二重盲検期に発現した TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）.....131
表 2.7.6.11-18　非盲検期に発現した TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）.....135
表 2.7.6.11-19　二重盲検期に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）.....139
表 2.7.6.11-20　非盲検期に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）.....141
表 2.7.6.12-1　人口統計学的データ（INS-212 試験）.....209
表 2.7.6.12-2　ベースライン特性（INS-212 試験：全被験者）.....210
表 2.7.6.12-3　投与 6 ヵ月目までの培養陰性化（INS-212 試験）.....211
表 2.7.6.12-4　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（欠測値補完データ）（INS-212 試験）.....212
表 2.7.6.12-5　培養陰性化開始後 12 ヵ月時点で培養陰性化の持続を達成した被験者での 3 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続（INS-212 試験）.....214
表 2.7.6.12-6　培養陰性化の開始から 12 ヵ月目まで培養陰性化が持続した被験者（INS-212 試験）.....215
表 2.7.6.12-7　培養陰性化開始後 12 ヵ月時点で培養陰性化の持続を達成した被験者での 28 日及び 6 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続（INS-212 試験）.....216
表 2.7.6.12-8　投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成し治験薬投与完了まで培養陰性化が持続した被験者での 28 日及び 6 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続（INS-212 試験）.....217
表 2.7.6.12-9　治験薬投与期間（INS-212 試験：全被験者）.....218
表 2.7.6.12-10　治験薬投与期間（INS-212 試験：日本人被験者）.....218
表 2.7.6.12-11　有害事象の要約（INS-212 試験：全被験者）.....219
表 2.7.6.12-12　有害事象の要約（INS-212 試験：日本人被験者）.....220
表 2.7.6.12-13　死亡に至った TEAE（INS-212 試験：全被験者）.....221
表 2.7.6.12-14　重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（INS-212 試験：全被験者）.....223
表 2.7.6.12-15　重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（INS-212 試験：日本人

被験者）.....224
表 2.7.6.12-16　治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-212 試験：全被験者）.....225
表 2.7.6.12-17　治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-212 試験：日本人被験者）.....227
表 2.7.6.12-18　治験薬投与下で発現した有害事象（INS-212 試験：全被験者）.....229
表 2.7.6.12-19　治験薬投与下で発現した有害事象（INS-212 試験：日本人被験者）.....240
表 2.7.6.12-20　ALIS に関連する有害事象（INS-212 試験：全被験者）.....243
表 2.7.6.12-21　治験薬に関連する有害事象（INS-212 試験：日本人被験者）.....248
表 2.7.6.13-1　人口統計学的データ（INS-312 試験）.....427
表 2.7.6.13-2　ベースライン特性（INS-312 試験：全被験者）.....428
表 2.7.6.13-3　ベースラインから投与 12 ヵ月目／治験薬投与完了までの治験薬投与期間（INS-312 試験：全被験者）.....429
表 2.7.6.13-4　ベースラインから投与 12 ヵ月目／治験薬投与完了までの治験薬投与期間（INS-312 試験：日本人被験者）.....429
表 2.7.6.13-5　有害事象の要約（INS-312 試験：全被験者）.....431
表 2.7.6.13-6　有害事象の要約（INS-312 試験：日本人被験者）.....432
表 2.7.6.13-7　死亡に至った TEAE（INS-312 試験：全被験者）.....433
表 2.7.6.13-8　重篤な有害事象（INS-312 試験：全被験者）.....434
表 2.7.6.13-9　重篤な有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）.....436
表 2.7.6.13-10　治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-312 試験：全被験者）.....438
表 2.7.6.13-11　治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）.....440
表 2.7.6.13-12　治験薬投与下で発現した有害事象（INS-312 試験：全被験者）.....442
表 2.7.6.13-13　治験薬投与下で発現した有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）.....450
表 2.7.6.13-14　ALIS に関連する有害事象（INS-312 試験：全被験者）.....453
表 2.7.6.13-15　ALIS に関連する有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）.....456

図一覧

図 2.7.6.3-1　尿中アミカシン濃度の実測値及び被験者ごとの尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた値の散布図（TR02-103 試験及び TR02-104 試験の併合データ）.....27
図 2.7.6.4-1　尿中アミカシン濃度の実測値及び被験者ごとの尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた値の散布図（TR02-103 試験及び TR02-104 試験の併合データ）.....32
図 2.7.6.4-2　緑膿菌密度のベースラインに対する経時的変化（平均[±SE]）（TR02-104 試験）.....34

図 2.7.6.4-3　FEV_1 のベースラインに対する経時的変化（平均［±SE］）（TR02-104 試験）...34
図 2.7.6.7-1　FEV1% predicted の変化（コホート 3）（TR02-106 試験）.....62
図 2.7.6.7-2　TOBI の前治療を受けた被験者における有効性：FEV_1 の変化（TR02-106 試験）.....63
図 2.7.6.7-3　FEV_1（L）のベースラインからの相対的変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の併合データ）.....63
図 2.7.6.7-4　TOBI の前治療を受けた被験者における有効性：Log_{10} CFU の変化（TR02-106 試験）.....64
図 2.7.6.7-5　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の全被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）.....65
図 2.7.6.11-1　最終確認日で打ち切りとしたベースラインから NTM 培養陰性化までの時間のカプラン・マイヤープロット（TR02-112 試験）.....119
図 2.7.6.11-2　二重盲検期の最終確認日又は非盲検期の LAI 投与開始時で打ち切りとしたベースラインから NTM 培養陰性化までの時間のカプラン・マイヤープロット（TR02-112 試験）.....120
図 2.7.6.12-1　被験者の内訳（治験薬投与完了時）（INS-212 試験）.....207
図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（治験完了時）（INS-212 試験）.....208
図 2.7.6.12-3　投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者の累積割合（INS-212 試験）.....212
図 2.7.6.12-4　培養陰性化以降 12 ヵ月間の投与を完了し 3 ヵ月追跡調査時に培養陰性化の持続を達成した被験者の累積割合（INS-212 試験）.....214
図 2.7.6.13-1　被験者の内訳（INS-312 試験）.....426

臨床試験一覧

試験の種類	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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	放射性標識アミカシンリポソーム ネブライザー吸入 (PARI LC® Star) 120 mg	6 名 (投与例数 6 名)	健康成人男性	単回投与	完了
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、 単回投与用量漸増	アミカシン又はプラセボ ネブライザー吸入 (PARI LC® Star) ALIS 90 mg、270 mg 及び 500 mg	18 名 (投与例数： ALIS 群 12 名、 プラセボ群 6 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	単回投与 (被験者 6 名に 2 回目の投与実施)	完了
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 (PARI LC® Star) ALIS 500 mg QD	13 名 (投与例数 13 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	14 日間	完了
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 (PARI LC® Star) ALIS 500 mg QD	11 名 (投与例数 11 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	14 日間	完了
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	無作為化、単盲検、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 (PARI eFlow®) 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 66 名 (投与例数 64 名) ALIS 群 44 名 (投与例数 42 名) プラセボ群 22 名 (投与例数 22 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	28 日間	完了
第 IIa 相 安全性／ 忍容性	TR02-105 Extension	5.3.5.4	安全性／忍容性、PK (全投与期間来院時の投与前)	非盲検、 TR02-105 試験の延長期	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) ALIS 560 mg QD	49 名 (投与例数 49 名) TR02-105 の ALIS 群 33 名及びプラセボ群 16 名	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	18 ヵ月 6 サイクル (28 日間投与、その後 56 日間休薬)	完了
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	無作為化、単盲検、並行群、プラセボ対照、FEV_1% predicted で層別化	アミカシン 70 mg/mL、ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) 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 46 名 (投与例数 41 名) ALIS 群 30 名 (投与例数 27 名) プラセボ群 16 名 (投与例数 14 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	28 日間	完了

試験の種類	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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	無作為化、二重盲検、並行群、プラセボ対照	アミカシン 70 mg/mL ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) 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 64 名 (投与例数 62 名) ALIS 群 44 名 (投与例数 43 名) プラセボ群 22 名 (投与例数 19 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した気管支拡張症患者	28 日間	完了
第 III 相 有効性／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)	無作為化、非盲検、実薬対照、年齢及び FEV_1% predicted に基づく層別化	アミカシン 70 mg/mL ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) ALIS 590 mg QD 又は TOBI® 300 mg BID (PARI LC PLUS)	計 302 名 (投与例数 294 名) ALIS 群 152 名 (投与例数 148 名) TOBI 群 150 名 (投与例数 146 名)	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	3 サイクル (28 日間治験薬投与、その後 28 日間休薬)	完了
第 III 相 長期安全性	TR02-110	5.3.5.4	長期安全性／忍容性及び有効性	長期、非盲検、TR02-108 試験の複数サイクル延長試験	アミカシン 70 mg/m ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) ALIS 590 mg QD	206 名 (投与例数 206 名)	TR02-108 試験を完了した慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者	48 週間の期間を 2 期連続した延長期間。総試験期間は最大 96 週間 (約 2 年間)	完了
第 II 相 有効性／安全性	TR02-112	5.3.5.1	有効性、安全性／忍容性及び PK (サブスタディ)	無作為化、二重盲検、プラセボ対照及び続く非盲検延長期の安全性追加試験 (治験薬の最終投与後 2 年間追跡調査)	アミカシン 70 mg/mL ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) 二重盲検期： ALIS 590 mg QD 又はプラセボ 非盲検期： ALIS 590 mg QD	計 90 名 (投与例数 89 名) ALIS 群 45 名 (投与例数 44 名) プラセボ群 45 名 (投与例数 45 名)	安定した MDR を継続中の難治性肺 NTM 症患者	84 日間 (二重盲検期) の後、さらに 84 日間 (延長期)。投与終了後、12 ヵ月間の観察期 (12 ヵ月間安全性調査追加試験)	完了

試験の種類	治験実施計画書番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬 投与方法 投与経路	被験者数	対象	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
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)	無作為化、非盲検期とその後の休薬観察期	アミカシン 70 mg/mL ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) 無作為化非盲検期 ALIS 590 mg QD + MDR 又は MDR 単独	計 336 名 ALIS + MDR 群 224 名 (投与例数 223 名) MDR 単独群 112 名 (投与例数 112 名)	安定した MDR を継続中の難治性肺 NTM 症患者	無作為化、非盲検期最長 8 ヵ月間 (培養非陰性化例) 又は 16 ヵ月間 (培養陰性化例) 及びその後 12 ヵ月間の投与後観察期	完了
第 III 相 長期安全性	INS-312	5.3.5.2	長期安全性／忍容性及び有効性	非盲検、 INS-212 試験の延長試験	アミカシン 70 mg/mL ネブライザー吸入 (PARI eFlow®) ALIS 590 mg QD + MDR 又は MDR 単独	INS-212 試験を完了した被験者計 163 名 (ALIS + MDR 群 73 名及び MDR 単独群 90 名)	INS-212 試験で培養非陰性化例と判定された、安定した MDR を継続中の難治性肺 NTM 症患者	計最大 13 ヵ月間 (投与期間 12 ヵ月間と安全性追跡調査の 1 ヵ月間休薬期間)	完了

ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液；BID = 1 日 2 回；CF = 嚢胞性線維症；DB = 二重盲検；FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量；FEV_1% predicted= 努力呼気量の 1 秒量の予測値に対する百分率；MDR = 多剤併用療法；NTM = 非結核性抗酸菌；OL = 非盲検；PK = 薬物動態；*Pa* = 緑膿菌；PC = プラセボ対照；QD = 1 日 1 回；TOBI® = トブラマイシン吸入液

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　RD 201/23924 試験（参考資料）

添付資料：5.3.3.1

2.7.6.1.1　試験の概要

治験の標題	健康成人男性を対象に吸入投与によるアミカシンリポソームの肺沈着を調べるガンマシンチグラフィ試験
治験実施施設数及び実施国	1 施設（英国）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発の相	第 I 相
目的	主要目的： 健康成人男性 6 名を対象に、アミカシンリポソームを吸入投与したときの肺内及び肺外における沈着及びクリアランスをガンマシンチグラフィにより検討する。 副次目的： • 肺の辺縁部に対する中央気道の放射標識の比率から肺内の放射標識分布パターンを検討する。 • 健康成人男性6名を対象にアミカシンリポソームを吸入投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
治験方法	すべての被験者にアミカシンリポソーム 120 mg を単回投与した。治験薬は PARI LC® Star を用いて吸入投与した。
被験者数	計画時：健康成人男性 6 名 解析時：健康成人男性 6 名
診断及び主要な組入れ基準	肺機能に重大な臨床所見が認められない 18 歳から 50 歳の健康な非喫煙成人男性。喘息や他の気道疾患の既往歴がある者の参加は不適格とした。
被験薬、用量及び投与方法	投与 1（A）：120 mg アミカシンリポソーム
治療期間	1 日
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	有効性： 肺に沈着した放射線量の経時的な残留率を、有効性の主要評価項目とした。 以下の副次的有効性評価項目について検討することとした（必要に応じて）。 • 口腔咽頭部及び胃に沈着した放射線量の比率 • マウスピースに残存している放射線量の比率 • デバイスに残存している放射線量の比率 • 低抵抗呼気フィルターに残存している放射線量 • 局所肺気量で補正した肺の辺縁部に対する中心部の比率に基づく浸透指数（sC/P）
統計手法	主要及び副次的有効性評価項目は、記述統計量で要約した。安全性データについては、一覧表の作成、要約及び記述統計解析を行った。一覧表及び集計表のデータを総合的にレビューし、安全性を評価した。正式な統計検定は実施しなかった。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.1.2 試験の結果

2.7.6.1.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では、計 20 名がスクリーニング検査を受けた。このうち 3 名は、試験日の変更によりスクリーニング検査を 2 回受けたため、実質 17 名がスクリーニング検査を受けた。3 名は本治験に不適格であった（臨床検査、肺機能検査、嚥語検査によるスクリーニング不適格が各 1 名）。5 名は試験日の変更により、本治験への参加が不可能となった。9 名は本治験に適格で、治験薬投与のために来院した。このうち 3 名は予備被験者として登録され、治験薬は投与されなかった。したがって、計 6 名の被験者が本治験に適格で、組み入れられた。組み入れられたすべての被験者が本治験を完了した。治験を中止した被験者はいなかった。

すべての被験者（6 名）を、安全性及び有効性解析に含めた。

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性

治験開始時の被験者の平均年齢（標準偏差[SD]）は 36.2 歳（6.3 歳）、平均体重は 78.3 kg（8.1 kg）、平均身長は 1.77 m（0.07 m）であった（表 2.7.6.1-1）。

表 2.7.6.1-1　人口統計学的データ（RD 201/23924 試験）

Age (yrs)	N	6
	Mean	36.2
	Std Dev	6.3
	Minimum	24
	Maximum	42
Height (m)	N	6
	Mean	1.77
	Std Dev	0.07
	Minimum	1.69
	Maximum	1.88
Weight (kg)	N	6
	Mean	78.3
	Std Dev	8.1
	Minimum	68.5
	Maximum	87.0
BMI (kg/m^2)	N	6
	Mean	25.0
	Std Dev	2.0
	Minimum	23
	Maximum	28

Source：Module 5.3.3.1 Study RD 201/23924 CSR Table 14.1
BMI = body mass index; N = number of subjects; Std Dev = standard deviation

2.7.6.1.2.3 薬物動態

該当なし

2.7.6.1.2.4 薬力学的特性

該当なし

2.7.6.1.2.5　有効性

(1) 主要評価項目

肺内沈着率は、放出量（つまり、ネブライザーの容器から排出され、マウスピース内に入った量）に対する比率として示した。平均全肺沈着率（左様と右葉の放射活性の合計）は 39.9%であった。ネブライザー容器内に充填した用量から算出すると、肺に送達されたアミカシンの絶対量（mg）は平均で 17.2 mg であった（表 2.7.6.1-2）。

肺に沈着した放射標識リポソームの経時的な残留率は、初期沈着に対する相対値で示した。投与 3 時間後までに残留率が 20.7%減少し、投与 48 時間後に、沈着した放射標識リポソームの 41.8%が肺に残留していた（表 2.7.6.1-3）。

表 2.7.6.1-2　放射標識回収率及び肺に送達されたアミカシンの推定用量（RD 201/23924 試験）

Device	Subject Number	% Recovered				Estimated Dose	sC/P
		Loaded Dose	*Emitted Dose				
		Nebuliser Retention	Exhalation Filter % MP	Orpharynx/ Stomach	Lung		
Pari LC Star	[redacted]	62.71	58.25	13.08	28.67	12.83	1.60
	[redacted]	58.79	55.66	8.94	35.41	17.51	2.12
	[redacted]	51.84	53.01	14.07	32.92	19.03	1.17
	Mean	57.78	55.64	12.03	32.33	16.46	1.63
	SD	5.51	2.62	2.72	3.41	3.23	0.48
Pari LC Star/ Akita	[redacted]	67.51	12.69	24.68	62.63	24.42	1.04
	[redacted]	84.97	37.54	11.14	51.32	9.26	1.38
	[redacted]	41.16	69.81	1.71	28.47	20.10	1.48
	Mean	64.55	40.01	12.51	47.47	17.93	1.30
	SD	22.05	28.64	11.54	17.40	7.81	0.23
Overall Performance	Mean	61.16	47.83	12.27	39.90	17.19	1.47
	SD	14.85	20.10	7/51	13.95	5.41	0.38

*i.e. sum of recovery from MP, exhalation filter and subject disposition
Source：Module 5.3.3.1 Study RD 201/23924 CSR Table 11.4.3.1
MP = mouthpiece; sCP = specific geometic counts in the central region/geometric counts in the peripheral region; SD = standard deviation

表 2.7.6.1-3　肺に沈着した放射標識リポソーム残留率（RD 201/23924 試験）

Time Post-Dose (h)	% Deposited Dose Pari LC Star					% Deposited Dose Pari LC Star/Akita					Overall			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean	SD	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
0	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	100.00	100.00	100.00	100.00	0.00	100.00	0.00		
1	84.65	79.16	96.24	86.68	8.72	93.97	91.88	96.51	94.12	2.32	90.40	7.01		
3	74.69	67.08	82.53	74.77	7.72	83.67	80.32	87.67	83.89	3.68	79.33	7.37		
6	64.94	64.71	77.71	69.12	7.44	79.10	75.49	85.46	80.02	5.05	74.57	8.24		
12	62.55	59.06	70.72	64.11	5.99	71.98	68.59	80.63	73.73	6.21	68.92	7.58		
24	56.10	56.39	68.63	60.73	7.15	63.48	64.97	77.67	68.71	7.80	64.54	8.10		
48	41.14	32.95	40.71	38.27	4.60	47.71	42.18	46.04	45.31	2.84	41.79	5.16		

Source：Module 5.3.3.1 Study RD 201/23924 CSR Table 11.4.3.2
SD = standard deviation

(2) 副次評価項目

投与直後の肺の内部における放射標識分布パターン（sC/P）は、クリプトン（81mKr）ガスによる肺換気画像で正規化した肺の中心部及び辺縁部に沈着した放射能量の比率によって算出した。平均 sC/P 比は 1.5 であった。

口腔咽頭／胃に沈着した放射線量は、マウスピース、口腔咽頭部からの口腔洗浄液及び胃から回収された放射線量の合計から算出した。口腔咽頭／胃における平均沈着率は 12.3%であった。呼気フィルターから回収された放射線量の平均は 47.8%であった（表 2.7.6.1-2）。

投与前及び投与後のネブライザー容器の画像から、容器に充填された放射線量の残留率を算出した。平均値は 61.2%であった（表 2.7.6.1-2）。

2.7.6.1.2.6　安全性

2.7.6.1.2.6.1　治験薬の曝露状況

計 6 名の被験者が、アミカシンリポソーム 120 mg の投与を受けた。

2.7.6.1.2.6.2　有害事象

有害事象は、治験薬を投与された被験者に生じた意図しない医学的事象と定義した。

治験期間を通して有害事象の報告はなかった。

2.7.6.1.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及びその他の重篤な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.2.6.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象の発現はなかった。

2.7.6.1.2.6.5　臨床検査値

治験期間中、臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。正常範囲外の値は、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.1.2.6.6　バイタルサイン

治験期間中、バイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。正常範囲外の値は、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.1.2.6.7　心電図

治験期間中、12 誘導心電図に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.1.2.6.8　その他の安全性評価項目

肺機能パラメータに臨床的に重要な変動は認められなかった。

治験薬投与開始前及び投与終了後の来院時に実施した嚥語検査を含め、治験期間を通して身体所見に変化は認められなかった。

2.7.6.1.3　結論

健康成人男性 6 名を組み入れ、治験を完了した。PARI LC Star ネブライザーを用いて、アミカシンリポソーム調製液の約 15.5%が肺に送達された。これは肺での用量として、アミカシン約 17.2 mg に相当した。投与 48 時間後まで画像を収集して放射標識リポソームの残留を検討した結果、この期間中に初期放射能量の平均 41.8%が残留していたことが示された。

治験期間中に収集した安全性データでは、健康成人男性 6 名において、アミカシンリポソーム 120 mg 投与による予期せぬ有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.4　付録

該当なし

2.7.6.2 TR02-101 試験（参考資料）

添付資料：5.3.3.2

2.7.6.2.1 試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象に TR02（SLIT™ Amikacin）を吸入投与したときの安全性及び忍容性に関する単回投与用量漸増試験
治験実施施設数及び実施国	3 施設（オランダ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 Ia 相
目的	主要目的： 持続放出型脂質吸入（SLIT™）アミカシン製剤の用量を漸増したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： 血清中及び尿中の SLIT™ Amikacin の薬物動態（PK）を評価し、喀痰中アミカシン濃度を評価する。
治験方法	二重盲検（被験者、治験依頼者及び治験担当医師）、プラセボ対照、単回投与用量漸増試験であった。各コホートの Day 0 で、Pari LC STAR™ネブライザー及びコンプレッサーを用いて、ネブライザーがパチパチ音を立てるまで、SLIT™Amikacin 又はプラセボを被験者に投与した。1 回の吸入投与は約 20 分間であった。各コホートの投与時間の概要を以下に示す。

コホート	投与量	吸入回数	投与時間（各吸入投与間の約 5 分を含む）
1	90 mg	1	約 20 分
2	270 mg	3	約 60 分
3	500 mg	5	約 80 分

被験者数	計画時：治験実施計画書に従って計 27 名を目標登録数とした。 解析時：計 18 名の嚢胞性線維症（CF）患者が本試験に組み入れられた。これら 18 名のうち 6 名は 2 つのコホートに参加したため、延べ 24 名の投与例数について解析を行った。2 つのコホートに参加した被験者には、最低 71 日間の投与間隔を設けた。90 mg 投与群は被験者 9 名、270 mg 投与群は被験者 8 名及び再投与の被験者 1 名、500 mg 投与群は被験者 1 名及び再投与の被験者 5 名であった。延べ 24 名の投与すべてが完了し、全被験者を安全性解析に含めた。
診断及び主要な組入れ基準	18 歳以上の緑膿菌感染症を合併した CF 患者
被験薬、用量及び投与方法	4.5 mL の暗褐色ガラス製バイアルに充填された 20 mg/mL の SLIT™ アミカシン製剤（用量段階：90 mg、270 mg 及び 500 mg） SLIT™ Amikacin は、ネブライザーを用いて投与した。
治療期間	1 日
対照薬、用量及び投与方法	吸入用塩化ナトリウム、吸入用滅菌 0.9%水溶液米国薬局方（USP）標準品 プラセボは、ネブライザーを用いて投与した。

評価項目	薬物動態： 治験薬投与後特定の時点に、血清中、喀痰中及び尿中の SLIT™ Amikacin 濃度を測定し、PK 評価を行った。バリデートされた分析法を用い、検体の Amikacin 濃度を測定した。PK データ解析は、すべて中央検査機関で実施した。喀痰は分析検出限界以内の値を測定し、尿は測定可能な値を収集した。 安全性： 身体所見、臨床検査（血液学的検査及び血液生化学検査）、コロニー形成単位（CFU）による喀痰培養の定量的解析、バイタルサイン、肺機能検査及び有害事象（AE）に関する結果を検討して安全性を評価した。
統計手法	薬物動態： 非コンパートメント PK 分析を用い、線形台形法により、各被験者の 0～24 時間（AUC_{0-24}）、24～48 時間（AUC_{24-48}）、48～72 時間（AUC_{48-72}）及び 0～72 時間（AUC_{0-72}）までの血清中濃度－時間曲線下面積を推定し、最高血中濃度（C_{max}）及び C_{max} 到達時間（T_{max}）を特定した。喀痰については、最初の 24 時間で収集された喀痰サンプル数が限られていることを考慮し、AUC_{24-48} 及び AUC_{48-72} のみを推定した。これらの記述統計量を算出し、投与群による比較を行った。 安全性： 連続変数（年齢、身長及び体重）は記述統計量を算出し、カテゴリー変数（人種）は性別及び全体の頻度を表示した。 AE は、国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）19.1 版を用いてコード化した。治験薬投与開始後、試験期間中に発生した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）のみを要約表に示した。各投与群及び投与群全体ついて、AE の発現頻度及び AE の件数を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）のカテゴリー別に要約した。 収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、酸素飽和度及び体温の各測定時点における測定値及びベースラインから各測定時点までの変化量について、投与群別に記述統計量を用いて示した。 各測定時点における努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）の実測値及び% predicted、努力肺活量（FVC）、一酸化炭素肺拡散能、FEV_1 と FVC の比に関する肺機能検査の結果及びベースラインからの変化量を、投与群別に記述統計量を用いて要約した。 臨床検査値の要約表及びベースラインからの変化量を示す表には、各投与群の血液学的検査及び血液生化学検査の記述統計量を含めた。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.2.2　試験の結果

2.7.6.2.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では、延べ 24 名に治験薬を投与した。本治験に組み入れられた計 18 名の被験者のうち 6 名は、喀痰サンプルでアミカシンが検出されなかったことが確認された後、別のコホートに参加し、再度治験薬の投与を受けた（表 2.7.6.2-1）。

表 2.7.6.2-1　被験者の内訳（TR02-101 試験）

Cohort	Number of patients screened	Number of patients enrolled	Prior cohort participant
1	10	9	
2	12	9	Pt. [redacted] (cohort 1)
3	7	6	Pt. [redacted] (cohort 1) Pt. [redacted] (cohort 1) Pt. [redacted] (cohort 2) Pt. [redacted] (cohort 2) Pt. [redacted] (cohort 2)

Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 CSR Table 10.1.1
Pt. = patient

2.7.6.2.2.2　人口統計学的特性

18 名（女性：9 名、男性：9 名）の被験者が本治験に参加した。人種は、1 名が北アフリカ人及び白人の混血、17 名が白人であった。全被験者の平均年齢は 27.8 歳（範囲：18～46 歳）、平均体重は 61.8 kg（範囲：41.6～84.2 kg）、平均身長は 170.4 cm（範囲：154～188 cm）であった（表 2.7.6.2-2）。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的データ（TR02-101 試験）

		Total active (n=16)	Total placebo (n=8)
Age (years)	N	16	8
	Mean	29.2	25.9
	Std dev	9.3	9.1
	Minimum	18	18
	Maximum	46	44
Sweat chloride (mmol/l)	N	5	3
	Mean	107	115
	Std dev	22.2	1.2
	Minimum	75	114
	Maximum	132	116
Gender	Female	8 (50%)	8 (100%)
	Male	8 (50%)	0 (0.00%)
Ethnicity	Caucasian, not Hispanic	15 (93.8%)	8 (100%)
	Other	1 (16.3%)	0 (0.0%)

Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 CSR Table 14.1
n = number of subjects; Std dev = standard deviation

2.7.6.2.2.3　薬物動態

すべての投与群において血清中濃度は検出されなかった。そのため、C_{max}、T_{max}、AUC 及び $T_{1/2}$ のパラメータは算出できなかった。一方、尿中には検出可能な濃度で存在し、SLIT™ Amikacin 90 mg 投与群では投与後 14 時間まで、SLIT™ Amikacin 270 mg 投与群では投与 23 時間後まで、SLIT™ Amikacin 500 mg 投与群では投与後 17 時間まで平均値が算出できるレベルの薬物濃度が検出された。

SLIT™ Amikacin 500 mg 投与時の最高血中濃度（C_{max}）の中央値は 1.04 µg/mL（範囲：0.247～5.83 µg/mL）であった（表 2.7.6.2-3）。C_{max} 到達時間（T_{max}）の中央値は 3.75 時間（範囲：1.33～72.6 時間）であった。被験者間での喀痰曝露量にかなりのばらつきが認められた（表 2.7.6.2-4）。十分なデータを有する被験者では、投与後 72 時間で SLIT™ Amikacin 投与量の約 1.44～11.6%が尿中に回収された（表 2.7.6.2-5）。

表 2.7.6.2-3　投与量で層別化したアミカシン血清中濃度の要約統計量（TR02-101 試験）

Dose		AUC_{0-24}	AUC_{24-48}	AUC_{48-72}	AUC_{0-72}	AUC_{24-72}
90 mg	N of cases	5	5	4	5	5
	Minimum	0.393	0	0	0.626	0
	Maximum	5.19	11.6	24.1	36.1	35.7
	Median	1.57	1.09	1.42	6.28	1.09
	Mean	2.01	3.24	6.74	10.6	8.63
	SD	1.93	4.75	11.7	14.5	15.3
270 mg	N of cases	6	5	5	6	6
	Minimum	0.455	0	0	0.455	0
	Maximum	2.39	0.814	0.200	2.39	0.960
	Median	1.06	0	0	1.42	0
	Mean	1.14	0.315	0.040	1.44	0.296
	SD	0.699	0.432	0.0894	0.667	0.460
500 mg	N of cases	4	4	4	4	4
	Minimum	0	0	0	0	0
	Maximum	12.1	1.07	2.21	15.3	3.28
	Median	1.23	0	0	1.23	0
	Mean	3.63	0.267	0.551	4.45	0.819
	SD	5.74	0.535	1.10	7.35	1.64

Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 CSR Appendix 16.1.13 Table 5
AUC = area under the drug; mg, milligram; N = number; SD = standard deviation
Concentration-time curve 0-24, 24-48, 48-72, 0-72, and 24-72 hour intervals.

表 2.7.6.2-4　投与量で層別化したアミカシン喀痰中濃度の要約統計量（TR02-101 試験）

Dose		AUC_{0-24}	AUC_{24-48}	AUC_{48-72}	AUC_{24-72}
90 mg	N of cases	---	5	5	5
	Minimum	---	53.8	22.3	76.1
	Maximum	---	601	198	798
	Median	---	172	102	362
	Mean	---	268	112	380
	SD	---	225	80.7	285
270 mg	N of cases	---	5	6	6
	Minimum	---	84.4	26.3	26.3
	Maximum	---	1350	827	2180
	Median	---	241	136	370
	Mean	---	442	242	610
	SD	---	516	295	786
500 mg	N of cases	---	4	4	4
	Minimum	---	145	85.4	230
	Maximum	---	327	419	746
	Median	---	206	111	318
	Mean	---	221	182	403
	SD	---	84.6	159	237

Concentration-time curve for 0-24, 24-48, 48-72, and 24-72 hour intervals.
Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 CSR Appendix 16.1.13 Table 4
AUC = area under the drug; mg, milligram; N = number; SD = standard deviation

表 2.7.6.2-5　アミカシン尿中濃度の被験者別一覧及び要約（TR02-101 試験）

		Collection Intervals (hours)							
Patient	Dose	0-24		24-48		48-72		0-72	
		mg	% Dose	mg	% Dose	mg	% Dose	mg	% Dose
[redacted]	270	3.56	1.32	0.253	0.0938	0.0597	0.0221	3.88	1.44
[redacted]	270	3.70	1.37	0.320	0.119	0.326	0.121	4.35	1.61
[redacted]	270	5.72	2.12	0.0977	0.0362	0.341	0.126	6.16	2.28
[redacted]	270	3.83	1.417	0.568	0.210	0.141	0.0521	4.53	1.68
[redacted]	270	25.0	9.26	1.30	0.483	0.0867	0.0321	26.4	9.77
[redacted]	270	14.2	5.26	5.60	2.07	4.038	1.50	23.8	8.83
[redacted]	500	9.37	1.87	0.115	0.0229	0.168	0.0336	9.66	1.93
[redacted]	500	50.6	10.1	5.32	1.06	2.35	0.470	58.2	11.6
N			8		8		8		8
Minimum			1.32		0.0229		0.0221		1.44
Maximum			10.1		2.07		1.50		11.6
Median			2.00		0.164		0.0864		2.11
Mean			4.09		0.513		0.294		4.90
SD			3.69		0.721		0.507		4.37

Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 CSR Appendix 16.1.13 Table 3
mg = milligram; N = number; SD = standard deviation

2.7.6.2.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.2.2.5　有効性

該当なし

2.7.6.2.2.6　安全性

2.7.6.2.2.6.1　治験薬の曝露状況

本治験では延べ 24 回、治験薬の投与が行われた。延べ 16 名の被験者に 90 mg、270 mg、又は 500 mg SLIT™ Amikacin の実薬が投与され、8 名の被験者にプラセボ（塩化ナトリウム、USP 0.9%）が投与された。治験薬を投与されたすべての被験者は、治験実施計画書に従い本治験を完了した。評価対象である 24 投与例数のうち、18 名の CF 患者が本治験に参加し、このうち 6 名の被験者は 2 つのコホートに参加した。2 つのコホートに参加した被験者には、最低 71 日間の投与間隔を設けた。

2.7.6.2.2.6.2　有害事象

治験期間中に本治験薬の投与を受けた延べ 24 名のうち、17 名（71%）で 43 件の TEAE が発現した（表 2.7.6.2-6）。いずれかの投与群で 2 名以上に発現した主な AE を表 2.7.6.2-7 に示す。

治験担当医師によって AE と治験薬との因果関係が判定された。実薬投与群で報告された治験薬に関連した TEAE として、頭痛が最も高い頻度で認められた。報告された全 AE のうち、4 件が重度、3 件が中等度、36 件が軽度と判定された。AE により治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-6　有害事象の要約（TR02-101 試験）

	Cohort 1 ALIS 90 mg N = 6	Cohort 2 ALIS 270 mg N = 6	Cohort 3 ALIS 500 mg N = 4	Placebo N = 8
Subjects with ≥ 1 AE	5 (83.3%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	7 (87.5%)
Subjects with ≥ 1 SAE	0	0	0	2 (25.0%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	1 (16.7%)	0	0	1 (12.5%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0	0	0
AEs by intensity				
Mild	5 (83.3%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (87.5%)
Moderate	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
Severe	0	1 (16.7%)	0	1 (12.5%)
Life-Threatening	0	0	0	0
Fatal	0	0	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 Listing 16.2.7.1
AE = adverse event; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.2-7　主な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（TR02-101 試験）

	Cohort 1 ALIS 90 mg N = 6	Cohort 2 ALIS 270 mg N = 6	Cohort 3 ALIS 500 mg N = 4	Placebo N = 8
Subjects with ≥ 1 AE	5 (83.3%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	7 (87.5%)
頭痛	3 (50.0%)	1 (16.7%)	0	0
上咽頭炎	2 (33.3%)	0	1 (25.0%)	3 (37.5%)
単純ヘルペス	2 (33.3%)	0	0	0
喀血	2 (33.3%)	0	0	0
咳嗽	0	0	0	2 (25.0%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.3.2 Study TR02-101 Listing 16.2.7.1
AE = adverse event

2.7.6.2.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中に発現した重篤な AE として 2 件が報告された。プラセボ投与群の 1 名が、Day 7 に胃痛のため入院した。また、プラセボ投与群の 1 名が、Day 28 に嚢胞性線維症増悪のため入院した。

2.7.6.2.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.2.2.6.5　臨床検査値

いずれの投与群でも、臨床検査値の結果に用量に依存した臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.6.6　バイタルサイン

いずれの投与群でも、バイタルサインの結果に用量に依存した臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.2.6.7　　心電図

該当なし

2.7.6.2.2.6.8　　その他の安全性評価項目

いずれの投与群においても、CFUs、肺機能検査、身体所見の結果に用量に依存した臨床的に重要な傾向は認められなかった。

2.7.6.2.3　　結論

薬物の尿中回収率が低かったことから、SLIT™Amikacin として投与されたアミカシンのバイオアベイラビリティはおおむね低いことが示された。また、投与後 24 時間の AUC の平均値及び中央値データは分散しており、血中及び喀痰曝露量にはかなりのばらつきが認められた。微生物学的又は肺機能に関連する評価項目については、いずれの投与量でも明らかな影響は認められなかった。

尿、血清、及び喀痰で PK 濃度を定量化できたことは、リポソームからアミカシンが放出され、おそらくリポソームからの持続的な放出の結果として、長時間薬剤が放出されていることを裏付けるものである。男性及び女性の CF 被験者群において、SLIT™ Amikacin を吸入投与した際の安全性及び忍容性は最高用量（500 mg）まで良好であると考えられた。

2.7.6.2.4　　付録

該当なし

2.7.6.3 TR02-103 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.3.1 試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象に SLIT™ Amikacin 500 mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与したときの安全性及び忍容性試験
治験実施施設数及び実施国	2 施設（ハンガリー、セルビア）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 Ib/IIa 相
目的	主要目的： 持続放出型脂質吸入（SLIT™）アミカシン製剤（以下、Arikace™）500 mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： Arikace™の微生物学的有効性のマーカーとして緑膿菌密度（コロニー形成単位［CFU］）の変化量を評価し、喀痰中、血漿中及び尿中の Arikace™の薬物動態（PK）を評価する。
治験方法	本治験は、慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症（CF）患者 15 名を対象とする第 Ib/IIa 相単一群試験であった。適格な被験者に、非盲検で、PARI LC Star™ネブライザー及び EasyComp コンプレッサーを用いて Arikace™ 500 mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与した。その後、被検者を 28 日間跡調査した。 臨床検査及び有害事象（AE）を含む安全性データを収集し、定性的及び定量的に Arikace™の安全性及び忍容性を解析した。治験期間中の特定の時点において、肺機能検査及び生活の質（QOL）検査を実施し、喀痰サンプルを採取して菌密度の変化量を測定し、Arikace™の PK パラメータを算出した。
被験者数	計画時：13 名 解析時：13 名
診断及び主要な組入れ基準	緑膿菌の肺感染症を合併した CF 患者を試験に組み入れた。主な選択基準を以下に示す。 • 13 歳以上で体重が 40 kg を超える患者 • CF 表現型の特徴的な臨床所見を 1 つ以上伴い、汗中クロライド濃度が 60 mEq/L 以上（ピロカルピンイオン導入法）及び／又は CF と一致する特定の遺伝子に 2 つ変異を持つ遺伝子型として定義される CF の診断が確定した患者 • 慢性緑膿菌感染症（培養陽性が 1 年以上と定義）の患者 • ベースラインで最小発育阻止濃度（MIC）が 16 µg/mL 以下のアミカシン感受性緑膿菌の喀痰培養陽性を示す患者 • スクリーニング時の努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 40%以上の患者 • スクリーニング時の酸素飽和度が 90%以上の患者 • 臨床的評価に必要な喀痰を喀出できる、又は喀痰を誘発されることに同意する患者 • 急性上気道感染症又は下気道感染症又は現在肺疾患が増悪していない臨床的に安定している患者 主な除外基準を以下に示す。

	• スクリーニング開始前 4 週間以内に CF 又は呼吸器関連疾患により救急外来受診又は入院した患者 • 肺移植の既往歴がある患者 • 治験薬投与開始前 14 日以内に抗緑膿菌薬を使用した患者 • スクリーニング前 60 日以内に長期治療（例えば、トブラマイシン吸入薬［TOBI®］、高用量イブプロフェン、遺伝子組換えヒト DNase、マクロライド系抗生物質）を開始した患者 • スクリーニング前2年以内に喀痰培養又は咽喉培養でセパシア菌が検出された既往歴がある、又はスクリーニング時に喀痰培養又は咽喉培養でセパシア菌が増殖した患者 • 抗酸菌感染症、胆汁性肝硬変、門脈圧亢進症、又は脾腫の既往歴がある患者 • 毎日連続した酸素吸入又は夜間に 2 L/分以上の酸素吸入が必要となる既往歴がある患者
被験薬、用量及び投与方法	Arikace™（アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）500 mg
治療期間	スクリーニング期間：14 日 治験薬投与期間：14 日 追跡調査期間：28 日
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	薬物動態： 尿中、血漿中及び喀痰中の Arikace™を測定し、PK を評価した。 有効性： • 喀痰中緑膿菌密度（Log_{10} CFU/g）の投与終了時（Day 14）におけるベースラインからの変化量 • FEV_1（L）の投与終了時（Day 14）におけるベースラインからの変化量 • スクリーニング時又は Day 1 及び Day 14 の投与前に喀痰を定量培養し、形態学的に分離された緑膿菌の各菌種のアミカシン感受性試験 • 喀痰中の緑膿菌密度 • 入院及び抗緑膿菌抗生物質の静脈内投与による治療、QOL 及び緑膿菌分離菌のアミカシン MIC の変化量の評価 安全性： AE の評価、胸部 X 線検査、臨床検査の評価、身体所見、バイタルサイン及び酸素飽和度により評価した。
統計手法	この単一群試験では、推計統計による解析は計画しなかったため、必要な被験者数及び検出力は算出しなかった。計画した一連の治療で安全性及び忍容性の臨床的エビデンスを示すには、13 名から 15 名の被験者が適切であると判断した。 記述統計量（被験者数、平均、標準偏差、最小値及び最大値）を適宜算出した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.3.2 試験の結果

2.7.6.3.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験には、13 名の緑膿菌感染症を合併した CF 患者が組み入れられた。すべての被験者が全 14 回の治験薬投与を受け、本治験を完了した。すべての解析は、これら 13 名の被験者を対象に実施した。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

本治験に組み入れられた 13 名の被験者のうち、5 名が 13～17 歳、8 名が 18 歳以上であった。男性被験者 6 名、女性被験者 7 名で、いずれも白人であった（表 2.7.6.3-1）。

表 2.7.6.3-1　人口統計学的データ（TR02-103 試験）

	N = 13
Age, n (%)	
Age 13-17 years	5 (38%)
Age ≥18 years	8 (62%)
Race, n (%)	
Caucasian	13 (100%)
Gender, n (%)	
Male	6 (46%)
Female	7 (54%)
MIC Amikacin	
All subjects, Mean (range)	8.04 (1.5 - 16.0)
Subjects 13-18 years, Mean (range)	6.10 (1.5 - 16.0)
Subjects ≥18 years, Mean (range)	9.25 (6 - 16.0)
MIC Tobramycin	
All subjects, Mean (range)	1.17 (0.4 - 2.0)
Subjects 13-18 years, Mean (range)	0.93 (0.4 - 2.0)
Subjects ≥18years, Mean (range)	1.38 (0.8 - 2.0)
FEV_1 (L)	2.30 (1.24 - 4.30)
FEV_1 % Predicted	63.80 (41.0 - 87.0)
FVC (L)	3.28 (2.33 - 5.27)
FEF 25-75% (L)	1.62 (0.5 - 4.15)
VC (L)	3.23 (2.02 - 4.78)
CFU density (log_{10} CFU/g)	6.63 (3.08 - 9.08)

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-103 CSR Table 4
FEF 25-75% = forced expiratory flow during mid expiration; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FVG = forced vital capacity; GFU = colony-forming units; MIG = mean inhibitory concentration; VG = vital capacity

2.7.6.3.2.3 薬物動態

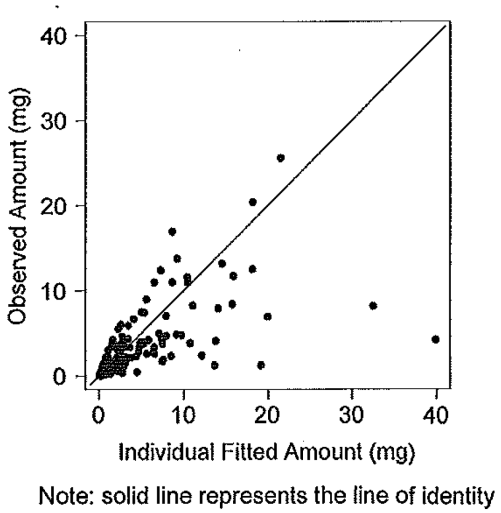
Day 1 及び Day 14 における血清及び喀痰の曲線下面積（AUC）の要約統計量を表 2.7.6.3-2 に、尿中アミカシン濃度の実測値及び被験者ごとの尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた値の散布図（TR02-104 試験との併合データ）を図 2.7.6.3-1 に示す。血清の AUC 中央値は、喀痰の AUC 中央値よりはるかに低かった。血清 AUC にはかなりのばらつきが認められ、喀痰 AUC ではさらに大きなばらつきが認められた。

表 2.7.6.3-2　血清 AUC（推定値）及び喀痰 AUC（実測値）の要約統計量（TR02-103 試験）

	Study day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Serum	Day 1	13	6.27	2.47	3.37	5.29	11.98
	Day 14	13	12.52	6.49	5.65	10.90	30.05
Sputum	Day 1	13	2732	4768	78.73	721.0	17197
	Day 14	12	9752	6822	1735	7770	2386

Source: Module 5.3.4.2 ICPD 00132 Appendix 1 Table 1-17
AUC = area under the curve; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation

図 2.7.6.3-1　尿中アミカシン濃度の実測値及び被験者ごとの尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた値の散布図（TR02-103 試験及び TR02-104 試験の併合データ）



Source: Module 5.3.4.2 ICPD 00132 Figure 4-3

2.7.6.3.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.3.2.5　有効性

主要評価項目は、投与終了時の評価で好ましい変化を示した。緑膿菌密度（log_{10} CFU/g）のベースラインから投与 14 日目までの平均変化量は 1.09（n = 13、95%信頼区間：2.09～0.09）であった。13 名中 9 名に緑膿菌密度の減少が認められた。

FEV_1 のベースラインから投与 14 日目（治験薬投与前に測定）までの平均変化量は+0.26 L であった（n = 13、95%信頼区間：+0.03～+0.50）。被験者 13 名中 9 名に FEV_1 の増加が認められた。FEV_1% predicted のベースラインから投与 14 日目（治験薬投与前に測定）までの変化量は+7.32%であった。Arikace™投与による緑膿菌の耐性菌の出現は認められなかった。緑膿菌に対するアミカシンの平均 MIC は、投与開始日が 8.04 µg/mL、投与 14 日目が 30.79 µg/mL であった。Arikace™投与前に被験者 13 名から分離された緑膿菌は、アミカシン感受性であった（MIC 64 µg/mL 以下）。投与 14 日目に 1 名の被験者から分離された 1 株が、アミカシンに感受性を示さなかった（MIC 256 µg/mL 以上）。他の分離菌はすべてアミカシン感受性であった。入院した被験者又は抗緑膿菌抗生物質の静脈内投与を受けた被験者はいなかった。

2.7.6.3.2.6　安全性

2.7.6.3.2.6.1　治験薬の曝露状況

被験者に投与されたアミカシンの理論量は、被験者 11 名に対しては 14 日間 1 日 1 回 500 mg 投与で 7.0 g、1 名に対しては 15 日間 1 日 1 回 500 mg 投与で 7.5 g、1 名に対しては 16 日間 1 日 1 回 500 mg 投与で 8.0 g であった。

2.7.6.3.2.6.2　有害事象

被験者 13 名中 9 名に 21 件の AE が発現した（表 2.7.6.3-3）。湿性咳嗽、味覚異常、筋肉痛及び喀血の AE が、複数の被検者から報告された（表 2.7.6.3-4）。味覚異常は治験薬におそらく関連があると判断され、頭痛及び咽喉刺激は関連があるかもしれないと判断された。他のすべての AE は、関連がおそらくない、又はないと判断された。筋肉痛及び腎嚢胞各 1 件が中等度と判断されたが、他の AE はすべて軽度と判断された。AE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。アミカシン静脈内投与に関係する副作用（腎毒性、聴器毒性）は認められなかった。

表 2.7.6.3-3　有害事象の要約（TR02-103 試験）

	ALIS 500 mg N = 13
Subjects with ≥ 1 AE	9 (69%)
Subjects with ≥ 1 SAE	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0
AEs by relationship to treatment	
Related	4 (31%)

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-103 Table 14.2-1, Table 14.2-2, Table 14.2-3, Listing 16.2-7
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event.

表 2.7.6.3-4　主な有害事象（2 名以上に発現）（TR02-103 試験）

Adverse Event (Preferred Term)	**Number of Subjects (%)**	**Number of Events**
味覚異常	2 (15%)	2
喀血	2 (15%)	2
筋肉痛	2 (15%)	2
湿性咳嗽	2 (15%)	2

[1] Productive cough was the Preferred Term coding for adverse events (AEs) of increased sputum production. One subject experienced an AE of cough and also had an AE of increase sputum production (productive cough).
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-103 Table 8

2.7.6.3.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡及び重篤な AE はなかった。

2.7.6.3.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.3.2.6.5　臨床検査値

臨床検査値の異常値のほとんどは、臨床的に重要ではないと判断された。異常値のほとんどは治験期間中に回復し、治験薬の作用に起因するものはなかった。

2.7.6.3.2.6.6　　バイタルサイン

心拍数、呼吸数、及び血圧の変化量はいずれも小さく、通常の変動によって起こる変化であると考えられた。

2.7.6.3.2.6.7　　心電図

該当なし

2.7.6.3.2.6.8　　その他の安全性評価項目

酸素飽和度の変化量は小さく、通常の変動によって起こる変化であると考えられた。AE として報告された腎嚢胞及び気管支炎が発現した被験者では、臨床的に重要な身体所見の変化が認められた。

2.7.6.3.3　　結論

本治験の目的は、緑膿菌感染症を合併した CF 患者を対象にして Arikace™の安全性、忍容性及び PK を評価し、有効性の予備的評価を行うことであった。緑膿菌に感染している小児及び成人の CF 被験者 13 名に Arikace™ 500 mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与し、すべての被験者が投与を完了した。Arikace™の投与は安全であり、忍容性も良好であった。

有効性に関して、以下のような予備的なデータが得られた。

- 13 名中 9 名の被験者でベースラインから投与 14 日目までに喀痰中の緑膿菌密度が減少した（対数変換した平均変化量 = 1.09、95%信頼区間：2.09～0.09）。
- 13 名中 9 名の被験者で FEV_1 の増加が認められた（平均変化量 ± 0.26 L、95%信頼区間：+0.03～+0.50）。

2.7.6.3.4　　付録

該当なし

2.7.6.4 TR02-104 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.4.1 試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象に Arikace 500 mg を 1 日 1 回 14 日間吸入投与した安全性及び忍容性試験
治験実施施設数及び実施国	3 施設（ベルギー）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 Ib/IIa 相
目的	主要目的： Arikace 500 mg を 1 日 1 回 14 日間反復吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • Arikace の微生物学的有効性のマーカーとして、緑膿菌密度の変化量を評価する。 • 喀痰、血漿及び尿を用いて Arikace の薬物動態（PK）を評価する。
治験方法	本治験は、慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症（CF）患者とする第 Ib/IIa 相単群試験であった。 スクリーニングは、Arikace 投与開始前 2 週間以内に実施した。適格とされた被験者に対し、Pari LC Star™ネブライザー及びコンプレッサーを用い、Arikace™ 500 mg を 1 日 1 回、14 日間吸入投与した。被験者は、Arikace 投与開始から 2 日間治験実施施設に入院し、その後は自宅で Arikace を投与した。被験者は、Day 7 に来院して Arikace の投与を受け、検査及び評価を実施した。また、被験者は Day 14 に来院して Day 15 まで入院し、Arikace の最終投与を受け、検査及び評価を実施した。被検者は、Day 21、Day 28、Day 35 及び Day 42 に追跡調査のため来院した。 有害事象（AE）及び臨床検査値を主な安全性データとして収集した。治験期間中、規定の時点で肺機能検査を実施し、喀痰サンプルを採取して菌密度の変化量を測定し、Arikace の PK パラメータを評価した。
被験者数	計画時：目標登録例数 15 名 解析時：組入れ数 11 名、治験薬投与例数 11 名（Leuven：3 名、Edegem：3 名、Brussels：5 名）、治験薬投与完了例数 10 名
診断及び主要な組入れ基準	軽度から中等度の閉塞性肺疾患（努力呼気量 1 秒量の予測値に対する百分率［FEV_1% predicted］50%以上）、13 歳以上、慢性緑膿菌感染症（培養陽性が 1 年以上）、スクリーニングでアミカシンの最小発育阻止濃度（MIC）が 64 µg/mL 以下を示す緑膿菌の喀痰培養陽性の CF 患者
被験薬、用量及び投与方法	Arikace 50 mg/mL 溶液を Pari LC Star™ネブライザー及びコンプレッサーを用いて 1 日 1 回 20 分間吸入し、500 mg 用量に相当する Arikace を投与した。
治療期間	14 日
対照薬、用量及び投与方法	該当なし

評価項目	薬物動態： • 血清中、尿中及び喀痰中のアミカシン濃度 • PK パラメータ 有効性： • 喀痰中の緑膿菌及び努力呼気量 1 秒量（FEV_1） • 他の肺機能検査の定量的評価 安全性： • 咳嗽、アナフィラキシー反応、喘鳴、胸部圧迫感、治験薬の継続投与が困難な症状を含む治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） • 酸素飽和度、臨床検査値、バイタルサインの変化 • 血清脂質プロファイル • 身体所見
統計手法	薬物動態： 血清､尿及び喀痰中アミカシン濃度について標準的な対時間曲線を作成した。また、濃度及び PK パラメータの要約統計量を算出した。 有効性： 喀痰中の緑膿菌密度及びFEV_1のベースラインからの変化の要約統計量を算出した。 安全性： TEAE の器官別大分類別、重症度別、治験薬との因果関係別の集計表を作成した。また、血清脂質プロファイルの集計表を作成した。 すべての安全性パラメータの実測値及びベースラインに対する変化の要約統計量を算出した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.4.2　試験の結果

2.7.6.4.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

女性 7 名及び男性 4 名が本治験に組み入れられた。被験者の年齢は 20 歳から 38 歳の範囲であった。重篤な有害事象（SAE）（入院を必要とする重度のウイルス性気管支肺炎）のため、治験薬の初回投与後 22 日目に治験を中止した被験者 1 名を除き、すべての被験者が治験を完了した。

本治験に組み入れられたすべての被験者が、治験薬の投与を 1 回以上受けた。すべての被験者（11 名）を安全性解析対象集団及び intention to treat 解析対象集団に含めた。また、被験者 11 名を PK 解析対象集団に含めた。

2.7.6.4.2.2　人口統計学的特性

被験者（女性 7 名、男性 4 名）の平均年齢は 27 歳であった。平均身長は 166 cm、平均体重は 64 kg、BMI の平均値は 23 kg/m^2 であった（表 2.7.6.4-1）。被験者は全員白人であった。

表 2.7.6.4-1　人口統計学的データ（TR02-104 試験）

Parameter (N=11)	Mean ± SD	Range
Age (years)	26.5 ± 6.6	20-38
Height (cm)	166 ± 7	155-178
Weight (kg)	63.8 ± 14.1	45-100
BMI (kg/m^2)	23 ± 3	19-31

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-104 CSR Table 2
BMI = body mass index

2.7.6.4.2.3　　薬物動態

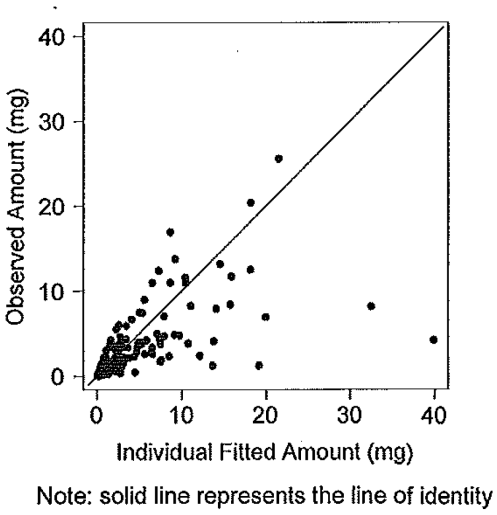
Day 1 及び Day 14 における血清及び喀痰の曲線下面積（AUC）の要約統計量を表 2.7.6.4-2 に、尿中アミカシン濃度の実測値及び被験者ごとの尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた値の散布図（TR02-103 試験との併合データ）を図 2.7.6.4-1 に示す。血清の AUC 中央値は、喀痰の AUC 中央値よりはるかに低かった。血清 AUC にはかなりのばらつきが認められ、喀痰 AUC ではさらに大きなばらつきが認められた。

表 2.7.6.4-2　血清 AUC（推定値）及び喀痰 AUC（実測値）の要約統計量（TR02-104 試験）

	Study day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Serum	Day 1	11	10.64	4.86	5.04	9.95	20.13
	Day 14	11	11.35	2.82	7.75	10.33	17.36
Sputum	Day 1	7	5869	3383	655	6135	9652
	Day 14	7	17265	16149	1930	14934	49985

Source: Module 5.3.4.2 ICPD 00132 Appendix 1 Table 1-17
AUC = area under the curve; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation

図 2.7.6.4-1　尿中アミカシン濃度の実測値及び被験者ごとの尿中アミカシン濃度をモデルに適合させて得られた値の散布図（TR02-103 試験及び TR02-104 試験の併合データ）



Source: Module 5.3.4.2 ICPD 00132 Figure 4-3

PK パラメータ post hoc 推定平均値の要約統計量を表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-3　PK パラメータ post hoc 推定平均値の要約統計量（TR02-104 試験）

Parameter	Population mean (SD)
CLt/F Day 1(L/hr)	57.1 (26.0)
Vc/F Day 1 (L)	249 (124)
ka (hr-1)	5.94 (6.00)
CLr (L/hr)	3.54 (2.43)
CLt/F Day 14 (L/hr)	46.3 (10.2)
Vc/F Day 14 (L)	255 (85.6)

Source: Module 5.3.4.2 ICPD 00132 Appendix 1 Table 1-7
SD = standard deviation

2.7.6.4.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.4.2.5　有効性

有効性パラメータの平均値（±SD）を表 2.7.6.4-4 に示す。

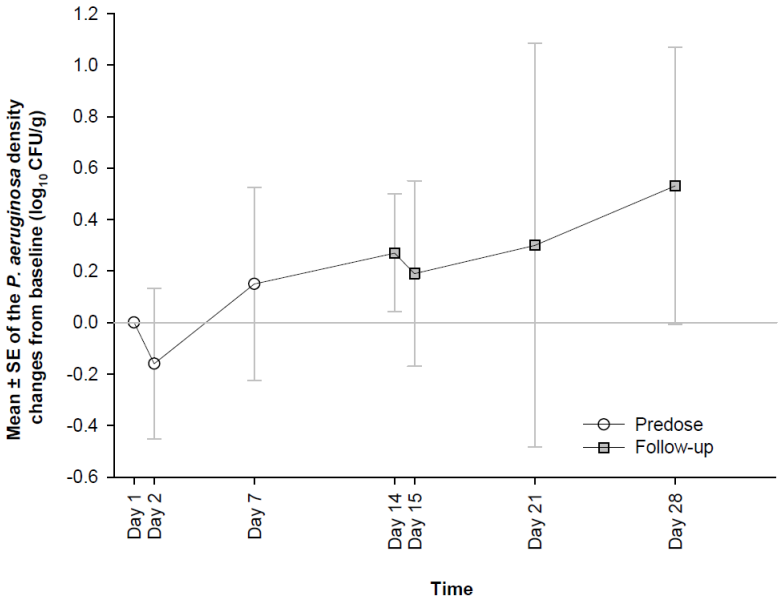
表 2.7.6.4-4　有効性パラメータの平均値（±SD）（TR02-104 試験）

Variable	Day 7	Day 14	Day 15	Day 21	Day 28	Day 35	Day 42
P aeruginosa density (log_{10} CFU/g)	-0.16 ± 0.880	0.15 ± 1.183	-	0.27 ± 0.687	0.19 ± 0.954	0.30 ± 2.074	0.53 ± 1.616
FEV_1 (L)	0.05 ± 0.203	-0.04 ± 0.263	-0.03 ± 0.321	-0.13 ± 0.195	-0.16 ± 0.262	-0.09 ± 0.185	-0.13 ± 0.263
$FEF_{25-75\%}$ (L/s)	0.36 ± 0.588	0.25 ± 0.491	0.26 ± 0.529	0.23 ± 0.540	0.09 ± 0.475	0.04 ± 0.233	0.20 ± 0.424
FVC (L)	0.08 ± 0.505	0.03 ± 0.433	0.04 ± 0.393	-0.11 ± 0.584	-0.04 ± 0.426	-0.22 ± 0.230	-0.11 ± 0.447
FEV_1 (% predicted)	3.33 ± 5.065	0.90 ± 5.841	1.38 ± 7.484	-1.78 ± 6.881	-2.16 ± 5.456	-2.90 ± 5.699	-1.85 ± 5.638
VC (L)	0.03 ± 0.274	0.03 ± 0.303	0.09 ± 0.315	0.02 ± 0.323	0.08 ± 0.473	-0.06 ± 0.332	0.01 ± 0.277

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-104 CSR Synopsis
SD = standard deviation

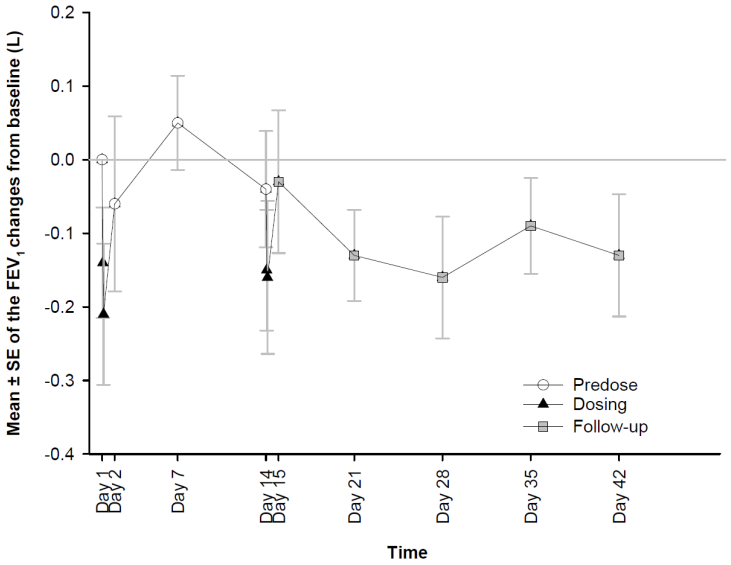
治験期間中の緑膿菌密度及び FEV_1 の経時的変化を図 2.7.6.4-2 に示す。

図 2.7.6.4-2　緑膿菌密度のベースラインに対する経時的変化（平均［±SE］）（TR02-104 試験）



Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-104 CSR Figure 1
SE = standard error

図 2.7.6.4-3　FEV_1 のベースラインに対する経時的変化（平均［±SE］）（TR02-104 試験）



Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-104 CSR Figure 2
SE = standard error

治験期間を通して、緑膿菌密度に重要な変化は認められなかった（$p \geq 0.297$）。ムコイド型緑膿菌に感染した被験者の割合は、治験期間を通して一定であった。

投与 1 日目に Arikace 500 mg 投与 3 時間後の FEV_1 が、ベースラインよりも平均 210 mL 低かった（$p = 0.027$）以外に、治験期間を通して FEV_1 に統計学的に有意な変化は認められなかった。その次の測定時点（投与 24 時間後のベースラインに対する平均減少量 60 mL、$p = 1.00$）では、FEV_1 に有意な変化は認められなかった。

概して、Arikace 500 mg 投与直後（投与 3 時間後まで）に、最大呼気中間流量（$FEF_{25-75\%}$）、努力肺活量（FVC）、FEV_1% predicted 及び肺活量（VC）が、ベースライン以下に減少した。しかし、

投与 7 日目（治験薬投与前）、投与 14 日目（治験薬投与終了時）及び投与 15 日目に、$FEF_{25-75\%}$、FVC、FEV_1% predicted 及び VC の平均値に改善傾向が認められた。

2.7.6.4.2.6　安全性

2.7.6.4.2.6.1　治験薬の曝露状況

被験者に投与されたアミカシンの理論量は、被験者 10 名に対しては 14 日間 1 日 1 回 500 mg 投与で 7.0 g、1 名に対しては 15 日間 1 日 1 回 500 mg 投与で 7.5 g であった。

2.7.6.4.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された患者又は臨床研究被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、因果関係を問わず、すべての AE（治療を必要としない、WHO グレード分類によるグレード 1 及び 2 の臨床検査値の異常を除く）を評価した。

治験期間中、被験者 10 名（91%）に 33 件の TEAE が発現した。最も頻度が高かった TEAE は、頭痛（3 名の被験者に 7 件、27%）、呼吸困難（4 名の被験者に 4 件、36%）及びラ音（3 名の被験者に 3 件、27%）であった。22 件が軽度、8 件が中等度、3 件が重度（気管支肺炎 1 件、咳嗽 1 件及び咽喉刺激感 1 件で、これらの 3 件はすべて同一被験者に発現）であった。治験薬との因果関係について、治験責任医師は、26 件は関連がないか、おそらく関連がない（79%）、5 件は関連があるかもしれない（15%）、2 件（中等度の真菌性上気道感染症 1 件及び重度の咽喉刺激感 1 件）がおそらく関連がある（6%）と判断した。被験者 4 名に発現した 10 件の事象では、併用薬の投与が必要であった。以下に述べるウイルス性気管支肺炎を合併した被験者で発現した中等度の呼吸困難を除き、TEAE はすべて治験終了時までに回復したため、治験薬との因果関係はおそらくないものと考えられた。

表 2.7.6.4-5　有害事象の要約（TR02-104 試験）

	ALIS 500 mg N = 11
Subjects with ≥ 1 AE	10 (90.9%)
Subjects with ≥ 1 SAE	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0
AEs by intensity	
Mild	7 (63.6%)
Moderate	4 (36.4%)
Severe	1 (9.1%)
Life-Threatening	0
Fatal	0
AEs by relationship to treatment [a]	
Related	5 (45.5%)
Not related	5 (45.5%)

[a] Possibly or probably related to treatment
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-104 CSR Table 23
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.4-6　主な有害事象（発現率≥ 10%）（TR02-104 試験）

Preferred Term	**ALIS 500 mg N = 11**
Subjects with ≥ 1 AE	**10 (90.9%)**
呼吸困難	4 (36.4%)
頭痛	3 (27.3%)
ラ音	3 (27.3%)
筋骨格系胸痛	2 (18.2%)
咳嗽	2 (18.2%)
咽喉頭痛	2 (18.2%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-104 CSR Table 24
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.4.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中、SAE が 1 件発現した。Arikace の最終投与後 9 日目に発現した重度のウイルス性気管支肺炎で 3 週間の入院が必要であった。この SAE は、治験責任医師によって治験薬との因果関係は疑わしいと判断された。この SAE は、発現後 5 ヵ月以内に回復した。

2.7.6.4.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.4.2.6.5　臨床検査値

治験担当医師が重要と判断した臨床検査値の異常は報告されなかった。治験薬投与終了時に最も多く報告された臨床検査値に関連する TEAE は、尿酸高値（3 名［50%］）及びリンパ球減少（3 名［33%］）であった。

2.7.6.4.2.6.6　バイタルサイン

治験期間中、体温又は酸素飽和度に関連する TEAE は認められなかった。心拍数及び血圧に関連する TEAE が数件認められたが、これらの異常値は一過性で、ほぼ正常範囲に近い値であった。

2.7.6.4.2.6.7　心電図

該当なし

2.7.6.4.2.6.8　その他の安全性評価項目

身体所見の異常は、AE 又は CF の症状として報告された。Arikace 投与による緑膿菌の耐性菌の出現は認められなかった（ベースラインと投与終了時の MIC がほぼ同程度）。

2.7.6.4.3　結論

Arikace 500 mg を 1 日 1 回 2 週間投与した緑膿菌感染症を合併した CF 患者において、緑膿菌密度（平均：+0.15 $\log_{10}$ CFU/g、p = 0.594）又は FEV_1 によって測定した肺機能に有意な変化は認められなかった。しかし、投与 7 日目（投与前）、投与 14 日目（投与終了時）及び投与 15 日目に $FEF_{25-75\%}$、FVC、FEV_1 % predicted 及び VC の平均値に改善傾向が認められたのは、本治験薬の投与が関連しているものと考えられた。

安全性パラメータの異常は、ほとんどが基礎疾患である CF の状態に関連しており、ベースラインの時点で既に認められていた。治験薬投与下で認められた異常の発現頻度は低く、一過性のものであった。治験薬投与終了後 9 日目に重篤なウイルス性気管支肺炎が 1 件報告されたが、5 ヵ月以内に回復した。この SAE は、治験担当医師により、治験薬との因果関係は疑わしいと判断された。これらのデータから、アミカシンリポソーム 500 mg を 14 日間吸入投与したときの安全性は、CF 患者を対象に長期間投与して評価することの正当な根拠になるものと考えられた。

2.7.6.4.4　付録

該当なし

2.7.6.5　TR02-105 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.5.1　試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（Arikace）の安全性及び忍容性に関する反復投与用量漸増試験
治験実施施設数及び実施国	15 施設（ベルギー、ハンガリー、マケドニア、ポーランド、セルビア、スロバキア、ウクライナ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 IIa 相
目的	主要目的： 2 用量のコホートにおいてアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（Arikace）を 1 日 1 回 28 日間吸入投与し、安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 血清及び尿を用いて薬物動態（PK）を評価し、喀痰中のアミカシン濃度を評価する。 • 肺機能の変化を評価する。 • 喀痰中の緑膿菌密度の変化量を評価する。 • 全身投与による抗緑膿菌レスキュー治療までの時間及び治療期間を評価する。 • 嚢胞性線維症問診票改訂版（CFQ-R）を用いてクオリティ・オブ・ライフ（QOL）の変化を評価する。
治験方法	Arikace の安全性及び忍容性を評価する第 IIa 相多施設用量漸増試験であった。計 30 名の被験者がコホート 1 に組み入れられ、Arikace 280 mg 投与群及びプラセボ投与群に 2 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。コホート 1 の被験者は、1 日 1 回 28 日間の投与を受け、投与終了後 14 日までの安全性追跡調査が完了した時点で、コホート 2 への組入れ開始前に、データ安全性モニタリング委員会によって安全性評価が行われた。コホート 1 の被験者は、コホート 2 に継続して参加できないこととした。コホート 2 も 30 名の被験者からなり、Arikace 560 mg 又はプラセボのいずれかを 28 日間投与する群に 2 : 1 の比率で無作為に割り付けられた。 全被験者について、投与終了後 28 日まで安全性、PK、臨床的活性及び微生物学的活性の追跡調査を実施した。各コホートにおいて、少なくとも 6 名は年齢が 6 歳から 12 歳であることとした。治験期間中に急性呼吸器疾患が進展した場合は、治験担当医師の判断で被験者の治療を行った。 コホート 1 と同様、コホート 2 の被験者が 1 日 1 回 28 日間の投与を終了し、投与終了後 14 日までの安全性追跡調査が完了した時点で、データ安全性モニタリング委員会による安全性データの評価が行われた。 全被験者について臨床検査、聴覚検査、臨床的有害事象（AE）を含む安全性データを収集し、Arikace の安全性及び忍容性を定性的及び定量的に検討した。肺機能検査（PFT）を実施した。喀痰サンプルを採取して菌密度の変化量を検討した。アミカシン PK を評価するため、治験期間中の特定の時点で、血液、尿及び喀痰を採取した。複数の時点で探索的患者報告アウトカム（PRO）を測定した。
被験者数	計画時：60 名

	解析時：スクリーニング 75 名、無作為割付 66 名
診断及び主要な組入れ基準	適格な被験者は、6 歳以上の男女で、嚢胞性線維症（CF）に特徴的な臨床症状を 1 つ以上伴い、汗中クロライド濃度（ピロカルピンイオン導入法）が 60 mEq/L 以上及び／又は CF と一致する 2 つの変異を持つ遺伝子型から CF と確定診断され、慢性緑膿菌感染症の既往歴を有する患者とした。
被験薬、用量及び投与方法	30 名の被験者を 2：1 の割合で無作為割付し、各コホートで Arikace 又はプラセボを投与した。コホート 1 の用量は 280 mg、コホート 2 の用量は 560 mg であった。被験者は、PARI eFlow ネブライザーを用い、ネブライザーがパチパチ音を立てるまで（吸入投与 1 回につき約 10 分間）、Arikace 又はプラセボを吸入した。
治療期間	28 日
対照薬、用量及び投与方法	プラセボ（1.5%塩化ナトリウム） プラセボは、PARI eFlow ネブライザーを用いて投与した。
評価項目	薬物動態： PK 解析のため、血清中、尿中及び喀痰中のアミカシン濃度を測定した。また、喀痰の微生物学的検査も実施した。 有効性： 治験薬（Arikace 又はプラセボ）初回投与前のベースライン時、28 日間の投与期間中における追跡調査来院時及び投与終了後の追跡調査来院時に、PFT、喀痰検査及び臨床検査を実施した。CFQ-R により定期的に QOL を測定した。 安全性： 全被験者について既往歴、身体所見、PFT、臨床検査及び臨床的 AE を含む安全性データを収集し、プラセボに対する Arikace の安全性及び忍容性を定性的及び定量的に検討した。努力呼気 1 秒量の予測値に対する百分率（FEV_1% predicted）、酸素飽和度、血液生化学的及び血液学的検査値、バイタルサイン及び臨床的検査の変化をモニタリングし、咳嗽、アナフィラキシー反応、喘鳴、胸部圧迫感の症状及び治験薬の継続投与が困難な他の症状を含む、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を評価することにより安全性を評価した。
統計手法	薬物動態： 母集団 PK 解析の構造モデルは血清中濃度データに適したものとし、血清中アミカシン及び尿中排泄データの特性を同時に明らかにするための母集団 PK モデルを構築した。アミカシンの PK パラメータを推定及び要約し、最高血清中濃度（C_{max}）及び最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は、被験者ごとの推定血清中濃度－時間プロファイルの視覚的評価により特定した。また、見かけの消失速度定数及び消失半減期を推定した。喀痰中濃度の値を治験期間を通してプールして被験者ごとの喀痰中濃度–時間プロファイルを作成し、線形台形法を用いて曲線下面積（AUC）を算出した。アミカシンクリアランスを評価し、アミカシンクリアランスがクレアチニンクリアランス（CrCL）に有意に関連しているかを検討した。他の被験者特性（身体サイズ等）がクリアランスに関連する場合は、これらの共変量も評価した。 有効性： 肺機能パラメータ（努力呼気 1 秒量［FEV_1］［L］、FEV_1% predicted、最大呼気中間流量［$FEF_{25-75\%}$］、努力肺活量［FVC］）の各時点での測定値及びベースラインからの変化量を、記述統計量及びグラフを用いて要約した。Day 28 及び Day 56 の変化における治療差を、各投与群及びコホート 1 及び 2 の各プラセボ投与群の統合プラセボ投与群対

	Arikace 投与群について推定し、95%信頼区間を示した。Day 1 から各測定時点までの PFT の変化について、絶対変化、投与前からの相対変化、補正した投与前からの相対変化、投与前から投与後の相対変化、補正した投与前から投与後の相対変化を算出した。探索的仮説検定は、有意水準を 0.05 に設定して 2 標本 t 検定で実施し、多重比較補正は実施しなかった。抗生物質全身投与及び QOL/PRO のデータは、記述統計及び両側有意差検定を用いて要約した。 安全性： 安全性解析対象集団の被験者について収集されたデータは、すべて安全性解析に用いられた。測定値からベースライン値を引いて、ベースライン（Day 1）からの変化量を算出した。ベースライン値は、治験薬の初回投与前における投与直前の欠測がない最新の測定値と定義した。各測定時点で得られた値から投与前の値を引いて日内変動量を算出した。欠測データは入力しなかった。分散モデルを用いて連続変数に関する投与群間の不均衡を解析した。カイ二乗検定を用いてカテゴリー変数に関する不均衡を評価した。$p < 0.05$ の場合に統計学的に有意なベースラインでの不均衡として定義した。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.5.2　試験の結果

2.7.6.5.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では 75 名がスクリーニングされ、そのうち 66 名が無作為割付された（表 2.7.6.5-1）。

治験薬投与を受けたすべての被験者（64 名）を有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。また、被験者 42 名を PK 解析対象集団に含めた。

表 2.7.6.5-1　コホート別被験者の内訳（TR02-105 試験）

	Cohort 1		Cohort 2		Total
	280mg Arikace™ N (%)	Placebo N (%)	560mg Arikace™ N (%)	Placebo N (%)	N
Randomized	21	11	23	11	66
Treated	21 (100%)	11 (100%)	21 (91.3%)	11 (100%)	64
Completed	20 (95.2%)	10 (90.9%)	21 (91.3%)	10 (90.9%)	61
Discontinued	1 (4.8%)	1 (9.1%)	2 (8.7%)	1 (9.1%)	5
-Prior to first study dose	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	2
-During dosing period	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	2
-During follow-up period	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
Reason for post-dose discontinuation					
-Adverse event	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	2
-Withdrawal of consent	1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1
-Other	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.7%)	0 (0.0%)	2

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105 CSR Table 5
N = number of subjects

2.7.6.5.2.2　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-2 に示す。人口統計学的データのいずれにおいても、投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5-2　人口統計学的データ（TR02-105 試験）

		Cohort 1 Total (N=32)	280 mg Arikace™ (N=21)	Placebo (N=11)	P-value
Age	N	32	21	11	0.715
	Mean (SD)	16.3 (6.2)	16.0 (5.3)	16.9 (7.9)	
	Median	15.5	15.0	16.0	
	Min, Max	6, 29	9, 28	6, 29	
Gender	Male	8 (25.0%)	5 (23.8%)	3 (27.3%)	0.830
	Female	24 (75.0%)	16 (76.2%)	8 (72.7%)	
Race	Caucasian (not of Hispanic origin)	32 (100.0%)	21 (100.0%)	11 (100.0%)	
		Cohort 2 Total (N=34)	**560 mg Arikace™ (N=23)**	**Placebo (N=11)**	**P-value**
Age	N	34	23	11	0.796
	Mean (SD)	16.8 (5.9)	16.6 (6.1)	17.2 (5.8)	
	Median	17.0	18.0	17.0	
	Min, Max	7, 29	7, 29	8, 29	
Gender	Male	19 (55.9%)	12 (52.2%)	7 (63.6%)	0.529
	Female	15 (44.1%)	11 (47.8%)	4 (36.4%)	
Race	Caucasian (not of Hispanic origin)	34 (100.0%)	23 (100.0%)	11 (100.0%)	

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105 CSR Table 7
Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.5.2.3　薬物動態

喀痰中アミカシン濃度では、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（表 2.7.6.5-3）。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）と比較して著しく低値であった（表 2.7.6.5-4）。Arikace の腎クリアランス平均値は、推定 CrCL より低値を示した（表 2.7.6.5-5）。

表 2.7.6.5-3　コホート及び試験日別に層別した喀痰アミカシン濃度の要約統計量（TR02-105 試験）

Day	Time	Cohort 1 (280 mg)		Cohort 2 (560 mg)	
		Mean (CV) µg/g	Median (Min - Max) µg/g	Mean (CV) µg/g	Median (Min - Max) µg/g
Day 1	Pre-dose	-	-	-	-
	1 hour post-dose	1197 (1.56)	915 (15.2 - 1867)	2395 (0.866)	1580 (250 - 7441)
Day 14	Pre-dose	38.0 (0.979)	19.3 (1.8 - 106)	69.2 (1.20)	38.3 (3.67 - 325)
	1 hour post-dose	1174 (1.01)	822 (58.4 - 4278)	3496 (0.973)	2712 (350 - 13014)
Day 28	Pre-dose	43.3 (1.69)	14.9 (1.27 - 302)	86.7 (1.31)	37.2 (3.29 - 452)
	1 hour post-dose	1911 (1.28)	1233 (68.4 - 11160)	2635 (1.23)	1527 (11.6 - 15109)
Day 35	Follow-up	8.96 (1.23)	3.22 (0.744 - 31.6)	8.68 (1.13)	5.82 (1.10 - 9.83)

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-105 CSR Appendix 16.1.14.1 Table 5-7
CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum

表 2.7.6.5-4　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（実測値）の要約統計量（TR02-105 試験）

Group	Statistic	Day 1			Day 14			Day 28		
		C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	Ae_{0-24} (mg)
Cohort 1 (280 mg) N=21	N	21	21	21	20	20	19	20	20	20
	Mean	0.95	1.05	17.7	1.28	2.03	27.3	1.42	0.81	25.2
	SD	0.58	0.30	12.3	1.02	3.76	16.5	1.45	0.43	19.5
	Median	0.91	1.05	15.0	0.89	1.16	23.5	1.23	1.03	17.9
	25th percentile	0.49	0.92	9.70	0.54	0.62	13.3	0.40	0.31	9.30
	75th percentile	1.31	1.17	25.5	1.75	1.17	40.6	1.64	1.16	41.8
Cohort 2 (560 mg) N=21	N	21	21	20	21	21	20	21	21	21
	Mean	1.08	1.22	27.0	1.84	2.36	39.8	2.27	3.34	43.7
	SD	0.51	1.24	25.2	1.35	4.99	42.7	1.58	6.59	48.9
	Median	1.04	0.87	21.1	1.58	1.03	25.4	2.05	0.95	27.9
	25th percentile	0.62	0.50	11.0	1.02	0.57	16.0	0.95	0.67	17.5
	75th percentile	1.47	1.17	34.4	2.09	1.18	46.1	3.46	1.87	45.3

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-105 CSR Appendix 16.1.14.1 Table 5-8
N = number of subjects; SD = standard deviation

表 2.7.6.5-5　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（推定値）の要約統計量（TR02-105 試験）

Group	Statistic	Day 1					Day 14					Day 28				
		CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	CLr (L/hr)	Kel (hr-1)	Half-life (hr)	CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	CLr (L/hr)	Kel (hr-1)	Half-life (hr)	CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	CLr (L/hr)	Kel (hr-1)	Half-life (hr)
Cohort 1 (280 mg) N=21	Mean	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
	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
	Median	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
	25th percentile	39.7	157	2.25	0.19	2.80	23.7	119	2.25	0.17	2.53	26.5	114	2.25	0.18	2.50
	75th percentile	87.2	453	3.03	0.25	3.61	63.2	334	3.03	0.27	4.17	73.7	333	3.03	0.28	3.76
Cohort 2 (560 mg) N=21	Mean	86.0	435	2.19	0.25	0.25	65.9	336	2.19	0.23	3.53	69.7	352	2.19	0.28	3.22
	SD	38.6	268	0.89	0.18	0.18	39.6	210	0.89	0.11	1.20	68.5	381	0.89	0.24	1.28
	Median	73.4	358	2.05	0.21	0.21	58.1	304	2.05	0.19	3.74	45.6	209	2.05	0.21	3.34
	25th percentile	55.1	210	1.66	0.17	0.17	44.1	176	1.66	0.16	2.71	33.0	128	1.66	0.16	2.25
	75th percentile	124	579	2.74	0.25	0.25	70.3	405	2.74	0.26	4.38	97.4	484	2.74	0.31	4.21
All N=42	Mean	75.5	376	2.40	0.24	3.30	57.6	287	2.40	0.23	3.39	62.1	306	2.40	0.26	3.19
	SD	37.1	239	0.76	0.13	0.84	35.5	191	0.76	0.09	1.05	54.2	304	0.76	0.17	1.06
	Median	68.1	322	2.40	0.21	3.30	53.2	250	2.40	0.21	3.28	45.2	182	2.40	0.22	3.09
	25th percentile	44.8	179	1.88	0.18	2.80	32.0	140	1.88	0.16	2.53	27.0	114	1.88	0.17	2.33
	75th percentile	100	485	2.89	0.25	3.90	68.7	369	2.89	0.27	4.24	85.0	370	2.89	0.30	4.00

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-105 CSR Appendix 16.1.14.1 Table 5-9
N = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.5.2.4　薬力学的特性

Arikace の投与と肺機能の変化及び喀痰細菌密度の変化との間に、統計的相関が認められた。このことは、より高用量での Arikace 投与のベネフィットを支持するものと考えられた。

2.7.6.5.2.5　有効性

PFT – 改善

Arikace 560 mg 投与群で、Day 28 に FEV_1 に 226 mL の顕著な増加が認められ、投与終了後 28 日まで持続した臨床的有用性が確認され、用量に依存した肺機能の改善を示した。プラセボ投与群では、Day 28 に FEV_1 が 62 mL 増加したが、Day 56 には 82 mL 減少した。これらのデータから、

プラセボに対する Arikace の統計学的に有意な優越性が明らかとなった（Day 28：p = 0.034、Day 56：p = 0.004）。FEV_1 の変化率でデータを解析した結果、同様の効果が確認された。また、FEV_1% predicted がプラセボ投与群に比べ、Day 28 に 11.0%増加し、Day 56 には 17.6%増加した。Day 28 に FEV_1% predicted に 10%以上の改善が認められた被験者は、プラセボ投与群の 9%に対し、Arikace 280 mg 投与群の約 48%及び Arikace 560 mg 投与群の約 38%に認められた。Day 56 には、10%以上の肺機能の改善がプラセボ投与群の 9%に対して Arikace 560 mg 投与群の 33%に認められ、治療効果の持続が確認された。

CFQ-R 解析

Day 28 の CFQ-R 呼吸器スケールは、プラセボ投与群では 1 ポイント増加から 3 ポイント低下したのに対し、Arikace 投与群では 4 ポイントから 6 ポイント増加した。Day 42 では、プラセボ投与群で 0.6 ポイント増加から 5 ポイント低下であったのに対し、Arikace 投与群では 1 ポイント増加から 3 ポイント増加であったことから、治療効果の持続が示唆された。

Day 28 の呼吸器スケールは、プラセボ投与群の 36%に対し、Arikace 280 mg 投与群の 48%（p = 0.323）、Arikace 560 mg 投与群の 67%（p = 0.255）で 5 ポイント以上増加（改善）した。その一方、呼吸器スケールで、プラセボ投与群の 36%に対し、Arikace 280 mg 投与群の 19%、Arikace 560 mg 投与群の 29%が 5 ポイント以上低下（悪化）した。

微生物検査の定量的解析

Arikace 投与群で用量に依存した菌密度の低下が認められ、Arikace 560 mg 投与群は全測定時点でプラセボ投与群に対して優位であった。コホート 1 及び 2 の各プラセボ投与群の統合プラセボ投与群を Arikace 560 mg 投与群と比較した結果、Day 21 の対数変換菌密度の減少は、プラセボ投与群で 0.4 であったのに対し、Arikace 560 mg 投与群では 2.3 であった（p = 0.126）。このデータをさらに検討したところ、対数変換したコロニー形成単位（CFU）の変化量の分布が非対称であることが判明した。そのため、この解析により適切な方法であるノンパラメトリック検定を適用した結果、Day 21 の p 値は 0.013 であった。Day 28 では、Arikace 560 mg 投与群では CFU 対数変換値がベースラインから 1.5 減少し、プラセボ投与群では 0.7 の減少であった（p = 0.072）。投与終了後 1 週（Day 35）時点では、プラセボ投与群では CFU 対数変換値が 0.4 減少したのに対し、Arikace 560 mg 投与群では 1.3 減少しており、Arikace 560 mg 投与群での治療効果の持続が確認された。

緑膿菌ムコイド株に感染した被験者では、Day 21 の CFU 対数変換値は Arikae 280 mg 投与群で 1.2 減少し、Arikace 560 mg 投与群では 2.1 減少した。Day 35 では、プラセボ投与群では CFU 対数変換値が 0.4 の減少であったのに対し、Arikace 560 mg 投与群では 1.8 減少しており、Arikace 560 mg 投与群での治療効果の持続が確認された。

肺疾患増悪と抗緑膿菌レスキュー治療

肺疾患増悪の発現頻度は、プラセボ投与群（18.2%）に比べ Arikace 投与群（7.1%）の方が低かった。肺疾患が増悪するまでの時間は、プラセボ投与群（19 日）に比べ Arikace 投与群（41 日）の方が長かった。入院頻度は、Arikace 投与群（4.7%）に比べプラセボ投与群（13.6%）の方が高かった。さらに、抗緑膿菌レスキュー治療を受けるまでの時間は、プラセボ投与群（21 日）に比べ Arikace 投与群（43 日）の方が長かった。

2.7.6.5.2.6　安全性

2.7.6.5.2.6.1　治験薬の曝露状況

64 名の被験者が治験薬の投与を受けた。コホート 1 では、被験者 21 名が Arikace 280 mg、11 名がプラセボを投与された。コホート 2 では、被験者 21 名が Arikace 560 mg、11 名がプラセボを投与された。

2.7.6.5.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された患者又は臨床研究被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。本治験では、すべての AE（治療を必要としない、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 及び 2 の臨床検査値の異常を除く）を評価した。

各投与群で報告された AE の件数に明らかな傾向は認められなかった。コホート 1 では、Arikace 280 mg 投与群の 13 名（61.9%）に 26 件、プラセボ投与群の 6 名（54.5%）に 14 件の AE が報告された（表 2.7.6.5-6。コホート 1 で最も多く報告された AE は、湿性咳嗽であった（Arikace 280 mg 投与群：3 件、プラセボ投与群：1 件）（表 2.7.6.5-8）。

コホート 2 では、Arikace 560 mg 投与群の 6 名（28.6%）に 17 件、プラセボ投与群の 3 名（27.3%）に 4 件の AE が報告された。コホート 2 で最も多く報告された AE は、肺障害であった（Arikace 560 mg 投与群：2 名、プラセボ投与群：1 名）（表 2.7.6.5-9）。

治験期間中、治験薬に関連する TEAE が被験者 6 名に 8 件発現した（Arikace 投与群：10%、プラセボ投与群：9%）。治験薬に関連する TEAE はすべて軽度から中等度で、1 名を除いて治験終了までに回復した。被験者 1 名（[redacted] 歳女子：Arikace 280 mg 投与群）は、治験終了時に、肝酵素が高値（アミノトランスフェラーゼの増加）を示す中等度の AE が継続していた。

表 2.7.6.5-6　有害事象の要約（TR02-105 試験：コホート 1）

	Arikace 280 mg N = 21	**Placebo N = 11**
Subjects with ≥ 1 AE	13 (61.9%)	6 (54.5%)
Subjects with ≥ 1 SAE	0	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	3 (14.3%)	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0
AEs by intensity		
Mild	10 (47.6%)	4 (36.4%)
Moderate	3 (14.3%)	1 (9.1%)
Severe	0	1 (9.1%)
Life-Threatening	0	0
Fatal	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105 CSR Table 15a, Table 17a, Table 18, Table 23
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.5-7　有害事象の要約（TR02-105 試験：コホート 2）

	Arikace 560 mg N = 21	**Placebo N = 11**
Subjects with ≥ 1 AE	6 (28.6%)	3 (27.3%)
Subjects with ≥ 1 SAE	2 (9.5%)	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	1 (4.8%)	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0	1 (9.1%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0
AEs by intensity	1 (4.8%)	2 (18.2%)
Mild	3 (14.3%)	0
Moderate	2 (9.5%)	1 (9.1%)
Severe	0	0
Life-Threatening	0	0
Fatal	6 (28.6%)	3 (27.3%)

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105 CSR Table 15b, Table 17b
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.5-8　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥ 10%）（TR02-105 試験：コホート 1）

Preferred Term	**Arikace 280 mg N = 21**	**Placebo N = 11**
Subjects with ≥ 1 AE	13 (61.9%)	6 (54.5%)
湿性咳嗽	3 (14.3%)	1 (9.1%)
発熱	1 (4.8%)	2 (18.2%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105 CSR Table 18a
AE = adverse event; N = number of subjects

表 2.7.6.5-9　主な有害事象（いずれかの投与群で発現率≥ 10%）（TR02-105 試験：コホート 2）

Preferred Term	**Arikace 560 mg N = 21**	**Placebo N = 11**
Subjects with ≥ 1 AE	6 (28.6%)	3 (27.3%)
肺障害	2 (10%)	1 (9%)
好中球数減少	2 (10%)	0 (0%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105 CSR Table 18b
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.5.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間を通して、生命を脅かす又は障害をもたらす AE、及び死亡例は報告されなかった。入院を要する重篤な有害事象（SAE）が被験者 4 名に計 5 件報告された。被験者 1 名（コホート 1、プラセボ投与群）で、重度の肺疾患増悪及び中等度のエンテロウイルス感染症が報告された。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。当該被験者は治験を継続し、SAE の肺疾患増悪から回復したが、追跡調査期間中に発症したエンテロウイルス感染症のため、治験を中止した。コホート 2 の被験者 3 名で、SAE の肺疾患増悪（プラセボ投与群の 1 名が重度、Arikace 560 mg 投与群の 2 名が中等度）が 3 件報告された。治験担当医師によって、これらの SAE と治験薬との因果関係は否定された。被験者 1 名（コホート 2、プラセボ投与群）のみが、SAE の肺疾患増悪により治験を中止した。

2.7.6.5.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.5.2.6.5　臨床検査値

CTCAE グレード 3 以上と定義した臨床的に重要な臨床検査値の異常が、コホート 1 の 5 名でそれぞれ 1 件以上認められた。被験者 1 名のみに AE の臨床検査値の異常が認められた。被験者 1 名は、Arikace 280 mg 投与後にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が上昇し、ALT 増加が AE として報告された。この AE は治験終了時まで継続し、重症度は中等度と判定され、おそらく治験薬と関連があると治験担当医師により判断された。

臨床的に重要な臨床検査値の異常（CTCAE グレード 3 以上）が、コホート 2 の 18 名でそれぞれ 1 件以上認められた。3 名の被験者で、AE の臨床検査値の異常が報告された。被験者 1 名（Arikace 560 mg 投与群）で、Day 49 にリンパ球絶対数低値（0.35×10^9/L）の AE が報告された。この重度の AE は治験終了時までに回復し、治験担当医師によって治験薬との因果関係は否定された。また、被験者 1 名（Arikace 560 mg 群）で、白血球低値（Day 7：1.06×10^9/L、Day 28：1.53×10^9/L、CTCAE グレード 3）、リンパ球絶対数低値（Day 7：0.527×10^9/L）、好中球絶対数の低値（Day 7：0.71×10^9/L［CTCAE グレード 4］、Day 21：0.51×10^9/L［CTCAE グレード 3］、Day 28：0.153×10^9/L［CTCAE グレード 4］、Day 49：0.76×10^9/L［CTCAE グレード 3］）が認められた。これらの重度の AE は治験終了時までに回復し、治験担当医師によって治験薬との因果関係は否定された。

被験者 1 名（Arikace 560 mg 投与群）で、Day 14 にリンパ球絶対数低値（1.12×10^9/L）の AE が認められた。この軽度の AE は治験終了時までに回復し、治験担当医師により治験薬との因果関係はおそらくないと判断された。

2.7.6.5.2.6.6　バイタルサイン

コホート 1 の 3 名及びコホート 2 の 1 名に臨床的に重要と判断されたバイタルサインの異常（体温上昇）が認められ、いずれも AE として報告された。プラセボ投与群と Arikace 投与群で、バイタルサインの最大変化を示した被験者数に明らかな傾向は認められなかった。

2.7.6.5.2.6.7　心電図

該当なし

2.7.6.5.2.6.8　その他の安全性評価項目

コホート 1 では、治験薬投与に関連した酸素飽和度の変化はほとんど認められなかった。Day 28 に被験者 1 名（コホート 1、Arikace 280 mg 投与群）に *Aspergillus terreus* の喀痰培養陽性が報告された。酸素飽和度が 90%未満であったコホート 1 の他の被験者（4 名）では AE は報告されず、これらの被験者ではいずれも肺疾患増悪は認められなかった。

コホート 2 では、治験薬投与に関連した酸素飽和度の変化はほとんど認められなかった。1 名の被験者の酸素飽和度が 90%未満であったが、AE は報告されず、肺疾患増悪も認められなかった。

追跡調査の胸部 X 線検査では、重要な変化は報告されなかった。

治験期間中、いずれの被験者でも、身体所見のベースラインからの重要な変化は認められなかった。聴覚検査で、CTCAE グレード 2 から 3 への変化が 1 名の被験者に認められた。被験者 1 名（プラセボ投与群）で、Day 28 に CTCAE グレード 3 の難聴が発現し、Day 42 でも認められた。

PFT – 忍容性

いずれのコホートでも、治験薬投与後に実施した PFT の各パラメータの平均値及び中央値に明らかな急速な低下は認められなかった。肺疾患増悪の時点で投与を中止した後も同様の結果が得られた。

コホート 1 の 2 名（Arikace 投与群及びプラセボ投与群の各 1 名）で、治験薬投与前から投与後までに 15%以上の FEV_1 の急速な低下が 1 回以上認められた。いずれの被験者にも肺疾患増悪又は臨床的 AE の発現は認められなかった。いずれの投与群でも、すべての来院日で、FEV_1 中央値の低下は投与後 1 時間時点では−0.048 L を超えず、投与後 2 時間から 3 時間時点では−0.034 L を超えなかった。

コホート 2 の 3 名（Arikace 投与群 1 名及びプラセボ投与群 2 名）で、治験薬投与前から投与後までに 15%以上の FEV_1 の急速な低下が認められた。いずれの被験者にも肺疾患増悪又は AE の発現は認められなかった。いずれの投与群でも、すべての来院日で、FEV_1 中央値の低下は、投与後 1 時間時点では−0.029 L を超えず、投与後 2 時間から 3 時間時点では−0.020 L を超えなかった。

2.7.6.5.3　結論

慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者における Arikace 280 mg 及び 560 mg の 1 日 1 回 28 日間投与は、安全であり、忍容性は良好であると考えられた。

Arikace 280 mg 及び 560 mg の 28 日間投与により、臨床的に意味のある肺機能の改善がもたらされた。この改善は用量依存的であり、投与終了後 28 日まで持続した。

緑膿菌密度の低下は、Arikace 560 mg 投与群がプラセボ投与群よりも優れており（Day 7 及び Day 21 で統計学的有意差が認められた）、治療効果は Day 35 まで持続した。

抗緑膿菌レスキュー治療を受けるまでの時間は、プラセボ群（21 日）よりも Arikace 群（43 日）のほうが長かった。

QOL の評価手段である CFQ-R 呼吸器スケールの改善により評価した結果、Arikace 投与群で、プラセボ投与群に比べ優れた臨床的有用性が得られることが明らかになった。

すべての測定時点で、Arikace の用量（280 mg 対 560 mg）と FEV_1 及び FEV_1% predicted の変化量との間に統計学的に有意な相関関係が認められた。

Day 21 に CFU 対数変換値の変化量と Arikace の用量との間に統計学的に有意な相関関係が認められた。

2.7.6.5.4　付録

該当なし

2.7.6.6 TR02-105 EXTENSION 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.6.1 試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（Arikace）の安全性及び忍容性に関する反復投与用量漸増試験
治験実施施設数及び実施国	11 施設（ハンガリー、マケドニア、ポーランド、セルビア、スロバキア、ウクライナ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 IIa 相
目的	• Arikace 560 mg の 1 日 1 回投与を 6 サイクル 18 ヵ月間行い、長期安全性、忍容性及び有効性を評価する。各サイクルは 28 日間の治験薬投与及びその後 56 日間の休薬で構成された。 • 臨床的有用性の持続性を評価する（探索的目的）。
治験方法	本治験は、TR02-105 試験の第 IIa 相非盲検延長試験であった。主試験の TR02-105 試験は、慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症（CF）患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（LAI：以前の Arikace™）（280 mg 及び 560 mg）の安全性及び忍容性を検討する反復投与用量漸増多施設共同試験であった。主試験で得られた安全性データを評価した後、LAI の投与をさらに 6 サイクル実施して安全性及び忍容性を評価する非盲検延長試験が、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）によって推奨された。 本延長試験のベースラインは、非盲検延長試験での LAI 初回投与前に記録された最終の非欠測値と定義した。主試験の治験終了から延長試験の組入れまでに 10.4 ヵ月から 20.2 ヵ月の間隔が生じた。したがって、治験総括報告書に示す結果は、主試験で投与された治験薬（Arikace 又はプラセボ）にかかわらず、すべての被験者を対象とした。 主試験で無作為割付され、治験実施計画書を遵守し、適格基準を満たすすべての被験者が、LAI 560 mg を 1 日 1 回 6 サイクルで 18 ヵ月間投与して安全性、忍容性及び有効性を評価する非盲検延長試験に参加することができた。各サイクルは、28 日間の治験薬投与期間及びその後 56 日間の休薬期間（“on-off”療法）で構成された。被験者を無作為割付して LAI（280 mg 又は 560 mg）又はプラセボを投与した主試験で得られた安全性データを DSMB が評価した後、推奨された内容に基づいて延長試験での用法・用量（LAI 560 mg の 1 日 1 回投与）を決定した。延長試験の期間は、最長 518 日（74 週間、約 18 ヵ月）であった。 LAI の長期安全性、忍容性及び有効性を評価するため、全被験者の身体所見、臨床検査、バイタルサイン、酸素飽和度、聴覚検査、胸部 X 線検査、有害事象（AE）及び肺機能について評価した。治験実施計画書改訂 4 により、安全性を検討するための薬物動態（PK）パラメータ評価のため、定期的に血清サンプルを採取することが追加された。さらに、菌密度の変化を調べるため、喀痰サンプルの採取が追加された。また、治験期間中、規定の時点で、肺機能検査（PFT）及び嚢胞性線維症問診票改訂版（CFQ-R）を用いた反応の推移について評価した。
被験者数	計画時：主試験で無作為割付され、治験実施計画書を遵守し、適格基準を満たした被験者が、非盲検延長試験に参加することができた。

	解析時：49 名（安全性解析対象集団：49 名、治験実施計画書に適合した［PP］解析対象集団：41 名）
診断及び主要な組入れ基準	適格な被験者は、主試験のベースライン時に 6 歳以上であった男女で、CF 表現型に特徴的な臨床症状を 1 つ以上伴い、汗中クロライド濃度（ピロカルピンイオン導入法）が 60 mEq/L 以上及び／又は CF と一致する遺伝子に 2 つの変異を持つ遺伝子型と定義される CF の診断が確定した患者とした。また、主試験を完了し、慢性緑膿菌感染症の既往歴を有し、主試験で治験薬の投与中止基準に合致しなかった患者とした。
被験薬、用量及び投与方法	治験薬は、1 回あたり 1 人の被験者に Insmed 社から 70 mg/mL の LAI を 4 mL 送達する透明ガラス製バイアルが 2 本供給された。PARI eFlow®ネブライザーを用い、ネブライザーがパチパチ音を立てるまで治験薬を吸入投与した（吸入投与 1 回につき約 10 分間、計約 20 分間）。すべての適格な被験者に LAI 560 mg を 1 日 1 回投与した。
治療期間	74 週（約 18 か月）
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	薬物動態： 血清中アミカシン濃度を測定し、安全性のための PK を評価した。 有効性： 有効性は、PFT（努力呼気量の 1 秒量の予測値に対する百分率［FEV_1% predicted］、努力呼気量の 1 秒量［FEV_1］、最大呼気中間流量［$FEF_{25-75\%}$］、努力肺活量［FVC］）におけるベースラインからの変化量及び相対変化、喀痰中の緑膿菌密度のベースラインからの変化量、試験期間中における抗緑膿菌レスキュー治療までの時間及び治療期間、CFQ-R 評価項目のベースラインからの変化量、静脈内投与による抗緑膿菌抗生物質治療のための入院の有無、緑膿菌分離菌に対するアミカシン最小発育阻止濃度（MIC）のベースラインからの変化量によって評価した。 安全性： 治験薬の安全性及び忍容性の評価が、延長試験の主要目的であった。すべての被験者について、身体所見、PFT、臨床検査、バイタルサイン、酸素飽和度、聴覚検査、胸部 X 線検査及び AE の投与前から投与後までの変化を含む安全性データを収集し、504 日間（72 週間）にわたって 6 サイクルの“on-off”療法（28 日間治験薬投与及び 56 日間休薬）で投与したときの LAI の安全性及び忍容性を定性的及び定量的に検討した。
統計手法	安全性解析対象集団（治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義）及び PP 解析対象集団（各サイクルで 28 日間投与のうち最低 24 日間の投与を完了したすべての被験者と定義）について、ベースライン特性並びにすべての安全性及び有効性評価項目を要約した。 FEV_1（L）、FEV_1% predicted、$FEF_{25-75\%}$及び FVC、各測定時点における投与前から投与後 2～3 時間までの変化量を、記述統計量を用いて要約した。変化量は、絶対変化及び相対変化で示した。同様に、酸素飽和度、体重及び体容量指数（BMI）のベースラインから各測定日までの変化を、記述統計量を用いて要約した。 AE の概要には、死亡及び AE による治験中止例だけでなく、すべての AE、治験薬に関連する治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）、及び重篤な有害事象（SAE）の例数、発現頻度、及び発現件数を含め

	た。ベースライン時及び延長試験の各来院時に得られた臨床検査データを、ベースラインからの変化量とともに要約した。また、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上と定義した臨床的に重要な臨床検査異常値の発現頻度に基づき、臨床検査データを要約した。ベースライン時及び治験終了時に基準値範囲以下、基準値範囲以内、及び基準値範囲以上の発現頻度を推移表に要約した。 延長試験でのベースライン時から治験終了時までの聴覚の変化を、記述統計量を用いて CTCAE グレード別に要約した。同様に、各来院時の投与前から投与後までの最大変動、並びに治験薬投与前から投与後 0～1 時間及び 2～3 時間の日内変動を要約した。各来院時に、身体検査の種類別所見の頻度を器官分類別に示した。 主な副次評価項目は、PFT（FEV_1% predicted、FEV_1（L）、$FEF_{25-75\%}$、FVC）のベースラインからの変化量及び相対変化、喀痰中の緑膿菌密度のベースラインからの変化量、治験期間中（治験薬投与又は休薬のいずれかの期間）の全身投与による抗緑膿菌レスキュー治療までの時間及び治療期間、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）の評価項目（CFQ-R）のベースラインからの変化量とした。ベースラインからの絶対変化及び相対変化については、対応のある t-検定による 95%信頼区間及び p 値を示した。 レスキュー治療までに要した時間の要約は、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて示した。選択した評価項目間の相関性は、スピアマンの順位相関係数を用いて示した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.6.2　試験の結果

2.7.6.6.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

主試験の治験完了時から延長試験の組入れまでに 10.4 ヵ月から 20.2 ヵ月の期間があった。そのため、治験総括報告書に示す結果は、主試験で投与された治験薬（Arikace 又はプラセボ）にかかわらず、すべての被験者を対象とした。被験者 61 名が主試験（TR02-105）を完了し、そのうち 49 名が、治験実施計画書を遵守し、適格基準を満たしていたことから、延長試験に組み入れられて LAI の投与を受けた（主試験で LAI を投与された 33 名及びプラセボを投与された 16 名）。被験者 49 名のうち、43 名（87.8%）が 6 回のサイクルを完了し、6 名（12.2%）が治験薬投与を中止した（同意撤回：3 名、その他の理由：3 名）。6 サイクルすべてを通じた服薬遵守率の平均は 99.78%で、45 名の被験者（91.8%）が全体として 100%以上の服薬遵守率であった。

計 49 名の被験者が本延長試験に組み入れられて治験薬の投与を 1 回以上受け、安全性解析対象集団に含まれた。被験者 41 名が各サイクル 28 日間のうち最低 24 日間の投与を完了し、PP 解析対象集団に含まれた。

2.7.6.6.2.2　人口統計学的特性

被験者 49 名はすべて白人で、過半数（59.2%）が女性であった。被験者の平均年齢は 17.4 歳で、8 歳から 31 歳の範囲であった。本延長試験のベースラインの平均身長は 157.8 cm、平均体重は 47.01 kg、BMI の平均値は 18.24 kg/m^2 であった。PFT の平均値は、FEV_1 が 1.861 L、FEV_1% predicted が 59.73%、FVC が 2.651 L、$FEF_{25-75\%}$が 1.412 L/秒であった。

表 2.7.6.6-1　延長試験ベースライン時の人口統計学的データ（TR02-105EXT 試験）

	All Patients (N = 49)	**Main Study LAI (N = 33)**	**Main Study Placebo (N = 16)**
Age (years)			
Mean (SD)	17.4 (6.22)	17.8 (6.08)	16.8 (6.65)
Median	17.0	17.0	16.0
Minimum, maximum	8, 31	8, 31	8, 31
Gender, n (%)			
Male	20 (40.8)	12 (36.4)	8 (50.0)
Female	29 (59.2)	21 (63.6)	8 (50.0)
Height (cm)			
Mean (SD)	157.8 (17.48)	158.1 (16.98)	157.3 (19.04)
Median	159.0	159.5	156.5
Minimum, maximum	114, 186	114, 182	126, 186
Weight (kg)			
Mean (SD)	47.01 (15.404)	47.62 (15.569)	45.73 (15.479)
Median	48.20	50.00	46.60
Minimum, maximum	19.2, 76.0	19.2, 76.0	19.6, 72.0
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	18.24 (3.004)	18.43 (3.120)	17.84 (2.801)
Median	18.41	18.41	18.33
Minimum, maximum	12.4, 26.0	13.5, 26.0	12.4, 22.0
FEV_1 (L)			
Mean (SD)	1.861 (0.7728)	1.870 (0.7738)	1.843 (0.7957)
Median	1.900	1.820	1.940
Minimum, maximum	0.55, 3.65	0.77, 3.65	0.55, 3.21
FEV_1 % predicted			
Mean (SD)	59.73 (20.047)	60.33 (20.814)	58.50 (18.956)
Median	51.00	59.00	49.50
Minimum, maximum	34.0, 118.0	37.0, 118.0	34.0, 92.0
FVC (L)			
Mean (SD)	2.651 (1.1168)	2.648 (1.1327)	2.657 (1.1199)
Median	2.660	2.580	2.730
Minimum, maximum	0.73, 5.07	0.89, 5.07	0.73, 4.70
$FEF_{25-75\%}$ (L/sec)			
Mean (SD)	1.412 (0.8430)	1.444 (0.8350)	1.347 (0.8829)
Median	1.330	1.380	1.185
Minimum, maximum	0.36, 3.63	0.36, 3.63	0.40, 3.45
P aeruginosa density (log_{10} CFU/mL)	n = 44	n = 31	n = 13
Mean (SD)	6.289 (2.8587)	6.259 (2.8588)	6.359 (2.9741)
Median	7.389	7.230	7.505
Minimum, maximum	0.00, 9.24	0.00, 9.24	0.00, 8.75
Mucoid phenotype, n (%)			
Patients with mucoid strains	39 (79.6)	27 (81.8)	12 (75.0)
Patients with no mucoid strains	10 (20.4)	6 (18.2)	4 (25.0)
MIC_{50} of amikacin for *P aeruginosa*, n (%)	n = 43	n = 29	n = 14
≤ 64 µg/mL	36 (83.7)	24 (82.8)	12 (85.7)
> 64 µg/mL	7 (16.3)	5 (17.2)	2 (14.3)

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105EXT CSR Table 11-2
N / n = number of subjects SD = standard deviation

2.7.6.6.2.3　薬物動態

PP 解析対象集団 41 名のデータを用いて PK 解析を行った。

すべての有効性評価項目について、各サイクルの Day 1 と比較して、Day 14 及び Day 28 で明らかな改善が認められた。改善の程度は、Day 14 でより大きく、Day 28 ではより小さかった。

FEV_1、FEV_1% predicted、及び $FEF_{25-75\%}$では、Day 14 から Day 28 まで、統計学的に有意な平均値の低下が認められた。PFT 評価項目の平均値は、各投与サイクルでの治験薬投与終了後、それぞれ 4 週及び 6 週時点の Day 56 及び Day 70 までに、各サイクルのベースライン値にほぼ戻った。

各有効性評価項目について、反復測定による混合効果（RMME）モデルに交互作用項を追加し、上記の投与サイクル内での評価項目の平均値のパターンが治験薬投与サイクルに依存している可能性について調査した。PFT 評価項目では、交互作用の p 値はいずれも有意ではなかった（$p \geq 0.56$）。したがって、パターンが投与サイクル間で異なるというエビデンスは得られなかった。Log_{10} コロニー形成単位［CFU］では交互作用は有意であったものの（$p = 0.005$）、個々の投与サイクルの評価では、いずれの投与サイクルでも、Day 14 及び Day 28 で log_{10} CFU が Day 1 の値から減少したことが示された。

RMME モデルでは、サイクル 1 からサイクル 5 までの治験期間で、各サイクルでの FVC 及び FEV_1 のベースライン値からの改善傾向が示された。FEV_1% predicted のベースライン値は、サイクル 6 まではほぼ安定しており、サイクル 6 では下降傾向であった。いずれのサイクルでも、$FEF_{25-75\%}$及び log_{10} CFU に統計学的に有意な傾向は認められなかった。

RMME モデルの独立変数に関しては、投与サイクルのベースライン値は、各サイクル内の他の測定値と関連していた。いくつかの PFT 測定値では、高齢の被験者と女性では概してより悪い値であったが、BMI が高いほど PFT 測定値がよかったケースもみられた。

2.7.6.6.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.6.2.5　有効性

全体的に、LAI 投与により、各サイクルの治験薬投与及び休薬期間中の各測定時点で測定した PFT の平均値に改善が認められた。サイクル 6 の投与終了時（Day 448）に認められた相対変化は、サ s イクル 1 の投与終了時（Day 28）の相対変化に対して同等、又は改善の結果を示したことから、継続投与により LAI の効果が持続、又は増加していることが示唆された。

FEV_1% predicted は、ほとんどのサイクルの治験薬投与終了時において平均改善率は統計学的に有意で、3.82%からピーク効果の 10.49%の範囲であった（Day 350、$p = 0.0024$）。サイクル 6 の治験薬投与終了時に認められた平均相対変化率（Day 448：5.66%）は、サイクル 1 の治験薬投与終了時（Day 28：6.83%）と同程度であった。

FEV_1 は、中間時点（28 日間の治験薬投与期間の中間）及び全サイクルの治験薬投与終了時点で、ベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた（6.94%から 16.86%、$p \leq 0.0047$）。サイクル 6 の治験薬投与終了時に認められた平均相対増加率（Day 448：13.67%）は、サイクル 1 の治験薬投与終了時（Day 28：6.94%）のほぼ 2 倍であった。

$FEF_{25-75\%}$は、中間時及び全サイクルの治験薬投与終了時において、ベースラインからの統計学的に有意な改善が認められた（18.61%から 33.47%、$p \leq 0.0028$）。サイクル 6 の治験薬投与終了時に認められた平均相対増加率（Day 448：22.91%）は、サイクル 1 の治験薬投与終了時（Day 28：29.01%）と同程度であった。

FVC は、ほとんどのサイクルの治験薬投与終了時において平均改善率は統計学的に有意で、0.81%からピーク効果の 14.76%（Day 350：$p = 0.0011$）の範囲であった。サイクル 6 の治験薬投与

終了時に認められた平均相対変化率（Day 448：12.40%）は、サイクル 1 の治験薬投与終了時（Day 28：0.81%）よりも大きかった。

サイクル 1 から 4 までの治験薬投与期間中のほとんどの測定時点において、統計学的に有意な緑膿菌密度の低下（$p \leq 0.0490$）が認められ、平均対数値の減少は 0.6 から 1.2 であった。統計学的に有意ではなかったものの、サイクル 5 の治験薬投与期間中にも平均値の減少が認められた（Day 350：−0.311 $\log_{10}$ CFU/g、Day 364：−0.107 $\log_{10}$ CFU/g）。MIC の顕著な変化や PFT の減少との関連はなかったが、サイクル 6 の治験薬投与期間中に平均値のわずかな増加（Day 434：0.111 $\log_{10}$ CFU/g、Day 448：0.034 $\log_{10}$ CFU/g）が認められた。重要なことに、各サイクルの治験薬投与期間中に、喀痰中のムコイド型緑膿菌密度の減少が継続的に認められ、それらの大半がベースラインから統計学的に有意に減少していた。

また、レスキュー治療までに要した時間の解析も LAI 治療の持続的有用性を示した。Kaplan-Meier 推定値に基づき、急性 Fuches 肺疾患増悪に対する静脈内投与による抗緑膿菌レスキュー治療は、3 ヵ月終了時点で治療が開始される被験者はなく、9 ヵ月終了時点で 2.2%の被験者で開始され、18 ヵ月終了時点で 15.7%の被験者で開始されると推定された。急性 Fuches 肺疾患増悪に対する全身又は吸入投与による抗緑膿菌レスキュー治療は、3 ヵ月終了時点で 2.0%の被験者で開始され、9 ヵ月終了時点で 14.8%の被験者で開始され、18 ヵ月終了時点で 30.3%の被験者で開始されると推定された。AE が原因となった静脈内投与による抗緑膿菌抗生物質治療のための入院は、3 ヵ月、6 ヵ月、9 ヵ月及び 18 ヵ月終了時点までで、それぞれ被験者の 2.0%、6.3%、8.4%及び 26.6%であった。

延長試験期間を通して、CFQ-R 呼吸器スケールに臨床的に意味のある改善が認められた。

延長試験のベースライン時とサイクル 6 の治験薬投与終了時における緑膿菌に対するアミカシンの MIC 値は、2 µg/mL から 256 µg/mL 以上の範囲で、ベースライン時及びサイクル 6 の治験薬投与終了時における MIC_{50} は 16 µg/mL を示したことから、6 サイクルの治療を通して明らかな MIC の増加は認められなかった。

2.7.6.6.2.6　安全性

2.7.6.6.2.6.1　治験薬の曝露状況

サイクル 1 の投与期間開始からサイクル 6 の投与期間終了までの安全性解析対象集団全体での治験参加期間は 28～455 日間で、平均参加期間は 415.5 日間であった。LAI 投与の平均期間は、6 サイクルの投与のいずれにおいても≥27.7 日以上であった。

2.7.6.6.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された患者又は臨床研究被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。本延長試験では、治験薬との因果関係にかかわらず、すべての AE（治療を必要としない、CTCAE グレード 1 及び 2 の臨床検査値の異常を除く）を評価した。

大部分の被験者（98.0%）で、延長試験期間中に TEAE が認められたが（表 2.7.6.6-2、それらのほとんどが基礎疾患に関連する事象であった。最も発現頻度が高かった TEAE は、肺嚢胞性線維症（49.0%）、咳嗽（28.6%）、鼻咽頭炎（28.6%）、喀血（24.5%）、湿性咳嗽（22.4%）、鼻炎（22.4%）、

発声障害（14.3%）、インフルエンザ（12.2%）、口腔咽頭痛（10.2%）、ウイルス性気道感染（10.2%）、咽頭炎（10.2%）及び発熱（10.2%）であった（表 2.7.6.6-3）。

全体として、被験者の 30.6%が延長試験期間中に治験薬と関連した TEAE を少なくとも 1 件発現した。1 名以上の被験者が発現した治験薬と関連した TEAE は、発声障害（10.2%）、咳嗽（8.2%）、咽頭刺激感（8.2%）、呼吸困難（4.1%）、喀血（4.1%）及び口腔咽頭痛（4.1%）であった。大半の TEAE の程度は、軽度又は中等度であった。延長試験期間中、4 名の被験者（8.2%）に重度の TEAE が少なくとも 1 件発現した（心内膜炎、発声障害及び不安：各 1 名、虫垂炎及び包虫嚢胞の捻転：1 名）。また、延長試験期間中、1 名（2.0%）に生命を脅かす又は障害をもたらす TEAE の肺嚢胞性線維症が発現した。

表 2.7.6.6-2　有害事象の要約（TR02-105EXT 試験）

	LAI 560 mg N = 49
Subjects with ≥ 1 AE	48 (98.0%)
Subjects with ≥ 1 SAE	15 (30.6%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	15 (30.6%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	1 (2.0%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0
AEs by intensity	
Mild	28 (57.1%)
Moderate	15 (30.6%)
Severe	4 (8.2%)
Life-Threatening	1 (2.0%)
Fatal	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105EXT CSR Table 14.3.1.1
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.6-3　主な有害事象（発現率≥ 10%）（TR02-105EXT 試験）

Preferred Term	**LAI 560 mg N = 49**
Subjects with ≥ 1 AE	**48 (98.0%)**
肺嚢胞性繊維症	25 (49.0%)
鼻咽頭炎	14 (28.6%)
咳嗽	14 (28.6%)
喀血	12 (24.5%)
鼻炎	11 (22.4%)
湿性咳嗽	11 (22.4%)
発声障害	7 (14.3%)
インフルエンザ	6 (12.2%)
ウイルス性気道感染	5 (10.2%)
咽頭炎	5 (10.2%)
口腔咽頭痛	5 (10.2%)
発熱	5 (10.2%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-105EXT CSR Table 14.3.1.2
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.6.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

延長試験期間中に死亡は認められなかった。30.6%の被験者に SAE が発現し、それらの多くが肺疾患増悪の治療のために入院した（肺嚢胞性線維症［被験者 11 名、22.4%］）。すべての SAE が、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。心内膜炎の SAE のため、被験者 1 名が治験を中止した。

2.7.6.6.2.6.4　その他の重要な有害事象

CF 患者で特に注目すべき AE は喀血で、18 ヵ月間の延長試験期間中に 24.5%の被験者で報告された。しかし、SAE となる喀血は認められず、いずれも重度ではなく、治験の中止には至らなかったことから、これらの AE は比較的軽度で、容易に回復したという再評価の結果が得られた。

2.7.6.6.2.6.5　臨床検査値

延長試験期間を通して、臨床検査値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.6.2.6.6　バイタルサイン

同一日の投与前から投与後までの変化量を評価した結果、バイタルサインの短期の忍容性に明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.6.2.6.7　心電図

該当なし

2.7.6.6.2.6.8　その他の安全性評価項目

同一日の投与前から投与後までの変化量を評価した結果、酸素飽和度、PFT の短期の忍容性に明らかな変化は認められなかった。また、延長試験期間中のほとんどの測定時点で、平均体重は変動なし、又は増加していた。

アミノグリコシド長期投与による全身毒性に関連する安全性データに重要な変動は認められなかった。

2.7.6.6.3　結論

慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者に、18 ヵ月間にわたり LAI 560 mg を 1 日 1 回 6 サイクル投与（1 サイクル : 28 日間治験薬投与後に 56 日間休薬）した際の安全性及び忍容性は良好であると考えられた。

PFT の増加及び喀痰中の緑膿菌密度の低下により評価した結果、18 ヵ月間の延長試験を通して、LAI は肺機能に臨床的に意味のある持続的な改善をもたらした。また、18 ヵ月間の延長試験を通して、LAI は CFQ-R 呼吸器スケールに臨床的に意味のある改善をもたらした。

2.7.6.6.4　付録

該当なし

2.7.6.7　TR02-106 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.7.1　試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（Arikace）の安全性及び忍容性に関する反復投与試験
治験実施施設数及び実施国	22 施設（アメリカ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 Ib/IIa 相
目的	主要目的： 2 つの用量コホートにアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）である Arikace を 1 日 1 回 28 日間吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 血清中及び尿中の Arikace の薬物動態（PK）を測定し、喀痰中のアミカシン濃度を評価する。 • 肺機能の変化を評価する。 • 喀痰中の緑膿菌密度の変化量を評価する。 • 全身投与による抗緑膿菌レスキュー治療までの時間及び治療期間を評価する。 • 嚢胞性線維症質問票改訂版（CFQ-R）評価項目の結果の変化を評価する。 • 嚢胞性線維症症状日誌（CFSD）を探索的に評価する。 • 臨床的有用性の持続性を探索的に評価する。
治験方法	Arikace の安全性及び忍容性を評価する第 Ib/IIa 相多施設共同並行群層別無作為化試験であった。副次目的は、喀痰中の緑膿菌密度、肺機能の変化、レスキュー治療までの時間と治療期間を測定することにより、PK、微生物学的活性及び臨床的活性を評価することであった。治験には 46 名の適格な被験者が組み入れられた。 コホート 1 及び 2 には、計 21 名の被験者を Arikace 70 mg 投与群、Arikace 140 mg 投与群及びプラセボ投与群に 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。被験者に治験薬を 28 日間投与した後、28 日間安全性の観察を行った。無作為割付においては、被験者のベースラインでの努力呼気量 1 秒量の予測値に対する百分率（FEV_1% predicted）（75%以上、75%未満）により層別割付を行った。全被験者を対象に、投与終了後 28 日まで週 1 回の頻度で、安全性、PK、臨床的及び微生物学的活性を追跡調査した。治験期間中に被験者に急性呼吸器疾患が発現した場合は、治験担当医師の判断で治療を行った。 安全性データモニタリング委員会の推奨に基づく治験実施計画書改訂（第 3 版）後の組入れはすべてコホート 3 とし、計 25 名の被験者を Arikace 560 mg 投与群とプラセボ投与群に 2：1 の比率で無作為に割り付けた。被験者に治験薬を 28 日間治験薬投与した後、56 日間の休薬期間を設けて安全性の観察を行った。全被験者を対象に投与終了後 56 日まで定期的に安全性、PK、臨床的及び微生物学的活性を追跡調査した。治験期間中に被験者に急性呼吸器疾患が発現した場合は、治験担当医師の判断で治療を行った。

	Arikace の安全性及び忍容性を定性的及び定量的に検討するために、全被験者について臨床検査、聴覚検査及び臨床的有害事象（AE）を含む安全性データを収集した。肺機能検査（PFT）を実施し、菌密度の変化量を評価するため喀痰サンプルを採取し、アミカシン PK を評価するために治験期間の特定の測定時点に血液、尿及び喀痰を採取した。CFSD の探索的評価を実施した。Day 1 から Day 28、Day 42 から Day 49、及び Day 77 から Day 84 の間、被験者は毎日日誌に記入した。Day 1、Day 15、Day 28 及び Day 42 に被験者に CFQ-R を実施した。Day 15 及び Day 28 の CFQ-R 呼吸器スケールのベースラインからの相対変化について、改善、安定、悪化のカテゴリー別に被験者を分類した。
被験者数	計画時：約 40 名 解析時： コホート 1 及び 2：スクリーニング計 26 名、無作為割付計 21 名 コホート 3：スクリーニング 30 名、無作為割付 25 名
診断及び主要な組入れ基準	被験者は、慢性緑膿菌感染症の既往歴を有する嚢胞性線維症（CF）の確定診断を受けた 6 歳以上の男性又は女性患者とした。スクリーニング時に室内空気を呼吸している間に、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）が予測値の≥40%、酸素飽和度（SaO_2）が≥90%で、Day 1 前の 4 週間以内に急性上気道又は下気道感染症のエビデンス、又は肺増悪の既往がなく、臨床的に安定している患者とした。
被験薬、用量及び投与方法	コホート 1 及び 2：Arikace 70 mg、Arikace 140 mg コホート 3：Arikace 560 mg Arikace は、PARI eFlow ネブライザーを用いて投与した。
治療期間	28 日
対照薬、用量及び投与方法	プラセボ（1.5%塩化ナトリウム） プラセボは、PARI eFlow ネブライザーを用いて投与した。
評価項目	薬物動態： 血清中、尿中及び喀痰中のアミカシン濃度を測定して PK を算出した。 有効性： • PFT について、努力肺活量（FVC）、FEV_1、FEV_1% predicted、最大呼気中間流量（$FEF_{25-75\%}$）のベースラインから投与終了時（Day 28）及び Day 56 までの変化量を評価した。 • 喀痰中の緑膿菌密度の変化は、投与終了時（Day 28）における喀痰 1 g あたりの緑膿菌の全形態型を合計した菌密度（log_{10} コロニー形成単位 [CFU]/g）のベースラインからの変化量により評価した。 • 全身投与による抗緑膿菌レスキュー治療までの時間及び治療期間を評価した。 • CFQ-R の患者報告アウトカム（PRO）ツールで測定し、クオリティ・オブ・ライフ（QOL）の変化を評価した。 • 探索的評価として、PRO ツールの CFSD による評価を行った。 • 探索的評価として、Day 35 から Day 84 までの休薬追跡調査期間中における群間差に注目して、臨床的有用性の持続性を評価した。 安全性： SaO_2、血液生化学及び血液学的検査、PFT（短期の忍容性を評価するため、投与前から投与後の変化を測定）、バイタルサイン、身体所見、胸部 X 線及び聴覚の変化についてモニタリングし、咳嗽の症状、ア

	ナフィラキシー反応、喘鳴、胸部不快感及び治験薬の継続投与が困難な他の症状を含む治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を評価することにより安全性を評価した。
統計手法	統計解析は、SAS 9.1 又は S-PLUS 2000 を用いて実施した。欠測データの補完は行わなかった。エラーデータではなく有効データであると確認された外れ値は解析に含めたが、観察データを解析した後に、外れ値を除いて感度解析を行った。 報告された p 値は、小数第 4 位で四捨五入した。p 値が 0.000 の場合は、< 0.001 と表示した。p 値が 1.000 の場合は、> 0.999 と表示した。統計検定はすべて、両側検定 p 値が 0.05 以下を有意とした。探索的仮説検定は、多重比較による調整ではなく分散分析（ANOVA）を用いて実施した。 記述統計量には、連続変数の N（被験者数）、平均、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を含めた。各カテゴリーにおける被験者数及び割合を、カテゴリー変数として報告した。 特に説明しない限り、Day 1 の投与前の値をベースラインとした。結果のグラフ表示を含めた。仮説生成の場合についてのみアドホック分析を考慮した。 安全性解析は、少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、無作為化された全被験者と定義される安全性解析対象集団を用いて投与群別に解析した。有効性解析は、少なくとも 1 回治験薬の投与を受け、無作為化された全被験者と定義される modified intention to treat（mITT）集団を用いて行った。本治験での mITT 集団は、安全性解析対象集団と同一であった。有効性及び安全性の副次的解析は、少なくとも 26 回治験薬の投与を受け、無作為化された全被験者と定義される治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）を用いて行い、投与群別に解析した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.7.2　試験の結果

2.7.6.7.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

コホート 1 及び 2 では、計 26 名がスクリーニングされ、そのうち 21 名が Arikace 70 mg 群（7 名）、Arikace 140 mg 群（6 名）、又はプラセボ群（8 名）のいずれかに無作為割付された。2 名（Arikace 140 mg 群：1 名、プラセボ群：1 名）は、肺疾患の増悪のため、Day 1 の投与前に治験を中止した。被験者 19 名が 1 回以上の治験薬の投与を受け、コホート 1 及び 2 の安全性解析対象集団に含められた（表 2.7.6.7-1）。

28 日間の投与を完了しなかった Arikace 70 mg 群の 2 名の内訳は、18 回の投与後に同意を撤回した 1 名、及び 27 日間のみ投与を受けた 1 名であった。28 日間の投与を完了しなかったプラセボ群の 2 名の内訳は、24 回のみ投与を受けた 1 名、及び 26 回の投与後に治験参加への同意を撤回し中止基準に該当した 1 名であった。

コホート 3 では、計 30 名がスクリーニングされ、そのうち 25 名が Arikace 560 mg 群（17 名）又はプラセボ群（8 名）に無作為割付された。3 名（Arikace 560 mg 群：2 名、プラセボ群：1 名）は、Day 1 の投与前に治験を中止した。被験者 22 名が 1 回以上の治験薬の投与を受け、コホート 3 の安全性解析対象集団に含められた（表 2.7.6.7-1）。

Arikace 560 mg 群の 8 名は、28 日間の投与を完了しなかった。そのうち 4 名に治験薬の投与継続を妨げる AE が発現し、1 名に睡眠又は日常生活活動（ADL）を著しく妨げる重度の咳嗽が発現した。さらに、1 名が 8 日間の治験薬投与後に同意を撤回し、2 名が 1 回治験薬の投与を受け

ず、27 日間のみ投与を受けた。プラセボ群では、1 名のみが 28 日間の投与を完了しなかった。この被験者は、27 日間治験薬の投与を受けた。

表 2.7.6.7-1　被験者の内訳（TR02-106 試験）

Cohorts 1&2			
	Arikace 70 mg	**Arikace 140 mg**	**Placebo**
Treated (Safety Population)	7	5	7
Completed 28 days of dosing, n (%)	5 (71.4)	5 (100)	5 (71.4)
Completed ≥ 26 days of dosing (per protocol population), n (%)	6 (85.7)	5 (100)	6 (85.7)
Completed follow-up off-treatment visit, n (%)	6 (85.7)	5 (100)	6 (85.7)
Cohorts 3			
	Arikace 560 mg		**Placebo**
Treated (Safety Population)	15		7
Completed 28 days of dosing, n (%)	7 (46.7)		6 (85.7)
Completed ≥ 26 days of dosing (per protocol population), n (%)	10 (66.7)		7 (100)
Completed follow-up off-treatment visit, n (%)	12 (80.0)		7 (100)

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 4
n = number of subjects

2.7.6.7.2.2　人口統計学的特性

コホート 1 及び 2 に組み入れられた被験者は、すべて成人であった。投与群間で年齢に有意差（p = 0.015）が認められた。被験者の平均年齢は、プラセボ群では 24.4 歳であったのに対し、Arikace 70 mg 及び 140 mg 群ではそれぞれ 33.1 歳及び 35.4 歳であった。性別又は人種間に有意差は認められなかった。被験者は主に白人で、被験者の過半数は女性であった（表 2.7.6.7-2）。被験者 9 名（Arikace 70 mg 群：1 名、Arikace 140 mg：3 名、プラセボ群：5 名）が、トブラマイシンによる前治療を行っていた。ベースライン時点で、評価を行った 17 名のうち 16 名（94.1%）がムコイド株に感染していた。ベースライン時点でムコイド株に感染していなかった唯一の被験者は、プラセボ群の被験者であった。また、ベースライン時点で、評価を行った 17 名のうち 12 名（70.6%）（Arikace 70 mg 群：5 名、Arikace 140 mg：4 名、プラセボ群：3 名）の最小発育阻止濃度（MIC）は> 16 であった。

表 2.7.6.7-2　人口統計学的データ（コホート 1 及び 2）（TR02-106 試験）

		Arikace 70 mg	**Arikace 140 mg**	**Placebo**	**All Patients**	**p-value**
	n	7	5	7	19	
Age	mean (SD)	33.1 (9.7)	35.4 (6.0)	24.4 (6.3)	30.5 (8.7)	0.015
	median	37.0	33.0	24.0	30.0	
	range	20-47	28-43	18-37	18-47	
Gender	Male, n (%)	1 (14.3)	4 (80.0)	2 (28.6)	7 (36.8)	0.568
	Female, n (%)	6 (85.7)	1 (20.0)	5 (71.4)	12 (63.2)	
Race	Black, n (%)	0	0	1 (14.3)	1 (5.3)	0.179
	White, n (%)	7 (100)	5 (100)	6 (85.7)	18 (94.7)	

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 7
n = number of subjects; SD = standard deviation

コホート 3 には成人及び小児の被験者が組み入れられた。投与群間で年齢、性別、及び人種に有意差は認められなかった。被験者の平均年齢は、プラセボ群で 26.3 歳、Arikace 群で 31.5 歳であった。被験者は主に白人で、被験者の過半数は男性であった（表 2.7.6.7-3）。被験者 8 名（Arikace

560 mg 群：5 名、プラセボ群：3 名）が、トブラマイシンによる前治療を行っていた。ベースライン時点で、評価を行った 18 名のうち 17 名（94.4%）がムコイド株に感染していた。ベースライン時点でムコイド株に感染していなかった唯一の被験者は、Arikace 560 mg 群の被験者であった。また、ベースライン時点で、評価を行った 18 名のうち 11 名（61.1%、Arikace 560 mg 群：7 名、プラセボ群：4 名）の MIC は> 16 であった。

表 2.7.6.7-3　人口統計学的データ（コホート 3）（TR02-106 試験）

		Arikace 560 mg	Placebo	All Patients	p-value
	n	15	7	22	
Age	mean (SD)	31.5 (14.5)	26.3 (6.7)	29.9 (12.6)	0.375
	median	28.0	27.0	27.0	
	range	9-68	13-35	9-68	
Gender	Male, n (%)	10 (66.7)	4 (57.1)	14 (63.6)	0.665
	Female, n (%)	5 (33.3)	3 (42.9)	8 (36.4)	
Race	Black, n (%)	1 (6.7)	1 (14.3)	2 (9.1)	0.563
	White, n (%)	14 (93.3)	6 (85.7)	20 (90.9)	

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 8
n = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.7.2.3　薬物動態

喀痰中アミカシン濃度は、Day 1、Day 14、及び Day 28 のいずれにおいても、Arikace 投与後 1 時間以内に上昇した。すべてのコホートで、Day 1 の投与後 1 時間時点のアミカシン濃度の中央値は、Day 14 及び Day 28 の投与後 1 時間時点と比較して、高値であった。Day 1 の投与後 1 時間時点の喀痰濃度は、2 つの低用量コホートと比較して、Arikace 560 mg コホートでより高かった。Day 1 の投与後 1 時間時点の喀痰中アミカシン濃度は Arikace 70 mg 及び 140 mg コホートで同程度であったが、すべての用量及び試験日で、喀痰中アミカシン濃度に大きな変動が認められた（表 2.7.6.7-4 ）。

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）と比較して著しく低値であった。Arikace の腎クリアランス平均値は、推定クレアチニンクリアランスより低値を示した（表 2.7.6.7-5、表 2.7.6.7-6）。

表 2.7.6.7-4　コホート及び試験日別に層別した喀痰アミカシン濃度の要約統計量（TR02-106 試験）

Day	Time	Cohort 1 (70 mg)		Cohort 2 (140 mg)		Cohort 3 (560 mg)	
		Mean (%CV)	Median (min - max)	Mean (%CV)	Median (min - max)	Mean (%CV)	Median (min - max)
1	1 hour post-dose	1,119 (64.5)	1,266 (110, 2,292)	1,632 (36.9)	1,626 (1,032, 2,550)	4,417 (74.5)	4,050 (11.6, 11,220)
14	Pre-dose	150 (221)	29.8 (4.47, 900)	20.1 (43.8)	18.1 (11.4, 32.9)	132 (205)	32.9 (2.17, 906)
	1 hour post-dose	1,012 (119)	599 (85.8, 3,420)	1,534 (63.3)	1,086 (930, 3,228)	2,643 (101)	1,674 (5.79, 8,700)
28	Pre-dose	49.7 (189)	12.8 (4.57, 241)	20.5 (57.0)	20.2 (9.36, 39.4)	124 (114)	57.7 (12.3, 428)
	1 hour post-dose	753 (82.2)	449 (207, 1,758)	1,468 (90.9)	1,050 (654, 3,828)	2,670 (66.2)	2,154 (8.28, 5,088)

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Appendix 16.1.16.1 Table 6-6
CV = coefficient of variation; max = maximum; min = minimum

表 2.7.6.7-5　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（実測値）の要約統計量（TR02-106 試験）

Group	Statistic	Day 1			Day 14			Day 28		
		C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	Ae_{0-24} (mg)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (hr)	Ae_{0-24} (mg)
Cohort 1	N	5	5	6	7	7	7	4	4	6
(70 mg)	Mean	0.216	2.05	4.80	0.265	0.774	7.76	0.293	1.57	7.13
N = 7	SD	0.054	1.83	1.43	0.060	0.307	3.19	0.026	1.65	4.31
	Median	0.200	0.967	5.36	0.233	0.800	6.91	0.304	0.967	6.41
	25th percentile	0.198	0.950	3.94	0.223	0.758	4.98	0.288	0.746	5.85
	75th percentile	0.236	3.98	5.58	0.296	0.959	10.4	0.309	1.79	9.82
Cohort 2	N	5	5	5	5	5	5	5	5	4
(140 mg)	Mean	0.375	3.01	15.2	0.447	2.81	21.7	0.481	2.14	17.7
N = 5	SD	0.167	1.92	8.74	0.157	1.81	12.4	0.213	1.79	8.33
	Median	0.465	4.07	14.9	0.436	4.05	22.2	0.433	1.10	16.1
	25th percentile	0.230	1.12	8.59	0.396	1.10	11.2	0.389	0.850	12.0
	75th percentile	0.491	4.08	22.1	0.537	4.83	25.4	0.568	4.08	21.9
Cohort 3	N	15	15	15	11	11	10	9	9	9
(560 mg)	Mean	1.59	1.41	25.9	2.17	0.726	63.6	2.71	0.839	62.9
N = 15	SD	0.973	1.38	27.1	1.48	0.453	29.1	1.75	0.428	38.0
	Median	1.55	0.90	38.3	1.62	0.600	65.2	2.41	1.10	68.6
	25th percentile	0.797	0.542	25.9	1.10	0.267	46.1	2.11	0.317	35.3
	75th percentile	2.18	1.20	53.5	3.10	1.13	77.5	2.45	1.10	84.5

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Appendix 16.1.16.1 Table 6-7
N = number of subjects; SD = standard deviation

表 2.7.6.7-6　コホート及び試験日別に層別した血清及び尿 PK パラメータ（推定値）の要約統計量（TR02-106 試験）

Group	Statistic	Day 1					Day 14					Day 28				
		CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	CLr (L/hr)	Kel (hr-1)	$T_{1/2}$ (hr)	CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	CLr (L/hr)	Kel (hr-1)	$T_{1/2}$ (hr)	CLt/F (L/hr)	Vc/F (L)	CLr (L/hr)	Kel (hr-1)	$T_{1/2}$ (hr)
Cohort 1	Mean	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
(70 mg)	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
N=7	Median	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
	25th percentile	61.9	290	2.62	0.21	3.20	42.4	205	2.68	0.20	3.19	37.1	173	2.54	0.20	3.16
	75th percentile	73.8	360	3.02	0.22	3.33	54.4	253	3.18	0.22	3.44	57.9	279	3.01	0.22	3.41
Cohort 2	Mean	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
(140 mg)	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
N=5	Median	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
	25th percentile	39.5	215	2.64	0.17	3.63	25.5	136	3.31	0.17	3.69	25.8	144	3.28	0.18	3.47
	75th percentile	73.6	338	5.44	0.19	4.05	46.9	237	4.81	0.19	4.01	45.2	224	4.55	0.20	3.91
Cohort 2	Mean	66.9	369	3.61	0.19	3.87	55.1	284	3.44	0.21	3.53	42.6	214	3.49	0.22	3.36
(560 mg)	SD	45.0	253	1.31	0.06	1.17	42.1	225	1.09	0.05	0.87	27.8	158	1.06	0.05	0.86
N=15	Median	58.2	290	3.26	0.19	3.63	37.8	226	3.39	0.19	3.62	31.8	193	3.60	0.22	3.13
	25th percentile	37.4	217	2.63	0.16	3.21	25.1	136	2.96	0.18	2.68	26.8	106	2.96	0.17	2.63
	75th percentile	74.7	421	4.64	0.22	4.48	62.2	334	4.43	0.26	3.89	45.1	216	4.04	0.26	4.05
All	Mean	65.2	345	3.50	0.20	3.69	50.5	258	3.43	0.20	3.53	43.5	217	3.40	0.21	3.40
N=27	SD	35.4	198	1.23	0.04	0.91	33.1	177	1.01	0.04	0.68	23.4	131	0.98	0.04	0.66
	Median	58.9	304	3.17	0.20	3.55	46.9	235	3.28	0.20	3.50	32.7	193	3.28	0.20	3.44
	25th percentile	40.9	220	2.62	0.17	3.20	26.4	137	2.80	0.19	3.14	29.4	142	2.79	0.18	3.03
	75th percentile	74.0	408	4.44	0.22	4.05	55.5	286	4.06	0.22	3.70	47.3	227	3.98	0.23	3.79

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Appendix 16.1.16.1 Table 6-8
N = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.7.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.7.2.5 有効性

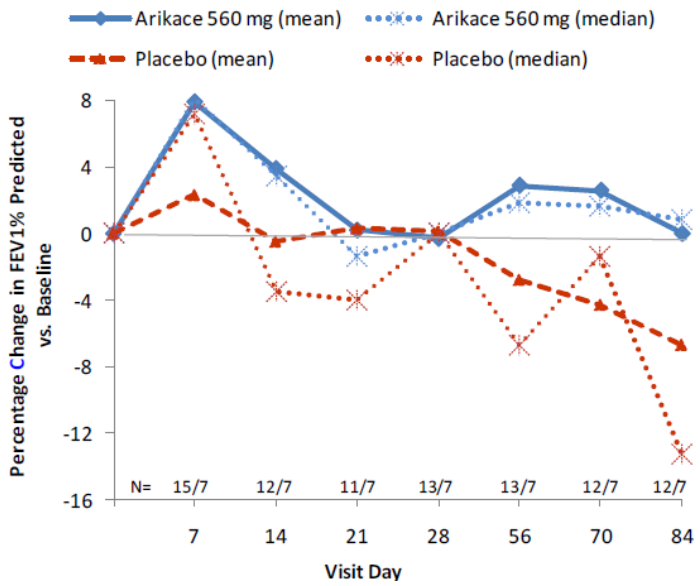
肺機能検査 – 改善

いずれの測定時点においても、すべての Arikace 投与群と対応するプラセボ投与群との間で FEV_1 に統計学的有意差は認められなかった。コホート 1 及び 2 では、FEV_1% predicted が同様のパターンをたどって変化した。コホート 3 では、Arikace 560 mg 群において FEV_1（いずれも平均値）が Day 84 で 0.002、Day 56 で 0.030、FEV_1% predicted（いずれも平均値）が Day 70 で 0.026、Day 56 で 0.029 増加したのに対し、プラセボ投与群では FEV_1 が Day 56 で 0.031、Day 84 で 0.066 減少し、FEV_1% predicted が Day 56 で 0.028、Day 84 で 0.067 減少し、これらの変化に統計学的な有意差は認められなかったが、プラセボ投与群で肺機能の低下が認められた。

コホート 3 において、ベースライン及び気管支拡張剤の使用でコントロールした FEV_1 の反復測定 ANOVA 解析で、Arikace 560 mg 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的な有意差は認められず、FEV_1% predicted、$FEF_{25-75\%}$及び FVC について行った同様の解析でも 2 群間に統計学的な有意差は認められなかった。

PFT の各パラメータの絶対変化及び相対変化の反復測定解析の結果、2 つのコホートの 3 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。コホート 3 の被験者は、84 日間追跡調査された。FEV_1 がプラセボ投与群では減少したのに対し、Arikace 560 mg 投与群では投与期間中に FEV_1 にわずかに改善が認められ、投与終了時に多少減少したものの、Day 56 にはベースラインを上回るレベルにまで回復した。この効果は Day 84 まで持続し、Arikace 群で最大 13%の FEV_1% predicted の治療効果が認められた（図 2.7.6.7-1）。

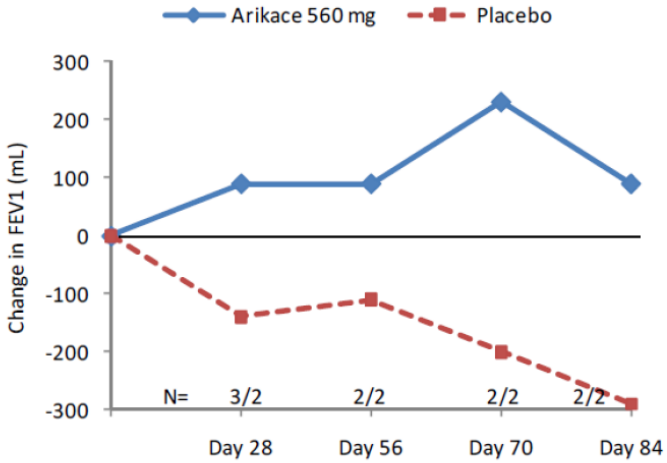
図 2.7.6.7-1　FEV1% predicted の変化（コホート 3）（TR02-106 試験）



Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Figure 5

さらに、本治験開始前 12 ヵ月間にトブラミシン吸入溶液（TOBI®）を 5～6 サイクル使用した被験者に、肺機能の改善（FEV_1 が 90 mL まで増加）が認められた（図 2.7.6.7-2）。

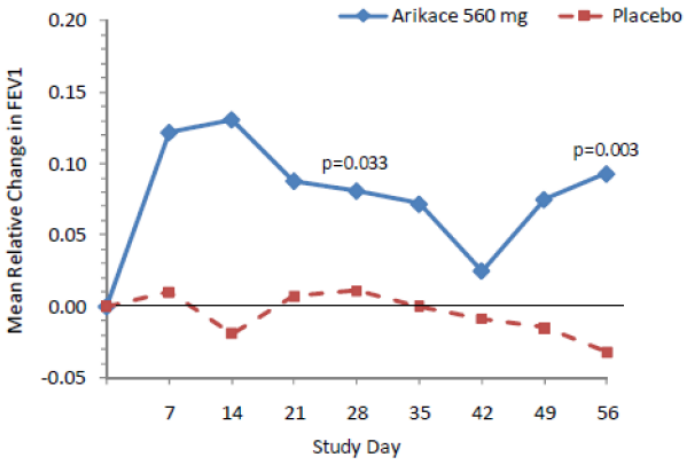
図 2.7.6.7-2　TOBI の前治療を受けた被験者における有効性：FEV_1 の変化（TR02-106 試験）



Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Figure 6

TR02-105 試験及び TR02-106 試験の Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の併合データの探索的解析では、Day 28 及び Day 56 で、プラセボ群と比較して、Arikace 560 mg 群の FEV_1 の相対的な変化が有意に高かった（図 2.7.6.7-3）。

図 2.7.6.7-3　FEV_1（L）のベースラインからの相対的変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の併合データ）



Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Figure 8

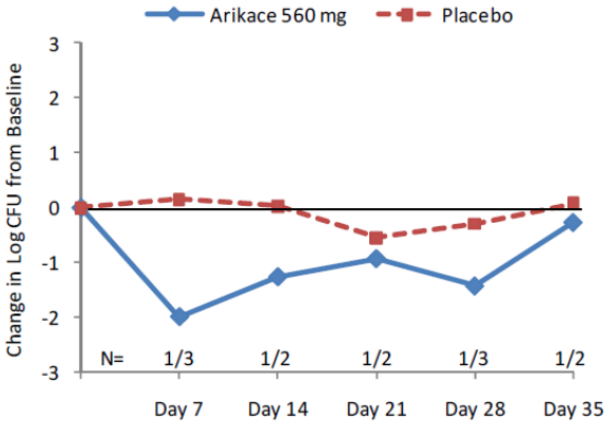
喀痰中の緑膿菌密度：

Day 7、Day 14、Day 21、及び Day 28 のコホート 1 及び 2 のすべての投与群、並びに Day 35 の Arikace 70 mg 投与群で、喀痰密度のベースラインからの減少が認められた。Log_{10} CFU/g では、Arikace 70 mg 群（平均値：-0.675）とプラセボ群（平均値：0.028）との間で統計的に有意な差が認められた（p = 0.034）。プラセボ群と比較して Arikace 投与群で全体的に CFU/g のベースラインからの減少は大きかったものの、投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。レスキュー治療の抗生物質を開始後のデータを打ち切った解析でも、同様の結果が得られた。

CFU/g のベースラインからの減少は、Arikace 560 mg 群ではすべての評価時点で認められたが、プラセボ群では Day 21 のみで認められた。Day 7（p = 0.005）、Day 14（p = 0.043）、Day 28（p = 0.048）で、投与群間で統計的に有意な差が認められた。レスキュー治療の抗生物質を開始後のデータを打ち切った解析でも、同様の結果が得られた。

さらに、治験開始前の 12 ヵ月間に TOBI による前治療を 5～6 サイクル行ったコホート 3 の被験者では、シュードモナス密度が最大 2.0 log 減少した（図 2.7.6.7-4）。

図 2.7.6.7-4　TOBI の前治療を受けた被験者における有効性：Log_{10} CFU の変化（TR02-106 試験）



Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Figure 9

TR02-105 試験及び TR02-106 試験で Arikace 560 mg 群に無作為割付されたすべての被験者とプラセボ群併合データとを比較した探索的解析では、Arikace 560 mg 群の被験者は、Day 7、Day 14、Day 21、Day 28、及び Day 35 のプラセボ群被験者と比較して log_{10} CFU の有意な減少が認められた（表 2.7.6.7-7 及び図 2.7.6.7-5）。同様に、Arikace 560 mg 投与群においてベースラインでムコイド株に感染していた被験者では、プラセボ群と比較して log_{10} CFU の減少がより大きかった（表 2.7.6.7-8）。さらに、Arikace 560 mg 投与群においてベースラインでムコイド株に感染していなかった被験者では、Day 14 を除き、すべての評価日でプラセボと比較して log_{10} CFU の減少が大きかった（表 2.7.6.7-9）。

表 2.7.6.7-7　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の全被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）

Study Day	Parameter	Arikace 560 mg	Placebo	p-value
7	n	34	32	<0.001
	Mean (SD)	-1.294 (1.881)	0.171 (1.447)	
14	n	31	32	0.007
	Mean (SD)	-1.413 (1.928)	-0.248 (1.370)	
21	n	31	30	0.007
	Mean (SD)	-1.789 (2.512)	-0.363 (1.183)	
28	n	32	28	0.007
	Mean (SD)	-1.536 (1.768)	-0.434 (1.170)	
35	n	31	29	0.021
	Mean (SD)	-1.523 (2.707)	-0.238 (1.098)	

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Table 47
n = number of subjects; SD = standard deviation

表 2.7.6.7-8　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群のベースラインでのムコイド株感染被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）

Study Day	Parameter	Arikace 560 mg	Placebo	All Patients
7	n	27	26	53
	Mean (SD)	-1.210 (1.989)	-0.051 (1.256)	-0.642 (1.755)
14	n	24	26	50
	Mean (SD)	-1.136 (1.907)	-0.442 (0.923)	-0.775 (1.505)
21	n	24	25	49
	Mean (SD)	-1.473 (2.581)	-0.412 (1.267)	-0.932 (2.069)
28	n	25	24	49
	Mean (SD)	-1.316 (1.690)	-0.461 (1.205)	-0.897 (1.520)
35	n	24	24	48
	Mean (SD)	-1.809 (2.781)	-0.233 (1.000)	-1.021 (2.215)

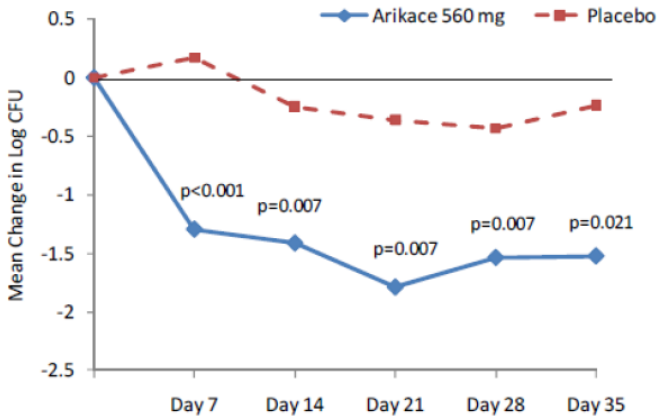
Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Table 48
n = number of subjects; SD = standard deviation

表 2.7.6.7-9　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群のベースラインでのムコイド株非感染被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）

Study Day	Parameter	Arikace 560 mg	Placebo	All Patients
7	n	7	5	12
	Mean (SD)	-1.615 (1.471)	0.404 (0.836)	-0.773 (1.586)
14	n	7	5	12
	Mean (SD)	-2.363 (1.814)	-0.307 (1.348)	-1.506 (1.891)
21	n	7	4	11
	Mean (SD)	-2.870 (2.060)	-0.145 (0.741)	-1.879 (2.145)
28	n	7	4	11
	Mean (SD)	-2.324 (1.950)	-0.274 (1.069)	-1.578 (1.922)
35	n	7	5	12
	Mean (SD)	-0.543 (2.354)	-0.264 (1.640)	-0.427 (2.005)

Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Table 49
n = number of subjects; SD = standard deviation

図 2.7.6.7-5　Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の全被験者における Log_{10} CFU の変化（TR02-105 試験及び TR02-106 試験の併合データ）



Source: Module 5.3.4.5 Study TR02-106 CSR Synopsis

緑膿菌分離株の MIC

コホート 1 及び 2 では、被験者 2 名のみがベースラインの MIC < 16 µg/mL であり（範囲 : 1.5～256 µg/mL）、1 名（Arikace 140 mg 群）のみが Day 28 の MIC < 16 µg/mL であった（範囲 : 1.5～

256 μg/mL）。コホート 3 では、被験者 5 名がベースラインの MIC ≤ 12 μg/mL（範囲 2 μg/mL～256 μg/mL）、4 名が Day 28 の MIC ≤ 12 μg/mL（範囲：1.5～256 μg/mL）であった。ベースラインからの MIC の変化量の評価では、被験者 6 名に 8 倍の変化が認められ、そのうち 3 名（Arikace 560 mg 群、Arikace 70 mg 群、プラセボ群で各 1 名）では 8 倍増加、3 名（Arikace 560 mg 群、Arikace 70 mg 群、プラセボ群で各 1 名）で 8 倍減少した。Arikace 560 mg 群の 2 名では MIC が 4 倍減少し、4 名（Arikace 560 mg 群：3 名、コホート 3 プラセボ群：1 名）では 2 倍増加した。

スピアマン相関を用いたノンパラメトリック検定では、Arikace 70 mg 群で $\log_{10}$ CFU/g の変化量とベースライン MIC との間に一定の相関は認められなかった。また、Arikace 140 mg 群ではすべての相関係数は正であり、プラセボ群では、Day 14、Day 28、及び Day 35 で正の相関が示された。Day 7 を除くすべての評価時点で、Arikace 560 mg 群での $\log_{10}$ CFU/g の変化量とベースライン MIC との間に一定の相関関係はなく、$\log_{10}$ CFU/g の変化量とプラセボ群のベースライン MIC との間には負の相関が認められた。これらの結果から、吸入抗生物質の使用及び治療における緑膿菌 MIC を予測できない可能性があると考えられた。

<u>抗緑膿菌レスキュー治療</u>

コホート 1 及び 2 では、被験者 8 名（Arikace 70 mg 群：4 名、Arikace 140 mg 群：1 名、プラセボ群：3 名）が治験薬投与後に抗生物質のレスキュー治療を要した。レスキュー治療は、治験薬の初回投与後 21 日目から 62 日目の間に開始された。治験薬投与開始後に使用した抗生物質の適応は、CF 肺疾患、CF 増悪、肺疾患増悪、肺炎、肺疾患増悪及び CF 副鼻腔疾患に続発する症状であった。

コホート 3 では、被験者 14 名（Arikace 560 mg 群：11 名［73.3%］、プラセボ群：3 名［42.9%］）が治験薬投与後に抗生物質のレスキュー治療を要した。レスキュー治療は、治験薬の初回投与後 15 日目から 83 日目の間に開始された。Day 1 以降で使用した抗生物質の適応は、CF 肺疾患の症状、肺疾患増悪、肺炎、肺疾患増悪及び CF 副鼻腔疾患に続発する症状、血痰、咳嗽、喘鳴、副鼻腔炎であった。

<u>**IV 抗緑膿菌抗生物質による治療のための入院**</u>

コホート 1 及び 2 では、被験者 2 名（Arikace 140 mg 群：1 名［20%］、プラセボ群：1 名［14.3%］）が、治験期間中に、IV 抗シュードモナス抗生物質による治療のため入院を必要とした。

コホート 3 では、被験者 7 名（Arikace 560 mg 群：3 名［33.3%］、プラセボ群：2 名［28.6%］）が、治験期間中に、IV 抗シュードモナス抗生物質による治療のため入院を必要とした。

<u>クオリティ・オブ・ライフ（CFQ-R）</u>

CFQ-R 呼吸器スケール：

コホート 1 及び 2 では、ベースラインから Day 15、Day 28、及び Day 42 までの呼吸器スケールの相対変化量は、プラセボ群と比較して Arikace 群の被験者でより大きかったが、これらの差は統計的に有意なものではなかった。Arikace 70 mg 群、Arikace 140 mg 群、及びプラセボ群の Day 15 及び Day 28 では、CFQ-R 呼吸器スケールのベースラインからの変化量と FEV1 測定値との間に十分な相関はみられなかった。

コホート 3 では、Day 1 から Day 15 までの呼吸器スケールにわずかな臨床的に重要な改善が認められた被験者は、プラセボ群と比較して、Arikace 560 mg 群の方が大幅に多かった。同様に、

Day 1 から Day 15 までの呼吸器スケールにわずかな臨床的に重要な悪化が認められた被験者は、プラセボ群と比較して、Arikace 560 mg 群の方が大幅に少なかった。この傾向は持続し、Day 28 でも統計的に有意であった。

探索的解析では、TR02-105 試験及び TR02-106 試験のプラセボ群の被験者データを併合し、Arikace 560 mg 群の被験者と比較した結果、ベースラインから Day 15、Day 28、Day 42 までの呼吸器スケールの相対変化量は、プラセボ群と比較して、Arikace 560 mg 群の被験者でより高かった。これらの差は Day 15 及び Day 28 では統計的に有意であったが（Day 15：$p = 0.046$、Day 28：$p = 0.038$）、Day 42 では有意差はみられなかった。

MCID では、被験者の反応を、ベースラインから 4 ポイント以上改善、安定、又は 4 ポイント以上悪化のいずれかに分類した。スコアの変化量による結果と同様に、MCID 分類の反応による結果で改善が認められた被験者は、プラセボ群と比較して、Arikace 群の方が大幅に多かった。Arikace 560 mg 群の被験者（67%改善）とプラセボ群の被験者（36%改善）との比較では、その結果はより明らかであった（Day 28：$p = 0.006$）。

さらに、CFQ-R 呼吸器スケールの変化、FEV1% predicted の変化、及び緑膿菌 log CFU の変化との相関関係を、TR02-105 試験及び TR02-106 試験のプラセボ群の併合データ及びすべての Arikace 投与群の併合データを用いて検討した。ピアソン相関法による検定では、予想されたとおり、FEV1% predicted の変化は、Day 14、Day 28、及び Day 42 の CFQ-R 呼吸器スケールの変化と一致していた（$p < 0.05$）。また、CFQ-R 呼吸器スケールの各項目についても、FEV1% predicted の変化との正の相関が示された。治療効果に最も影響を及ぼした項目は、鬱血、咳嗽、喘鳴、及び程度は低いが呼吸困難に関連するものであった。CFQ-R 呼吸器スケールの変化は、緑膿菌 log CFU に反比例していた。

その他の CFQ-R スケール：

コホート 1 及び 2 では、Day 15 で、身体機能において投与群間に統計的に有意な差が認められた（$p = 0.041$）。Day 15 の Arikace 70 mg 群でのベースラインからの減少は、ほとんど変化がみられなかったプラセボ群とは大きく異なっていた。活力及び主観的健康状態に関連するスコアでも投与群間に統計的に有意な差が認められ、Day 28 では Arikace 70 mg 群の被験者で改善がみられたが、プラセボ群ではこのスケールは減少した。Day 28 の感情及び相互関係のスケールは、Arikace 70 mg 群で大幅な改善が認められ、プラセボ群では減少した。Day 28 の治療に関する負担感のスケールでは、プラセボ群では変化が認められなかったのに対し、Arikace 70 mg 群では有意な改善が認められた。Day 42 での治療に関する負担感では、Arikace 140 mg 群とプラセボ群間で、統計的に有意なスコアの差、並びに絶対変化及び相対変化が認められた。ベースラインスコアを調整した ANOVA モデルでは、消化器症状スケールの Arikace 70 mg 群とプラセボ群間の絶対変化の差は統計的に有意であった。

コホート 3 では、治療に関する負担感の Day 15 及び Day 28 での投与群間の相対変化の差は統計的に有意であり、Arikace 560 mg 群では減少し、プラセボ群では変化は認められなかった。健康感の Day 42 での投与群間の相対変化の差は統計的に有意であり、プラセボ群では増加、Arikace 560 mg 群では減少した。

役割制限、社会的制限、及び健康感のスケールでは、Arikace 70 mg 群、Arikace 140 mg 群、及びプラセボ群間で統計的に有意な差は認められなかった。ボディイメージ、体重、摂食障害のス

ケールでは、Arikace 70 mg 群、Arikace 140 mg 群、プラセボ群とも、いずれの評価時点でもベースラインからの変化は認められなかった。

身体機能、役割制限、活力／主観的健康状態、感情／相互関係、社会的制限、摂食障害、消化器症状スケールでは、Arikace 560 mg 群とプラセボ群間で統計的に有意な差は認められなかった。また、ボディイメージ及び体重では、Arikace 560 mg 群及びプラセボ群とも、いずれの評価時点でもベースラインからの変化は認められなかった。

嚢胞性線維症呼吸器症状日誌（CFRSD）：

Arikace 70 mg 群の被験者では、28 日間の投与後に症状の合計数の平均値の減少が示されたが、Day 49 では症状の合計数の平均値は増加した。Arikace 70 mg 群と比較して、Arikace 140 mg 群の被験者で報告された症状の合計数の平均値の減少は、Day 28 ではそれほど顕著ではなかったが、Day 49 でも持続していた。プラセボ群の症状の合計数の平均値にはほとんど変化はみられなかった。Day 1 から Day 28 までに Arikace 560 mg 群の被験者で報告された症状の合計数の平均値に明らかな変化は認められなかった。これらの被験者では、Day 49 に症状の合計数の平均値がわずかに減少し、Day 84 でも持続していた。プラセボ群の被験者では、28 日間の投与後に症状の合計数の平均値が明らかに減少したが、その後増加して Day 49 にはほぼベースライン値に戻り、Day 84 でもベースライン値とほぼ同様のままであった。

安全性／有効性の結果：

TR02-105 試験及び TR02-106 試験のすべての被験者に関して、Day 7 において、PFT の各評価項目の絶対変化又は相対変化と log_{10} CFU 変化量との間に統計学的に有意な関係は認められなかった。Day 14 において、FEV_1% predicted の絶対変化又は相対変化と log10 CFU 変化量との間に統計学的に有意な関係が認められた（それぞれ P = 0.031 及び 0.046）。Day 21 において、FEV_1、FEV_1% predicted 又は FVC の絶対変化又は相対変化と log10 CFU 変化量との間に統計学的に有意な関係が認められた（$p < 0.044$）。Day 28 において、FEV_1 又は FEV_1% predicted の相対変化と log10 CFU 変化量（$p = 0.06$）との間に有意傾向が認められた。

PK／有効性の結果：

Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 28 において、FEV_1 及び FEV_1% predicted の絶対変化又は相対変化と濃度時間曲線下面積（AUC）対 MIC の比、AUC 又は用量との間に統計学的に有意な関係が認められた。

Day 7、Day 14、Day 21 及び Day 28 において、log_{10} CFU の絶対変化と AUC 又は用量との間に統計学的に有意な関係が認められた。しかし、log_{10} CFU の絶対変化と AUC 対 MIC の比との関係については、Day 21 でのみ統計学的に有意であった。

2.7.6.7.2.6　安全性

2.7.6.7.2.6.1　治験薬の曝露状況

本治験では、コホート 1 及び 2 で計 19 名の被験者が治験薬の投与を受けた。コホート 3 では、22 名の被験者が治験薬の投与を受けた。

2.7.6.7.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された患者又は臨床研究被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。本治験では、治験薬との因果関係を問わず、すべての AE（治療を必要としない、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 1 及び 2 の臨床検査値の異常を除く）を評価した。

コホート 1 及び 2 では、計 111 件の AE が報告された。Arikace 70 mg 投与群で 42 件、Arikace 140 mg 投与群で 23 件、プラセボ投与群で 46 件であった。6 名の被験者に治験薬に関連した TEAE が 21 件発現した。Arikace 70 mg 投与群の 2 名に 5 件、Arikace 140 mg 投与群の 2 名に 4 件、プラセボ投与群の 2 名に 12 件が報告された。AE の大半が軽度又は中等度で、重度の AE は 1 件のみであった（Arikace 140 mg 投与群の被験者 1 名に肺疾患増悪）。AE により治験を中止した被験者はいなかった。

コホート 3 では、計 192 件の AE が報告された。Arikace 560 mg 投与群の 15 名中 14 名（93.3%）に 139 件、プラセボ投与群の 7 名（100%）に 53 件の AE が報告された。9 名の被験者に治験薬に関連した TEAE が 39 件発現した。Arikace 560 mg 投与群の 7 名に TEAE が 37 件報告され、プラセボ投与群の 2 名に TEAE が 2 件報告された。計 4 名の被験者に軽度の AE、6 名の被験者に中等度の AE、4 名の被験者に重度（CTCAE グレード 3）の AE が報告された。重度の AE はすべて Arikace 560 mg 投与群で報告されたが、治験薬との因果関係はない、又はおそらくないと判断された。AE により治験を中止した被験者は、プラセボ投与群では認められなかったが、Arikace 560 mg 投与群では 4 名（26.7%）であった。

コホート 1 及び 2 の AE の要約を表 2.7.6.7-10 に、コホート 3 の AE の要約を表 2.7.6.7-11 に示す。また、コホート 1 及び 2 のいずれかの投与群で≥ 10%の被験者で報告された AE を表 2.7.6.7-12 に、コホート 3 のいずれかの投与群で≥ 10%の被験者で報告された AE を表 2.7.6.7-13 に示す。

表 2.7.6.7-10　有害事象の要約（TR02-106 試験：コホート 1 及び 2）

	ALIS 70 mg N = 7	**ALIS 140 mg N = 5**	**Placebo N = 7**
Subjects with ≥ 1 AE	7 (100.0%)	4 (80.0%)	6 (85.7%)
Subjects with ≥ 1 SAE	0	1 (20.0%)	1 (14.3%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	2 (28.6%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0	0	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0	0
AEs by intensity	5 (71.4%)	1 (20.0%)	3 (42.9%)
Mild	2 (28.6%)	2 (40.0%)	3 (42.9%)
Moderate	0	1 (20%)	0
Severe	0	0	0
Life-Threatening	0	0	0
Fatal	0	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 15a, Table 17a
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.7-11　有害事象の要約（TR02-106 試験：コホート 3）

	ALIS 560 mg N = 15	**Placebo N = 7**
Subjects with ≥ 1 AE	14 (93.3%)	7 (100.0%)
Subjects with ≥ 1 SAE	5 (33.3%)	2 (28.6%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	7 (46.7%)	2 (28.6%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	4 (26.7%)	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0
AEs by intensity	4 (26.7%)	2 (28.6%)
Mild	6 (40.0%)	5 (71.4%)
Moderate	4 (26.7%)	0
Severe	0	0
Life-Threatening	0	0
Fatal	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 15b, Table 17b
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.7-12　主な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（TR02-106 試験：コホート 1 及び 2）

Preferred Term	**ALIS 70 mg N = 7**	**ALIS 140 mg N = 5**	**Placebo N = 7**
Subjects with ≥ 1 AE	7 (100.0%)	4 (80.0%)	6 (85.7%)
耳鳴	0	0	2 (28.6%)
悪心	2 (28.6%)	0	1 (14.3%)
疲労	2 (28.6%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)
副鼻腔炎	0	0	2 (28.6%)
喀血	2 (28.6%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)
肺障害	2 (28.6%)	1 (20.0%)	3 (42.9%)
湿性咳嗽	2 (28.6%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)
喘鳴	2 (28.6%)	0	0

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 17a
AE = adverse event; N = number of subjects

表 2.7.6.7-13　主な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（TR02-106 試験：コホート 3）

Preferred Term	ALIS 560 mg N = 15	Placebo N = 7
Subjects with ≥ 1 AE	14 (93.3%)	7 (100.0%)
肺障害	7 (46.7%)	1 (14.3%)
咳嗽	6 (40.0%)	3 (42.9%)
鼻漏	3 (20.0%)	3 (42.9%)
湿性咳嗽	3 (20.0%)	2 (28.6%)
発熱	3 (20.0%)	1 (14.3%)
咽喉頭疼痛	3 (20.0%)	1 (14.3%)
咽喉絞扼感	3 (20.0%)	0
関節痛	3 (20.0%)	-
ラ音	3 (20.0%)	-
低音性連続性ラ音	3 (20.0%)	-
喘鳴	3 (20.0%)	1 (14.3%)
副鼻腔炎	2 (13.3%)	1 (14.3%)
頭痛	2 (13.3%)	1 (14.3%)
悪心	2 (13.3%)	-
悪寒	2 (13.3%)	-
疲労	2 (13.3%)	-
喉頭炎	2 (13.3%)	-
発声障害	3 (20.0%)	-
鼻浮腫	2 (13.3%)	-
呼気延長	2 (13.3%)	-
副鼻腔うっ血	1 (6.7%)	2 (28.6%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-106 CSR Table 17b
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.7.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

コホート 1 及び 2 では、生命を脅かす／障害をもたらす、又は死亡に至る AE は認められなかった。被験者 2 名に重篤な有害事象（SAE：Arikace 140 mg 投与群の 1 名に重度の肺疾患増悪、プラセボ投与群の 1 名に中等度の右中葉性肺炎）が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係はおそらくないと判断された。

コホート 3 では、生命を脅かす／障害をもたらす、又は死亡に至る AE は認められなかった。Arikace 560 mg 投与群の 15 名中 5 名、プラセボ投与群の 7 名中 2 名の計 7 名に計 8 件の SAE が発現し、いずれも入院が必要となった（中等度又は重度の肺疾患増悪が 3 件、CF 肺疾患増悪に続発する重度の喀血が 1 件、中等度 CF 増悪が 2 件、中等度の難治性片頭痛が 1 件及び肝機能検査値の中等度の上昇が 1 件）。

2.7.6.7.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.7.2.6.5　臨床検査値

コホート 1 及び 2 の被験者計 5 名（Arikace 70 mg 群：3 名、Arikace 140 mg 群：1 名、プラセボ群：1 名）で、治験薬投与下で発現した CTCAE Grade 3、Grade 4、又は Grade 5 の臨床検査値の異

常が報告された。最も多く報告された臨床的に重要な治験薬投与下で発現した Grade 3、Grade 4、又は Grade 5 の臨床検査値の異常は血糖値の上昇であり、Arikace 投与群とプラセボ群との間に差はなかった。

コホート 3 では、被験者 8 名（Arikace 560 mg 群：4 名、プラセボ群：4 名）で、治験薬投与下で発現した CTCAE Grade 3、Grade 4、又は Grade 5 の臨床検査値の異常が報告された。最も多く報告された臨床的に重要な治験薬投与下で発現した Grade 3、Grade 4、又は Grade 5 の臨床検査値の異常は血糖値異常であり、Arikace 投与群とプラセボ群との間に差はなかった。

2.7.6.7.2.6.6　バイタルサイン

いずれのコホートでも、> 10 bpm の心拍数の上昇又は低下が認められた被験者の割合に特定の傾向はみられなかった。同様に、治験薬投与前から投与後の収縮期血圧（SBP）が> 10 mmHg 又は拡張期血圧（DBP）が> 5 mmHg の上昇又は低下が認められた被験者の割合に特定の傾向はみられなかった。コホート 1 及び 2 の被験者計 3 名（各コホート 1 名）で、治験薬投与後の DBP の異常値が報告された。これは、Day 1 の治験薬投与後 2 時間時点で Arikace 70 mg 群の被験者に、Day 14 の治験薬投与後 1 時間時点で Arikace 140 mg 群及びプラセボ群の被験者に認められた。これらの被験者の血圧は、治験薬投与前は正常であり、治験薬投与後に 10 mmHg 以上上昇したが、その後、治験薬投与終了後の評価では正常値に戻っていた。コホート 3 の被験者 2 名では、治験薬投与後に心拍数が> 20 bpm 上昇した。これらは、Day 1 の治験薬投与後 2 時間時点でプラセボ群の被験者に認められ、Day 21 では Arikace 560 mg の被験者に認められた。これらの変化に関連する症状は報告されず、いずれの被験者でも、その後の来院時にこの変化が再び認められることはなかった。

2.7.6.7.2.6.7　心電図

該当なし

2.7.6.7.2.6.8　その他の安全性評価項目

<u>肺機能検査-短期の忍容性</u>

コホート 1 及び 2 では、Arikace 70 mg 群、Arikace 140 mg 群、プラセボ群の被験者間で、同程度の治験薬投与前から投与後 1 時間及び投与後 2～3 時間の FEV_1 の相対的な低下が認められた。プラセボ群での Day 14 の治験薬投与後 2～3 時間で、中央値が最も低下した。Arikace 70 mg 群及び Arikace 140 mg 群の被験者では、Day 14 の治験薬投与後 1 時間で、FEV_1 の中央値がそれぞれ 0.019 L 及び 0.017 L 増加した。Arikace 560 mg 群及びプラセボ群では、治験薬投与前から投与後 1～2 時間までの FEV_1 の相対的な低下は同程度であった。プラセボ群での Day 84 で、FEV_1 の中央値が最も低下した。

<u>酸素飽和度</u>

すべてのコホートの被験者で、治験薬投与に関連する SaO_2 の変化はほとんど認められなかった。いずれの評価時点でも、SaO_2 値が 90%未満であった被験者はいなかった。治験薬投与前から投与後の SaO_2 の変化がほとんど認められなかったことから、本治験薬の短期の忍容性が示された。コホート 3 では、Arikace 群の投与前から投与後の SaO_2 の絶対変化量の平均値の範囲は、プ

ラセボ群で–0.700～1.091%、–1.286～0.714%であった。治験期間を通して、プラセボ群と比較して、Arikace 560 mg 群の被験者では治験薬投与前の SaO_2 が改善する傾向が認められた。Arikace 560 mg 群での治験薬投与前の SaO_2 の平均値は、ベースラインの平均値をわずかに上回っていた。

胸部 X 線検査

コホート 1 及び 2 では、被験者 3 名（Arikace 投与群：2 名、プラセボ群：1 名）でスクリーニングでの異常所見が認められたが、治験期間中に新たな所見は認められなかった。また、被験者 2 名（Arikace 投与群：1 名、プラセボ群：1 名）では、スクリーニングでの異常所見が Day 42 でも認められた。これら 5 名に加え、コホート 1 及び 2 の被験者 1 名では、スクリーニングでは異常所見は認められなかったが、Day 42 に異常所見が認められた（プラセボ群被験者の中葉肺炎）。この中葉肺炎と治験薬との因果関係はおそらくなしと判断され、被験者は回復した。コホート 3 の被験者 1 名（Arikace 560 mg 群）では、スクリーニング時に嚢胞性線維症と一致するとされた胸部 X 線の異常所見が報告されたが、Day 42 では新たな胸部 X 線の異常所見は認められなかった。コホート 3 の Arikace 群の別の被験者は、スクリーニング評価では異常所見は認められなかったが、Day 42 で胸部 X 線の異常所見が認められた。この所見は、CF の肺増悪と一致するものであった。この被験者は、CF 肺増悪に続発する重度の喀血のため、Day 37 に入院した。Day 42 の身体検査では、CF の悪化に続発する右上葉の湿性ラ音が確認された。これらの事象と治験薬との因果関係はおそらくなしと判断され、被験者は後遺症なしで回復した。

聴力検査

コホート 1 及び 2 の被験者では、ベースラインから治験薬投与終了までの聴診で、CTCAE Grade 3 又は 4 の変化は認められなかった。28 日間治験薬の投与を受けた被験者 3 名では、Day 28 に、CTCAE グレード 1 の毒性と一致する難聴が発現した。また、28 日間治験薬の投与を受けた別の被験者でも、CTCAE と一致する難聴が認められた。

2.7.6.7.3　結論

- 慢性緑膿菌感染症を合併した CF 被験者に、70 mg、140 mg 及び 560 mg の用量で Arikace を 1 日 1 回 28 日間吸入投与した際の安全性及び忍容性はおおむね良好であった。
- 予期せぬ AE は発現しなかった。低用量コホートに比べ高用量コホートで AE がより多く発現したが、AE の全体的な発現頻度に Arikace 投与群とプラセボ投与群との間で臨床的に意味のある差は認められなかった。発現した AE は、被験者の基礎疾患である CF の症状と一致するものであった。
- 同一日の投与前から投与後までの変化量で評価した結果、バイタルサイン、SaO_2 及び肺機能における短期の忍容性に明らかな変化は認められなかった。
- 治験期間を通して、Arikace 560 mg 投与群において SaO_2 にわずかに好ましい効果が認められた。
- コホート 3 において、FEV_1% predicted がプラセボ投与群では低下したのに対し、Arikace 560 mg 群では治験期間を通してベースラインとほぼ同じか、わずかに上回った。この効果は休薬期間中も持続し、Day 84 においても Arikace 560 mg 群において FEV_1% predicted に約 13%の治療効果が認められた。

- Day 7、Day 14 及び Day 28 において、緑膿菌の log_{10} CFU がプラセボ群に比べ Arikace 560 mg 群で統計学的に有意に減少した。TR02-105 試験及び TR02-106 試験の Arikace 560 mg 群の併合データから、緑膿菌の log_{10} CFU が、プラセボ群に比べ Arikace 560 mg 群で統計学的に有意に減少したことが示された。ムコイド型緑膿菌株に感染した被験者においても、菌密度の減少に同様のパターンが認められた。
- 本治験の 12 ヵ月前に TOBI を 5～6 サイクル使用した被験者に、肺機能の改善が認められた。これらの被験者は、緑膿菌の対数変換密度が最大 2.0 減少しただけでなく、FEV_1 が 90 mL まで増加した。小規模な被験者数であったにもかかわらずこのような傾向が得られたことは、より大規模な TOBI 前治療集団で Arikace の評価を行う根拠となる。
- TR02-105 試験及び TR02-106 試験から統合した Arikace 560 mg 群及びプラセボ群のデータを解析した結果、プラセボ群に比べ Arikace 560 mg 群で PRO ツールの CFQ-R 呼吸器スケールに統計学的に有意で、臨床的に意味のある改善が認められた。
- TR02-105 試験及び TR02-106 試験のデータを統合して全投与群の解析を行った結果、CFQ-R 呼吸器スケールのベースラインからの変化量は、FEV_1% predicted の変化量と正に相関することが明らかになった。

2.7.6.7.4　付録

該当なし

2.7.6.8 TR02-107 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.8.1 試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した気管支拡張症患者を対象に 2 段階の用量でアミカシンリポソーム製剤を吸入投与したときの安全性及び忍容性を評価する無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
治験実施施設数及び実施国	17 施設（ブルガリア、ギリシャ、ハンガリー、インド、セルビア、ウクライナ、アメリカ） アメリカで本治験に組み入れられた被験者はいなかったため、16 施設、6 ヵ国で本治験を実施した。
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 II 相
目的	主要目的： 2 段階の用量で Arikace を吸入投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価した。 副次目的： 2 段階の用量で Arikace を吸入投与したときの有効性をプラセボと比較して評価した。
治験方法	本治験は、慢性緑膿菌感染症を合併した気管支拡張症患者を対象に、Arikace を 1 日 1 回 28 日間投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する無作為化並行群間比較試験であった。2 つのコホートで治験薬を投与した。本治験は、Arikace 280 mg 群、Arikace 560 mg 群、及び以下に示すコホート 1 及び 2 の各プラセボ群を統合したプラセボ群に、最終的に 1 : 1 : 1 の割合で無作為に割り付けられるようデザインされた。Day 1 で、適格とされた被験者を以下の 2 つのコホートに無作為に割り付けた。 • コホート 1：Arikace 280 mg 群又はプラセボ群に 2：1 の割合で無作為割付 • コホート 2：Arikace 560 mg 群又はプラセボ群に 2：1 の割合で無作為割付 被験者は、PARI eFlow®ネブライザーを用いて Arikace 又はプラセボを吸入投与した。 各被験者は、1 日 1 回 28 日間の投与を完了することとした。すべての被験者について、投与終了後 14 日まで臨床的及び微生物学的反応を追跡調査し、投与終了後 28 日まで安全性を追跡調査することとした。 治験期間は、56 日間、及びその後の肺疾患増悪を評価する 6 ヵ月間の追跡調査期間を合計した期間であった。Day 1 の 14 日前までにスクリーニング検査を実施した。Day 1（ベースライン）の治験薬投与前及び投与後 4～5 時間に、被験者の診察を行った。被験者は、投与開始 2 週目（Day 14）及び 4 週目（Day 28）に来院し、Arikace の安全性及び有効性の評価を受けた。被験者は、Day 42 及び Day 56（投与終了後約 2 週及び約 4 週）に安全性の評価を受けた。気管支拡張症増悪の発現頻度に関する情報を収集するため、治験終了後、さらに 6 ヵ月間にわたって被験者を追跡調査した。
被験者数	計画時：60 名 解析時：64 名が無作為割付され、62 名を安全性及び有効性の解析に含めた。

診断及び主要な組入れ基準	以下のすべての基準に適合した患者を本治験に組み入れた。 1. 治験に関連する手順が実施される前に、書面によるインフォームドコンセントが得られた患者 2. 18 歳以上の男女の患者 3. 胸部の高分解能コンピュータ断層撮影により、肺の 2 か所以上の領域に病変が認められる多巣性気管支拡張症として診断が確定した患者 4. 以下に定義する慢性緑膿菌感染症の既往歴を有する患者： スクリーニング 12 ヵ月前までに、少なくとも 1 回の緑膿菌培養陽性が書面で確認され、スクリーニング 12 ヵ月前までに、1 クール分の抗生物質を静脈内投与されたか、又は気道感染に対する経口投与による抗生物質治療に失敗し、追加の抗生物質治療が必要とされたかのいずれかを含む気道感染に対して 1 クール分以上の抗生物質治療を受けたことが書面で確認された患者 5. スクリーニング時に緑膿菌の感染（粘液性喀痰で緑膿菌培養陽性と定義）が確認された患者 6. スクリーニング時に酸素飽和度が 90%以上の患者 7. 治験薬の使用、来院及び治験担当医師が判断する治験の手順に応じられる患者 8. 臨床的評価のために、少なくとも 0.5 g の喀痰を出せる、又は誘発されることに同意する患者 9. 妊娠の可能性がある女性の場合、適切な避妊（例：禁欲、ホルモン又はバリア法、パートナーが避妊手術を受けている、子宮内避妊器具）を行うことに同意する患者 以下の基準のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。 1. スクリーニング時に努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）が予測値の 50%未満の患者 2. スクリーニング前 4 週間以内に 60 mL 以上喀血した患者 3. 妊娠検査が陽性又は授乳中の患者。妊娠の可能性がある女性は妊娠検査を受けること（妊娠する可能性がない女性とは、思春期前、閉経［無月経が少なくとも 1 年など］、外科的手術の実施、又は先天的な不妊状態であると定義される）。 4. 嚢胞性線維症に起因する気管支拡張症、気管支肺アスペルギルス症、異物の吸引、又は腫瘍による 2 次的な肺圧迫を有する患者 5. スクリーニング前 2 年以内に、治療を必要とする、又は治療を行った非結核性抗酸菌感染症及び／又はアスペルギルス感染症の既往歴を有する患者 6. スクリーニング前 3 ヵ月以内に、全身性ステロイド治療を必要とするアレルギー性気管支肺アルペルギルス症の既往歴を有する患者 7. スクリーニング前 2 年以内に、治療を必要とするか、又は治療を行った肺結核の患者 8. 肺移植の既往歴を持つ患者 9. スクリーニング前 12 ヵ月以内に、気管支拡張症が 3 回以上増悪した患者 10. スクリーニング前 4 週間以内に、気管支拡張症増悪の治療を受けた患者 11. スクリーニング前 2 ヵ月以内に、X 線所見で新たに肺の細胞浸潤が認められた患者 12. 治験担当医師が臨床的に重要であると診断した何らかの心血管疾患を有する患者：男性の場合は補正 QT 間隔（QTc）が 450 ミ

	リ秒（0.450 秒）超、女性の場合に QTc が 470 ミリ秒（0.470 秒）超以上の場合に、患者を除外する QTc の基準とした。 13. Day 1 の 4 週間前までに、吸入又は全身性抗生物質（抗生物質の静脈内投与又は経口投与）を使用した患者 14. Day 1 の 28 日前までに、長期治療（例：TOBI®、高用量イブプロフェン、組換えデオキシリボヌクレアーゼ、マクロライド系抗生物質、長期抑制抗菌治療）を開始した患者 15. スクリーニング前 8 週間以内に、何らかの治験薬の投与を受けた患者 16. アミノグリコシドに対する過敏症を有する患者 17. 門脈圧亢進を合併した原発性胆汁性肝硬変を有する患者 18. スクリーニング時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼが、基準値上限の 3 倍以上の患者 19. スクリーニング時に好中球絶対数が 1000 以下の患者 20. スクリーニング時に血清クレアチニンが正常値の 1.8 倍を超える患者 21. 酸素吸入が毎日必要な既往歴を有する患者 22. スクリーニング前 6 ヵ月以内及び治験期間を通して、タバコ等の喫煙習慣がある患者 23. スクリーニング前 1 年以内に、アルコール、薬物、又は違法薬物乱用の既往を有する患者
被験薬、用量及び投与方法	Arikace は、肺の内表面と親和性を持つ脂質で構成されるリポソームに封入されたアミカシン硫酸塩（アミカシン 70 mg/mL）から構成され、PARI eFlow®ネブライザーを用いて吸入投与した。
治療期間	28 日
対照薬、用量及び投与方法	プラセボは、1.5%塩化ナトリウムに 2.25 mg/mL の脂質濃度で Arikace に用いられるのと同じ脂質担体から成る吸入用滅菌懸濁液 4 mL を充填した透明ガラス製バイアルとして治験依頼者から供給された。PARI eFlow®ネブライザーを用いて吸入投与した。
評価項目	薬物動態： • 本治験の薬物動態（PK）評価に参加することに同意した被験者のサブグループから、血液（1 サンプル約 3 mL）、喀痰、及び 24 時間尿を採取した。 有効性： • 緑膿菌密度の変化量 • セントジョージ呼吸器質問票（SGRQ）によるクオリティ・オブ・ライフ（QOL）の評価 • 肺疾患の重症度スコア（PSSS） • 抗緑膿菌レスキュー治療 • 静脈内投与による抗緑膿菌抗生物質治療のための入院の有無 • 気管支拡張症急性増悪の回数 安全性： • 重篤な有害事象（SAE）及び治験薬の投与中止となる有害事象（AE）を含む治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度及び重症度 • 臨床検査、肺機能検査、酸素飽和度、聴覚検査、体容量指数、バイタルサイン、心電図（ECG）及び身体所見のベースラインからの変化量

統計手法	薬物動態： 母集団 PK 解析の構造モデルは、血清中濃度及び尿中排泄量データのいずれにも適したものとした。PK パラメータを推定し、post-hoc 推定値を要約した。最高血中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）は、血中濃度－時間プロファイルの視覚的評価により特定した。また、みかけの消失速度定数（Kel）及び消失半減期（$T_{1/2}$）を推定した。規定の評価時点での喀痰アミカシン濃度を試験日別に算出し、要約した。 有効性： 緑膿菌密度のベースラインから Day 28 までの変化量を評価した。さらに、ベースラインから Day 14 及び Day 42 までの変化量についても評価した。緑膿菌の全表現型を合計した log_{10}（喀痰 1 グラムあたりのコロニー形成単位［CFU］(log_{10} CFU/g)）のベースラインから各測定日までの変化に関する治療差を、各投与群について推定した。 SGRQ の症状、活動及び影響の各スコア及び複合スコアを算出した。各測定時点の SGRQ スコア及びベースラインからの変化量を記述統計量とグラフ表示を用いて要約した。Day 14、Day 28、Day 42、及び Day 56 でのベースラインからの変化量についての治療差を各投与群で推定し、95%信頼区間（CI）を算出した。ベースラインでの SGRQ 複合スコアと最小発育阻止濃度（MIC）との相関、複合スコアと努力呼気量の 1 秒量の予測値に対する百分率（FEV_1% predicted）との相関、SGRQ サブスケールと各指標との相関を算出した。 PSSS の患者報告アウトカムは、個々の症状と強度（頻度 × 重症度）の変化量及び複合 PSSS のベースラインから Day 14、Day 28、Day 42、及び Day 56 までの変化量を用いて評価した。各測定時点の PSSS スコア及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。Day 14、Day 28、Day 42、及び Day 56 のベースラインからの変化量についての治療差を各投与群で推定し、95% CI を算出した。治験期間を通しての SGRQ スコアの変化量と複合 PSSS に加え、個々の呼吸器症状のスコアの変化量との相関を評価した。 28 日間の投与期間及び治験全体の期間中に全身性抗生物質治療を開始した被験者の割合を、記述統計量を用いて要約した。6 ヵ月の延長期間中の気管支拡張症の急性増悪の回数及び最初の気管支拡張症増悪までの時間を、投与群別に要約した。肺疾患増悪に対する静脈内投与による抗緑膿菌抗生物質治療のために入院した被験者数、及び 28 日間の投与期間及び全治験期間中に全身性抗緑膿菌レスキュー治療を受けた期間を、投与群別に要約した。 安全性： AE の発現頻度を、国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）19.1 版の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて投与群別に表に要約した。治験期間中に特定の被験者で AE が 1 回以上報告された場合は、最も重症度が高い、又は最も悪い属性を持つ事象を示した。AE は、治験薬との因果関係別、MedDRA/J 19.1 版の有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード別、投与群別に要約した。また、SAE 及び治験中止に至った AE を、投与群別に要約した。その他の安全性パラメータについては、治験期間を通してベースラインからの変化量を示した。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.8.2 試験の結果

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本治験では、計 64 名の被験者を無作為に割り付けた。24 名を Arikace 280 mg 群に、20 名を Arikace 560 mg 群に無作為割付けした。さらに、それぞれの用量群で、10 名をプラセボ群に無作為割付し、これら 20 名の被験者のデータを統合した「統合プラセボ群」とした。被験者 2 名（プラセボ 560 mg 群：1 名、Arikace 560 mg 群：1 名）は、スクリーニングで治験中止となった。したがって、計 62 名が治験薬の投与を受けた。

有効性の解析は、modified intent-to-treat（mITT）集団で実施した。mITT 集団には、無作為割付され、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者を含めた（計 62 名［Arikace 280 mg 群：24 名、プラセボ 280 mg 群：10 名、Arikace 560 mg 群：19 名、プラセボ 560 mg 群：9 名］）。安全性解析対象集団は、同じく mITT 集団とした。PK 解析対象集団は、1 回以上 Arikace の投与を受け、1 回以上血清 PK 評価を受けたすべての被験者と定義し、23 名の被験者を含めた。

2.7.6.8.2.2 人口統計学的特性

コホート 1（Arikace 280 mg／プラセボ群）（計 34 名）の過半数は男性（58.8%）であった。被験者全体の平均年齢は 48.9 歳であり、過半数（58.8%）は白人であった。肺機能、過去 12 ヵ月の気管支拡張症の増悪の回数、又は抗生物質による治療を必要とした増悪の回数に、投与群間で有意差はなかった（表 2.7.6.8-1）。

コホート 2（Arikace 560 mg／プラセボ群）（計 28 名）の過半数は女性（57.1%）であった。被験者全体の平均年齢は 56.5 歳であり、大半（71.4%）は白人であった。肺機能、過去 12 ヵ月の気管支拡張症の増悪の回数、又は抗生物質による治療を必要とした増悪の回数に、投与群間で有意差はなかった（表 2.7.6.8-2）。

表 2.7.6.8-1　人口統計学的データ（TR02-107 試験：Arikace 280 mg 群／プラセボ 280 mg 群）

	280mg Arikayce (N=24)	280mg Placebo (N=10)	Total (N=34)	p-value
Age (yrs)				
N	24	10	34	0.669
Mean (SD)	49.929 (21.129)	46.750 (15.028)	48.994 (19.363)	
Median (min, max)	52.45 (18.10, 85.40)	45.50 (29.40, 76.30)	49.80 (18.10, 85.40)	
Gender				
Male	14 (58.3%)	6 (60.0%)	20 (58.8%)	1.000
Female	10 (41.7%)	4 (40.0%)	14 (41.2%)	
Race				
South Asian	9 (37.5%)	6 (60.0%)	15 (44.1%)	0.276
White or Caucasian	15 (62.5%)	4 (40.0%)	19 (55.9%)	
FEV_1				
N	24	10	34	0.784
Mean (SD)	1.917 (0.793)	1.841 (0.536)	1.895 (0.719)	
Median (min, max)	1.76 (0.63, 3.46)	1.78 (1.06, 2.98)	1.76 (0.63, 3.46)	
FEV_1 % Predicted				
N	24	10	34	0.881
Mean (SD)	64.500 (20.680)	63.400 (15.240)	64.176 (19.017)	
Median (min, max)	63.50 (26.00, 108.0)	57.50 (45.00, 86.00)	62.50 (26.00, 108.0)	
Weight (kg)				
N	24	10	34	
Mean (SD)	61.271 (14.600)	58.800 (13.238)	60.544 (14.059)	0.648
Median (min, max)	64.0 (31.00, 80.00)	63.5 (34.00, 78.00)	64.0 (31.00, 80.00)	
History of Smoking	0 (0.0%)	2 (20.0%)	2 (5.9%)	
Number *Pa*+ cultures in last 12 months				
1	13 (54.2%)	4 (40.0%)	17 (50.0%)	0.622
2	10 (41.7%)	6 (60.0%)	16 (47.1%)	
5	1 (4.2%)	0 (0.0%)	1 (2.9%)	
***Pa* Mucoid**				
No	10 (58.8%)	7 (77.8%)	17 (65.4%)	0.418
Yes	7 (41.2%)	2 (22.2%)	9 (34.6%)	
Baseline *Pa* density (log_{10} CFU)				
N	17	9	26	0.881
Mean (SD)	6.662 (0.908)	6.599 (1.214)	6.640 (1.000)	
Median (min, max)	6.38 (5.30, 8.04)	5.93 (5.30, 8.93)	6.38 (5.30, 8.93)	
Polymicrobial (*Pa* + other organisms)	5 (20.8%)	3 (30.0%)	8 (23.5%)	
Number of bronchiectasis exacerbations in 12 months				
1	18 (75.0%)	5 (50.0%)	23 (67.6%)	0.350
2	4 (16.7%)	4 (40.0%)	8 (23.5%)	
3	2 (8.3%)	1 (10.0%)	3 (8.8%)	
Number exacerbations requiring antibiotics				
1	13 (54.2%)	1 (10.0%)	14 (41.2%)	0.026
2	8 (33.3%)	6 (60.0%)	14 (41.2%)	
3	3 (12.5%)	1 (10.0%)	4 (11.8%)	
5	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (2.9%)	
6	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (2.9%)	
Number exacerbations requiring IV antibiotics				
1	15 (62.5%)	3 (30.0%)	18 (52.9%)	0.330
2	5 (20.8%)	3 (30.0%)	8 (23.5%)	

	280mg Arikayce (N=24)	280mg Placebo (N=10)	Total (N=34)	p-value
2-5 Diseased Lung Segments	11 (45.8%)	8 (80.0%)	19 (55.9%)	
6-9 Diseased Lung Segments	10 (41.7%)	0 (0.0%)	10 (29.4%)	
10-13 Diseased Lung Segments	3 (12.5%)	2 (20.0%)	5 (14.7%)	
SGRQ Total Score				
N	21	10	31	
Mean (SD)	57.022 (18.757)	48.760 (24.076)	54.357 (20.588)	0.304
Median (min, max)	61.53 (13.86, 88.08)	50.13 (11.47, 77.87)	58.67 (11.47, 88.08)	
PSSS Total Score				
N	24	10	34	
Mean (SD)	7.542 (3.526)	5.900 (2.767)	7.059 (3.366)	0.200
Median (min, max)	7.0 (2.00, 16.00)	6.0 (3.00, 11.00)	7.0 (2.00, 16.00)	

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-107 CSR Table 11-3
CFU = Colony-forming units; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second, FEV_1 % predicted = forced expiratory volume in 1 second, % predicted; IV = intravenous; max - maximum, min = minimum, mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; Pa = pseudomonas aeruginosa; PSSS = Pulmonary Symptom Severity Score; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; SD = standard deviation

表 2.7.6.8-2　人口統計学的データ（TR02-107 試験：Arikace 560 mg 群／プラセボ 560 mg 群）

	560mg Arikayce (N=19)	560mg Placebo (N=9)	Total (N=28)	p-value
Age (yrs)				
N	19	9	28	0.305
Mean (SD)	58.537 (16.000)	52.333 (11.068)	56.543 (14.686)	
Median (min, max)	59.400 (20.50, 88.30)	53.500 (33.80, 67.20)	55.700 (20.50, 88.30)	
Gender				
Male	8 (42.1%)	4 (44.4%)	12 (42.9%)	1.000
Female	11 (57.9%)	5 (55.6%)	16 (57.1%)	
Race				
South Asian	4 (21.1%)	4 (44.4%)	8 (28.6%)	0.371
White or Caucasian	15 (78.9%)	5 (55.6%)	20 (71.4%)	
FEV_1				
N	19	9	28	0.433
Mean (SD)	1.939 (0.515)	1.758 (0.654)	1.881 (0.558)	
Median (min, max)	1.910 (1.26, 2.70)	1.430 (1.17, 2.88)	1.720 (1.17, 2.88)	
FEV_1 % Predicted				
N	19	9	28	0.286
Mean (SD)	71.368 (23.898)	61.667 (17.066)	68.250 (22.098)	
Median (min, max)	67.000 (41.00, 146.0)	60.000 (45.00, 101.0)	63.500 (41.00, 146.0)	
Weight (kg)				
N	19	9	28	0.166
Mean (SD)	68.868 (18.800)	58.778 (14.151)	65.625 (17.832)	
Median (min, max)	70.000 (38.00, 102.0)	56.000 (44.00, 87.00)	66.000 (38.00, 102.0)	
History of Smoking	0 (0.0%)	1 (11.1%)	1 (3.6%)	
Number *Pa*+ cultures in last 12 months				
1	11 (57.9%)	9 (100.0%)	20 (71.4%)	0.029
2	8 (42.1%)	0 (0.0%)	8 (28.6%)	
Pa Mucoid				
No	6 (40.0%)	3 (37.5%)	9 (39.1%)	1.000
Yes	9 (60.0%)	5 (62.5%)	14 (60.9%)	
Baseline *Pa* density (log_{10} CFU)				
N	15	8	23	0.418
Mean (SD)	7.022 (1.115)	7.394 (0.832)	7.151 (1.022)	
Median (min, max)	7.079 (4.62, 8.64)	7.283 (6.26, 8.82)	7.079 (4.62, 8.82)	
Polymicrobial (*Pa* other organisms)	5 (26.3%)	4 (44.4%)	9 (32.1%)	
Number of bronchiectasis exacerbations in 12 months				
1	13 (68.4%)	7 (77.8%)	20 (71.4%)	1.000
2	4 (21.1%)	1 (11.1%)	5 (17.9%)	
3	2 (10.5%)	1 (11.1%)	3 (10.7%)	
Number exacerbations requiring antibiotics				
1	12 (63.2%)	6 (66.7%)	18 (64.3%)	1.000
2	5 (26.3%)	2 (22.2%)	7 (25.0%)	
3	2 (10.5%)	1 (11.1%)	3 (10.7%)	
Number exacerbations requiring IV antibiotics				
1	14 (73.7%)	6 (66.7%)	20 (71.4%)	1.000
2	4 (21.1%)	1 (11.1%)	5 (17.9%)	

	560mg Arikayce (N=19)	560mg Placebo (N=9)	Total (N=28)	p-value
2-5 Diseased Lung Segments	11 (57.9%)	2 (22.2%)	13 (46.4%)	
6-9 Diseased Lung Segments	5 (26.3%)	4 (44.4%)	9 (32.1%)	
10-13 Diseased Lung Segments	3 (15.8%)	3 (33.3%)	6 (21.4%)	
SGRQ Total Score				
N	19	8	27	0.281
Mean (SD)	57.184 (17.583)	64.706 (11.895)	59.413 (16.260)	
Median (min, max)	58.0 (20.75, 78.74)	65.6 (43.45, 82.72)	60.0 (20.75, 82.72)	
PSSS Total Score				
N	19	9	28	0.268
Mean (SD)	8.263 (3.664)	6.778 (1.986)	7.786 (3.259)	
Median	7.00 (4.00, 18.00)	7.00 (3.00, 10.00)	7.00 (3.00, 18.00)	

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-107 CSR Table 11-2
CFU = Colony-forming units; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second, FEV_1 % predicted = forced expiratory volume in 1 second, % predicted; IV = intravenous; max - maximum, min = minimum, mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; Pa = pseudomonas aeruginosa; PSSS = Pulmonary Symptom Severity Score; SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire; SD = standard deviation

2.7.6.8.2.3　薬物動態

PK 解析結果に基づき、血清及び尿のデータは、線形クリアランス及び腎クリアランスの時間間変動の 3 コンパートメントモデル（吸収肺コンパートメント、血清コンパートメント、尿コンパートメント）を用いて記述した。Day 1 に対する Day 14 及び Day 28 の平均バイオアベイラビリティは、それぞれ 119%及び 158%であると推定された。喀痰の PK データは、測定日にかかわらず、被験者内及び被験者間でいずれも大きく変動した。

2.7.6.8.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.8.2.5　有効性

コホート 1 では、log_{10} CFU/g 平均値（標準偏差［SD］）のベースラインからの減少が、Arikace 280 mg 群では Day 14（–0.2［0.81］）及び Day 28（−0.1［0.975］）で、プラセボ群では Day 14（−0.3［0.52］）及び Day 42（−0.1［0.63］）で認められた。コホート 2 では、log_{10} CFU/g 平均値（SD）のベースラインからの減少が、Arikace 560 mg 群では Day 14（−2.0［1.94］）及び Day 28（−1.0［1.10］）で、プラセボ群では Day 14（−0.5［0.04］）、Day 28（−0.3［0.44］）、及び Day 42（−0.641［1.095］）で認められた。

コホート 1 では、4 週間の治験期間中、MIC が Arikace 280 mg 群の 18.2%の被験者で 2 倍に、18.2%の被験者で 4 倍に、9.1%の被験者で 8 倍に増加した。プラセボ群では、MIC が 2 倍、4 倍、又は 8 倍に増加した被験者は認められなかった。コホート 2 では、28 日間の治験期間中、MIC が Arikace 560 mg 群の 50.0%の被験者で 2 倍に、41.7%の被験者で 8 倍に増加し、プラセボ群の 33.3%の被験者では 2 倍に、16.7%の被験者では 8 倍に増加した。いずれの投与群でも、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

SGRQ に基づく健康関連の QOL の評価では、コホート 1 のほとんどの測定日で両群ともに平均スコアの改善が認められた。Arikace 280 mg 群での中央値のベースラインからの減少は、Day 14 の–1.65 から Day 28 の−5.55 の範囲であった。プラセボ群での中央値のベースラインからの減少は、Day 14 の−6.20 から Day 42 の−9.21 の範囲であった。コホート 2 では、ほとんどの測

定時点で、プラセボ群よりも Arikace 560 mg 群でベースラインからの改善（減少）が認められた。プラセボ群と比較して意味のある差は認められなかったが、Arikace 560 mg 群では、Day 1 に対して、Day 42 及び Day 56 で臨床的に意味のある改善が認められ、Day 56 では中央値がベースラインから最も大きく減少した（−6.320）。

コホート 1 では、Arikace 280 mg 群で各来院時にベースラインからの平均値（SD）の減少が認められ、Day 14 の−1.13（2.213）から Day 56 の−2.458（2.874）の範囲であった。プラセボ群での変化量の平均値（SD）は、Day 28 の 0.00（2.357）から Day 56 の−1.50（2.121）の範囲であった。Day 28 に、投与群間で統計学的有意差（p = 0.050）が認められた。コホート 2 では、Day 14 及び Day 28 の PSSS 平均スコアのベースラインからの減少は両群とも同程度であったが、Day 42 に Arikace 560 mg 群で平均値（SD）が減少したのに対し（−1.88［4.285］）、プラセボ群では平均値（SD）の増加が認められ（1.13［3.137］）、この値はベースラインのスコアとほぼ同じであった。

治験期間中、各コホートでそれぞれ 1 名の被験者に肺疾患増悪が発現した。56 日間の治験期間中の最初の肺疾患増悪までの時間を Kaplan-Meier 法で推定した結果、投与期間の初期（Day 7）に投与群間で差が認められ、その後のほとんどの治験期間では変化は認められなかった。ただし、この群間差は統計学的に有意ではなかった（log-rank 検定：p = 0.3614）。2 名の被験者が抗緑膿菌治療を受けたが、入院には至らなかった。また、2 名の被験者が入院して静脈内投与による抗緑膿菌抗生物質治療を受けた。

2.7.6.8.2.6　安全性

2.7.6.8.2.6.1　治験薬の曝露状況

被験者のほとんど(91.9%)は、治験実施計画書に従い 14 日間の投与を完了した。被験者の 87.1%は、治験実施計画書に従い 28 日間の投与を完了した。Arikace 280 mg 群のすべての被験者は、Day 56 まで本治験に参加し、治験を完了した。Arikace 560 mg 群及び統合プラセボ群では、いずれの 94.7%の被験者が Day 56 まで本治験に参加し、治験を完了した。

2.7.6.8.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された患者又は臨床研究被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。本治験では、治験薬との因果関係を問わず、すべての AE（治療を必要としない、CTCAE グレード 1 及び 2 の臨床検査値の異常を除く）を評価した。

コホート 1 では、Arikace 280 mg 群の 11 名（45.8%）で 24 件の AE、プラセボ群の 5 名（50.0%）で 54 件の AE が報告された。重症度別では、Arikace 280 mg 群の 7 名（29.2%）で軽度の TEAE、3 名（12.5%）で中等度の TEAE、1 名（4.2%）で重度の TEAE が報告された。プラセボ群の 2 名（20.0%）で軽度の TEAE、3 名（30.0%）で中等度の TEAE が報告された。治験薬に関連する TEAE は、プラセボ群（30.0%）で Arikace 280 mg 群（8.3%）よりも多く報告された（表 2.7.6.8-3）。Arikace 280 mg 群の複数の被験者において、プラセボ群の 2 倍の頻度で発現した TEAE は、気管支障害（Arikace 280 mg 群：12.5%、プラセボ群：0%）であった。湿性咳嗽（Arikace 280 mg 群：8.3%、プラセボ群：30.0%）、咳嗽（Arikace 280 mg 群：4.2%、プラセボ群：20.0%）、喘鳴（Arikace 280 mg 群：4.2%、プラセボ群：20.0%）、呼吸困難（Arikace 280 mg

群：0%、プラセボ群：20.0%）、及びくしゃみ（Arikace 280 mg 群：0%、プラセボ群：20.0%）は、プラセボ群で Arikace 280 mg 群の 2 倍の頻度で発現した（表 2.7.6.8-4）。治験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.8-3　有害事象の要約（TR02-107 試験：コホート 1［Arikace 280 mg／プラセボ］）

	Arikace 280 mg N = 24	**Placebo N = 10**
Subjects with ≥ 1 AE	11 (45.8%)	5 (50.0%)
Subjects with ≥ 1 SAE	1 (4.2%)	0
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	2 (8.3%)	3 (30.0%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	0	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0
AEs by maximum reported severity		
Mild	7 (29.2%)	2 (20.0%)
Moderate	3 (12.5%)	3 (30.0%)
Severe	1 (4.2%)	0
Life-Threatening	0	0
Fatal	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-107 CSR Table 14.3.1-1.1_280, Table 14.3.1-1.3_280
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.8-4　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度）（TR02-107 試験：コホート 1［Arikace 280 mg／プラセボ］）

Preferred Term	**Arikace 280 mg N = 24**	**Placebo N = 10**
Subjects with ≥ 1 AE	11 (45.8%)	5 (50.0%)
気管支障害	3 (12.5%)	0
湿性咳嗽	2 (8.3%)	3 (30.0%)
咳嗽	1 (4.2%)	2 (20.0%)
喘鳴	1 (4.2%)	2 (20.0%)
呼吸困難	0	2 (20.0%)
くしゃみ	0	2 (20.0%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-107 CSR Table 14.3.1-1.4_280
AE = adverse event; N = number of subjects

コホート 2 では、Arikace 560 mg 群の 11 名（57.9%）で 39 件の AE、プラセボ群の 6 名（66.7%）で 17 件の AE が報告された。重症度別では、Arikace 560 mg 群の 4 名（21.1%）で軽度の TEAE、6 名（31.6%）で中等度の TEAE、1 名（5.3%）で重度の TEAE が報告された。プラセボ群の 5 名（55.6%）で軽度の TEAE、1 名（11.1%）で重度の TEAE が報告された。治験薬に関連する TEAE は、Arikace 560 mg 群（26.3%）でプラセボ群（11.1%）よりも多く報告された（表 2.7.6.8-5）。Arikace 560 mg 群の 2 名以上の被験者でプラセボ群の 2 倍の頻度で発現した TEAE は、咳嗽（Arikace 560 mg 群：26.3%、プラセボ群：0%）及び発声障害（Arikace 560 mg 群：10.5%、プラセボ群：0%）であった。湿性咳嗽は、プラセボ群で Arikace 560 mg 群の 2 倍の頻度で発現した（Arikace 560 mg 群：10.5%、プラセボ群：33.3%）（表 2.7.6.8-6）。Arikace 560 mg 群の 1 名は、咳嗽及び呼吸困難の AE を発現した後、治験を中止した。

表 2.7.6.8-5　有害事象の要約（TR02-107 試験：コホート 2［Arikace 560 mg／プラセボ］）

	Arikace 560 mg N = 19	**Placebo N = 9**
Subjects with ≥ 1 AE	11 (57.9%)	6 (66.7%)
Subjects with ≥ 1 SAE	1 (5.3%)	1 (11.1%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	5 (26.3%)	1 (11.1%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	1 (5.3%)	0
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0
AEs by maximum reported severity		
Mild	4 (21.1%)	5 (55.6%)
Moderate	6 (31.6%)	0
Severe	1 (5.3%)	1 (11.1%)
Life-Threatening	0	0
Fatal	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-107 CSR Table 14.3.1-1.1_560, Table 14.3.1-1.3_560
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.8-6　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度）（TR02-107 試験：コホート 2［Arikace 560 mg／プラセボ］）

Preferred Term	**Arikace 560 mg N = 19**	**Placebo N = 9**
Subjects with ≥ 1 AE	11 (57.9%)	6 (66.7%)
咳嗽	5 (26.3%)	–
頭痛	4 (21.1%)	1 (11.1%)
呼吸困難	3 (15.8%)	1 (11.1%)
湿性咳嗽	2 (10.5%)	3 (33.3%)
発声障害	2 (10.5%)	–
発熱	1 (5.3%)	2 (22.2%)
食欲不振	1 (5.3%)	1 (11.1%)
気管支拡張症	1 (5.3%)	1 (11.1%)
疲労	1 (5.3%)	1 (11.1%)
不眠症	1 (5.3%)	1 (11.1%)
便秘	–	1 (11.1%)
心拍数増加	–	1 (11.1%)
肺膿瘍	–	1 (11.1%)
鼻漏	–	1 (11.1%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-107 CSR Table 14.3.1-1.4_560
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.8.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

コホート 1 では、Arikace 280 mg 群の 1 名で SAE が報告された。治験期間中、死亡例は報告されなかった。

コホート 2 では、Arikace 560 mg 群及びプラセボ群の各 1 名で SAE が報告された。治験期間中、死亡例は報告されなかった。

2.7.6.8.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.8.2.6.5　臨床検査値

臨床検査値に、臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.8.2.6.6　バイタルサイン

バイタルサインに、臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.8.2.6.7　心電図

ECG パラメータに、臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.8.2.6.8　その他の安全性評価項目

コホート 1 では、Arikace 280 mg 群で Day 14（0.17%）及び Day 28（2.05%）に FEV_1 の平均値がわずかに増加した。FEV_1 のベースラインからの平均相対変化率に投与群間で意味のある差は認められなかった。コホート 2 では、Arikace 560 mg 群で FEV_1 の平均値にわずかな低下が認められた（Day 14 の 2.81%から Day 28 の–4.47%の範囲）。FEV_1 のベースラインからの平均相対変化に投与群間で意味のある差は認められなかった。

コホート全般では、すべての来院時の投与前から投与後の酸素飽和度の変化に明らかな群間差は認められなかった。すべての来院時で、酸素飽和度の平均値は 90%を下回らなかった。いずれの投与群でもベースラインからの変化量は小さく、臨床的に重要なものではなかった。

2.7.6.8.3　結論

全体的にみて、Arikace 280 mg 又は 560 mg の 1 日 1 回 28 日間投与は、おおむね安全であり、忍容性も良好であった。AE の発現に投与群間で明らかな差は認められなかった。発現した AE は、吸入薬を投与している気管支拡張症患者の基礎的な慢性肺疾患の症状と一致するものであった。Arikace 280 mg 群よりも Arikace 560 mg 群で、投与後の乾性咳嗽の頻度がわずかに高かった。咳嗽は、一過性で自然治癒性のものであった。Arikace 560 mg 群の 1 名が、発声障害及び咳嗽により治験を中止した。臨床検査の評価結果やバイタルサインに、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。

副次目的として、QOL の評価だけでなく、客観性のある測定手法を用いて、プラセボ群に対して 2 用量の Arikace（560 mg 及び 280 mg）を吸入投与した際の有効性について評価した。少数の被験者による結果ではあったが、いくつかのパラメータでプラセボに対する Arikace の有効性が示された。大半の来院時において、統計学的に有意ではなかったものの、緑膿菌密度の平均値がプラセボ群に対して Arikace 560 mg 群で減少した。肺疾患が増悪した発現頻度は、プラセボ群（11.1%）よりも Arikace 560 mg 群（5.3%）の方が少なかった。Arikace 投与群では抗緑膿菌レスキュー治療を必要としなかったのに対し、プラセボ群では 2 名が治療を必要とした。

Arikace 投与群は、PSSS 及び QOL を評価する SGRQ に持続して優れた改善が認められることが示された。

2.7.6.8.4　付録

該当なし

2.7.6.9　TR02-108 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.9.1　試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象とした Arikace の有効性、安全性及び忍容性を評価する無作為化、実薬対照、多施設共同、非盲検試験
治験実施施設数及び実施国	70 施設（欧州［オーストリア、ベルギー、ブルガリア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、スウェーデン、イギリス］及びカナダ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 III 相
目的	本治験の目的は、緑膿菌による慢性気管支肺感染症を合併した嚢胞性線維症（CF）患者にアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（LAI）を、28 日間治験薬投与及び 28 日間休薬を 1 サイクルとして 3 サイクル投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価することであった。肺機能の変化、肺疾患憎悪までの時間、抗緑膿菌抗生物質による治療の必要性、喀痰の定量的微生物学的検査の推移、入院の有無、患者報告アウトカム及び休職／休学について評価した。 また、治験期間を通して安全性及び忍容性を評価し、サブセットの被験者で LAI の薬物動態（PK）を評価した
治験方法	本治験は、緑膿菌による慢性気管支肺感染症を合併した CF 患者に LAI を 3 サイクル投与したときの有効性、安全性及び忍容性を評価する第Ⅲ相無作為化非盲検実薬対照試験であった。計 302 名の適格な被験者を、各サイクルの Day 1 から Day 28 まで PARI eFlow®ネブライザーシステムを用いて 1 日 1 回（QD）LAI を投与する群、又は PARI LC® Plus ネブライザーを用いて TOBI®（トブラマイシン吸入溶液、米国薬局方）を 1 日 2 回（BID）投与する群に、1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。各サイクルは、28 日間の治験薬投与期間及び 28 日間の休薬期間で構成された。総治験期間は 168 日間（約 6 ヵ月）であった。無作為割付の際に、年齢及び努力呼気量の 1 秒間の予測値に対する百分率（FEV_1% predicted）により層別化した。主要評価項目である努力呼気量 1 秒量（FEV_1［L］）のベースライン（Day 1）から治験終了時（Day 168）までの相対変化の解析に必要とされる 10 名以上の 6 歳から 12 歳の小児、及び 40 名以上の 12 歳から 18 歳の青年が確保できる十分な数の青年を組み入れた。 来院日（Day 1、Day 14、Day 28、Day 57、Day 84、Day 113、及び Day 140［PK サブセットの被験者は Day 2 も］）に治験実施医療機関で治験薬が投与された。それ以外は被験者の自宅で投与を行った。来院日と来院日の間は、電話連絡により被験者の安全性を評価した（Day 7、Day 21、Day 42、Day 63、Day 70、Day 77、Day 98、Day 119、Day 126、Day 133、及び Day 154）。被験者は、3 サイクルすべてが終了するまで治験を継続した。Day 168 に最後の追跡調査評価を行った。被験者の治験参加が中止となった場合、中止後の追跡調査に同意した被験者については、Day 168 までの治験期間内は追跡調査を行った。被験者が治験薬投与継続への同意を撤回した場合、又は治験担当医師が被験者の安全のために治験薬投与の中止を決定した場合は、早期中止の来院日を設けた。

	最初の 1 ヵ月間は、2 週間に 1 回（Day 14 及び Day 28）被験者の安全性及び忍容性、並びに有効性を評価した。その後、28 日ごとに被験者の安全性、忍容性、及び有効性を評価した。 血液中、喀痰中、及び 24 時間畜尿中の LAI の PK は、PK 評価に同意した被験者のサブセットで検討した。尿クレアチニンについても 24 時間畜尿サンプルで評価した。 168 日間の治験期間終了直後、又はその 2 週間後までに、本治験の安全性基準を満たした被験者に対して LAI の非盲検複数サイクル長期延長試験に同意して参加するか否かを確認した（TR02-110 試験の治験実施計画書に基づく）。
被験者数	計画時：投与群あたり約 150 名 解析時：計 302 名
診断及び主要な組入れ基準	被験者は、慢性緑膿菌感染症の既往歴を有する CF と確定診断された男女で、年齢は 6 歳以上の患者とした。また、スクリーニング時に寛いだ環境下で FEV_1 が 25%以上、酸素飽和度が 90%以上で、臨床的に安定しており、スクリーニング前 2 週間以内に上気道感染症を発症しておらず、スクリーニング前 4 週間以内に抗生物質の治療を必要とする肺疾患増悪の既往歴がなく、スクリーニング前 4 週間以内に 24 時間で 60 mL 以上の喀血を起こしていない患者とした。
被験薬、用量及び投与方法	LAI は、1 回量がティアオフタイプのアルミニウムでシールされた 10 mL 容量の透明ガラスバイアルで供給され、アミカシン 560 mg（8.0 mL の LAI）がネブライザーに送られることになっている。しかし、臨床開発計画で使用するために製造されたロットを包括的にレビューしたところ、実際には 590 mg の LAI に相当する平均で 8.43 mL の量がバイアルからネブライザーへ送られていた。そのため、本治験で LAI の投与に無作為に割り付けられたすべての被験者が、PARI eFlow ネブライザーシステムを用いて 590 mg の用量を QD 投与されていた。粒子サイズは吸入可能な範囲内であった。
治療期間	168 日（約 6 ヵ月）
対照薬、用量及び投与方法	TOBI は、吸入用滅菌水にトブラマイシン 300 mg と塩化ナトリウム 11.25 mg を溶解させた 1 回量が 5 mL のアンプルとして供給された。TOBI 投与群に無作為に割り付けられた被験者に、再利用可能なネブライザーである PARI LC Plus を用いて 300 mg 用量を BID 投与した。
評価項目	薬物動態： 本治験の PK 試験に参加することに同意し、LAI の投与を受けた被験者のサブグループから、喀痰、24 時間畜尿及び血液のサンプルを採取した。これらのサンプル中のアミカシン濃度を測定した。 有効性： 有効性は、肺機能検査（PFT）（FEV_1% predicted、FEV_1、最大呼気中間流量［$FEF_{25-75\%}$］及び努力肺活量［FVC］）の変化量、最初の肺疾患増悪までの時間、肺疾患が増悪した発現頻度、最初の抗緑膿菌抗生物質治療までの時間、緑膿菌密度のベースラインからの変化、入院までの時間及び被験者の数、嚢胞性線維症質問票改訂版（CFQ-R）で測定した呼吸器症状のベースラインからの変化によって評価した。 安全性： 被験者の安全性は、投与に伴う肺機能及び酸素飽和度の急性的変化、血清クレアチニンを含む安全性臨床検査、バイタルサイン、緑膿菌に対する最小発育阻止濃度のベースラインからの変化、体重の変化、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗生物質及び他の併用薬の使用、肺聴診による臨床的検査、聴覚検査、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

	によって評価した。TOBI に対する LAI の安全性及び忍容性を定性的及び定量的に検討するため、全被験者についてデータを収集し、表に要約した。
統計手法	薬物動態： 要約統計量を用い、被験者の人口学的特性を示した。アミカシンの体内動態を明らかにするための母集団 PK 解析の構造モデルは、血清中濃度及び尿中排泄量データのいずれにも適したものとした。PK パラメーターを推定し、post-hoc 推定値を要約した。最高血中濃度（C_{max}）及び最高血中濃度到達時間（T_{max}）は、血中濃度－時間プロファイルの視覚的評価により特定した。また、みかけの消失速度定数（Kel）及び消失半減期（$T_{1/2}$）を推定した。規定の評価時点での喀痰中アミカシン濃度を試験日別に算出し、要約した。 有効性： 治験実施計画書に適合した（PP）集団を有効性の主要評価項目の解析対象集団とし、TOBI に対する LAI の非劣性の評価を行った。Modified intent-to-treat（mITT）集団をその他すべての有効性解析の対象集団とした。 FEV_1（L）のベースライン（Day 1）から治験終了日（Day 168）までの相対変化率（%）を、有効性の主要評価項目とした。投与群及び無作為化層を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを有効性の主解析に用いた。5%を非劣性マージンとして選択した。有効性評価項目の検定には、以下の統計モデルを用いた。 • 変化量及び相対変化：ANCOVA 又は Wilcoxon 検定 • 生存時間解析：Cox 比例ハザードモデル及び log-rank 検定 • 有害事象（AE）を発現した被験者の割合：Logistic 回帰分析 • AE の発現頻度：ポアソン分布 安全性： 安全性解析対象集団をすべての安全性解析の対象集団とした。報告されたすべての AE は、国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）19.1 版を用いてコード化した。AE は、MedDRA/J 19.1 版を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）の順に分類し、投与群別に表に要約した。各投与群の AE の発現頻度を、重篤度、重症度及び治験薬との因果関係別に表に要約した。 各来院時の臨床検査データ及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。 投与前及び投与後の PFT（短期の忍容性）についてカテゴリー別に頻度及び被験者の割合を要約した。 すべての来院時におけるバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温及び酸素飽和度を含む）について、投与前から投与後までの変化量を投与群別に記述的に要約した。 各来院時の体重、ベースラインからの変化量、及びベースラインからの変化率を、投与群別に記述的に要約した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.9.2　試験の結果

2.7.6.9.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

計 302 名の被験者が本治験に組み入れられた。そのうち、152 名が LAI 590 mg QD 投与群に無作為割付され、150 名が TOBI 300 mg BID 投与群に無作為割付された。無作為割付された 302 名の被験者のうち、8 名は治験薬の投与を受けなかった（LAI 群：4 名、TOBI 群：4 名）。

治験薬投与を早期に中止した被験者の割合は、全体で 11.9%（LAI 群：15.1%、TOBI 群：8.7%）であった。全体での治験薬早期中止の主な理由で最も多く報告されたのは、治験実施計画書で規定した安全性の基準又は AE によるもの（全体：4.6%、LAI 群：7.2%、TOBI 群：2.0%）及び「その他」（全体：5.6%、LAI 群：7.2%、TOBI 群：4.0%）であった。

治験を早期に中止した被験者の割合は、LAI 群で 11.8%、TOBI 群で 6.7%であった。治験中止の主な理由で最も多く報告されたのは、同意撤回（LAI 群：4.6%、TOBI 群：2.7%）及び「その他」（LAI 群：4.6%、TOBI 群：3.3%）であった。

36 名の被験者（LAI 群：23 名、TOBI 群：13 名）が PP 解析対象集団の定義を満たさず、PP 解析対象集団から除外された。したがって、266 名（LAI 群：129 名、TOBI 群：137 名）を PP 解析対象集団に含めた。治験薬の投与を受けなかった 8 名を除く 294 名の被験者（LAI 群：148 名、TOBI 群：146 名）を、安全性解析対象集団及び mITT 解析対象集団に含めた。

2.7.6.9.2.2　人口統計学的特性

被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、mITT 解析対象集団の投与群間で同様であった（表 2.7.6.9-1）。全体では、被験者の過半数は 18 歳以上（59.2%）及び男性（52.7%）であった。肺機能に関しては、被験者の 29.3%で、ベースラインでの FEV_1% predicted が 25～50%であった。スクリーニング時の FEV_1 及び FEV_1% predicted の平均値は、いずれの投与群でも、ベースラインでの平均値より高かった。

表 2.7.6.9-1　人口統計学的データ（TR02-108 試験）

Demographic Statistic	**LAI 590 mg QD (N = 148)**	**TOBI 300 mg BID (N = 146)**	**Overall (N = 294)**
Age (years)			
Mean (SD)	22.8 (10.24)	22.0 (10.00)	22.4 (10.11)
Median	21.0	21.0	21.0
Minimum, maximum	6, 45	6, 58	6, 58
6-12 years	27 (18.2)	26 (17.8)	53 (18.0)
> 12-18 years	34 (23.0)	33 (22.6)	67 (22.8)
> 18 years	87 (58.8)	87 (59.6)	174 (59.2)
Gender, n (%)			
Male	79 (53.4)	76 (52.1)	155 (52.7)
Female	69 (46.6)	70 (47.9)	139 (47.3)
Race/Ethnicity, n (%)			
Caucasian	139 (93.9)	141 (96.6)	280 (95.2)
Hispanic	5 (3.4)	3 (2.1)	8 (2.7)
African	1 (0.7)	0	1 (0.3)
Other	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.4)
Height (cm)			
Mean (SD)	162.3 (14.98)	162.2 (15.55)	162.3 (15.24)
Median	165.0	165.0	165.0
Minimum, maximum	101, 188	101, 186	101, 188
Weight (kg)			
Mean (SD)	54.47 (17.194)	53.08 (15.886)	53.78 (16.544)
Median	53.90	54.35	54.00
Minimum, maximum	12.0, 133.3	13.5, 95.2	12.0, 133.3
Body mass index (kg/m^2)			
Mean (SD)	20.12 (4.027)	19.67 (3.716)	19.90 (3.876)
Median	19.92	19.74	19.82
Minimum, maximum	11.8, 42.1	13.2, 38.8	11.8, 42.1
Baseline FEV_1 (liters)	(n = 148)	(n = 144)	(n = 292)

Demographic Statistic	LAI 590 mg QD (N = 148)	TOBI 300 mg BID (N = 146)	Overall (N = 294)
Mean (SD)	2.142 (0.8614)	2.037 (0.8458)	2.090 (0.8539)
Median	2.010	1.925	1.955
Minimum, maximum	0.64, 5.09	0.70, 4.61	0.64, 5.09
Baseline FEV_1 % predicted	(n = 148)	(n = 144)	(n = 292)
Mean (SD)	64.48 (21.452)	61.90 (22.033)	63.21 (21.741)
Median	66.10	59.65	63.15
Minimum, maximum	23.9, 112.0	19.5, 119.6	19.5, 119.6
25-50%	42 (28.4)	44 (30.1)	86 (29.3)
> 50-75%	54 (36.5)	55 (37.7)	109 (37.1)
> 75%	52 (35.1)	47 (32.2)	99 (33.7)
Cystic fibrosis genotype at screening			
Delta F508 homozygous	72 (48.6)	70 (47.9)	142 (48.3)
Delta F508 heterozygous	40 (27.0)	43 (29.5)	83 (28.2)
Other	21 (14.2)	25 (17.1)	46 (15.6)
Stratification at screening for randomization			
Age 6-12 years and FEV_1 % predicted 25-50%	4 (2.7)	5 (3.4)	9 (3.1)
Age > 12-18 years and FEV_1 % predicted 25-50%	4 (2.7)	4 (2.7)	8 (2.7)
Age > 18 years and FEV_1 % predicted 25-50%	34 (23.0)	35 (24.0)	69 (23.5)
Age 6-12 years and FEV_1 % predicted > 50-75%	5 (3.4)	4 (2.7)	9 (3.1)
Age > 12-18 years and FEV_1 % predicted > 50-75%	15 (10.1)	15 (10.3)	30 (10.2)
Age > 18 years and FEV_1 % predicted > 50-75%	34 (23.0)	36 (24.7)	70 (23.8)
Age 6-12 years and FEV_1 % predicted > 75%	18 (12.2)	17 (11.6)	35 (11.9)
Age > 12-18 years and FEV_1 % predicted > 75%	15 (10.1)	14 (9.6)	29 (9.9)
Age > 18 years and FEV_1 % predicted > 75%	19 (12.8)	16 (11.0)	35 (11.9)

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-108 CSR Table 11-2
BID = twice daily; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FEV_1 % predicted = forced expiratory volume in 1 second % predicted; LAI = liposomal amikacin for inhalation; N / n = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation; TOBI = inhaled tobramycin

2.7.6.9.2.3　薬物動態

LAI の投与を受けた 29 名の被験者から収集したデータを PK 解析に含めた。血清及び尿の PK データは、線形クリアランス及び腎クリアランスの時期間変動の 3 コンパートメントモデル（吸収肺コンパートメント、血清コンパートメント、尿コンパートメント）に最も適していた。サイクル 2（Day 57）及びサイクル 3（Day 113）についても、Day 1（サイクル 1）に対するバイオアベイラビリティを推定した。相対的バイオアベイラビリティは、サイクル 2（サイクル 1 の平均値：63.8%）及びサイクル 3（サイクル 1 の平均値：72.1%）で体系的に低かった。試験日にかかわらず、被験者内及び被験者間で喀痰 PK データにかなりの変動が認められた。

2.7.6.9.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.9.2.5　有効性

有効性の主要評価項目である Day 168 における FEV_1 の相対変化率の解析では、TOBI に対する LAI の非劣性が示されたものの、LAI の TOBI に対する優越性は示されなかった（表 2.7.6.9-2）。反復測定線形混合モデル、worst observation carried forward（WOCF）解析、及び LFGMZ 解析を用いた主要評価項目の感度分析の結果は、主解析（least observation carried forward［LOCF］解析）の結果と一致した。

PFT、喀痰中の緑膿菌密度、CFQ-R 呼吸器スケール、Global Rating of Health 及び治験実施計画

書規定の肺疾患増悪に対する最初の抗緑膿菌抗生物質治療までの時間の変化によって評価した結果、いずれの投与群でも肺機能の改善が明確に示された。

FEV_1% predicted、FEV_1、$FEF_{25-75\%}$及び FVC を含む PFT の平均値の改善は、サイクル 1 からサイクル 3 の治験薬投与期間及び休薬期間中、LAI 群と TOBI 群で同程度であった。

サイクル 3 の治験薬投与期間終了時（Day 140）に認められた PFT の各パラメータの相対変化がサイクル 1 の治験薬投与期間終了時（Day 28）に認められた相対変化と同程度であったことから、LAI 投与の効果の持続性が示唆された。

サイクル 1、2、及び 3 の治験薬投与期間中における喀痰中の緑膿菌密度の平均値の減少は、LAI 群と TOBI 群でほぼ同程度であった。重要なこととして、各サイクルの治験薬投与期間中に、いずれの投与群でもムコイド型緑膿菌株が一貫して減少していることが認められた。

Day 1 と Day 168 の間に治験担当医師によって確認された肺疾患増悪の発現頻度（LAI 群：52.7%、TOBI 群：42.5%、p = 0.0576）、又は被験者 1 人あたりの平均増悪回数（LAI 群：0.8、TOBI 群 0.7、P = 0.0642）について、mITT 解析対象集団の LAI 群と TOBI 群との間で統計学的な有意差は認められなかった。代替定義に基づく肺疾患増悪を解析した場合も、同様の結果であった。

治験担当医師によって確認された治験実施計画書で規定の肺疾患増悪に対する静脈内投与による抗緑膿菌治療について、mITT 解析対象集団の LAI 群と TOBI 群との間で統計学的な有意差は認められなかった。

Day 168 までの総入院回数に、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

サイクル 3 の治験薬投与期間終了時に、TOBI 群に比べて LAI 群でより顕著に呼吸器症状の改善が持続していることが報告された。

全体として、Global Rating of Health が Day 168 に少なくとも 1 カテゴリー改善した。TOBI 群の 14.6%に対し LAI 群の 21.5%が早期に治験を中止した。

表 2.7.6.9-2　FEV_1 のベースラインから Day 168 までの相対変化率（TR02-108 試験）

FEV_1 (liters); Missing Values Excluded	**LAI 590 mg QD (N = 129)**	**TOBI 300 mg BID (N = 137)**
Baseline[1]	n = 128	n = 135
Mean (SD)	2.143 (0.8470)	2.064 (0.8553)
Median	2.080	1.960
Minimum, maximum	0.64, 4.28	0.70, 4.61
Relative change (%) at Day 168	n = 128	n = 134
Mean (SD)	0.47 (13.930)	1.67 (16.050)
Median	-0.37	0.66
Minimum, maximum	-29.0, 51.2	-44.2, 74.3
Treatment comparison – ANCOVA[2]		
LS mean (SE)	1.56 (1.513)	2.87 (1.502)
Mean difference (LAI – TOBI)	-1.31	
95% CI for mean difference	(-4.95, 2.34)	
p-value	0.4809	

Note: Missing values were excluded under the assumption of missing at random, for which missing baseline or postbaseline values were excluded, but all non-missing data were included.

1 Baseline was defined as the measurement prior and closest to the administration of the first dose of study drug (LAI or TOBI).

2 The ANCOVA model included effects for treatment and the randomization strata.

Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-108 CSR Table 11-13

ANCOVA = analysis of covariance; BID = twice daily; CI = confidence interval; FEV1 = forced expiratory volume at 1 second; LS = least squares; PP= per-protocol; QD = once daily; SD = standard deviation; SE = standard error

2.7.6.9.2.6　安全性

2.7.6.9.2.6.1　治験薬の曝露状況

治験薬への曝露は投与群間で類似しており、いずれの投与群でも、ほとんどの被験者が 3 サイクルの治療を受けた（LAI 群：90.5%、TOBI 群：93.2%）。各投与サイクル内で、治験薬投与期間の平均値（範囲：27.0～28.3 日）及び中央値（28.0 日）は投与群間で類似していた。

2.7.6.9.2.6.2　有害事象

AE は、被験者のベースラインの状態（Day 1 の投与前）からの有害な変化と定義した。AE とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。

AE の要約を表 2.7.6.9-3 に、いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度であった主な AE を表 2.7.6.9-4 に示す。

いずれの投与群でも、ほとんどの被験者（LAI 群：84.5%、TOBI 群：78.8%）で 1 件以上の TEAE が発現したが、それらのほとんどは基礎疾患に関連するものであった。LAI 群及び TOBI 群で最も頻度の高かった TEAE は、CF の肺感染増悪であった（LAI 群：55.4%、TOBI 群：48.6%）。注目すべき群間差（投与群間で発現頻度に 3.0%以上の差があり、かつ 2 倍以上の差がある事象と定義）として、喀血（LAI 群：16.2%、TOBI 群：6.8%）、発声障害（LAI 群：12.2%、TOBI 群：5.5%）、下痢（LAI 群：6.8%、TOBI 群：3.4%）及び頭痛（LAI 群：8.1%、TOBI 群：3.4%）が認められた。いずれの投与群でも、ほとんどの TEAE の程度は軽度又は中等度であった。16 名の被験者（LAI 群：7.4%、TOBI 群：3.4%）で、治験参加中に 1 件以上の重度の事象が報告された。LAI 群の 1 名で報告された重度の咳嗽は、治験薬との因果関係があると判断された。

治験担当医師によって治験薬と因果関係があると判断された TEAE を発現した被験者の割合は、LAI 群で TOBI 群よりも高かった（LAI 群：38.5%、TOBI 群：14.4%）。注目すべき群間差として、発声障害（LAI 群：10.8%、TOBI 群：2.7%）、咳嗽（LAI 群：8.8%、TOBI 群：2.1%）、喀血（LAI 群：7.4%、TOBI 群：3.4%）、及び CF の肺感染憎悪（LAI 群：6.8%、TOBI 群：2.1%）が認められた。

LAI 群では、サイクル 1 の治験薬投与期間中に TEAE が最も高い頻度で発現した。TEAE の発現頻度はサイクル 1 の治験薬投与期間中の 52.0%からサイクル 3 の治験薬投与期間中の 39.6%に低下しており、これは LAI のさらなる投与によって TEAE の発現頻度が低下することを示した。TOBI 群では、TEAE の発現頻度は 28.1%から 37.5%の範囲であり、全サイクルを通して同程度であった。

治験薬投与中止に至った TEAE が発現した被験の割合は、TOBI 群（4.8%）に比べ LAI 群（10.1%）の方が高かった。LAI 群及び TOBI 群で最も多く報告された治験薬投与中止に至った TEAE は、CF の肺感染増悪であった（LAI 群：6.1%、TOBI 群：3.4%）。LAI 群の 2 名（1.4%）で、治験薬投与中止に至った呼吸困難が発現した。治験薬投与中止に至ったその他の AE が、各投与群 1 名ずつで報告された。

表 2.7.6.9-3　有害事象の要約（TR02-108 試験）

	LAI 590 mg N = 148	**TOBI 300 mg N = 146**
Subjects with ≥ 1 AE	125 (84.5%)	115 (78.8%)
Subjects with ≥ 1 SAE	26 (17.6%)	29 (19.9%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	57 (38.5%)	21 (14.4%)
Subjects with ≥ 1 procedure-related AE [a]	27 (18.2%)	9 (6.2%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	15 (10.1%)	7 (4.8%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	0	0
AEs by intensity		
Mild	52 (35.1%)	50 (34.2%)
Moderate	62 (41.9%)	59 (40.4%)
Severe	11 (7.4%)	5 (3.4%)
Life-Threatening	0	1 (0.7%)
Fatal	0	0

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-108 CSR Table 14.3.1.1
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.9-4　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度）（TR02-108 試験）

	LAI 590 mg N = 148	**TOBI 300 mg N = 146**
Subjects with ≥ 1 AE	125 (84.5%)	115 (78.8%)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	82 (55.4%)	71 (48.6%)
鼻咽頭炎	24 (16.2%)	33 (22.6%)
喀血	24 (16.2%)	10 (6.8%)
咳嗽	18 (12.2%)	11 (7.5%)
発声障害	18 (12.2%)	8 (5.5%)
上気道感染	15 (10.1%)	9 (6.2%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-108 CSR Table 14.3.1.2
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.9.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

治験期間中、死亡は認められなかった。LAI 群と TOBI 群で同程度の割合で重篤な有害事象（SAE）が発現し（LAI 群：17.6%、TOBI 群：19.9%）、ほとんどの被験者が CF の肺感染増悪治療のため入院した。

2.7.6.9.2.6.4　その他の重要な有害事象

喀血は CF 患者において特に注目すべき事象である。6 ヵ月間の治験期間中、喀血の発現頻度は TOBI 群（6.8%）に比べ LAI 群（16.2%）で高かったが、LAI 群では重度又は SAE の喀血の報告はなく、1 名のみが LAI の投与を早期に中止した。このように、LAI の投与を受けた被験者における喀血の程度は比較的重要なものでなく、容易に回復した。TOBI 群の被験者 1 名で重篤な喀血が 2 件報告された。これらの事象は治験担当医師によって重度と判断された。

2.7.6.9.2.6.5　臨床検査値

治験期間を通して、臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.9.2.6.6　　バイタルサイン

同一日の治験薬投与前後の変化を評価した結果、バイタルサインに明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.9.2.6.7　　心電図

該当なし

2.7.6.9.2.6.8　　その他の安全性評価項目

同一日の治験薬投与前後の変化を評価した結果、体重、酸素飽和度、及び PFT における短期の忍容性に明らかな変化は認められなかった。全体として、アミノグリコシド長期投与に起因する全身毒性に関係する安全性データに重要な変化は認められなかった。

2.7.6.9.3　　結論

慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者に、6 ヵ月にわたり LAI を QD 3 サイクル投与（28 日間治験薬投与後 28 日間休薬）した際の安全性及び忍容性は良好であった。

Day 168 での FEV_1 の相対変化の有効性の主解析の結果、TOBI の BID 投与に対する LAI の QD 投与の非劣性が明確に示された。

比較的軽度の被験者（ベースラインの FEV_1% predicted が 50%以上）及び吸入用抗生物質、特にトブラマイシンを以前使用していない被験者で、FEV_1 のベースラインから Day 168 までの平均相対変化において LAI に良好な傾向が認められた。

PFT 値の増加、肺疾患増悪の減少及び喀痰中の緑膿菌密度の減少を評価した結果、LAI は 6 ヵ月の治験期間にわたって持続する、臨床的に意味のある肺機能の改善をもたらした。

LAI 投与は CFQ-R 呼吸器スケールに臨床的に意味のある改善をもたらした。LAI 群の被験者では、LAI の QD 投与により、治療による負担がより少ないことが報告された。

2.7.6.9.4　　付録

該当なし

2.7.6.10　TR02-110 試験（参考資料）

添付資料：5.3.5.4

2.7.6.10.1　試験の概要

治験の標題	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（Arikace）の長期安全性及び忍容性に関する非盲検試験
治験実施施設数及び実施国	54 施設（欧州［オーストリア、ベルギー、ブルガリア、デンマーク、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、オランダ、ポーランド、セルビア、スロバキア、スペイン、イギリス］及びカナダ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 III 相
目的	慢性緑膿菌感染症を合併した嚢胞性線維症（CF）患者を対象に、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（LAI）を 1 日 1 回 28 日間投与後、28 日間休薬するサイクルで、12 サイクルまで吸入投与したときの長期安全性、忍容性、及び有効性を評価する。
治験方法	本治験は、第 III 相 TR02-108 試験で 168 日間の治験期間を完了し、本治験の安全性基準を満たした被験者を対象とした非盲検複数サイクル長期延長試験であった。TR02-110 試験のベースライン来院（Day 1）は、TR02-108 試験の来院終了時、又は TR02-108 試験完了後 14 日以内とした。本治験は、48 週間（約 12 ヵ月）の延長期間を 2 回連続して実施した。1 回目の延長期間終了時に、2 回目の延長期間参加への同意を被験者から取得した。総治験期間は、最長 96 週間（約 2 年）であった。 最初の 28 日間の投与期間は、2 週間に 1 回、治験実施医療機関で被験者の安全性、忍容性、及び有効性を評価した。その後の治験期間中は、治験薬投与初日及び投与最終日に、治験実施医療機関で被験者の評価を行った。治験期間中、サイクル 1 の休薬期間から、28 日ごとに被験者への電話連絡を行い、安全性を評価した。治験実施医療機関への最終来院は、LAI の最終投与後 28 日とした。
被験者数	計画時：約 250 名 解析時：206 名
診断及び主要な組入れ基準	慢性緑膿菌感染症を合併した CF 患者。TR02-108 試験の治験実施計画書を遵守して治験を完了し、TR02-108 試験の治験中止基準（安全性の理由又は不遵守）に該当しなかったすべての被験者を適格とした。
被験薬、用量及び投与方法	PARI eFlow®ネブライザーシステムを用いた吸入用 LAI（590 mg 1 日 1 回投与）
治療期間	最長 96 週（約 2 年）
対照薬、用量及び投与方法	該当なし
評価項目	有効性： すべての有効性評価項目は、副次的又は探索的なものとした。有効性解析には、肺機能検査におけるベースラインからの相対変化及び絶対変化、最初の肺疾患増悪までの時間及び肺疾患増悪が発現した被験者の割合、肺疾患増悪に対する最初の抗緑膿菌抗生物質治療までの時間、肺疾患増悪に対して治療を開始した被験者の割合及び治療日数、喀痰中の緑膿菌密度及びベースラインからの変化量、入院までの時

	間、入院回数及び入院期間、原因を問わず入院した被験者の割合及び肺疾患増悪により入院した被験者の割合等を含めた。 安全性： 安全性は、重篤な有害事象（SAE）を含む有害事象（AE）、短期の忍容性（治験薬投与前から投与後までの肺機能検査）、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、微生物学的解析（最小発育阻止濃度［MIC］）、聴覚検査、血液生化学検査／血液学的検査／尿検査の変化、及び併用薬の使用により評価した。
統計手法	安全性解析対象集団及び modified intent-to-treat（mITT）集団は、1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者と定義した。したがって、安全性解析対象集団と mITT 集団は同一の集団であった。 安全性及び有効性の解析は、すべて安全性／mITT 集団で実施した。 本治験ではすべての被験者が同一用量の LAI の投与を受けたが、TR02-108 試験での投与量によりグループ分けを行った（以下、TR02-108 試験で LAI の投与を受けた被験者を「LAI 前治療」、トブラマイシン吸入用溶液［TOBI®］の投与を受けた被験者を「LAI 未使用」とする）。 治験期間を通して、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1［L］）及び努力呼気量の 1 秒量の予測値に対する比率（FEV_1% predicted）のベースラインからの相対変化（%）を、副次的評価項目として評価した。各測定時点において、平均変化率の 95%信頼区間（CI）を含めて各パラメータを記述的に要約し、TR02-108 試験の投与群及び無作為化層を要因とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて LAI 前治療群及び LAI 未使用群を比較し、両側有意水準 0.05 で治療効果の検定を行った。 本治験では、「肺疾患増悪」に関して、「治験実施計画書規定の肺疾患増悪」（12 項目の Fuchs の兆候及び症状のうち 4 項目があること［Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. N Engl J Med. 1994;331:637-42.］）、「治験実施計画書規定の肺疾患増悪又はベースラインで存在した場合は悪化もしくは新たな発現」、「治験担当医師の判断による肺疾患増悪」及び「シアトルスコアを用いて規定した肺疾患増悪」（Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J Pediatr. 2001;139:359-65.）の 4 項目を定義した。これら 4 つの肺疾患増悪の各規定に対し、最初の肺疾患増悪までの時間及び肺疾患増悪が認められた被験者の割合について解析した。最初の治験実施計画書規定の肺疾患増悪までの時間の結果は、Kaplan-Meier 生存曲線を用いて示し、TR02-108 試験の投与群と無作為化層を因子として Cox 比例ハザードモデルを用いて比較し、両側有意水準 0.05 で治療差の検定を行った。 打ち切りは最終確認日としたが、感度分析として、打ち切りを行って 3 日以内に治験実施計画書規定の肺疾患増悪が発現しなかった被験者について、何らかの理由で全身又は吸入投与による抗緑膿菌治療が開始された時点で打ち切る場合、及び治験実施計画書規定の肺疾患増悪に加え何らかの理由により全身又は吸入投与による抗緑膿菌治療が開始された場合も肺疾患増悪とカウントし、最終確認日で打ち切りにする場合の解析も行った。 ベースラインから Day 672 の治験期間終了時までの複数の測定時点で、肺疾患増悪の頻度を要約した。ロジスティック回帰分析を用いて被験者の割合を解析し、Day 672 までに 1 回以上肺疾患が増悪した被験者の割合を比較した。

	治験担当医師によって確認された治験実施計画書規定の肺疾患増悪に対して抗緑膿菌治療を開始した被験者の割合、治験担当医師の判断による肺疾患増悪に対する抗緑膿菌治療を開始した被験者の割合を要約した。治験担当医師によって確認された治験実施計画書規定の肺疾患増悪に対する全身又は吸入投与による抗緑膿菌治療が開始されるまでの時間、治験担当医師の判断による肺疾患増悪に対する全身又は吸入投与による抗緑膿菌治療が開始されるまでの時間を要約し、初回肺疾患増悪までの時間の場合と同様に解析した。 喀痰中の緑膿菌密度（対数変換コロニー形成単位［CFU］）とベースラインからの変化量を、各測定時点で要約した。各測定時点において、投与群、ベースラインの log CFU 及び TR02-108 試験の無作為化層を因子として ANCOVA モデルを用いて、TR02-108 試験での投与群間で比較し、両側有意水準 0.05 で治療効果の検定を行った。緑膿菌のムコイド型（小コロニー変異体を含む）及び非ムコイド型について、ベースラインからの変化量を要約した。 治験期間中の総入院回数及び治験担当医師の判断による肺疾患増悪による入院回数を記述的に要約し、投与群及び TR02-108 試験の無作為化層を因子としたロジスティック回帰モデルを用いて LAI 前治療群及び LAI 未使用群を比較し、両側有意水準 0.05 で治療効果の検定を行った。2 つの投与群について、総入院回数及び総入院日数を要約し、それらの平均値の群間差とともに示した。また、初回の入院までの時間を、LAI 前治療群及び LAI 未使用群別に要約し、TR02-108 試験での投与群及び無作為化層を因子とした Cox 比例ハザードモデルを用いて比較し、両側有意水準 0.05 で治療効果の検定を行った。この解析は、最終確認日に打ち切った。 LAI 前治療群及び LAI 未使用群、及び全被験者のすべての安全性パラメータを表に示した。主要安全性解析では、国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）19.1 版を用いてコード化した治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）を要約した。各投与群での TEAE の発現頻度を、重篤度、重症度、及び治験薬との因果関係により表に示した。 各来院時の臨床検査データ及びベースラインからの変化量を、有害事象共通用語規準（CTCAE）グレード 3 以上の異常の頻度、ベースライン及び治験終了時に基準値範囲以下、基準値範囲以内、及び基準値範囲以上であった被験者の頻度、各臨床検査値のベースラインから治験終了時までの推移（基準値範囲以下、基準値範囲以内、及び基準値範囲以上の間での推移）について、TR02-108 試験での投与群別に要約した。また、各被験者の臨床検査値を一覧表にして、基準値範囲外の臨床検査値に印をつけた。 肺機能のパラメータについて、各来院日での治験薬投与前から投与後までの変化量を、平均変化量の 95% CI とともに記述的に要約した。各パラメータについて、治験薬投与前から投与後までの減少を 15%以上とする基準を満たした被験者をカテゴリー別に要約した。さらに、他の項目についても各測定時点でカテゴリー別に要約した。バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温、酸素飽和度）については、すべての来院日での治験薬投与前から投与後までの変化量を記述的に要約した。さらに、バイタルサインの各パラメータについて、各来院日の治験薬投与前の測定値、ベースラインの治験薬投与前から各来院日の治験薬投与前までの変化量を要約した。変化量が大きかった被験者の割合を、TR02-108 試験の投与群別に要約した。また、聴覚のベースラインから治験終了時までの変化及び CTCAE グレードを、TR02-108 試験の投与群別に記述統計を用いて要約した。

	Day 337（治験開始 1 年目の最終日）までの時点で、治験薬投与前に各被験者から培養し、MIC が最も高かった分離菌のアミカシン MIC を記録した。緑膿菌に対するアミカシン MIC のベースラインから各測定時点までの推移を要約した。また、安全性解析対象集団及びベースラインのムコイド型／小コロニー変異体型／非ムコイド型別サブセットについて、2 倍、4 倍又は 8 倍の変化（増加又は減少）を示した被験者の割合を要約した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.10.2　試験の結果

2.7.6.10.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

計 206 名の被験者が本治験に組み入れられた。組み入れられたすべての被験者が 1 回以上 LAI の投与を受け、mITT 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含められた。139 名（67.5%）が本治験を完了し、67 名（32.5%）が治験を中止した。治験中止理由として最も多かったのは、同意撤回（11.7%）、「その他」（10.7%）、AE（8.7%）であった。5 名の被験者が本治験の 1 年目（Day 337）を完了し、2 年目への参加を継続しなかった。

2.7.6.10.2.2　人口統計学的特性

本治験に組み入れられた被験者の約半数は、18 歳以上の成人であった。また、6～12 歳の 37 名（18.0%）の小児、12～18 歳以上の 62 名（30.1%）の青年が本治験に組み入れられた。被験者の約半数は男性であった。ベースラインでの肺機能（FEV_1% predicted）は、2.4%の被験者で 25%未満、26.7%の被験者で 25～50%、37.4%の被験者で 50%超～75%であり、33.5%の被験者では 75%を超えていた（表 2.7.6.10-1）。

表 2.7.6.10-1　人口統計学的データ（TR02-110 試験）

	Treatment group during TR02-108		All patients in TR02-110 (N = 206)
	Prior LAI (N = 92)	LAI-naïve (N = 114)	
Baseline age (years)			
Mean (SD)	20.8 (10.09)	21.2 (9.47)	21.0 (9.73)
Median	19.0	20.0	19.0
Minimum, Maximum	6, 46	7, 52	6, 52
Age group at baseline, n (%):			
6 to 12 Years	20 (21.7)	17 (14.9)	37 (18.0)
>12 to 18 Years	24 (26.1)	38 (33.3)	62 (30.1)
>18 Years	48 (52.2)	59 (51.8)	107 (51.9)
Sex, n (%)			
Male	47 (51.1)	56 (49.1)	103 (50.0)
Female	45 (48.9)	58 (50.9)	103 (50.0)
Race/ethnicity, n (%)			
Caucasian (not of Hispanic origin)	89 (96.7)	111 (97.4)	200 (97.1)
Hispanic	2 (2.2)	3 (2.6)	5 (2.4)
African	1 (1.1)	0	1 (0.5)
Geographic region, n (%)			
Western Europe / North America	48 (52.2)	51 (44.7)	99 (48.1)
Central Europe / Eastern Europe	44 (47.8)	63 (55.3)	107 (51.9)
Baseline BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	19.67 (3.595)	19.62 (3.704)	19.65 (3.647)
Median	19.13	19.65	19.50
Minimum, Maximum	12.0, 32.7	12.6, 39.5	12.0, 39.5
Baseline FEV_1 (L)			
Mean (SD)	2.131 (0.9147)	2.082 (0.8262)	2.104 (0.8650)
Median	2.085	2.010	2.055
Minimum, Maximum	0.43, 5.06	0.57, 3.95	0.43, 5.06
Baseline FEV_1 % predicted			
Mean (SD)	65.50 (23.441)	63.27 (20.827)	64.27 (22.006)
Median	69.95	60.80	64.15
Minimum, Maximum	17.0, 112.7	21.2, 125.3	17.0, 125.3
Pulmonary function category at baseline, n (%):			
FEV_1 % predicted < 25%	3 (3.3)	2 (1.8)	5 (2.4)
FEV_1 % predicted 25% to 50%	24 (26.1)	31 (27.2)	55 (26.7)
FEV_1 % predicted >50% to 75%	27 (29.3)	50 (43.9)	77 (37.4)
FEV_1 % predicted >75%	38 (41.3)	31 (27.2)	69 (33.5)

Note: Prior LAI patients received LAI 590 mg QD in Study TR02-108 and LAI-naïve patients received TOBI 300 mg BID in Study TR02-108.
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-110 CSR Table 11-1
BID = twice a day; BMI = body mass index; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; LAI = Liposomal Amikacin for Inhalation; mITT = modified intent-to-treat; QD = once a day; N / n = number of subjects; SD = standard deviation; TOBI = inhaled tobramycin

2.7.6.10.2.3　薬物動態

該当なし

2.7.6.10.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.10.2.5　有効性

ベースラインでの平均 FEV_1（L）は、TR02-108 試験で 6 ヵ月間の LAI 投与を受けた LAI 前治療群の方が、TR02-108 試験で 6 ヵ月間 TOBI 治療を受けた LAI 未使用群に比べ、わずかに高かっ

た（LAI 前治療群：2.131 L、LAI 未使用群：2.082 L）。Day 337（治験 1 年目の最終日）での FEV_1（L）のベースラインからの平均相対変化は、すべての被験者で 2.36%の増加を示した。LAI 未使用群（1.32%）に比べ、LAI 前治療群（3.42%）でより大きな変化が認められた。Day 672（治験 2 年目の最終日）での FEV_1（L）のベースラインからの平均相対変化は、すべての被験者で 3.62%増加し、いずれの投与群でも同程度であった（LAI 前治療群：3.49%、LAI 未使用群：3.74%）。被験者の過半数が 18 歳未満（92 名中 47 名、51.1%）で、被験者の多くはまだ成長期であった。このことにより、FEV_1（L）の絶対変化と FEV_1% predicted（身長を、予測値を計算するパラメータの一つとしている）との間にみられた矛盾が説明できる可能性がある。FEV_1（L）で評価した場合、肺機能に対する LAI の治療有益性が長期投与期間中（最長 24 ヵ月）持続し、肺機能がわずかに改善された。

ベースラインでの FEV_1% predicted の平均値は、LAI 前治療群の方が LAI 未使用群に比べわずかに高かった（LAI 前治療群：65.504%、LAI 未使用群：63.268%）。FEV_1% predicted のベースラインからの平均相対変化は、Day 337 にわずかに低下（−1.09%）したが、CF 患者で予想される FEV_1% predicted の急激な低下に比べ、LAI 投与による好ましい効果の持続が示唆された。Day 337 での FEV_1% predicted のベースラインからの平均相対変化の低下は、LAI 未使用群（−1.88%）に比べ LAI 前治療群（−0.27%）の方が小さかった。Day 672 でも、FEV_1% predicted のベースラインからの平均相対変化がわずかに低下（−3.13%）した。Day 672 でのベースラインからの平均相対変化の低下は、LAI 未使用群（−2.31%）に比べ LAI 前治療群（−3.99%）の方が大きかった。CF 被験者の疾患進行の自然経過として、時間とともに肺機能が低下するため、この結果は臨床的に意味があると考えられる（Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr 2007;151:134-9.）。予想されたとおり、FEV_1 の結果は、治験薬投与期間後に高く、休薬期間後に低下した。

Day 672（治験 2 年目の最終日）までに「治験実施計画書で規定する肺疾患増悪、又はベースラインで存在した場合は悪化もしくは新たな発現」が認められた被験者の割合は、全被験者の 73.3%であった（LAI 前治療群：72.8%、LAI 未使用群：73.7%）。これらの被験者のほとんど（88.1%）で、治験開始 1 年以内に 1 回以上肺疾患が増悪した。その他の定義による肺疾患増悪についても同様の結果であった。以下の異なる打ち切り方法を用いた 3 つの解析結果のいずれにおいても、最初の事象発現までの時間の中央値は、LAI 未使用群に比べ LAI 前治療群の方が長かった。

- 最初の治験実施計画書規定の肺疾患増悪、又はベースラインで存在した場合は悪化もしくは新たな発現までの時間、最終確認日に打ち切り：LAI 前治療群：186 日、LAI 未使用群：171 日
- 最初の治験実施計画書規定の肺疾患増悪、又はベースラインで存在した場合は悪化もしくは新たな発現までの時間、最終確認日又は打ち切り後 3 日以内に肺疾患増悪が認められなかった被験者で全身投与又は吸入投与による抗緑膿菌治療を開始した時に打ち切り：LAI 前治療群：222 日、LAI 未使用群：171 日
- 最初の治験実施計画書規定の肺疾患増悪、又はベースラインで存在した場合は悪化もしくは新たな発現までの時間、又は全身投与又は吸入投与による抗緑膿菌治療が開始されるまでの時間、最終確認日に打ち切り：LAI 前治療群：167 日、LAI 未使用群：141 日

Day 1 から Day 672 までに、被験者の 52.4%が、治験担当医師によって確認された治験実施計画書規定の肺疾患増悪に対する全身投与又は吸入投与による抗緑膿菌治療を開始した。これらの被験者のほとんど（75.0%）は、治験薬投与開始 1 年以内に、治験実施計画書規定の肺疾患増悪に対

する全身投与又は吸入投与による抗緑膿菌治療を開始した。また、Day 1 から Day 672 までに、被験者の 63.6%が、治験担当医師の判断による肺疾患増悪に対する全身投与又は吸入投与による抗緑膿菌治療を開始した。

ベースラインでの喀痰中の平均緑膿菌密度は、LAI 未使用群（6.342 log CFU/g）に比べ、LAI 前治療群（6.055 log CFU/g）の被験者の方が低かった。各サイクル内で、28 日間の治験薬投与期間の開始時点に比べ、終了時点で平均緑膿菌密度の減少が認められた。LAI 前治療群又は LAI 未使用群のいずれでも、喀痰中の緑膿菌密度がベースラインからさらに減少することはなかったが、これらのデータは、喀痰中の緑膿菌密度を管理する LAI の抗菌作用が、最長 24 ヵ月の LAI の長期投与の間持続していたことを示した。

Day 337（治験 1 年目の最終日）までに 1 回以上入院した被験者は、LAI 前治療群の方が LAI 未使用群よりも少なかった（LAI 前治療群：22.8%、LAI 未使用群：34.2%）。Day 672（治験 2 年目の最終日）までについても同様の傾向が認められた（LAI 前治療群：38.0%、LAI 未使用群：50.0%）。

2.7.6.10.2.6　安全性

2.7.6.10.2.6.1　治験薬の曝露状況

本治験での全体的な治験薬投与期間の平均（標準偏差［SD］）は 505.9（215.20）日であり、治験薬投与期間の中央値は 643 日であった。本治験では、LAI の投与は 28 日間投与、28 日間休薬のサイクルで行われ、LAI の最終投与は Day 644 とした。LAI 前治療群の治験薬投与期間の平均は LAI 未使用群より長かったが（LAI 前治療群：542.3 日、LAI 未使用群：476.6 日）、これらの投与群での治験薬投与期間の中央値は類似していた（LAI 前治療群：644 日、LAI 未使用群：642 日）。各投与サイクル内での治験薬投与期間の平均値及び中央値は、投与群間で類似していた。治験薬投与期間の範囲は 1～759 日であった。2 名の被験者で、患者日誌に記録された治験薬最終投与日が誤っていたため、治験薬投与期間が 672 日を超えたと報告された。

2.7.6.10.2.6.2　有害事象

AE は、被験者のベースラインの状態（Day 1 の治験薬投与開始直前）からの有害な変化と定義した。AE とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。

LAI の 1 日 1 回の吸入投与は、慢性緑膿菌感染症を有する CF 患者において、おおむね良好な忍容性が認められた。

AE の要約を表 2.7.6.10-2 に、いずれかの投与群で 10%以上の発現頻度であった主な AE を表 2.7.6.10-3 に示す。ほとんどの被験者（88.8%）で 1 件以上の TEAE が発現した。Day 672（治験 2 年目の最終日）までの AE プロファイルは、CF 被験者の基礎疾患状態を反映しており、TR02-108 試験の AE プロファイルと類似していた。最も頻度が高かった TEAE は、CF の肺感染増悪（72.3%）、鼻咽頭炎（25.2%）、上気道感染症及び喀血（各 15.5%）、咳嗽（13.1%）、及び発声障害（12.1%）であった。被験者全体で最も多く報告された治験薬に関連した TEAE は、発声障害（9.7%）、咳嗽（8.3%）及び喀血（5.8%）であった。治療を進めるにつれて AE の発現頻度が減少する傾向が認められた。いずれの投与群でも、すべての AE の発現頻度が、サイクル 1 の治験薬投与期間からサイクル 12 の治験薬投与期間までの間に約半分に減少した（LAI 前治療群：38.0%から 20.0%、LAI 未使用群：47.4%から 26.5%）。治験開始時の器官別大分類（SOC）「呼吸器、胸

郭および縦隔障害」の TEAE 発現頻度は、LAI 未使用群（21.1%）に比べ LAI 前治療群（7.6%）のほうが低かった。治験終了時までに、両投与群の発現頻度は同程度になった（LAI 前治療群：1.5%、LAI 未使用群：2.9%）。

治験薬に関連した TEAE の発現頻度は、成人（39.3%）に比べ、青年（9.7%）及び小児（10.8%）のほうが低かった。また、肺疾患増悪のため抗生物質が使用された TEAE の発現頻度は、青年（64.5%）及び成人（75.7%）に比べ、小児（54.1%）のほうが低かった。

肺機能（ベースラインの FEV_1% predicted が 25%から 50%、50%超から 75%、75%超）による解析では、ベースライン時に良好な肺機能を示した被験者では、治験薬に関連した TEAE、重度の TEAE 及び SAE の発現頻度が低い傾向が認められた。

10.2%の被験者が、TEAE により治験薬の投与を中止した。TEAE により治験薬の投与を中止した被験者は、LAI 前治療群の方が LAI 未使用群よりも少なかった（LAI 前治療群：4.3%、LAI 未使用群:14.9%）。最も多く報告された治験薬の投与中止に至った TEAE は、CF の肺感染増悪（5.8%）であった。この事象が原因で治験薬の投与を中止した被験者は、LAI 前治療群の方が LAI 未使用群よりも少なかった（LAI 前治療群：2.2%、LAI 未使用群：8.8%）。

表 2.7.6.10-2　有害事象の要約（TR02-110 試験）

	LAI 590 mg N = 206
Subjects with ≥ 1 AE	183 (88.8%)
Subjects with ≥ 1 SAE	92 (44.7%)
Subjects with ≥ 1 treatment-related AE [a]	52 (25.2%)
Subjects with ≥ 1 procedure-related AE [a]	22 (10.7%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to discontinuation of treatment	21 (10.2%)
Subjects with ≥ 1 AE leading to death	1 (0.5%)
AEs by intensity	
Mild	47 (22.8%)
Moderate	102 (49.5%)
Severe	31 (15.0%)
Life-Threatening	2 (1.0%)
Fatal	1 (0.5%)

[a] Probably or possibly related
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-110 CSR Table 14.3.1.1
AE = adverse event; N = number of subjects; SAE = serious adverse event

表 2.7.6.10-3　主な有害事象（10%以上の発現頻度）（TR02-110 試験）

	LAI 590 mg N = 206
Subjects with ≥ 1 AE	183 (88.8%)
嚢胞性線維症における肺感染増悪	149 (72.3%)
鼻咽頭炎	52 (25.2%)
上気道感染	32 (15.5%)
喀血	32 (15.5%)
咳嗽	27 (13.1%)
発声障害	25 (12.1%)

MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.4 Study TR02-110 CSR Table 14.3.1.6
AE = adverse event; N = number of subjects

2.7.6.10.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

本治験で 1 名が死亡した。TR02-108 試験で LAI 投与群に割り付けられた 1[redacted] 歳の白人女性の被験者が、約 1 年間治験薬の投与を受けた後、心不全のため死亡した。この事象は、治験薬の投与又は治験の手順との因果関係はおそらくないと判断された。

SAE が 92 名（44.7%）の被験者で報告された。SAE の報告は、LAI 前治療群の被験者の方が LAI 未使用群よりも少なかった（LAI 前治療群：38.0%、LAI 未使用群：50.0%）。SAE を発現した 92 名のうち 81 名で、CF の肺感染が増悪した。また、治験薬投与に関連した CF の重篤な肺感染増悪が 5 名に認められた。3 名は、CF の重篤な肺感染増悪のため治験薬の投与を中止した。その他すべての SAE については、いずれの投与群でも 2 名以下で報告されたものであった。

2.7.6.10.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.10.2.6.5　臨床検査値

治験期間を通して、臨床検査値及び血液学的検査の平均値に臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.10.2.6.6　バイタルサイン

同一日の治験薬投与前から投与後までの変化量を測定した結果、バイタルサインにおける短期の忍容性に明らかな変化は認められなかった。

2.7.6.10.2.6.7　心電図

該当なし

2.7.6.10.2.6.8　その他の安全性評価項目

同一日の治験薬投与前から投与後までの変化量を測定した結果、酸素飽和度及び肺機能における短期の忍容性に明らかな変化は認められなかった。

LAI 前治療群及び LAI 未使用群の被験者から分離した緑膿菌のアミカシン MIC_{50} 値（分離株の 50%を阻害する最小発育阻止濃度）には、すべてのサイクルを通して明らかな増加は認められなかった。

2.7.6.10.3　結論

約 2 年間にわたる 1 日 1 回 12 サイクル（28 日間治験薬投与後 28 日間休薬を 1 サイクルとする）の LAI 投与は、慢性緑膿菌感染症を合併する CF 患者において良好な忍容性を示した。より若い被験者及びベースラインの肺機能がより良好な被験者（より高い FEV_1% predicted）での LAI の AE プロファイルは好ましいものであった。各サイクルの治験薬投与期間中に、喀痰中の平均緑膿菌密度の減少が認められ、投与 24 ヵ月目まで LAI の治療効果が持続することが示唆された。本治験の結果により、TR02-108 試験で認められた LAI 投与の臨床的有益性が、約 2 年間の長期投与期間にわたって持続することが示された。

2.7.6.10.4　付録

該当なし

2.7.6.11 TR02-112 試験（評価資料）

添付資料：5.3.5.1

2.7.6.11.1 試験の概要

治験の標題	難治性の肺非結核性抗酸菌症患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（LAI）の無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
治験実施施設数及び実施国	19 施設（米国及びカナダ）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 II 相
目的	難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症の患者を対象に、以下のとおり LAI の安全性、忍容性及び有効性を評価する。 • LAI を 84 日間吸入投与したときの有効性をプラセボと比較して評価する。 • LAI を 84 日間吸入投与したときの安全性及び忍容性をプラセボと比較して評価する。 • LAI を 168 日間吸入投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する。 • 治験薬の最終投与 28 日目又は Day 196（非盲検期の終了日）に安全性を評価する。 • LAI を吸入投与したときの薬物動態（PK）を評価する（PK サブスタディとして評価）。 • LAI の気道沈着及び消失を評価する（シンチグラフィサブスタディとして評価）。 • 治験薬の最終投与後 12 ヵ月目及び 24 ヵ月目に安全性を評価する（長期安全性追跡調査期）（2015 年 4 月 2 日付治験実施計画書改訂第 3 版により、24 ヵ月の安全性追跡調査は、LAI の臨床開発上必要ないとみなされた。したがって、長期安全性追跡調査期は、最後の被験者が投与 12 ヵ月目に至った時点で終了した）。
治験方法	本治験は、一定の多剤併用療法（MDR）を受けている難治性肺 NTM 症患者を対象とし、LAI 590 mg 1 日 1 回（QD）を 84 日間投与したときの有効性、安全性及び忍容性をプラセボと比較検討する第 II 相無作為化二重盲検試験であった。 本治験の二重盲検期終了時に、非盲検期で継続投与することに同意した被験者は、さらに 84 日間 LAI 590 mg QD の投与を受けた。すべての被験者は、投与終了（Day 168）後 28 日目に来院し、安全性追跡調査を完了することが求められた。本治験を完了した被験者から長期安全性追跡調査期への参加に対する同意を取得し、治験薬の最終投与後（無作為化二重盲検期又は非盲検期のいずれかの完了後）12 ヵ月及び 24 ヵ月目に（治験実施計画書改訂第 3 版に従い、24 ヵ月目の安全性追跡調査来院は不要とした）、治験実施医療機関に来院するよう依頼した（来院許容範囲：±2 ヵ月）。 ベースライン時の嚢胞性線維症（CF）の有無及び感染優占種（*Mycobacterium abscessus*［Mab］又は *Mycobacterium avium complex*［MAC］）によって被験者を層別化し、ブロックランダム化により、二重盲検期の LAI 投与群又はプラセボ投与群に 1 : 1 の割合で割り付けた。 スクリーニング期間中、微生物学的検査用の喀痰試料（自然喀出痰又は誘発痰）を朝 3 回採取した。スクリーニング以降の喀痰採取時点では、少なくとも 2 回、できれば 3 回、喀痰試料を採取した。

	Day 1（ベースライン）に、被験者は治験実施医療機関で投与前及び投与後の評価を受けた。被験者は Day 2 に来院し、クレアチニンクリアランス測定用の血清サンプルを採取した。 Day 28、Day 56 及び Day 84 に治験実施医療機関で治験薬が投与され、治験薬の有効性、安全性及び忍容性を評価した。本治験の非盲検期を継続する被験者は、Day 85 に治験実施医療機関で LAI 590 mg の投与を受け、投与前及び投与後の安全性及び有効性の評価を受けた。被験者は、非盲検期に 28 日ごとに（Day 112、Day 140 及び Day 168）来院した。非盲検期の投与を継続しなかった被験者は Day 112 に、非盲検期の投与を継続した被験者は Day 196 に、それぞれ治験薬最終投与後 28 日目の追跡調査のため来院した。
被験者数	計画時：目標登録数を約 90 名とした。4 名から 6 名をシンチグラフィサブスタディに組み入れることを計画した。 解析時：計 90 名が二重盲検期に無作為化され、78 名が非盲検期に参加した。シンチグラフィサブスタディには 4 名、PK サブスタディの解析は、LAI の投与を受けた 14 名の結果を用いて実施した。
診断及び主要な組入れ基準	診断： 2007 年米国胸部学会／米国感染症学会（ATS／IDSA）の基準に合致し、胸部コンピューター断層撮影（CT）により結節・気管支拡張型及び／又は線維空洞型であることが確認された肺 NTM 症 主な選択基準： 18 歳から 85 歳の男性又は女性で、過去 2 年間に少なくとも 2 回の培養陽性の記録を有する慢性感染症の既往があり、そのうちの少なくとも 1 回はスクリーニング前 6 ヵ月以内の MAC 又は Mab 感染、又は両菌種の混合感染であること。スクリーニング前に最低 6 ヵ月間 ATS／IDSA ガイドラインに基づく MDR を受けても持続的にマイコバクテリア培養陽性を示す患者、微生物学的検査のために最低 3.0 mL の喀痰を自然喀出又は誘発により喀出できる患者。
被験薬、用量及び投与方法	LAI は、肺の内表面と親和性を持つ脂質で構成されるリポソームに封入されたアミカシン硫酸塩（アミカシン 70 mg/mL）から構成される無菌水溶性リポソーム製剤である。二重盲検期は、ATS／IDSA のガイドラインに従った MDR に加え、被験者に PARI eFlow®ネブライザーを用いて LAI 590 mg QD 又はプラセボ QD を吸入投与した。非盲検期は、PARI eFlow®ネブライザーを用いて LAI 590 mg QD を吸入投与した。
治療期間	二重盲検期の Day 1 から Day 84、非盲検期の Day 85 から Day 168
対照薬、用量及び投与方法	プラセボは、1.5%塩化ナトリウム水溶液中に 2.25 mg/mL の脂質を含む無菌懸濁液（8 mL）であった。PARI eFlow®ネブライザーを用いて吸入投与した。
評価項目	薬物動態： 被験者のサブグループを対象に、血液、尿及び喀痰中のアミカシン PK を測定した。 有効性： • 半定量的スケール（SQS）を用いて微生物学的評価を行い、培養陰性化（Step 1）、液体培地でのみ増殖（Step 2）、固形培地で陽性（1～49 コロニー；Step 3）、1 +（50～100 コロニー；Step 4）、2 +（>100～200 コロニー；Step 5）、3 +（>200～500 コロニー；Step 6）、4 +（>500 コロニー；Step 7）の 7 段階で結果を示した。 • 盲検期及び非盲検期の期間中、来院時に 6 分間歩行テストを行い、酸素飽和度及びスパイロメトリーを測定した。

	• 呼吸器系及び全身性症状に関する問診（RSSQ）及び身体検査により、肺疾患の症状及び兆候を評価した。 • 患者報告アウトカム（非 CF 被験者には Global Rating of Health、セントジョージ呼吸器質問票、及びクオリティ・オブ・ライフ（QOL）–気管支拡張症–NTM モジュール、CF 被験者には嚢胞性線維症問診票改訂版及び嚢胞性線維症呼吸器症状日誌）を用いて、被験者の状態及び／又は QOL を評価した。 安全性： • 重篤な有害事象及び治験薬投与中止となった有害事象を含む治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）の発現頻度及び重症度 • 臨床検査値のベースラインからの変化量 • プロトロンビン時間 • 部分トロンボプラスチン時間 • 肺機能検査 • 視力検査 • 酸素飽和度 • 聴覚検査 • ボディ・マス・インデックス（BMI） • バイタルサイン及びパルスオキシメトリ • 心電図 • CT スキャン • 身体検査
統計手法	薬物動態： 母集団 PK 解析として、モンテカルロパラメトリック期待値最大化（MC-PEM）方法を用いて血清中濃度及び尿中排泄量を候補 PK モデルへ適合させた。PPK モデルの構造は、CF 患者を対象として実施された先行試験から得られたデータを基に構築されたものを用いた。さらに、喀痰中にアミカシンが残存することと有効性評価結果との交絡の可能性を評価するため、定性的比較に加え、SQS ステップ値と治験薬投与前の喀痰中アミカシン濃度との相関について、ノンパラメトリックなスピアマンの相関検定を用い、統計学的有意性を検定した。 有効性： 有効性の主要評価項目は、Day 84 でのマイコバクテリア培養の SQS のベースラインからの変化を、LAI 投与群及びプラセボ投与群で比較することであった。評価項目は、7 段階のスケールで表す半定量的評価法を用いた。有効性の主解析は、層別化 Wilcoxon 順位和検定を用い、無作為割付時の層（CF の有無及び MAC 又は Mab）で調整した両側有意水準 0.05 で投与群間の比較を行った。主な副次的評価項目、三次評価項目及び探索的評価項目は、層別コクラン-マンテル-ヘンツェル検定、カプラン・マイヤー推定法、順序ロジスティック回帰モデル、層別ウィルコクソンの順位和検定、又は共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。 安全性： 有害事象は、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）で分類し、投与群別に集計した。各投与群での有害事象の発現頻度は、重篤度、重症度及び治験薬との因果関係別に集計した。 治験中止に至った有害事象を一覧表で示し、投与群別に要約した。また、特に注目すべき有害事象として、聴覚前庭器官の有害事象、腎臓の有害事象、抗マイコバクテリアレスキュー薬又は他のレスキュー薬が用いられた有害事象、NTM 及び／又は肺疾患増悪の兆候により治

	療が必要となった有害事象、抗生物質が用いられた有害事象、抗ウイルス薬が用いられた有害事象、抗真菌薬が用いられた有害事象について要約した。
報告書作成日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.11.2　試験の結果

2.7.6.11.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

二重盲検期：

計 136 名の被験者がスクリーニングされ、90 名の被験者が二重盲検期に無作為割付された。プラセボ投与群に割り付けられた被験者 1 名は、割付後に除外基準 17（Day 1 前 28 日以内に慢性 NTM に対する MDR を変更）に抵触したため、治験薬の投与を受けなかった。したがって、二重盲検期の modified intent to treat（mITT）／安全性解析対象集団は、89 名であった。

mITT／安全性解析対象集団の約 10%の被験者が、治験実施計画書で規定された治験薬の投与を完了しなかったが、これらはすべて LAI 投与群の被験者（9/44 名、20.5%）で、プラセボ投与群にはいなかった（0/45 名、0%）。治験薬の投与を中止した被験者の中止理由の多くは、有害事象であった。LAI 投与群で 4/44 名（9.1%）、プラセボ投与群で 0/45 名（0%）の被験者が治験薬投与を中止したが、大半の被験者はすべての来院を完了した。

二重盲検期中に、LAI 投与群の被験者 1 名が、治験薬との因果関係がない肺炎及び急性呼吸窮迫症候群のため死亡した（表 2.7.6.11-1）。

表 2.7.6.11-1　二重盲検期の被験者の内訳（TR02-112 試験）

Enrolled Subjects	**LAI 590 mg QD (N=44) n (%)**	**Placebo (N=45) n (%)**	**Total (N=89) n (%)**
Subjects completing dosing per protocol			
Yes	35 (79.5)	45 (100.0)	80 (89.9)
No	9 (20.5)	0	9 (10.1)
Primary reason for study drug discontinuation			
Protocol-specified safety criteria or adverse event	7 (15.9)	0	7 (7.9)
Adverse event	7 (15.9)	0	7 (7.9)
Other	2 (4.5)	0	2 (2.2)
Subjects completing the double-blind phase			
Yes	40 (90.9)	45 (100.0)	85 (95.5)
No	4 (9.1)	0	4 (4.5)
Primary reason study participation was discontinued			
Death	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Protocol-specified safety criteria or adverse event	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Adverse event	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Withdrawal of consent	1 (2.3)	0	1 (1.1)
Lost to follow-up	1 (2.3)	0	1 (1.1)

Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 10-1
mITT = modified intent-to-treat; N / n = number of subjects; QD = once daily

非盲検期：

二重盲検期の治験薬投与を完了した被験者 80 名のうち、78 名の被験者が非盲検期の mITT（OLmITT）集団に組み入れられた。非盲検期への参加を辞退した 2 名は、いずれも二重盲検期のプラセボ投与群に割り付けられた被験者であった。

OLmITT 集団の被験者の約 24%が、治験実施計画書に従った投与を完了できなかった。その割合は、二重盲検期で LAI 投与を受けた群（前 LAI 投与群）（7/35 名、20.0%）よりも二重盲検期でプラセボ投与を受けた群（前プラセボ群）（12/43 名、27.9%）のほうが高かった。治験薬投与を中止した被験者の中止理由の多くは、有害事象であった（表 2.7.6.11-2）。

ほとんどの被験者が非盲検期の全来院を完了した。3/78 名（3.8%）の被験者がすべての来院を完了しなかった。前プラセボ投与群の被験者 1 名は、有害事象のため来院を完了できなかった。別の前プラセボ投与群の被験者 1 名は、来院を拒否した。前 LAI 投与群の被験者 1 名は、治験薬との因果関係が否定された複数の有害事象が原因で非盲検期中に死亡した（表 2.7.6.11-2）。

表 2.7.6.11-2　非盲検期の被験者の内訳（TR02-112 試験）

Enrolled Subjects	**LAI 590 mg QD (N=35) n (%)**	**Placebo (N=43) n (%)**	**Total (N=78) n (%)**
Subjects completing dosing per protocol			
Yes	28 (80.0)	31 (72.1)	59 (75.6)
No	7 (20.0)	12 (27.9)	19 (24.4)
Primary reason for study drug discontinuation			
Protocol-specified safety criteria or adverse event	6 (17.1)	12 (27.9)	18 (23.1)
Adverse event	5 (14.3)	11 (25.6)	16 (20.5)
Persistent severe cough, study drug related	1 (2.9)	1 (2.3)	2 (2.6)
Other	1 (2.9)	0	1 (1.3)
Subjects completing the double-blind phase			
Yes	34 (97.1)	41 (95.3)	75 (96.2)
No	1 (2.9)	2 (4.7)	3 (3.8)
Primary reason study participation was discontinued			
Death	1 (2.9)	0	1 (1.3)
Protocol-specified safety criteria or adverse event	0	1 (2.3)	1 (1.3)
Adverse event	0	1 (2.3)	1 (1.3)
Other	0	1 (2.3)	1 (1.3)

Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 10-2
N / n = number of subjects; OLmITT = open-label modified intent-to-treat; QD = once daily

12 ヵ月の長期安全性追跡調査期：

計 59 名の被験者（LAI 群：26/27 名、96.3%、プラセボ群：31/32 名、96.9%）が、治験実施計画書改訂第 2 版で規定された 12 ヵ月長期安全性追跡調査期への参加に合意し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に最初の被験者が組み入れられた。LAI 群の被験者 1 名は、12 ヵ月目の来院を行わず、24 ヵ月目の来院を完了した。プラセボ群の被験者 1 名が、CF の進行及び腎不全のため、12 ヵ月目来院前の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に死亡した（表 2.7.6.11-3）。

表 2.7.6.11-3　12 ヵ月の長期安全性追跡調査期の被験者の治験完了状況（TR02-112 試験）

Enrolled Subjects	LAI 590 mg QD (N=27) n (%)	Placebo (N=32) n (%)	Overall (N=59) n (%)
Did the subject complete 12-month Off Treatment Follow-Up Visit?			
Yes	26 (96.3)	31 (96.9)	57 (96.6)
No	0[a]	1[b] (3.1)	1 (1.7)
Reason Visit Not Completed			
Serious Adverse Event	0	0	0
Death[c]	0	1 (3.1)	1 (1.7)
Withdrawal of Consent	0	0	0
Lost to Follow-Up	0	0	0
Premature Termination of Study	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Other	0	0	0

[a] One subject did not return to the study site for the 12-month visit and is not presented in this table, however, the subject did complete the 24 month visit.
[b] One subject in the placebo group died on [redacted] 20[redacted], prior to the 12-month visit due to cystic fibrosis progression and kidney failure.
[c] An additional 8 subjects are known to have died during this 12-month follow-up period. Six subjects were not captured in the clinical database but were reported to pharmacovigilance (the safety database). Two subjects did not consent to be followed in the 12-month safety follow-up period; 1 subject discontinued during the open-label phase and 1 subject withdrew consent prior to the 12-month safety visit.
Note: Treatment is presented based on a subject's randomized assignment. All subjects received open-label LAI in the open-label phase.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 10-3
mITT = modified intent-to-treat; N / n = number of subjects; QD = once daily

二重盲検期及び非盲検期の解析対象集団の内訳を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-4　解析対象集団（TR02-112 試験）

Analysis population	LAI 590 mg QD (N=44) n (%)	Placebo (N=46) n (%)	Total (N=90) n (%)
Subjects randomized in the double-blind phase	44 (100)	46 (100)	90 (100)
Subjects in the safety population	44 (100)	45 (97.8)	89 (98.9)
Subjects in the mITT population	44 (100)	45 (97.8)	89 (98.9)
Subjects in the PP population	28 (63.6)	41 (89.1)	69 (76.7)
Subjects entering the open-label phase	35 (100)	43 (100)	78 (100)
Subjects in the safety population	35 (100)	43 (100)	78 (100)
Subjects in the OLmITT population	35 (100)	43 (100)	78 (100)

Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-1
mITT = modified intent-to-treat; N / n = number of subjects; OLmITT = open-label modified intent-to-treat; PP = per-protocol; QD = once daily

2.7.6.11.2.2　人口統計学的特性

ベースライン時の被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、mITT 集団の投与群間で同様であった。被験者の大半は白人（92.1%）で、女性（87.6%）であった。平均年齢は 58.5 歳（範囲：18～85 歳）であった。ベースライン時の肺機能パラメーターには、投与群間で顕著な違いは認められなかった。ベースライン時の喀痰培養の結果が陰性であった被験者の割合は、LAI 投与群（3/44 名［6.8%］）及びプラセボ投与群（3/45 名［6.7%］）で同程度であった（表 2.7.6.11-5）。

スクリーニング時には、約 19%の被験者が CF に罹患していた。また、約 2/3 の被験者が、感染優占種が MAC であり、残りの約 1/3 の被験者が、感染優占種が Mab であった（表 2.7.6.11-6）。

表 2.7.6.11-5　人口統計学的データ及び他の基準値の特性（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44) n (%)	**Placebo (N=45) n (%)**	**Total (N=89) n (%)**
Race/Ethnicity, n (%)			
White (not of Hispanic origin)	42 (95.5)	40 (88.9)	82 (92.1)
Hispanic	0	2 (4.4)	2 (2.2)
African	0	1 (2.2)	1 (1.1)
Asian	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
Sex, n (%)			
Male	6 (13.6)	5 (11.1)	11 (12.4)
Female	38 (86.4)	40 (88.9)	78 (87.6)
Baseline age (years)			
Mean (standard deviation)	58.0 (16.61)	59.1 (15.20)	58.5 (15.83)
Median	61.5	63.0	63.0
Minimum, Maximum	18, 85	19, 80	18, 85
Baseline height (cm)			
Mean (standard deviation)	165.4 (7.63)	164.2 (9.12)	164.8 (8.39)
Median	164.8	163.4	163.7
Minimum, Maximum	154, 193	149, 188	149, 193
Baseline weight (kg)			
Mean (standard deviation)	59.71 (10.132)	60.15 (15.373)	59.93 (12.976)
Median	58.50	60.00	58.80
Minimum, Maximum	43.4, 96.6	41.0, 124.3	41.0, 124.3
Baseline BMI (kg/m^2)			
Mean (standard deviation)	21.76 (2.705)	22.10 (3.941)	21.93 (3.372)
Median	21.63	21.40	21.51
Minimum, Maximum	16.8, 28.7	14.6, 35.1	14.6, 35.1
Baseline FEV_1 (L)			
Mean (standard deviation)	1.730 (0.6910)	1.637 (0.5168)	1.683 (0.6075)
Median	1.530	1.560	1.560
Minimum, Maximum	0.66, 3.71	0.77, 3.17	0.66, 3.71
Baseline FEV_1 % predicted			
Mean (standard deviation)	63.56 (21.339)	62.56 (17.168)	63.06 (19.239)
Median	61.25	61.00	61.00
Minimum, Maximum	30.2, 114.9	34.4, 101.6	30.2, 114.9
Baseline FEV_1 % predicted by stratum, n (%)			
25%-50%	14 (31.8)	11 (24.4)	25 (28.1)
> 50%-75%	18 (40.9)	25 (55.6)	43 (48.3)
> 75%	12 (27.3)	9 (20.0)	21 (23.6)
Baseline mycobacterial load			
Culture negative (confirmed with no growth in liquid medium)	3 (6.8)	3 (6.7)	6 (6.7)
Growth in liquid medium only (liquid positive)	3 (6.8)	3 (6.7)	6 (6.7)
1-49 colonies (manual count on agar) (agar positive)	17 (38.6)	10 (22.2)	27 (30.3)
1+ (50-100 colonies)	2 (4.5)	4 (8.9)	6 (6.7)
2+ (> 100-200 colonies)	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
3+ (> 200-500 colonies)	3 (6.8)	4 (8.9)	7 (7.9)
4+ (> 500 colonies)	14 (31.8)	19 (42.2)	33 (37.1)

Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-2
BMI = body mass index; FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second; FEV_1 % predicted = forced expiratory volume in 1 second % predicted; mITT = modified intent-to-treat; N / n = number of subjects; QD = once daily

表 2.7.6.11-6　スクリーニング時の層別割付（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=455)	Total (N=89)
Predominantly MAC lung disease	29 (65.9)	28 (62.2)	57 (64.0)
Predominantly M abscessus lung disease	15 (34.1)	17 (37.8)	32 (36.0)
Presence of CF	8 (18.2)	9 (20.0)	17 (19.1)
Absence of CF	36 (81.8)	36 (80.0)	72 (80.9)
Predominantly MAC lung disease and presence of CF	2 (4.5)	1 (2.2)	3 (3.4)
Predominantly MAC lung disease and absence of CF	27 (61.4)	27 (60.0)	54 (60.7)
Predominantly M abscessus lung disease and presence of CF	6 (13.6)	8 (17.8)	14 (15.7)
Predominantly M abscessus lung disease and absence of CF	9 (20.5)	9 (20.0)	18 (20.2)

Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-3
CF = cystic fibrosis; LAI = liposomal amikacin for inhalation; MAC = Mycobacterium avium complex; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; QD = once daily

2.7.6.11.2.3　薬物動態

LAI 群の 16 名の被験者（すべて女性）から、アミカシン濃度測定用の血液及び／又は喀痰検体を採取した。年齢、体重、クレアチニンクリアランスの中央値は、それぞれ 57 歳、65.2 kg、86.3 mL/min/1.73 m^2 であった。

母集団 PK 解析：

最終の母集団 PK 解析のデータセットには、被験者 14 名の計 111 の血清中濃度データを含めた（PK 検体採取期間中、2 名はプラセボ群の被験者であった）。

CF 患者の PK のプールデータ解析に用いた母集団 PK モデルは、TR02-112 試験単独のデータに適合した。LAI 投与後に得られたアミカシンの血清中濃度及び尿中アミカシン量のデータは、肺からの 1 次線形吸収プロセスと 1 次排出プロセスを備えた 3 コンパートメントモデル（肺、血清、及び尿）に最も適していた。モデルの適合性は頑健であり、PK パラメータ推定値の精度は比較的高かった。PK サンプリングスキームが機能的にかなりまばらであったことを考えると、これらの結果は、母集団 PK モデルの適合可能性を示している。

全体的に、定常状態の AUC_{24} は Day 1 の値よりわずかに高かったものの、その差は小さく（中央値の割合の差：19.0%）、反復投与ではアミカシンの蓄積がわずかであることが示された。平均で、投与量の約 7%が投与間隔の間（約 24 時間）に尿中に排泄され、全身バイオアベイラビリティが低いことが示された。

有効性評価に対する喀痰中アミカシン濃度の影響分析：

SQS ステップ値に対する喀痰中アミカシン濃度の分析データは、PK サンプリングを実施した被験者 16 名中 12 名から得られた。全体的に、治験薬投与前の喀痰中アミカシン濃度は BLQ である可能性が高く（投与前：52.1%、投与後：37.1%）、定量可能な場合、投与後の喀痰中アミカシン濃度よりもはるかに低かった。SQS の結果は、採取時期が同一の投与前のアミカシン濃度とは無関係であった（p＝0.570、スピアマンの相関検定）。測定可能な治験薬投与前の喀痰中濃度の分布は、SQS 分布の両極端で類似していた（SQS = Step 1 / 培養陰性化、SQS = Step 7/4+ 増殖）。

2.7.6.11.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.11.2.5　有効性

(3) 主要評価項目

Day 84 におけるマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの変化

有効性主要評価項目の解析には、データの盲検解除が行われトップラインの結果が出た後の改訂データセットを用いた。改訂データは、最初の解析で、マイコバクテリア培養陰性にもかかわらず細菌のコンタミネーションがあった場合に培養陽性と解釈されていたマイコバクテリア培養結果を正確に示している。

マイコバクテリア培養 SQS は、ベースラインでは、プラセボ投与群に比べ LAI 投与群では Step 3（1～49 コロニー、寒天培地上でマニュアルにより計測）の比率が高く、プラセボ投与群では Step 7（4 +、> 500 コロニー）の比率が高かった。Day 84 で SQS にベースラインからの変化が認められなかった被験者は、LAI 投与群では 52.3%（23/44 名）、プラセボ投与群では 51.1%（23/45 名）であった。統計学的有意差は認められなかった（p = 0.072）が、プラセボ投与群と比較して、LAI 投与群で数値的に優れる傾向が示された（表 2.7.6.11-7）。

表 2.7.6.11-7　Day 84 のマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの変化（TR02-112 試験）

Categorical Result	Number (%) of Subjects		
	LAI 590 mg QD (N=44) n (%)	Placebo (N=45) n (%)	Total (N=89) n (%)
Baseline[a]			
Culture negative (confirmed with no growth in liquid medium)	5 (11.4)	5 (11.1)	10 (11.2)
Growth in liquid medium only (liquid positive)	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (2.2)
Agar positive (1-49 colonies, manual count on agar)	17 (38.6)	10 (22.2)	27 (30.3)
1+ (50-100 colonies)	2 (4.5)	4 (8.9)	6 (6.7)
2+ (> 100-200 colonies)	2 (4.5)	2 (4.4)	4 (4.5)
3+ (> 200-500 colonies)	3 (6.8)	4 (8.9)	7 (7.9)
4+ (> 500 colonies)	14 (31.8)	19 (42.2)	33 (37.1)
Day 84			
-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 (Death)	1 (2.3)	0	1 (1.1)
P-value for stratified Wilcoxon rank sum test of treatment arm adjusting for the randomization strata			0.072
P-value for unstratified Wilcoxon rank sum test of treatment arm			0.065

[a] Baseline is defined as the measurement prior and closest to the administration of the first dose of study drug (LAI or placebo).
Note: All reasons for missing data were handled as missing equals failure, except due to death. Missing data due to death was handled as missing equals failure and assigned a 'unique' change of +7.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-6
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N / n = number of subjects; QD = once daily; SQS = semiquantitative scale

また、主要評価項目について、複数の感度分析を実施した。

- mITT 集団を対象に、欠測データを failure とし、被験者の死亡を SQS の Step 7 として補完した感度分析を行った結果、Day 84 で名目上有意であった（p = 0.044）。
- mITT 集団を対象に、欠測データ及び死亡を除外した感度分析を行った結果、名目上有意であった（p = 0.030）。
- 治験実施計画書に適合した（PP）集団を対象に、欠測データを除外した感度分析を行った結果、名目上有意であった（p = 0.028）。
- mITT 集団を対象に、欠測データ及び死亡を除外した反復測定線形混合モデル感度分析を行った結果、名目上有意であった（p = 0.0080）。
- mITT 集団を対象に、被験者の死亡による欠測データを failure（「unique」な変化として、SQS

ステップ値+7 に分類）として補完し、他の欠測値を last observation carried forward（LOCF）として補完した感度分析を行った結果、名目上有意ではなかった（p = 0.072）。

- mITT 集団を対象に、欠測データを除外し、被験者の死亡を SQS で「unique」な変化として、SQS ステップ値+7 に分類して補完した反復測定線形混合モデル感度分析を行った結果、名目上有意ではなかった（p = 0.0638）。

(4) 副次評価項目

重要な副次的評価項目：

Day 84 に NTM 培養陰性を示した被験者の割合

Day 84 に NTM 培養陰性であった被験者の割合は、LAI 投与群（14/41 名、34.1%）のほうがプラセボ投与群（4/45 名、8.9%）よりも高かった（p = 0.003）。NTM 培養陰性であった被験者の群間差は、Day 56 でも認められた（p = 0.038）（表 2.7.6.11-8）。PP 集団でも同様の結果が認められた。

被験者の死亡により欠測したデータは failure として補完し、他の欠測データを LOCF として補完した感度分析では、Day 84 で NTM 培養が陰性であった被験者の割合は、プラセボ投与群（4/45 名、8.9%）と比較して、LAI 投与群（14/44 名、31.8%）で有意に高かった（p = 0.006）。

喀痰誘発後の欠測データを success として補完し、その他の欠測データを failure として補完した感度分析の結果は、LOCF 分析の結果と同様であった（LAI 投与群：14/44 名［31.8%］、プラセボ投与群：4/45 名［8.9%］、p = 0.006）。

ベースラインで NTM 培養陰性であった被験者を除外し、欠測データを除外した感度分析では、Day 84 における陰性の発現頻度の群間差は、LAI 投与群で有意に高かった（LAI 投与群：9/36 名［25.0%］、プラセボ投与群：1/40 名［2.5%］、p = 0.003）。

表 2.7.6.11-8　Day 84 に NTM 培養陰性を示した被験者の割合（TR02-112 試験）

	Number (%) of Subjects			
	LAI 590 mg QD (N = 44)	**Placebo (N = 45)**	**Overall (N = 89)**	**P-value[a]**
Baseline	5/44 (11.4)	5/45 (11.1)	10/89 (11.2)	
Day 28	10/42 (23.8)	5/45 (11.1)	15/87 (17.2)	0.100
Day 56	11/42 (26.2)	4/45 (8.9)	15/87 (17.2)	0.038
Day 84	14/41 (34.1)	4/45 (8.9)	18/86 (20.9)	0.003

[a] P-value for stratified Cochran-Mantel-Haenszel test of treatment arm adjusting for the randomization strata.
Note: Missing values were excluded under the assumption of missing at random, for which missing baseline or post-baseline values were excluded but all non-missing data were included (i.e., exclusion was not at subject level, but rather at time point level).
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-7
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects;
NTM = nontuberculous mycobacterium; QD = once daily.

84 日間の二重盲検期における NTM 培養陰性化までの時間

mITT 集団で、NTM 培養陰性化までの時間に統計学的有意差が認められた。プラセボ投与群と比較して、LAI 投与群で良好な結果が得られた（LAI 投与群：11 名、プラセボ投与群：2 名、p = 0.0244、ハザード比［LAI：プラセボ］：5.68、95%信頼区間［CI］：1.25、25.79）。NTM 培養陰性化までの時間の中央値は、いずれの投与群についても推定できなかった（表 2.7.6.11-9）。

最終確認日のみ打ち切りとした mITT 集団での NTM 培養陰性化までの時間を解析した結果（図 2.7.6.11-1）、プラセボ投与群と比較して LAI 投与群で良好な傾向が示されたが、統計学的に有意

な群間差は認められなかった（p = 0.0649）。PPS で同様の解析を実施した結果でも群間差は認められなかった（p = 0.1037）。いずれの解析でも、NTM 培養が陰性を示すまでの時間の中央値は、いずれの投与群についても推定できなかった。

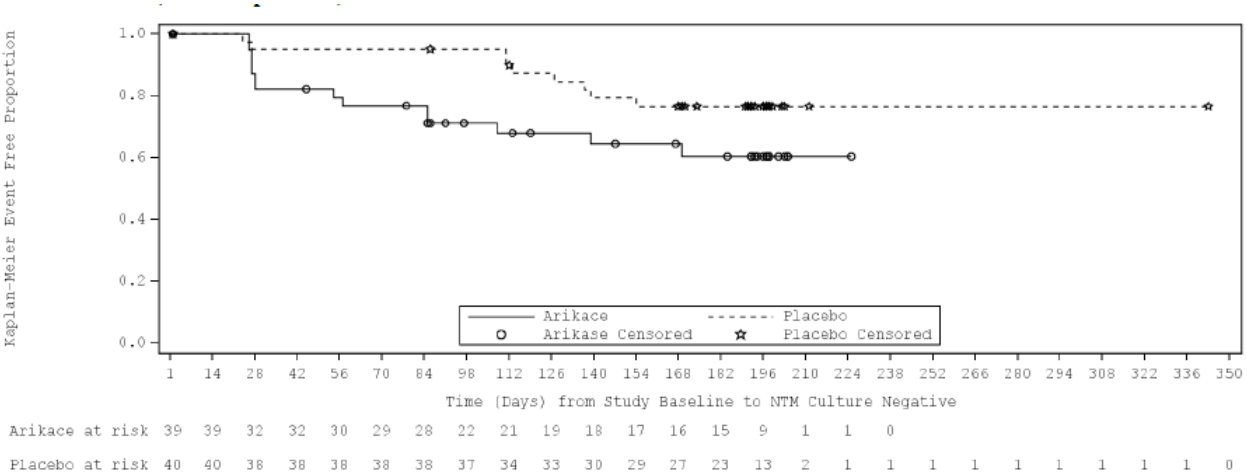
二重盲検期の最終確認日又は非盲検期の LAI 投与開始時で打ち切り、欠測データ及び死亡を除外した mITT 集団で NTM 培養陰性化までの時間を解析した結果（図 2.7.6.11-2）、プラセボ投与群と比較して LAI 投与群で良好な結果が得られ、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0244、ハザード比［LAI : プラセボ］: 5.68、95% CI : 1.25、25.79）。NTM 培養陰性化までの時間の中央値は、いずれの投与群についても推定できなかった。

表 2.7.6.11-9　ベースラインから NTM 培養陰性化までの時間（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=45)	Total (N=89)
Censoring at date of last contact or at initiation of open-label LAI			
Number of subjects with the event	11	2	13
Number censored	33	43	76
Kaplan-Meier median	NA	NA	NA
Cox proportional hazards model[a]			
p-value for treatment effect			0.0244
Hazard ratio (LAI: placebo)			5.68
95% CI for hazard ratio			(1.25, 25.79)
p-value for stratified log rank test of treatment arm adjusting for randomization strata			0.0129

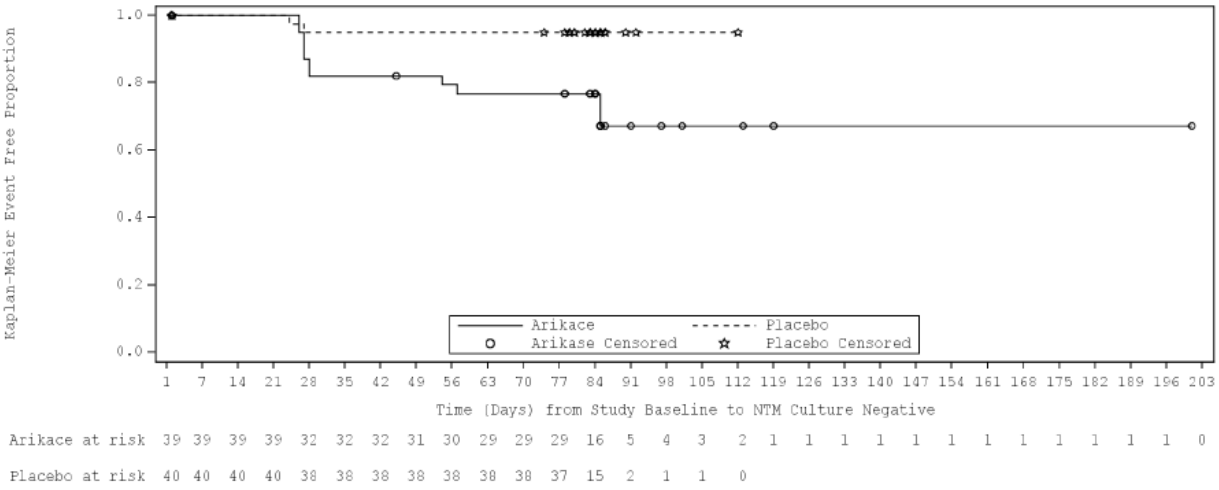
[a] The Cox proportional hazards model has effects for treatment arm and for the randomization strata, with a test of the treatment effect at a 2-sided significance level of 0.05.
Note: Subjects who had negative NTM cultures at baseline were censored.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-8
CI = confidence interval; LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat;
N = number of subjects; NA = not applicable; NTM = nontuberculous mycobacterium; QD = once daily

図 2.7.6.11-1　最終確認日で打ち切りとしたベースラインから NTM 培養陰性化までの時間のカプラン・マイヤープロット（TR02-112 試験）



Note: “Arikace” group = LAI group.
Note: Treatment is presented based on the subject’s randomized assignment. All subjects received open-label LAI in the open-label phase (post Day 84). Therefore, subjects assigned to the placebo group at baseline received open-label LAI post-Day 84.
Note: Subjects who were culture negative at baseline (i.e., Day 1) were censored at Day 1. Subjects without a negative NTM sputum culture were censored at the date of last contact, excluding any unscheduled visit, and the 28-day and 12-month Safety Follow-up visits.
Note: Number at risk is the number of subjects remaining at risk after the corresponding time (days).
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Figure 11-2
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; NTM = nontuberculous mycobacterium.

図 2.7.6.11-2　二重盲検期の最終確認日又は非盲検期の LAI 投与開始時で打ち切りとしたベースラインから NTM 培養陰性化までの時間のカプラン・マイヤープロット（TR02-112 試験）



Note: “Arikace” group = LAI group.
Note: Treatment is presented based on the subject’s randomized assignment.
Note: Subjects who were culture negative at baseline (i.e., Day 1) were censored at Day 1. Subjects without a negative NTM sputum culture were censored at the date of last contact during the double-blind phase or at the initiation of open-label LAI, excluding any unscheduled visit and 28-day Safety Follow-up visit.
Note: Number at risk is the number of subjects remaining at risk after the corresponding time (days).Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Figure 11-1
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; NTM = nontuberculous mycobacterium.

Day 84 におけるマイコバクテリア培養 SQS の順序応答

Day 84 では、大半の被験者でマイコバクテリア培養 SQS に変化は認められなかった（LAI 投与群：20/41 名［48.8%］、プラセボ投与群：23/45 名［51.1%］）。SQS の 1 段階以上減少（改善）がプラセボ投与群（11/45 名、24.4%）と比較して LAI 投与群（16/41 名、39.0%）で多く認められ、SQS の 1 段階以上増加（悪化）が LAI 投与群と比較してプラセボ投与群で多く認められた（LAI 投与群：5/41 名［12.2%］、プラセボ投与群：11/45 名［24.4%］、p = 0.077）（表 2.7.6.11-10）。

表 2.7.6.11-10 Day 84 のマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの変化（TR02-112 試験）

Day 84	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=45)	Total (N=89)
Improvement (a decrease of 1 step or more)	16/41 (39.0)	11/45 (24.4)	27/86 (31.4)
No change	20/41 (48.8)	23/45 (51.1)	43/86 (50.0)
Worsening (an increase of 1 step or more) or death	5/41 (12.2)	11/45 (24.4)	16/86 (18.6)
p-value for treatment effect in ordinal logistic regression model[a]			0.077

[a] The ordinal logistic regression model has an effect for treatment arm, with testing at a 2-sided significance level of 0.05
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-9
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; QD = once daily; SQS = semi-quantitative scale

Day 84 における RSSQ スコアのベースラインからの変化

Day 84 での RSSQ スコアのベースラインからの累積的変化量の平均は、LAI 投与群で−0.80、プラセボ投与群で−0.60 であり、両群ともベースラインからの改善が認められた（p = 0.4545）（表 2.7.6.11-11）。

表 2.7.6.11-11 Day 84 の RSSQ スコアのベースラインからの変化（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44)	**Placebo (N=45)**	**Total (N=89)**
Composite Score for Cumulative Change			
n	40	45	85
Mean (SD)	-0.80 (0.992)	-0.60 (0.736)	-0.69 (0.866)
Minimum, Maximum	-3.9, 1.9	-1.6, 1.9	-3.9, 1.9
p-value[a]			0.4545

[a] P-value for stratified Wilcoxon rank sum test of treatment arm adjusting for the randomization strata
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-10
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; n = number of subjects with composite score for cumulative change; QD = once daily; RSSQ = Respiratory and Systemic Symptoms Questionnaire; SD = standard deviation

Day 84 における Global Rating of Health のベースラインからの変化

過半数の被験者（55.7%）がベースライン時の健康状態を good（良好）であると評価し、その他の被験者は健康状態を excellent（大変良い）（8.0%）、fair（普通）（31.8%）又は poor（不健康）（4.5%）と評価した。ベースライン時の健康状態を excellent（大変良い）と評価した被験者の割合は、プラセボ投与群に比べて LAI 投与群のほうが多く（LAI 投与群：11.6%、プラセボ投与群：4.4%）、poor（不健康）と評価した被験者の割合についても同様であった（LAI 投与群：7.0%、プラセボ投与群：2.2%）。二重盲検期を通して、被験者の健康状態の評価に注目すべき傾向は認められなかった。

84 日間の二重盲検期での抗マイコバクテリア薬又はその他のレスキュー薬使用までの時間

84 日間の二重盲検期で、何らかのレスキュー薬の初回使用までの時間（最終確認日又は非盲検期の LAI 投与開始時で打ち切り）について、投与群間で統計学的有意差が認められた（LAI 投与群：21 名、プラセボ投与群：11 名、治療効果の p = 0.0088）（表 2.7.6.11-12）。

表 2.7.6.11-12 抗マイコバクテリア薬又はその他のレスキュー薬の初回使用までの時間（最終確認日又は非盲検期の LAI 投与開始時で打ち切り）（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=45)	Total (N=89)
Any "Rescue" Anti-mycobacterial and Other Drug			
Number of subjects with the event	21	11	32
Number censored	23	34	57
Kaplan-Meier median	87.0	NA	NA
Kaplan-Meier Q1, Q3	47.5, 87.0	83.0, NA	60.0, NA
Cox proportional hazards model[a]			
p-value for treatment effect			0.0088
Hazard ratio (LAI: placebo)			2.69
95% CI for hazard ratio			(1.28, 5.64)
p-value for stratified log rank test of treatment arm adjusting for randomization strata			0.0076

[a] The Cox proportional hazards model has effects for treatment arm and for the randomization strata, with a test of the treatment effect at a 2-sided significance level of 0.05.
Note: Medications comprising "rescue" anti-mycobacterial or other "rescue" therapy were designated via medical/clinical review.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-11
CI = confidence interval; LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; NA = not applicable; Q = quartile; QD = once daily

有効性三次評価項目：

Day 84 までにマイコバクテリア培養 SQS のベースラインからの改善又は悪化を経験した被験者の割合

LAI 投与群では、マイコバクテリア培養 SQS がベースラインから改善（マイコバクテリア培養 SQS で 1 段階以上減少）を経験した被験者の割合が多く（LAI 投与群：18 名、プラセボ投与群：13 名）、プラセボ投与群では悪化（マイコバクテリア培養 SQS で 1 段階以上増加）を経験した被験者の割合が多かった（LAI 投与群：6 名、プラセボ投与群：12 名）。ただし、ベースラインから改善又は悪化した被験者の割合に、統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.156［改善］、p = 0.181［悪化］）（表 2.7.6.11-13）。

表 2.7.6.11-13 84 日間の二重盲検期におけるマイコバクテリア培養のベースラインからの改善又は悪化が認められた被験者の割合（%）（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=45)	Total (N=89)
Improvement	18/41 (43.9)	13/45 (28.9)	31/86 (36.0)
p-value			0.156
Worsening	6/41 (14.6)	12/45 (26.7)	18/86 (20.9)
p-value			0.181

Note: Improvement in mycobacterial culture was defined as a decrease of 1 step or more on the semi-quantitative scale and similarly, worsening was defined as a 1-step increase on the scale. Missing values were excluded.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-12
LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; QD = once daily

84 日間の二重盲検期におけるマイコバクテリア培養のベースラインからの改善又は悪化までの時間

マイコバクテリア培養のベースラインからの改善又は悪化までの時間に、LAI 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的な有意差は認められなかった（改善［LAI 投与群 : 9 名、プラセボ投与群：14 名］: p = 0.3303、悪化［LAI 投与群：18 名、プラセボ投与群：12 名］: p = 0.3025）。

84 日間の二重盲検期における急性肺疾患増悪の治療までの時間（CF 及び非 CF 被験者）

84 日間の二重盲検期での急性肺疾患増悪の治療までの時間を、CF 被験者と非 CF 被験者に分けて評価した。CF 被験者では、急性肺疾患増悪の治療までの時間に両群の間で統計学的な有意差は認められなかった（LAI 投与群 : 4 名、プラセボ投与群 : 1 名、p = 0.0939）、ハザード比 6.72［95% CI : 0.72、62.42］。非 CF 被験者では、LAI 投与群及びプラセボ投与群に統計学的に有意な差（LAI 投与群 : 16 名、プラセボ投与群 : 7 名、p = 0.0171）が認められ、ハザード比は 2.95 であった（95% CI：1.21、7.19）。

Day 84 における 6 分間歩行評価

ベースラインの 6 分間歩行距離は、両群とも同程度であった（LAI 投与群：441.636 メートル、プラセボ投与群：441.778 メートル）。Day 84 での mITT 集団の 6 分間歩行距離は、LAI 投与群ではベースラインから平均 23.895 メートル増加したのに対し、プラセボ投与群では平均 25.032 メートル減少した。Day 84 では、Wilcoxon 順位和検定（p = 0.0134）及び ANCOVA（p = 0.0090）で群間差が認められ、LAI 投与群に良好な結果が示された（表 2.7.6.11-14）。

これらの結果は、感度解析（LOCF 及び worst observation carried forward 解析による）で確認された。Day 84 での mITT 集団の 6 分間歩行距離は、LAI 投与群ではベースラインから平均 20.636 メートル増加したのに対し、プラセボ投与群では平均 25.032 メートル減少した。Day 84 では、Wilcoxon 順位和検定（p = 0.0169）及び ANCOVA（p = 0.0102）で群間差が認められ、LAI 投与群に良好な結果が示された。

表 2.7.6.11-14 6 分間歩行距離のベースラインからの変化（TR02-112 試験）

	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=45)	Total (N=89)
Baseline (meters)			
Mean (SD)	441.636 (133.6408)	441.778 (111.5671)	441.708 (122.2726)
Median	435.000	457.000	456.000
Min, max	53.00, 660.00	120.00, 751.00	53.00, 751.00
Change at Day 84 (meters)			
Mean (SD)	23.895 (66.7046)	-25.032 (100.2323)	-2.632 (89.4425)
Median	12.500	-6.000	5.000
Min, max	-99.00, 264.00	-387.00, 220.00	-387.00, 264.00
p-value for stratified Wilcoxon rank sum test of treatment arm adjusting for the randomization strata			0.0134
p-value from treatment effect in ANCOVA model			0.0090

Note: Missing values are excluded under the assumption of missing at random, for which missing baseline or post-baseline values are excluded but all non-missing data are included (i.e., exclusion is not at subject-level, but rather at timepoint level). Baseline is defined as the measurement prior and closest to the administration of the first dose of study drug (LAI or placebo). The ANCOVA model includes effects for treatment, baseline walk distance, and the randomization strata.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 11-13
ANCOVA = analysis of covariane; LAI = liposomal amikacin for inhalation; mITT = modified intent-to-treat; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation

サブグループ事後解析：

TR02-112 試験に組み入れられた被験者の集団には、MAC 及び Mab の両方に感染している被験者、CF の基礎疾患を持つ又は持たない被験者が含まれていたため、サブグループ事後解析を行い、84 日間の二重盲検期で特定のサブグループで治療に対するより大きな反応が認められたかを検討した。その結果、以下について LAI 投与群に良好な結果が認められた。

- 非 CF 被験者（p = 0.036）及び MAC 優占種の被験者（p = 0.045）におけるマイコバクテリア培養 full SQS のベースラインからの変化
- 84 日間の二重盲検期中に NTM 培養陰性を示した非 CF 被験者（LAI 投与群：13/34 名［38.2%］、プラセボ群：3/36 名［8.3%］、p = 0.002）及び MAC 優占種の被験者（LAI 投与群：12/27 名［44.4%］、プラセボ群：3/28 名［10.7%］、p = 0.004）の割合
- MAC 優占種の被験者の NTM 培養陰性化までの時間（p = 0.0328、ハザード比［LAI 投与群：プラセボ投与群］：9.57、95% CI：1.20、76.04）

非 CF 被験者と MAC 被験者を別々のサブグループとして解析した結果、基礎療法にプラセボを追加した場合に比べ、LAI を追加した場合により高い治療効果が得られることが示された。

治験期間中の培養陰性化に関する事後解析：

ATS／IDSA ガイドラインでは、3 回連続で NTM 培養陰性を示すことを培養陰性化と定義している。主要試験の非盲検期終了時（Day 168）までに、89 名のうち 20 名（22.5%）の被験者が培養陰性化（ATS／IDSA 定義）を達成した。Day 168 までに培養陰性化（ATS／IDSA 定義）を示した被験者 20 名に加え、さらに 3 名の被験者が LAI 投与終了後 28 日までの追跡調査期間に培養陰性化（ATS／IDSA 定義）の定義に合致した（これら 3 名はすべて二重盲検期にプラセボ投与群に割り付けられた被験者で、非盲検期の Day 140 に初めて培養陰性を示した）。

培養陰性化（ATS／IDSA 定義）を達成した被験者 23 名のうち、17 名（非 CF MAC 被験者 14 名、非 CF Mab 被験者 2 名、CF Mab 被験者 1 名）が 12 ヵ月追跡調査来院を完了した。そのうち 4 名

のみが、この時点まで何らかの NTM 治療を継続していた（非 CF MAC 被験者：1 名、非 CF Mab 被験者：2 名、CF Mab 被験者：1 名）。非 CF MAC 被験者 1 名が、12 ヵ月追跡調査の来院前に死亡した。培養陰性化した他の 5 名は、12 ヵ月追跡調査期間への参加に同意しなかった。被験者 17 名の喀痰培養の結果は以下のとおりであった。

- 11 名が培養陰性であった（非 CF MAC 被験者：9 名、非 CF Mab 被験者：2 名）。
- 3 名からは喀痰を採取することができなかった（すべて非 CF MAC 被験者）。
- 3 名が液体培養陽性であった（非 CF MAC 被験者：2 名、CF Mab 被験者：1 名）。
- 喀痰を採取することができなかった 3 名の被験者は、治験実施計画書及び診療に基づき、喀痰培養陰性として扱った。

したがって、12 ヵ月追跡調査来院時に喀痰データが得られた培養陰性化（ATS／IDSA 定義）の被験者 17 名のうち 14 名（14/17 名、82.4%）が LAI 非投与下でも持続的な培養陰性を維持し、治験期間中に培養陰性化を達成できなかった被験者のうち 6 名（6/28 名、21.4%）がこの時点で喀痰培養陰性化となった。

培養陰性化例 23 名のうち、9 名はベースライン時点で NTM 喀痰培養陰性であり、そのうち 4 名はベースライン時点から培養陰性化（ATS／IDSA 定義）の定義に合致していた。他の 5 名は、ベースライン時点からは NTM 喀痰培養陰性化を維持しておらず、治験期間の後半に陰性化した。ベースライン後に陰性化した 19 名の被験者のうち、15 名が非 CF MAC 被験者であった。

2.7.6.11.2.6　安全性

2.7.6.11.2.6.1　治験薬の曝露状況

二重盲検期に、各投与群ほぼ同数（LAI 投与群：44 名、プラセボ投与群 45 名）の計 89 名の被験者が治験薬の投与を受けた。治験薬の投与回数は、プラセボ投与群の被験者（平均 80.4 回）のほうが LAI 投与群の被験者（平均 68.4 回）よりも多かった。また、治験薬の平均投与期間は、プラセボ投与群（83.4 日間）のほうが LAI 投与群（76.5 日間）よりも長期であった。

非盲検期に、二重盲検期で LAI 投与群に無作為割付された被験者 35 名及びプラセボ投与群に無作為割付された被験者 43 名の計 78 名が治験薬の投与を受けた。被験者は非盲検期に LAI を平均 67.6 回投与され、平均投与期間（標準偏差）は 72.8（22.45）日であった。計 14 名（17.9%）の被験者（二重盲検期に LAI 投与群に無作為割付された被験者 3 名［8.6%］及びプラセボ投与群に無作為割付された被験者 11 名［25.6%］）が、非盲検期に予定された 84 回すべての投与を受けた。

2.7.6.11.2.6.2　有害事象

有害事象とは、ベースライン（Day 1 の治験薬投与前）からのあらゆる好ましくない被験者の状態の変化と定義した。すなわち、有害事象とは、医薬品（試験薬）の使用に伴って時間的に関連する、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患のことであり、当該医薬品（試験薬）との因果関係は問わない。

二重盲検期の期間中、両群とも大半の被験者が TEAE を少なくとも 1 回発現し、各群の TEAE の発現頻度は同程度であった（LAI 投与群：93.2%、プラセボ投与群：88.9%）（表 2.7.6.11-15）。非盲検期の期間中に TEAE を発現した被験者の割合は、前プラセボ投与群（97.7%）より前 LAI 投与群（88.6%）の方が低かった（表 2.7.6.11-16）。

すべての有害事象について、各投与群の TEAE の発現頻度は同程度であったが、二重盲検期に両群に最もよくみられた TEAE は、プラセボ投与群に比べ LAI 投与群で発現頻度が高かった。最

もよくみられた TEAE は、感染による気管支拡張症の増悪（LAI 投与群：38.6%、プラセボ投与群：20.0%）、発声障害（LAI 投与群：43.2%、プラセボ投与群：8.9%）、咳嗽（LAI 投与群：31.8%、プラセボ投与群：13.3%）であった（付録［2.7.6.11.4 項］表 2.7.6.11-17）。

被験者の多くでは、有害事象が 4 日以上持続（LAI 投与群：36.4%、プラセボ投与群：37.8%）、又は継続中もしくは期間不明（LAI 投与群：56.8%、プラセボ投与群：46.7%）であった。TEAE の大半は両群ともに軽度又は中等度であった。

二重盲検期で、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた被験者の割合は、LAI 投与群の方がプラセボ投与群よりも高かった（LAI 投与群：72.7%、プラセボ投与群：37.8%）（付録［2.7.6.11.4 項］表 2.7.6.11-19）。

計 9 名の被験者（LAI 投与群：4 名［9.1%］、プラセボ投与群：5 名［11.1%］）が、二重盲検期間に 1 件以上の重度の有害事象を発現した。治験薬投与中止に至った TEAE の発現頻度は、プラセボ投与群（0%）に比べ LAI 投与群（15.9%）で高かった。喀血を除き、LAI 投与群に最もよくみられたすべての TEAE の発現頻度が、非盲検期でさらに治験薬を投与するにつれて減少したことは、注目すべきである。

非盲検期に前 LAI 投与群で最もよくみられた TEAE は、感染による気管支拡張症の増悪（25.7%）、喀血（14.3%）及び CF における肺感染増悪（11.4%）であった。非盲検期に前プラセボ投与群で最もよく見られた TEAE は、感染による気管支拡張症の増悪（34.9%）、発声障害（27.9%）及び咳嗽（18.6%）であった（付録［2.7.6.11.4 項］表 2.7.6.11-18）。非盲検期に両群で認められた TEAE の大半は、重症度が軽度（前 LAI 投与群：45.7%、前プラセボ投与群：23.3%）又は中等度（前 LAI 投与群：28.6%、前プラセボ投与群：55.8%）であった。非盲検期の間に、治験担当医師が治験薬との因果関係は否定できないと判断した TEAE の発現頻度は、前 LAI 投与群において前プラセボ投与群よりも低かった（前 LAI 投与群：48.6%、プラセボ-LAI 投与群：60.5%）。最もよく発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（発現頻度が被験者の 10%以上）は、前 LAI 投与群では喀血（前 LAI 投与群：11.4%、前プラセボ投与群：7.0%）で、前プラセボ投与群では発声障害（前 LAI 投与群：8.6%、前プラセボ投与群：25.6%）及び咳嗽（前 LAI 投与群：5.7%、前プラセボ投与群：14.0%）であった（付録［2.7.6.11.4 項］表 2.7.6.11-20）。

表 2.7.6.11-15 二重盲検期に発現した有害事象の概要（TR02-112 試験）

Number (%) of subjects with:	Number (%) of Subjects	
	LAI 590 mg QD (N=44)	Placebo (N=45)
≥ 1 treatment-emergent adverse event	41 (93.2)	40 (88.9)
≥ 1 treatment-emergent audiovestibular adverse events	5 (11.4)	5 (11.1)
≥ 1 treatment-emergent renal adverse events	1 (2.3)	0
≥ 1 treatment-emergent adverse event by severity		
Grade 1: Mild	12 (27.3)	25 (55.6)
Grade 2: Moderate	24 (54.5)	10 (22.2)
Grade 3: Severe	4 (9.1)	5 (11.1)
Grade 4: Life-threatening or disabling	0	0
Grade 5: Death	1 (2.3)	0
≥ 1 serious adverse event	8 (18.2)	4 (8.9)
≥ 1 adverse event leading to study drug discontinuation	8 (18.2)[a]	0
≥ 1 treatment-emergent adverse event by maximum duration		
1 day	0	1 (2.2)
2-3 days	0	1 (2.2)
4 or more days	16 (36.4)	17 (37.8)
Ongoing/Missing	25 (56.8)	21 (46.7)

[a] One subject reported an adverse event of hypokalemia with an action taken of 'study drug discontinued at subject's request'; however, the subject continued to take study drug for approximately 5 weeks after resolution of adverse event. Therefore, there were 7 subjects (15.9%) in the LAI arm who discontinued study drug due to an adverse event.

Note: Adverse events during the double-blind phase are those with onset from the date of first dose of double-blind study drug. Events with onset on or after the date of first dose of open-label LAI are not included. All reported adverse events were coded using MedDRA 15.0. As applicable, if an adverse event was reported more than once during the study period for a given subject, the greatest severity, the worst-case relationship, or longest duration is presented.

Missing severity, relationship or outcome are classed as unknown. Where an adverse event start date was partially or fully missing, and it was unclear as to whether the adverse event was treatment-emergent, it was assumed that it was treatment emergent.

Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 12-3

LAI = liposomal amikacin for inhalation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; QD = once daily

表 2.7.6.11-16 非盲検期に発現した有害事象の概要（TR02-112 試験）

Number (%) of subjects with:	Number (%) of Subjects	
	LAI 590 mg QD (N=35)	Placebo (N=43)
≥ 1 treatment-emergent adverse event	31 (88.6)	42 (97.7)
≥ 1 treatment-emergent audiovestibular adverse events	2 (5.7)	2 (4.7)
≥ 1 treatment-emergent renal adverse events	1 (2.9)	0
≥ 1 treatment-emergent adverse event by severity		
Grade 1: Mild	16 (45.7)	10 (23.3)
Grade 2: Moderate	10 (28.6)	24 (55.8)
Grade 3: Severe	4 (11.4)	8 (18.6)
Grade 4: Life-threatening or disabling	0	0
Grade 5: Death	1 (2.9)	0
≥ 1 serious adverse event	5 (14.3)	5 (11.6)
≥ 1 adverse event leading to study drug discontinuation	6 (17.1)	12 (27.9)
≥ 1 treatment-emergent adverse event by maximum duration		
1 day	0	4 (9.3)
2-3 days	0	0
4 or more days	19 (54.3)	14 (32.6)
Ongoing/Missing	12 (34.3)	24 (55.8)

Note: Treatment is presented based on subject's randomized assignment. All subjects received open-label LAI in the open-label phase. Adverse events during the open-label phase were those with an onset from the date of first dose of open-label study drug. Events with onset before the date of first dose of open-label LAI are not included. All reported adverse events were coded using MedDRA 15.0. As applicable, if an adverse event was reported more than once during the study period for a given subject, the greatest severity and the worst-case relationship is presented. Missing severity, relationship, or outcome were classed as unknown. Where an adverse event start date was partially or fully missing, and it was unclear as to whether the adverse event was treatment emergent, it was assumed that it was treatment emergent.
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 12-4
LAI = liposomal amikacin for inhalation; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects; QD = once daily

2.7.6.11.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は、二重盲検期の被験者 1 名、非盲検期の被験者 1 名であった。二重盲検期に LAI 投与群の 6[redacted] 歳の白人女性被験者が、肺炎及び急性呼吸窮迫症候群の重篤な有害事象が原因で死亡し、非盲検期に前 LAI 投与群の 6[redacted] 歳の白人女性被験者が、多臓器不全、腸管虚血及び尿路性敗血症の重篤な有害事象が原因で死亡した。いずれの事象も、治験担当医師は治験薬との関連があるとは判断しなかった。

12 ヵ月間長期安全性追跡調査期に、7 名の死亡が報告された。前プラセボ投与群の被験者 1 名の死亡は臨床データベースに記録されたが、その他 6 名の死亡は、治験実施計画書改訂第 2 版の同意取得プロセスの誤った解釈により、ファーマコビジランス安全性データベースのみに記録された。これら 7 名の被験者のうち 6 名は、本治験のいずれの投与期間中でも培養陰性化を達成できなかった。さらに、2 名の被験者が治験終了後に死亡した。前プラセボ投与群の被験者 1 名は、12 ヵ月の追跡調査来院前に同意を取り下げ、前 LAI 投与群の被験者 1 名は、非盲検期の期間中に治験薬の投与を中止した。これら 2 名の死亡は医療機関から報告されたが、それ以上の情報は入手できなかった。これらの死亡については治験担当医師によって治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、二重盲検期にプラセボ投与群よりも LAI 投与群で多く発現した（LAI 投与群：18.2%、プラセボ投与群：8.9%）。最も頻度が高かったのは、感染による気管支拡張症の増悪

（LAI 投与群：4.5%、プラセボ投与群：2.2%）及び肺炎（LAI 投与群：2.3%、プラセボ投与群：4.4%）であった。

非盲検期の前 LAI 投与群（14.3%）及び前プラセボ投与群（11.6%）での重篤な有害事象の発現頻度は、同程度であった。最も頻度が高かったのは CF における肺感染増悪（前 LAI 投与群：5.7%、前プラセボ投与群：7.0%）及び肺臓炎（前 LAI 投与群：2.9%、前プラセボ投与群：2.3%）であった。

2.7.6.11.2.6.4　その他の重要な有害事象

該当なし

2.7.6.11.2.6.5　臨床検査値

治験期間を通して、臨床的に重要と判断された臨床検査値の変動は認められなかった。

2.7.6.11.2.6.6　バイタルサイン

バイタルサインに臨床的に重要と判断された変化は認められなかった。

2.7.6.11.2.6.7　心電図

該当なし

2.7.6.11.2.6.8　その他の安全性評価項目

酸素飽和度、体重、BMI 及び肺機能検査に、臨床的に重要と判断された変化は認められなかった。

2.7.6.11.3　結論

本治験の結果、NTM 喀痰培養陰性化の達成における LAI の有効性が示された。SQS による主要評価項目では、統計学的有意差は認められなかったものの、LAI の効果を示す明らかな傾向が認められた。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。副次的解析によって NTM 喀痰培養陰性化に対する効果が示され、事後解析での培養陰性化（ATS／IDSA 定義）の評価においてもその傾向が示された。いずれの有効性も、非 CF MAC サブグループで特に顕著であった。

さらに、LAI の体内動態を明らかにするために用いた母集団 PK 法により、以下のことが示された。

- LAI 投与後に被験者から採取した血清中及び尿中の PK データは、線形クリアランス及び体重に基づく腎クリアランスによる 3 コンパートメントモデルにより最もよく説明された。
- LAI の全身バイオアベイラビリティは低く、アミカシンの静脈内投与と比較して全身曝露量は最小であった。この解析に含めた被験者の AUC の推定中央値は、アミカシン 30 mg/kg QD を CF 患者に静脈内投与した場合に報告されている AUC の 1 日平均よりも約 13 倍低かった。

採取時期が同一の治験薬投与前の喀痰検体を用いて評価した結果、アミカシン濃度と SQS 評価結果との間に相関関係は認められなかった。

LAI 投与の忍容性は、おおむね良好であった。12 ヵ月間の長期安全性追跡調査のデータにより、

標準療法に抵抗性を持つ被験者で肺 NTM 症の経過をさらに評価することができる。被験者数が少なく、対照群が設けられていないが、非陰性化の被験者で死亡率が高かったことは、治療効果及び培養陰性化達成の重要性を示唆している。

概して、この第 II 相試験の知見は、第 III 相試験のデザインにつながる強力な有効性を示した。

2.7.6.11.4　付録

2.7.6.11.4.1　治験薬投与下で発現した有害事象の集計表

表 2.7.6.11-17 二重盲検期に発現した TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
Number (%) of subjects with at least one treatment-emergent adverse event	41	(93.2)	240	40	(88.9)	140	81	(91.0)	380
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35	(79.5)	85	23	(51.1)	36	58	(65.2)	121
発声障害	19	(43.2)	25	4	(8.9)	4	23	(25.8)	29
咳嗽	14	(31.8)	17	6	(13.3)	6	20	(22.5)	23
喀血	5	(11.4)	5	5	(11.1)	6	10	(11.2)	11
口腔咽頭痛	9	(20.5)	9	1	(2.2)	1	10	(11.2)	10
喘鳴	4	(9.1)	4	1	(2.2)	1	5	(5.6)	5
呼吸困難	3	(6.8)	4	1	(2.2)	2	4	(4.5)	6
副鼻腔うっ血	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2	4	(4.5)	4
気管支痙攣	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2	3	(3.4)	3
鼻閉	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
喀痰増加	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1	3	(3.4)	3
ラ音	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
鼻漏	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
咽喉刺激感	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
呼吸障害	1	(2.3)	2	0		0	1	(1.1)	2
急性呼吸窮迫症候群	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
喘息	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
慢性閉塞性肺疾患	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
好酸球性肺炎	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
低酸素症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
副鼻腔不快感	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
副鼻腔分泌過多	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
胸膜炎	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
胸膜痛	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
湿性咳嗽	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
肺うっ血	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
気道うっ血	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
低音性連続性ラ音	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
副鼻腔障害	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
上気道うっ血	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
上気道咳症候群	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
感染症および寄生虫症	32	(72.7)	50	18	(40.0)	30	50	(56.2)	80
感染による気管支拡張症の増悪	17	(38.6)	23	9	(20.0)	10	26	(29.2)	33
肺炎	3	(6.8)	3	3	(6.7)	5	6	(6.7)	8
嚢胞性線維症における肺感染増悪	4	(9.1)	4	1	(2.2)	1	5	(5.6)	5
喉頭炎	3	(6.8)	3	1	(2.2)	1	4	(4.5)	4
口腔ヘルペス	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2	4	(4.5)	4
鼻咽頭炎	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
上気道感染症	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2	3	(3.4)	3
口腔カンジダ症	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
副鼻腔炎	0		0	2	(4.4)	2	2	(2.2)	2
外陰腟真菌感染	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
膿瘍	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
アスペルギルス症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
気管支肺アスペルギルス症	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
皮膚真菌感染	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
ウイルス性胃腸炎	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
ウイルス性消化管感染	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
歯肉感染	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
麦粒腫	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
インフルエンザ	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
中耳炎	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
細菌性気道感染	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
鼻炎	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
尿路感染	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
ウイルス感染	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	15	(34.1)	20	9	(20.0)	13	24	(27.0)	33
疲労	7	(15.9)	8	4	(8.9)	4	11	(12.4)	12
発熱	4	(9.1)	5	3	(6.7)	6	7	(7.9)	11
胸部不快感	5	(11.4)	5	0		0	5	(5.6)	5
悪寒	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
倦怠感	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
末梢性浮腫	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
疼痛	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
胃腸障害	10	(22.7)	17	11	(24.4)	14	21	(23.6)	31
悪心	5	(11.4)	5	4	(8.9)	4	9	(10.1)	9
腹部不快感	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
腹痛	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1	3	(3.4)	3
下痢	0		0	3	(6.7)	3	3	(3.4)	3
口内乾燥	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
口唇炎	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
便秘	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
胃食道逆流性疾患	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
口唇乾燥	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
口唇痛	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
口腔咽頭痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
小腸閉塞	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
舌変色	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
変色歯	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
歯痛	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
嘔吐	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	8	(18.2)	12	9	(20.0)	10	17	(19.1)	22
背部痛	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2	4	(4.5)	4
筋骨格系胸痛	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1	3	(3.4)	3
筋痙縮	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
筋肉痛	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
頚部痛	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
関節痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
ばち状指	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
関節摩擦音	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
筋力低下	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
筋骨格不快感	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
筋骨格痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
四肢痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
顎痛	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
シェーグレン症候群	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
神経系障害	10	(22.7)	13	4	(8.9)	8	14	(15.7)	21
頭痛	3	(6.8)	4	3	(6.7)	7	6	(6.7)	11
浮動性めまい	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1	3	(3.4)	3
失声症	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
平衡障害	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
虚血性脳小血管疾患	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
記憶障害	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
末梢性ニューロパチー	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
傾眠	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	6	(13.6)	6	7	(15.6)	9	13	(14.6)	15
爪破損	0		0	2	(4.4)	2	2	(2.2)	2
そう痒症	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
発疹	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
皮膚病変	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
日光性角化症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
脱毛症	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
皮膚嚢腫	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
皮膚炎	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
斑	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
寝汗	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
蕁麻疹	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
耳および迷路障害	6	(13.6)	9	4	(8.9)	4	10	(11.2)	13
耳鳴	2	(4.5)	2	2	(4.4)	2	4	(4.5)	4
耳痛	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
回転性めまい	1	(2.3)	3	1	(2.2)	1	2	(2.2)	4
伝音難聴	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
耳不快感	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
臨床検査	4	(9.1)	4	5	(11.1)	6	9	(10.1)	10
体重減少	1	(2.3)	1	2	(4.4)	2	3	(3.4)	3
呼吸音異常	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
糸球体濾過率異常	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
好中球数増加	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
肺機能検査値低下	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
喀痰異常	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
ビタミン B12 減少	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
白血球数増加	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
代謝および栄養障害	5	(11.4)	5	3	(6.7)	3	8	(9.0)	8
食欲減退	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
脱水	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
低カリウム血症	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
高血糖	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
低蛋白血症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
心臓障害	4	(9.1)	4	3	(6.7)	4	7	(7.9)	8
上室性頻脈	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
頻脈	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
狭心症	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
動悸	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
心嚢液貯留	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
心室性期外収縮	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
精神障害	5	(11.4)	5	2	(4.4)	2	7	(7.9)	7
不眠症	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
不安	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
歯ぎしり	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
うつ病	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
ディスフェミア	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	5	(11.4)	6	0		0	5	(5.6)	6
転倒	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
大腿骨骨折	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
上腕骨骨折	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
関節損傷	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
爪損傷	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
処置による疼痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
血液およびリンパ系障害	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
貧血	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
リンパ節症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
眼障害	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
結膜出血	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
結膜炎	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
生殖系および乳房障害	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
月経困難症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1

Note: Adverse events during the double-blind phase are those with onset from the date of first dose of double-blind study drug. Events with onset on or after the date of first dose of open-label Arikace are not included. All reported AEs were coded using MedDRA 15.0. As applicable, if an adverse event was reported more than once during the study period for a given subject, the greatest severity and the worst-case relationship is presented. Missing severity, relationship or outcome are classed as unknown. Where an AE start date was partially or fully missing, and it was unclear as to whether the AE was treatment emergent, it was assumed that it was treatment emergent.
MedDRA/J version 15.0
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 14.3.1.2
AE = adverse event; evts = events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N / n = number of subjects; QD = once daily

表 2.7.6.11-18 非盲検期に発現した TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）

	Arikace 590 mg QD (N=35)			Placebo (N=43)			Overall (N=78)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
Number (%) of subjects with at least one treatment-emergent adverse event	31	(88.6)	107	42	(97.7)	160	73	(93.6)	267
感染症および寄生虫症	20	(57.1)	26	30	(69.8)	47	50	(64.1)	73
感染による気管支拡張症の増悪	9	(25.7)	9	15	(34.9)	16	24	(30.8)	25
嚢胞性線維症における肺感染増悪	4	(11.4)	5	6	(14.0)	8	10	(12.8)	13
喉頭炎	1	(2.9)	1	4	(9.3)	4	5	(6.4)	5
上気道感染	1	(2.9)	1	3	(7.0)	3	4	(5.1)	4
気管支炎	1	(2.9)	1	2	(4.7)	2	3	(3.8)	3
口腔カンジダ症	0		0	3	(7.0)	3	3	(3.8)	3
尿路感染	3	(8.6)	3	0		0	3	(3.8)	3
アスペルギルス症	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
ウイルス性上気道感染	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
外陰腟真菌感染	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
非定型マイコバクテリア感染	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
皮膚真菌感染	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
胃腸炎	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
鼻咽頭炎	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
口腔ヘルペス	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
膿疱性皮疹	0	0		1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
鼻炎	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
細菌性尿路感染	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
尿路性敗血症	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
前庭神経炎	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
ウイルス感染	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	(51.4)	27	24	(55.8)	44	42	(53.8)	71
発声障害	3	(8.6)	3	12	(27.9)	12	15	(19.2)	15
咳嗽	3	(8.6)	3	8	(18.6)	10	11	(14.1)	13
喀血	5	(14.3)	5	5	(11.6)	5	10	(12.8)	10
口腔咽頭痛	3	(8.6)	6	3	(7.0)	3	6	(7.7)	9
呼吸困難	0		0	4	(9.3)	4	4	(5.1)	4
喘鳴	1	(2.9)	1	2	(4.7)	3	3	(3.8)	4
湿性咳嗽	1	(2.9)	1	2	(4.7)	2	3	(3.8)	3
肺臓炎	1	(2.9)	2	1	(2.3)	1	2	(2.6)	3
鼻漏	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
気管支反応性亢進	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
鼻出血	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
肺浸潤	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
気胸	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
ラ音	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
呼吸窮迫	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
アレルギー性鼻炎	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
低音性連続性ラ音	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1

	Arikace 590 mg QD (N=35)			Placebo (N=43)			Overall (N=78)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
胃腸障害	10	(28.6)	15	11	(25.6)	20	21	(26.9)	35
悪心	3	(8.6)	3	5	(11.6)	6	8	(10.3)	9
下痢	1	(2.9)	1	4	(9.3)	5	5	(6.4)	6
嘔吐	1	(2.9)	1	2	(4.7)	3	3	(3.8)	4
上腹部痛	1	(2.9)	1	2	(4.7)	2	3	(3.8)	3
腹痛	2	(5.7)	2	0		0	2	(2.6)	2
胃食道逆流性疾患	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
腹部不快感	1	(2.9)	2	0		0	1	(1.3)	2
齲歯	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
舌炎	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
痔核	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
腸管虚血	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
がま腫	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
舌変色	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
歯痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
神経系障害	5	(14.3)	7	9	(20.9)	12	14	(17.9)	19
頭痛	2	(5.7)	2	5	(11.6)	5	7	(9.0)	7
失声症	2	(5.7)	3	2	(4.7)	2	4	(5.1)	5
錯感覚	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
脳血管発作	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
末梢性ニューロパチー	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
末梢性感覚ニューロパチー	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
失神寸前の状態	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	7	(20.0)	8	5	(11.6)	7	12	(15.4)	15
発熱	3	(8.6)	4	1	(2.3)	1	4	(5.1)	5
胸部不快感	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
悪寒	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
胸痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
疲労	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
異常感	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
多臓器不全	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
非心臓性胸痛	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
末梢性浮腫	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(8.6)	3	8	(18.6)	8	11	(14.1)	11
背部痛	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
筋骨格系胸痛	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
筋骨格痛	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
四肢痛	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
関節痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
筋肉痛	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
腱炎	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1

	Arikace 590 mg QD (N=35)			Placebo (N=43)			Overall (N=78)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
耳および迷路障害	4	(11.4)	5	2	(4.7)	2	6	(7.7)	7
耳不快感	3	(8.6)	4	0		0	3	(3.8)	4
感音性難聴	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
耳鳴	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
回転性めまい	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
臨床検査	2	(5.7)	2	4	(9.3)	5	6	(7.7)	7
血中重炭酸塩異常	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
血中重炭酸塩減少	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
血中ブドウ糖減少	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
努力呼気量減少	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
胸郭前後径増加	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
血小板数減少	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
血小板数増加	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
皮膚および皮下組織障害	2	(5.7)	3	3	(7.0)	3	5	(6.4)	6
点状出血	1	(2.9)	2	0		0	1	(1.3)	2
寝汗	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
全身性そう痒症	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
発疹	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
皮膚病変	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	(5.7)	2	2	(4.7)	5	4	(5.1)	7
節足動物咬傷	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
挫傷	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
転倒	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
頭部損傷	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
裂傷	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
肉離れ	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
肋骨骨折	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
血液およびリンパ系障害	2	(5.7)	2	1	(2.3)	2	3	(3.8)	4
貧血	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
低プロトロンビン血症	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
リンパ節症	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
血小板増加症	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
心臓障害	1	(2.9)	1	2	(4.7)	3	3	(3.8)	4
頻脈	0		0	1	(2.3)	2	1	(1.3)	2
急性冠動脈症候群	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
上室性頻脈	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
眼障害	2	(5.7)	2	1	(2.3)	1	3	(3.8)	3
眼瞼痙攣	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
眼乾燥	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
免疫系障害	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
薬物過敏症	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	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	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
脂肪腫	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
精神障害	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
不眠症	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
腎および尿路障害	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
腎結石症	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1

	Arikace 590 mg QD (N=35)			Placebo (N=43)			Overall (N=78)		
	n	**%**	**evts**	**n**	**%**	**evts**	**n**	**%**	**evts**
血管障害	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
深部静脈血栓症	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1

Note: Treatment is presented based on patient's randomized assignment. All patients received open-label Arikace in the open-label phase. Adverse events during the open-label phase are those with onset from the date of first dose of open-label study drug. Events with onset before the date of first dose of open-label Arikace are not included. All reported AEs were coded using MedDRA 15.0. As applicable, if an adverse event was reported more than once during the study period for a given subject, the greatest severity and the worst-case relationship is presented. Missing severity, relationship or outcome are classed as unknown. Where an AE start date was partially or fully missing, and it was unclear as to whether the AE was treatment emergent, it was assumed that it was treatment emergent.
MedDRA/J version 15.0
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 14.3.1.26
AE = adverse event; evts = events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N / n = number of subjects; QD = once daily

2.7.6.11.4.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の集計表

表 2.7.6.11-19 二重盲検期に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
Number (%) of subjects with at least one treatment-emergent adverse event related to study drug	32	(72.7)	95	17	(37.8)	27	49	(55.1)	122
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	(56.8)	52	11	(24.4)	13	36	(40.4)	65
発声障害	16	(36.4)	22	4	(8.9)	4	20	(22.5)	26
咳嗽	12	(27.3)	12	3	(6.7)	3	15	(16.9)	15
口腔咽頭痛	7	(15.9)	7	0		0	7	(7.9)	7
呼吸困難	2	(4.5)	2	1	(2.2)	1	3	(3.4)	3
気管支痙攣	0		0	2	(4.4)	2	2	(2.2)	2
喀血	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
咽喉刺激感	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
呼吸障害	1	(2.3)	2	0		0	1	(1.1)	2
湿性咳嗽	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
ラ音	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
低音性連続性ラ音	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
副鼻腔うっ血	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
副鼻腔障害	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
喘鳴	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
感染症および寄生虫症	8	(18.2)	10	1	(2.2)	1	9	(10.1)	11
感染による気管支拡張症の増悪	5	(11.4)	6	0		0	5	(5.6)	6
喉頭炎	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
口腔カンジダ症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
ウイルス感染	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
耳および迷路障害	5	(11.4)	7	2	(4.4)	2	7	(7.9)	9
回転性めまい	1	(2.3)	3	1	(2.2)	1	2	(2.2)	4
耳痛	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
耳鳴	1	(2.3)	1	1	2.2)	1	2	(2.2)	2
耳不快感	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(13.6)	7	1	(2.2)	2	7	(7.9)	9
疲労	4	(9.1)	4	1	(2.2)	1	5	(5.6)	5
胸部不快感	3	(6.8)	3	0		0	3	(3.4)	3
疼痛	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
胃腸障害	3	(6.8)	5	2	(4.4)	2	5	(5.6)	7
口内乾燥	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2
下痢	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
口唇乾燥	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
口腔咽頭痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
舌変色	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
変色歯	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
神経系障害	4	(9.1)	6	1	(2.2)	1	5	(5.6)	7
頭痛	1	(2.3)	2	1	(2.2)	1	2	(2.2)	3
失声症	2	(4.5)	2	0		0	2	(2.2)	2

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	**%**	**evts**	**n**	**%**	**evts**	**n**	**%**	**evts**
平衡障害	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
傾眠	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	2	(4.5)	3	1	(2.2)	1	3	(3.4)	4
関節痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
筋痙縮	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
筋骨格不快感	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
筋肉痛	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(2.3)	1	2	(4.4)	3	3	(3.4)	4
皮膚炎	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
斑	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
そう痒症	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
発疹	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
心臓障害	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
動悸	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
頻脈	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
臨床検査	1	(2.3)	1	1	(2.2)	1	2	(2.2)	2
糸球体濾過率異常	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
喀痰異常	0		0	1	(2.2)	1	1	(1.1)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
転倒	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
精神障害	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1
不眠症	1	(2.3)	1	0		0	1	(1.1)	1

Note: Adverse events during the double-blind phase are those with onset from the date of first dose of double-blind study drug. Events with onset on or after the date of first dose of open-label Arikace are not included. All reported AEs were coded using MedDRA 15.0. As applicable, if an adverse event was reported more than once during the study period for a given subject, the greatest severity and the worst-case relationship is presented. Missing severity, relationship or outcome are classed as unknown. Where an AE start date was partially or fully missing, and it was unclear as to whether the AE was treatment emergent, it was assumed that it was treatment emergent.
MedDRA/J version 15.0
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 14.3.1.5
AE = adverse event; evts = events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N / n = number of subjects; QD = once daily

表 2.7.6.11-20 非盲検期に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE（SOC 及び PT 別）（TR02-112 試験）

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
Number (%) of subjects with at least one treatment-emergent adverse event related to study drug	17	(48.6)	37	26	(60.5)	67	43	(55.1)	104
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	(28.6)	17	16	(37.2)	33	26	(33.3)	50
発声障害	3	(8.6)	3	11	(25.6)	11	14	(17.9)	14
咳嗽	2	(5.7)	2	6	(14.0)	8	8	(10.3)	10
喀血	4	(11.4)	4	3	(7.0)	3	7	(9.0)	7
口腔咽頭痛	3	(8.6)	6	3	(7.0)	3	6	(7.7)	9
湿性咳嗽	1	(2.9)	1	2	(4.7)	2	3	(3.8)	3
呼吸困難	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
肺臓炎	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
呼吸窮迫	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
鼻漏	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
低音性連続性ラ音	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
喘鳴	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
感染症および寄生虫症	5	(14.3)	5	13	(30.2)	13	18	(23.1)	18
感染による気管支拡張症の増悪	2	(5.7)	2	4	(9.3)	4	6	(7.7)	6
喉頭炎	0		0	4	(9.3)	4	4	(5.1)	4
嚢胞性線維症における肺感染増悪	2	(5.7)	2	1	(2.3)	1	3	(3.8)	3
気管支炎	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
口腔カンジダ症	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
前庭神経炎	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
神経系障害	3	(8.6)	3	4	(9.3)	6	7	(9.0)	9
失声症	2	(5.7)	2	2	(4.7)	2	4	(5.1)	4
頭痛	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
末梢性ニューロパチー	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
末梢性感覚ニューロパチー	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
副鼻腔炎に伴う頭痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(5.7)	2	4	(9.3)	4	6	(7.7)	6
胸部不快感	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
悪寒	0		0	2	(4.7)	2	2	(2.6)	2
異常感	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
発熱	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
胃腸障害	2	(5.7)	3	3	(7.0)	4	5	(6.4)	7
悪心	1	(2.9)	1	2	(4.7)	2	3	(3.8)	3
下痢	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
舌炎	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
舌変色	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
嘔吐	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
耳および迷路障害	3	(8.6)	4	0		0	3	(3.8)	4
耳不快感	3	(8.6)	4	0		0	3	(3.8)	4
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.9)	1	2	(4.7)	2	3	(3.8)	3
関節痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
筋骨格系胸痛	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
筋肉痛	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2

	Arikace 590 mg QD (N=44)			Placebo (N=45)			Overall (N=89)		
	n	%	evts	n	%	evts	n	%	evts
転倒	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
肋骨骨折	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(2.9)	1	1	(2.3)	1	2	(2.6)	2
寝汗	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
点状出血	1	(2.9)	1	0		0	1	(1.3)	1
心臓障害	0		0	1	(2.3)	2	1	(1.3)	2
頻脈	0		0	1	(2.3)	2	1	(1.3)	2
臨床検査	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1
努力呼気量減少	0		0	1	(2.3)	1	1	(1.3)	1

Note: Treatment is presented based on patient's randomized assignment. All patients received open-label Arikace in the open-label phase. Adverse events during the open-label phase are those with onset from the date of first dose of open-label study drug. Events with onset before the date of first dose of open-label Arikace are not included. All reported AEs were coded using MedDRA 15.0. As applicable,if an adverse event was reported more than once during the study period for a given subject, the greatest severity and the worst-case relationship is presented. Missing severity, relationship or outcome are classed as unknown. Where an AE start date was partially or fully missing, and it was unclear as to whether the AE was treatment emergent, it was assumed that it was treatment emergent.
MedDRA/J version 15.0
Source: Module 5.3.5.1 Study TR02-112 CSR Table 14.3.1.29
AE = adverse event; evts = events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N / n = number of subjects; QD = once daily

2.7.6.11.4.3　重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び死亡例の叙述

被験者番号：[redacted]
被験者：男性、5[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：脱水（脱水）
発現日： Day 74*　　**消失日：** Day 77*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：中等度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断**転**
帰：回復・消失

被験者（5[redacted] 歳、男性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、慢性腎不全、膵機能不全、ビタミン D 欠乏症、末梢神経障害、胃食道逆流症、慢性便秘、喘息を併発する嚢胞性線維症、右上肺葉切除術後、左上顎洞開放術を伴う慢性副鼻腔炎、両側難聴、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の既往を有していた。

関連する併用薬は、サルブタモール、ブデソニド、クラリスロマイシン、ビタミン D、パンクレリパーゼ、ロラタジン／プソイドエフェドリン、モキシフロキサシン、プレガバリン、ラニチジン、7%高張食塩水スプレーであった。

有害事象：脱水（脱水）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 74）、被験者は中等度の脱水のため入院した。被験者は、エネルギー低下、体重減少、及び浮動性めまいを訴え、クリニックに来院した。被験者に発熱はなく、収縮期血圧 70 台の起立性低血圧が認められた。尿電解質は、ナトリウム<10、クロール<15、及びカリウム 86.0 であった。被験者の尿電解質は、腎前性窒素血症の状態に一致するものであった。血清学的検査値は、白血球（WBC）数 9.1、アルブミン 3.4、総ビリルビン 1.3、アルカリホスファターゼ 185、及び沈降速度 81（いずれも単位及び基準値は提供されず）であった。被験者には慢性便秘の既往があり、腹部 X 線検査では正常であった。

また、被験者に、喘息を併発する嚢胞性線維症肺疾患に関連する、非重篤な軽度の気管支痙攣が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、脱水のため治験薬の投与を中断した。脱水に対して積極的輸液蘇生、便秘に対して経口ポリエチレングリコール及びビサコジルによる治療を行った。脱水は、被験者のクラリスロマイシンに対する胃腸不耐性並びに慢性腎不全及び便秘の既往に関連していると考えられた。被験者は徐々に回復の反応を示し、便秘は解消した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）の臨床検査値は、WBC 数 7.8、ヘモグロビン 12.6、及びヘマトクリット 36.3 であり、脳性ナトリウム利尿ペプチドは増加（128）を示した（いずれも単位及び基準値は提供されず）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査値は、血中尿素窒素 12、血清クレアチニン 1.3、及びナトリウム 139 であった（いずれも単位及び基準値は提供されず）。同日、気管支痙攣の治療のため、メチルプレドニゾロンの静脈内投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）、脱水及び気管支痙攣は消失したと考えられ、被験者は退院した。メチルプレドニゾロン静脈内投与は退院時に中止し、被験者に、通常の投与レジメンに加え、経口プレドニゾンの漸減を開始するよう指示した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）、治験薬の投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 82）、被験者は治験薬の最終投与を受け、治験の中止を要望した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）、被験者の治験を中止した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、2[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg QD
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象 1：肺臓炎（肺臓炎）
発現日：Day 104*　　**消失日：**継続中
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：非重篤な肺増悪として継続　　Day 139*　消失

重篤な有害事象 2：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）
発現日： Day 104*　　**消失日：**Day 139*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：回復・消失

被験者（2[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、間欠性頭痛、副鼻腔感染症、アルカリホスファターゼ増加、間欠性腹痛、間欠性便秘、末梢性ニューロパチー、間欠熱、肋骨痛、膵外分泌不全、糖尿病、ビタミン A 欠乏症、甲状腺機能低下症、胃食道逆流、嚢胞性線維症に関連する肝疾患、左鎖骨上部の血管閉塞、左鎖骨上部の腫脹（散発）、間欠性悪心、頻脈（散発）、多発性静脈血栓症、胸部側副血行、多発ニューロパチー、左胸部の非心臓性筋痛、気管支拡張症、骨減少症、病因不明の浮動性めまい発作、不眠症、うつ病、注意力障害、嚢胞性線維症、両側感音難聴、四肢のばち状指、及びアクロモバクター・キシロスオキシダンスの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、パンクレリパーゼ、サルブタモール／イプラトロピウム、ドルナーゼアルファ、高張食塩水、ブデソニド／ホルモテロール、ワルファリン、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物、レボチロキシン、インスリンリスプロ、エソメプラゾール、モンテルカスト、ウルソジオール、グアンファシン、デュロキセチン、トラゾドン、オンダンセトロン、ポリエチレングリコール、ガバペンチン、プレガバリン、L-メチルフォレート、メドロキシプロゲステロン、アセトアミノフェン、オキシコドン／アセトアミノフェン、リドカインパッチ、コレカルシフェロール、オメガ 3、マグネシウム、ビタミン D3、マルチビタミン、α-リポ酸、L-リジン、及びビタミン B 複合体であった。

有害事象：肺臓炎（肺臓炎）、嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）の肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）1.23 L（予測値の 34.7%）、努力肺活量（FVC）2.38 L（予測値の 56.7%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）0.37 L（予測値の 9.9%）であった。被験者は、盲検治験薬の初回投与を受けた。

二重盲検期終了時の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）、被験者はクリニックへ来院した。バイタルサインは、血圧 105/67 mmHg、脈拍 117 bpm、呼吸 20 回／分、体温 37℃、及び酸素飽和度 94%であった。身体検査で、肺所見の改善が認められた。その他全ての検査項目では、前回の来院時か

＊新薬承認情報提供時に置き換え

らの変化は認められなかった。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.20 L（予測値の 34.0%）、FVC 2.22 L（予測値の 52.9%）、及び FEF_{25-75} 0.37 L（予測値の 10.0%）であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 3 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。喀痰中にみられたアクロモバクター・キシロスオキシダンスに対し、経口シプロフロキサシンの投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、被験者は医師に連絡し、呼吸困難の悪化、疲労、発熱、及び咳嗽を訴えた。被験者は、非重篤な中等度の肺増悪と診断された。経口オセルタミビルリン酸塩及び経口プレドニゾンによる治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 94）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による肺増悪のため、経口リファンピシンによる治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）、プレドニゾンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）、オセルタミビルリン酸塩及びリファンピシンの投与を中止し、MRSA 及びアクロモバクターに対しバンコマイシン静脈内投与（IV）及びセフタジジム IV による治療を行った。治験薬投与の変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、シプロフロキサシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 104）、被験者は予定外来院で受診した。

バイタルサインは、血圧 104/71、心拍数 102 bpm、呼吸数 20 回／分、体温 36.8℃、及び酸素飽和度 91%であった。身体検査では全身外観の悪化が認められ、被験者は疲労を感じ、発熱があり、両脚及び左肩部分が腫れていた。また、皮膚の発赤が悪化し、肺では肺野の断続性ラ音が悪化しており、治験担当医師はこれらを臨床的に重要であると考えた。

その後、被験者は重度の肺増悪及び重度の肺臓炎で入院した。本事象のため、治験薬の投与を中断した（最終投与：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。入院時の症状は、持続性発熱、黄緑色の喀痰、及び著しい倦怠感であった。被験者は低酸素状態で（室内気での酸素飽和度 80%未満）、著しい息切れを伴い、鼻カニューレによる 7 L の酸素吸入を要した（自宅での吸入量 2 L から増量）。臨床検査値（基準値）は、部分トロンボプラスチン時間 42 秒（25～35）、赤血球数 3.51 m/mol（3.8～5.2）、ヘモグロビン 9.3 g/L（12～16）、ヘマトクリット 28.6%（35～47）、白血球数 9.0 mm^3（11.0）、絶対好中球数 6.7 mm^3（1.6～8.2）、好中球 74.3%（36～66）、及び相対的リンパ球数 14.0%（23.0～43.0）であった。鼻カニューレによる 4 L の酸素吸入とともに、バンコマイシン IV、ピペラシリン／タゾバクタム IV、及びメチルプレドニゾロン IV による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 105）、胸部コンピュータ断層撮影（CT）で、既存の気管支拡張症に加え、斑状の肺胞浸潤影の領域が認められた。以前の CT スキャン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）と比較して、両側性でびまん性に著しく悪化していた。水泡が肺気管支に散在する広範囲の気管支拡張性変化は、嚢胞性線維症に一致し、上葉で顕著であった。肺野全体に散在する新たなすりガラス様陰影が認められ、粘液栓からの亜区域虚脱を示すものである可能性があったが、肺炎を除外することはできなかった。関連する臨床検査結果は、血液尿素窒素 3 mg/dL（6～22）、血清クレアチニン 0.38 mg/dL（0.43～1.13）、ヘモグロビン A1c 6.2%（<5.8%）、C 反応性蛋白 18.8 mg/dL（0.0～0.9）、及び免疫グロブリン E 224 IU/mL（<100 IU/mL）であった。同日、セフタジジムを中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）、被験者の抗生物質による治療にチゲサイクリン IV を追加した。胸部 X 線検査で、肺気腫及び嚢胞性線維症の持続的変化が認められた。特に、舌区及び右下葉で、いくつかのすりガラス状陰影の可能性が示唆された。浸潤影は認められなかった。

入院から 1 週間後、被験者の状態は著しく改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の追跡調査での胸部 CT スキャンでは（前回の CT スキャンとの比較）、斑状の肺胞密度及び浸潤影領域で顕著な改善が示

された。混合 tree-in-bud 陰影を伴うすりガラス様陰影が認められた。軽度の残存病変が存在し、その分布に変化はなかった。嚢胞性線維症の続発症として、安定した縦隔アデノパシー及び広範囲の気管支拡張病変が認められた。メチルプレドニゾロンを中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 113）、継続する事象に対し経口プレドニゾンによる治療を行いながら、被験者は退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）、被験者は規定の来院を行った。バイタルサインは、血圧 110/72 mmHg、心拍数 104 bpm、呼吸 18 回／分、体温 37ºC、及び酸素飽和度 95%であった。身体検査では被験者の全身外観の改善が認められたが、それ以外は前回の来院時と比較して変化は認められなかった。肺の聴診では、肺野のほとんどで断続性ラ音が確認された。この来院中に実施した肺活量測定の結果は、FEV_1 0.91 L（予測値の 25.8%）、FVC 2.06（予測値の 49.0%）及び FEF_{25-75} 0.23 L（予測値の 6.2%）であった。治験薬は投与されなかった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 5 項目に該当し、治験担当医師は、肺増悪は継続していると考えた。症状悪化のため、経口プレドニゾンを開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、予定外の肺活量測定を実施したところ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の結果と比較して著しく高い FEV_1（1.28 L）を示した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、経口プレドニゾンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 136）、ピペラシリン／タゾバクタム及びバンコマイシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139）、規定の来院中、被験者は治験実施計画書で規定されている増悪の基準を満たさず、呼吸器症状の大幅の改善が報告された。バイタルサインは、血圧 111/73 mmHg、心拍数 125 bpm、呼吸 18 回／分、体温 37.1℃、及び酸素飽和度 93%であった。身体検査では、吸気性断続性ラ音及び頻脈に変化は認められず、治験担当医師は、いずれも異常所見であり臨床的に重要であると考えた。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.26 L（予測値の 35.7%）、FVC 2.43 L（予測値の 57.9%）、及び FEF_{25-75} 0.38 L（予測値の 10.3%）であった。肺増悪及び肺臓炎は消失したと判断された。

同日、治験薬の投与を再開し、経口プレドニゾンを隔日投与に変更した。さらに、現行のチゲサイクリン、経口アジスロマイシン、MRSA に対する経口スルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬の最終投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）、被験者に、非重篤な軽度の肺増悪が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連なしと判断した。被験者は、呼吸器症状の悪化のため、治験薬の中止を要望した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）、イミペネム／シラスタチン IV による治療を開始し、経口プレドニゾンを連日投与に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、被験者は治験終了時来院のためクリニックで診察を受けた。バイタルサインは、血圧 107/81、心拍数 105 bpm、呼吸数 20 回／分、体温 37.6℃、及び酸素飽和度 96%であった。聴診で肺音の改善が認められ、肺尖部の断続性ラ音もほとんど聴かれず、治験担当医師は臨床的に重要ではないと評価した。肺活量測定の結果、FEV_1 1.4 L（予測値の 39.7%）、FVC 2.7 L（予測値の 64.3%）、及び FEF_{25-75} 0.42 L（予測値の 11.4%）であった。チゲサイクリンの投与を中止した。肺増悪の評価では Fuchs 基準に該当するものはなく、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。非重篤な本事象は消失したと判断され、被験者は治験を完了した。

治験担当医師による因果関係評価は、肺増悪及び肺臓炎のいずれも治験薬とおそらく関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：男性、3[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）
発現日：Day 96*　　**消失日：**継続中
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中止
転帰：非重篤な肺増悪として継続、　Day 169*　消失

被験者（3[redacted] 歳、男性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症、嚢胞性線維症に関連する軽度の肝疾患、糖尿病、膵機能不全、中等度の両側音感難聴、酸逆流、鼻ポリープ、サルファ剤に対するアレルギー、及び片頭痛の既往を有していた。

併用薬は、クロファジミン、アジスロマイシン、チゲサイクリン、イミペネム／シラスタチン、パンクレリパーゼ、フィトナジオン、オメプラゾール、サルブタモール、ドルナーゼアルファ、ベクロメタゾン、チオトロピウム臭化物、ウルソデオキシコール酸、インスリンリスプロ、インスリングラルギン、及び高張食塩水であった。

有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）のベースラインでの肺活量測定の結果、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）1.98 L（予測値の 46.6%）、努力肺活量（FVC）3.35 L（予測値の 62.9%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）0.64 L（予測値の 15.9%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）、被験者は、本治験の二重盲検期を完了した。この時点でのバイタルサインは酸素飽和度 92%で、正常であった。胸部及び肺の身体検査では、前回の検査から悪化したかすかな右前部の断続性ラ音が認められたが、治験担当医師は臨床的に重要ではないと考えた。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 5 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。肺機能検査の結果、FEV_1 1.82 L（予測値の 43.3%）、FVC 2.99 L（予測値の 56.8%）、及び FEF_{25-75} 0.65 L（予測値の 16.3%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、被験者は、本治験の非盲検期に組み入れられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 93）、被験者に胸部うっ血及び息切れが発現した。被験者は医師のオフィスに連絡し、経口シプロフロキサシンの投与を開始したが、改善はみられなかった。

その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）、被験者は、咳嗽及びうっ血の増加並びに肺機能の低下を伴う重度の肺増悪で入院した。被験者の肺機能はベースラインを下回り（ベースライン：～50%、入院時：FEV_1 27%）、酸素補給を必要とした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の非盲検での最終投与後に、治験薬の投与を中止した。喀痰培養で、ムコイド型及び非ムコイド型緑膿菌が認められた。抗酸菌培養は陰性であった。

シプロフロキサシンの投与は入院時に中止され、Polymyxin E 静脈内投与（IV）、ピペラシリン／タゾバクタム IV、及びレボフロキサシン IV による治療を行った。また、1 日 4 回、ベスト型

＊新薬承認情報提供時に置き換え

パーカッション及び肺内パーカッションベンチレーター法とともに、吸入ドルナーゼアルファ及び 7%高張食塩水による積極的気道クリアランスを行った。当初、被験者は、マイコバクテリウム・アブセサス感染症の治療のため、以前の投薬（アジスロマイシン、クロファジミン、イミペネム、及びチゲサイクリン）を継続していた。しかし、被験者の改善が非常に遅く、イミペネム及びチゲサイクリンは他の抗生物質療法との拮抗作用がある可能性があることから、これらの薬剤の投与を保留し、退院後に再開することとした。

胸部 X 線検査では、誤嚥、粘液栓、又は感染症の可能性のある左肺底部の新たな陰影を伴う嚢胞性線維症の変化が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）、肺増悪の評価では Fuchs 基準の 6 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪ありと考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 114）、退院時の肺活量測定の結果は 35%と改善され、被験者は症状が改善するまで自宅で酸素療法を行った。Polymyxin E IV を中止し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、吸入アズトレオナムによる治療を開始した。本事象は、非重篤な重度の肺増悪として継続していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 119）、被験者は規定来院のためクリニックで診察を受けた。胸部及び肺の身体検査では右肺底部の断続性ラ音に変化はなかったが、臨床的に重要ではないと考えられた。被験者は Fuchs 基準の 5 項目に該当したが、これらの所見はむしろ被験者が肺増悪から回復していることを示すものであったため、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。バイタルサインは、呼吸 18／分、心拍数 102／分、血圧 110/69 mmHg、体温 36.1℃で、酸素飽和度は 88%であった。肺機能検査の結果は、FEV_1 1.43 L（予測値の 34%）、FVC 2.77 L（予測値の 52.7%）、及び FEF_{25-75} 0.47 L（予測値の 11.8%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口フルコナゾールによる治療を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、アズトレオナムの投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は Polymyxin E の吸入を開始し、フルコナゾールの投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 119）、規定来院時のバイタルサインは酸素飽和度 88%で、正常であった。身体検査で、右肺底部の断続性ラ音が減少し、肺所見の改善が認められた。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.62 L（予測値の 38.6%）、FVC 2.84 L（予測値の 54.0%）、及び FEF_{25-75} 0.6 L（予測値の 15.0%）であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 4 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、非重篤な肺増悪は消失した。バイタルサインは正常で、酸素飽和度は 91%であった。身体検査で、右肺底部の断続性ラ音に変化はなかったが、臨床的に重要ではないと考えられた。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.67 L（予測値の 39.8%）、FVC 3.06 L（予測値の 58.2%）、及び FEF_{25-75} 0.54 L（予測値の 13.5%）であった。Polymyxin E の投与を中止した。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 3 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、6[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象 1：肺炎（肺炎）
発現日： Day 81*　　**消失日：** Day 91*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中止
転帰：死亡

重篤な有害事象：急性呼吸窮迫症候群（ARDS）
発現日： Day 84*　　**消失日：** Day 91*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：死亡

被験者（6[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、気管気管支肥大、気管支動脈塞栓術を要する大量喀血、小児喘息、平衡障害、胸腰椎脊椎症、後鼻漏、肺炎、湿性咳嗽、甲状腺機能低下症、錯乱、不安、悪寒、体重減少、頭痛、寝汗、副鼻腔炎、脚及び足の痙攣、閉経後、左乳房嚢胞、不眠症、精神運動制止遅滞、集中力低下、うつ病、脱力、A 型肝炎、肝左葉嚢胞、胆嚢摘出術後状態、特発性の胸部灼熱感及び胸部絞扼感、逆流、摂食困難、下痢（散発）、悪心（散発）、尿意切迫及び便意切迫の既往を有していた。また、被験者には、錯乱及び譫妄を引き起こすリファンピシンに対する薬物アレルギーがあった。

関連する併用薬は、クロファジミン、レボフロキサシン、ドキシサイクリン、フルオキセチン、ミルタザピン、Myambutol、アジスロマイシン、アルプラゾラム、N-アセチルシステイン、ビタミン（D3 及び B12）、イプラトロピウム、次サリチル酸ビスマス、プロバイオティクス、レボチロキシン、サルブタモール／イプラトロピウム、アセトアミノフェン、セフェピム、炭酸カルシウム、Bumex、エノキサパリン、ファモチジン、エソメプラゾール、及びインフルエンザウィルスワクチンであった。また、被験者は、気管支拡張症のため必要に応じてアカペラを使用していた。

有害事象：肺炎（肺炎）、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、被験者に、非重篤な中等度の肺増悪、並びに軽度の発熱、活力低下、及び咳嗽頻度の増加を伴う濃緑色／黄褐色の喀痰の症状が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口レボフロキサシンによる治療を開始した。レボフロキサシンによる治療を 4 日間行った後、抗生物質を経口ドキシサイクリンに変更した。非重篤な事象は継続していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、被験者は、軽度の発熱、頭痛、疲労、及び悪寒の症状を訴えた。被験者によると、咳発作及び喀痰量は減少したが、喀痰の性質が緑／黄褐色から褐色で粘着性に変化したとのことであった。肺炎（初期の重症度は不明）が疑われ、ドキシサイクリンの投与を中止した。同日、治験薬の最終投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）、被験者は救急外来に来院し、室内気での酸素飽和度が 89%に低下した低酸素状態であった。最初に測定したバイタルサインは正常で、被験者の苦痛は軽度であった。身体検査では、肺全体で粗い呼吸音が認められ、肺底部でより顕著であり、左下葉で最も

＊新薬承認情報提供時に置き換え

大きなラ音が認められた。被験者は鼻カニューレによる 2 L の酸素補給を受け、呼吸仕事量の増大なく、酸素飽和度は 96%に改善した。胸部 X 線検査で、右上葉の肺炎に一致する右上部気腔の陰影、未変化の左下肺間質影、及び嚢胞性気管支拡張症が認められたが、硬化、胸水、又は気胸のエビデンスは示されなかった。肺炎に対し、バンコマイシン静脈内投与（IV）及びセフェピム IV による経験的治療を行った。さらに、吸入サルブタモール／イプラトロピウム、経口ファモチジン、経口イブプロフェン、経口アセトアミノフェン、ブメタニド IV（単回投与）、及びエノキサパリン皮下投与（SC）による治療を行った。

その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 81）、被験者は細菌性肺炎の初期診断で入院した。臨床検査値は、白血球数 13（単位及び基準値は提供されず）であった。

同日、入院中に被験者の臨床状態は突然悪化し、急性呼吸不全を伴う ARDS が発現した。胸部の経静脈的造影コンピュータ断層撮影では肺塞栓症のエビデンスは示されなかったが、慢性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染の続発症による肺水腫及び多巣性肺炎の併発が認められた。小葉間隔壁の肥厚を伴うびまん性すりガラス様陰影が認められた。両肺に斑状の浸潤影が認められ、そのいくつかは前回のスキャン以降新たに発現したものであった。気管支拡張症に変化はなく、下葉でより顕著であった。両肺に微量の胸水が認められたが、気胸はなかった。当初、被験者の状態は安定していると考えられたが、入院の初期に、被験者に夜間に最高体温 39.4°C の発熱があり、酸素必要量が増加（Oxymizer を介して 15 L）した。酸素飽和度は 98%で維持された。臨床的には、被験者はより傾眠傾向で、疲労がみられた。ドキシサイクリン IV、ブメタニド IV（単回投与）、及びエノキサパリン SC（単回投与後、ヘパリン SC に変更）による治療を行った。

被験者の呼吸状態が悪化したため、被験者は集中治療室へ移された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 82）、胸部 X 線検査では、前回の検査結果からほぼ変化はなかったが、両肺に少量の胸水が新たに認められた。追加の治療として、経口硫酸鉄、経口エソメプラゾール、経口ファモチジン、経口酸化マグネシウム、及び経口アセトアミノフェンを投与した。また、ブメタニド（1 mg 単回投与）、ブメタニド（0.5 mg 2 回投与）、及び経口カリウムを投与した。被験者は過炭酸性呼吸不全の悪化が続き、挿管が必要となった。同日遅くに、再度実施した胸部 X 線検査で、気管内チューブの配置が適切であることが確認された。被験者の臨床状態は悪化し続け、昇圧薬の投与を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 83）、被験者に気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査を行ったところ、濁って血液の混じった吸引液が回収された。気管支鏡検査中に実施された培養検査についての臨床検査室からの初回の報告によると、真菌培養は陰性で、蛍光染色による抗酸菌培養は陽性（1+）であった。被験者に臨床的な改善が認められなかったため、アミカシン IV による治療を行った。アセトアミノフェンの投与を中止し、硫酸マグネシウム IV 単回投与及びカリウム IV 投与を行った。サルブタモール／イプラトロピウムを Combivent に変更し、4 時間ごとに投与した。さらに、不安に対し、ミダゾラム IV を投与した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 84）、感染症についての協議が行われた。セフェピム IV をイミペネム／シラスタチンに変更し、バンコマイシンの投与を中止した。敗血症性ショックのため、被験者はノルエピネフリンを含む昇圧薬を使用し、人工呼吸器の使用を増やす必要があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 86）、動脈血ガス（ABG）検査の結果（基準値）は、吸入酸素分画（FIO_2）60%、体温 38.4°C、pH 7.37（7.35～7.45）、二酸化炭素分圧（pCO_2）47 mmHg（35～45）、酸素分圧（pO_2）73 mmHg（80～100）、酸素飽和度 92%（96～97）、重炭酸塩 27 mmol/L（22～26）、総

CO_2 28 mmol/L（23～27）、及び塩基余剰 1 mmol/L（-2～3）であった。C 反応性蛋白は、23.400 mg/dL（0.000～1.000）であった。インフルエンザ検査を再度実施したところ、陰性であった。胸部 X 線検査を実施し、進行性の ARDS が認められた。不安に対する追加の治療として、ロラゼパム IV を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）の 01:59、ABG 検査の結果は、pH 7.24、pCO_2 66 mmHg、pO_2 109 mmHg、及び酸素飽和度 96%（人工呼吸器の設定 FIO_2 60%）であり、呼気終末陽圧 12、及び呼吸数 28 回／分であった。被験者は臨床的に悪化し続けており、医師はステロイド療法を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、メチルプレドニゾロン 500 mg IV による治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 89）時点で、被験者は軽度の改善を示し、発熱はなく、昇圧薬の必要量が減少した。新たな病因は特定されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、メチルプレドニゾロン 60 mg IV による治療を行った。被験者はわずかに改善し始め、発熱が軽快し、血圧補助のための IV 投与の必要量が減少した。わずかな改善は認められたものの、被験者の状態は極めて不安定で、その転帰は不良である可能性が高いとされた。被験者の家族は、被験者の状態が改善しないもしくは改善の見込みがないと考えられる場合には治療を中止することを決断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）の 01:00、被験者の呼吸困難が悪化し、急性低酸素症状態に陥った。気管内チューブ位置異常又は気胸の疑い、及び急性呼吸不全のため、胸部 X 線検査を実施したところ、両肺底部の無気肺を伴う少量の胸水が示され、両肺のびまん性陰影の増加が認められた。03:28、看護師が被験者の病室モニターで心停止を認め対応したが、被験者は反応せず、脈拍、自発呼吸、心音、角膜反射はなく、瞳孔反応もなかった。肺マイコバクテリウム・アブセサスに併発する多巣性肺炎による敗血症性ショック後の ARDS による低酸素呼吸不全のため、被験者は死亡した。

肺炎及び ARDS の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）死亡であった。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬とおそらく関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、3[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：肺炎（肺炎）
発現日： Day 29*　　**消失日：**継続中
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：中等度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院
転帰：非重篤な肺炎として継続、　Day 76*　消失

被験者（3[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、嚢胞性線維症、慢性シュードモナス感染症、右胸部ポート、右胸部ポート除去、右胸部ポート置換、ばち状指、肺疾患、嚢胞性線維症関連糖尿病、低血糖エピソード、膵機能不全、ビタミン吸収不良、気管支拡張症、間欠性喀血、気管支動脈アブレーション、労作性息切れ、食欲減退（20[redacted] 年[redacted] 月）、中等度の閉塞性気道疾患、慢性夜間咳嗽、慢性疲労、下痢、食欲低下（散発）、息切れ（散発）、不眠症及び胃食道逆流性疾患の既往を有していた。

関連する併用薬は、レブアルブテロール、ドルナーゼアルファ、サルブタモール、インスリン アスパルト、インスリン グラルギン、パンクレアチン、ビタミン E、ビタミン C、ビタミン D、マルチビタミン、硫酸鉄、オメプラゾール、ドキシサイクリン、アジスロマイシン、クロファジミン、プレドニゾン、高張 7%生理食塩液及びゾルピデムをであった。

ベースライン時の肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）1.45 L（予測値の 57.8%）、努力肺活量（FVC）2.22 L（予測値の 75.3%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）0.78 L/s（予測値の 26.2%）であった。

有害事象：肺炎（肺炎）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）、被験者は来院し、息切れの増加、疲労、及び咳嗽の増加を訴えた。その後、被験者は中等度の肺炎のため入院した。さらに、被験者に非重篤な中等度の悪心が発現した。経口プレドニゾン、ピペラシリン／タゾバクタム静脈内投与（IV）、オンダンセトロン IV、経口パントプラゾール、及び乳酸リンゲル液での水分補給による治療を行った。胸部 X 線検査で、前回の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の検査から変化のない両肺の斑状間質浸潤が認められた。右下葉で曲線状の陰影が認められ、気管支拡張症の可能性があった。関連する臨床検査値（基準値）は、白血球数 6.0 TH/mm^3（4.8～10.8）、グルコース 132 mg/dL（74～100）、及びマグネシウム 1.4 mg/dL（1.8～5）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、さらに、シプロフロキサシン IV 及びトブラマイシン IV による治療を行った。被験者の通常のレジメンの経口アジスロマイシンは、入院中も継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）、被験者に非重篤な中等度の下痢が発現した。シプロフロキサシンの投与を中止し、トブラマイシン IV による治療は継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に採取した呼吸器検体培養で、アミカシン、アズトレオナム、シプロフロキサシン、セフェピム、ピペラシリン、ピペラシリン／タゾバクタム、チカ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

ルシリン／クラブラン酸、及びトブラマイシンに耐性のある緑膿菌が認められた。被験者の呼吸器専門医に相談し、抗生物質療法を 14 日間継続するよう指示を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）、被験者の呼吸状態が改善され、室内気での酸素飽和度は 96%であった。被験者にプレドニゾンの最終投与を行った。悪心及び下痢は消失した。被験者はかかりつけ医及び呼吸器専門医での経過観察の指示を受けて退院し、抗生物質療法を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 37）に、継続中の中等度の肺炎は非重篤と判断され、治療を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、トブラマイシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）、被験者は来院し、バイタルサインは正常で、酸素飽和度は 99%であった。肺の聴診は正常であった。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.53 L（予測値の 61%）、FVC 2.29 L（予測値の 77.6%）、及び FEF_{25-75} 0.82 L/s（予測値の 27.5%）であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 6 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）、被験者は来院し、発熱はなく、呼吸数 28 回／分、心拍数 102 bpm、及び酸素飽和度 97%であった。肺の聴診で、右肺の断続性ラ音が認められたが、臨床的に重要ではないと考えられた。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.46 L（予測値の 58.2%）、FVC 2.25 L（予測値の 76.3%）、及び FEF_{25-75} 0.74 L/s（予測値の 24.8%）であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 5 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、吸入アズトレオナムによる治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）、肺炎は消失したと判断された。本事象による治験薬の変更は行わなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）、被験者は二重盲検治験薬期を完了し、非盲検期には参加しなかった。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬とおそらく関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、7[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：呼吸障害（肺過敏症反応）
発現日： Day 18*　　**消失日：**継続中
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連があるかもしれない
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連があるかもしれない
措置：入院／治験薬投与中断／治験薬投与中止
転帰：非重篤な中等度の肺過敏症反応として継続、　Day 97*　消失

被験者（7[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、乳癌（右乳房切除及び腋窩郭清）、甲状腺機能低下症、胃食道逆流性疾患、骨減少症、複数の皮膚移植を要する腕、顔面、頸部及び胴の熱傷、著しい肺損傷を伴う煙の吸引、気管支拡張症、及び肺炎球菌性左肺舌区肺炎の既往を有していた。

関連する併用薬は、リファンピシン、エタンブトール、アジスロマイシン、レボチロキシン、リセドロン酸及びレボフロキサシンであった。

有害事象：呼吸障害（肺過敏症反応）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）、被験者に体の痛み、疲労、及び咳嗽の症状が始まった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）、被験者に微熱（37.5℃）を伴う非重篤な重度の肺過敏症反応が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）、症状が持続したため被験者は診察を受けたが、さらに、非重篤な中等度の肺増悪が発現した。胸部 X 線検査で左上葉（LUL）肺炎が認められ、経口レボフロキサシンによる治療が行われた。同日の臨床検査値は、ナトリウム 132 であった（単位及び基準値は提供されず）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）、被験者の発熱（38.7℃）が続いていたため、治験担当医師は、肺炎及び低酸素血症の治療のため病院へ行くよう指導した。その後、被験者は重度の肺過敏症反応のため入院した。入院時、被験者の室内気での酸素飽和度は 92%で、発熱はなく、胸部 X 線検査では LUL 肺炎が確認され、前回 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の X 線検査結果と比較して変化は認められなかった。本事象のため、治験薬の投与を中断した。

入院時の臨床検査値（基準値）は、ナトリウム 126 mmol/L（134～146）で減少、白血球数 8.9 K/μL（3.7～11.4）、血中尿素窒素 17 mg/dL（10～26）、及びクレアチニン 0.6 mg/dL（0.6～1.0）であった。治療として、バンコマイシン静脈内投与（IV）及びアズトレオナム IV の投与を行った。被験者は、咳嗽は湿性ではなく、白色／泡状の喀痰を伴うと報告した。胸部の検査中、稔髪音が両肺に認められ、肺上葉でより顕著であった。被験者は、リファンピシン、エタンブトール、及びアジスロマイシンの NTM 薬物療法を継続した。入院時に採取した血液の培養検査は陰性であった。抗生物質 IV 投与にもかかわらず被験者の状態は改善せず、発熱、呼吸困難の悪化、及び低酸素血症（鼻カニューレによる 4 L 酸素補給での酸素飽和度 88%）が持続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の尿中レジオネラ抗原検査は陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、コンピュータ断層撮影を実施し、既知で重度の非定型抗酸菌感染症（特に変化なし）に一致する、基礎疾患の慢性気道疾患が認められた。新たな所見として、肥厚した小葉間隔壁を伴うすりガラス様陰影が認められ、LUL で最も重度であったが、中葉及び下

＊新薬承認情報提供時に置き換え

葉にも認められた。この新たな所見は細菌性肺炎に一致するものではなかった。さらに、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、左肺上葉で経気管支生検（TBBX）を伴う気管支肺胞洗浄（BAL）を実施した。最終的な細胞学的診断で、非定型上皮細胞群が認められ、これらは反応性 II 型肺細胞の可能性が高いとされた。また、肺胞マクロファージに加え、好酸球（BAL 液の細胞数の 19%）を含む炎症細胞が認められた。ニューモシスチス又はその他の真菌は検出されず、抗酸菌も認められなかった。喀痰検体は全てのウィルス検査で陰性、真菌培養は陰性、マイコプラズマ肺炎も陰性であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、BAL は細菌性肺炎と一致しないと考えられたため、メチルプレドニゾロン IV による治療を行った。ステロイドの投与開始により、酸素飽和度の臨床的な改善に至った。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 23）、ステロイド療法を経口投与に変更した。TBBX の病理報告では、感染症、誤嚥、膠原血管病、薬物毒性、尿毒症、及び特発性の原因など、鑑別診断による急性肺損傷の所見が述べられていた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のリウマチの血清学的検査でリウマチ因子 11 U/mL（基準値：< 12）が示され、バンコマイシン及びアズトレオナムの投与を中止した。プレドニゾンの投与で改善が続いたことから、被験者は退院した。プレドニゾンの投与を継続し、ステロイド投与中のニューモシスチス予防のためにスルファメトキサゾール／トリメトプリムを継続した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 28）、被験者の室内気での酸素飽和度は、歩行中 91%及び安静時 90%であった。本事象は、より低い重症度で、非重篤な中等度の軽快に向かっている肺過敏症反応として継続した。被験者は退院し、翌朝に経過観察の胸部 X 線検査が予定され、呼吸科専門医の主治医による経過観察を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に予定した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 35）の受診で、被験者は疲労を訴えたが、筋肉痛、発熱、及び喀痰は消失していた。被験者は、プレドニゾン漸減投与を継続し、その他の通常のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス治療薬に追加してアミカシン IV を開始した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、臨床検査の結果は、アスペルギルス・フミガーツス免疫グロブリン G15.4 mcg/mL（基準値：<2.0）及び免疫グロブリン E（IgE）12 IU/mL（基準値：<25）であった。非重篤な肺増悪は消失した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、プレドニゾン漸減投与を中止した。被験者の疲労は継続し、運動耐容能が低下したため、運動能力を高めるための肺リハビリテーション、及びアミカシン IV による治療を継続した。被験者は、酸素吸入なしで室内気での酸素飽和度 95%を維持していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 97）、再度実施した胸部 X 線検査で、すりガラス様陰影の消失が認められ、非重篤な肺過敏症反応は消失したと判断された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、広範囲の過敏症のパネル検査のため、採血を行った。その結果は、IgE 12 IU/mL（基準値：0～100）であり、過敏性肺臓炎のパネル検査及び真菌の免疫拡散法／血液パネル検査では陰性であった。肺過敏症反応のため被験者の治験を中止し、同日、治験中止時来院を完了した。被験者は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の精密検査を継続した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連があるかもしれないと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、6[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：呼吸不全（呼吸不全）
発現日：不明　　**消失日：** Day 421*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：不明
転帰：死亡

被験者（6[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、喘息、気管支拡張症、気管支炎、間欠性咳嗽、アレルギー性鼻炎、右肺上葉切除、右肺中葉切除、不安、うつ病、食欲減退、胃食道逆流性疾患、間欠性不眠症、悪心、骨減少症、ループス（寛解）、及びサルファ剤に対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、エタンブトール、リファブチン、アミカシン、レボサルブタモール、ベンゾナテート、シタロプラム、グアイフェネシン、ゾルピデム、アルプラゾラム、オンダンセトロン、モンテルカスト、チオトロピウム、ミルタザピン、ラニチジン、塩化ナトリウム、ビタミン D、マルチビタミン、酸素 2 L、及び免疫療法（アレルギー注射）であった。

長期 12 ヵ月追跡調査期間

有害事象：呼吸不全（呼吸不全）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、治験薬の最終投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は主要試験を完了し、長期追跡調査（LTFU）期間に移行した。

LTFU 期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は呼吸不全のため死亡した。死亡報告書は提供されておらず、被験者の死亡に至った事象について報告された追加情報もなかった。

被験者は LTFU 期間に参加中で、12 ヵ月目の LTFU 来院前に死亡したことから、治験薬に対する措置は該当しなかった。本事象の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日死亡と報告された。治験担当医師は、死因は疾患の進行によるものであると判断した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
被験者：男性、7[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg QD
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象 1：ウィルス性胃腸炎（ウィルス性腸炎）
発現日： Day 30*　　**消失日：** Day 31*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：中等度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：回復・消失

重篤な有害事象：喀血（喀血）
発現日：Day 45*　　**消失日：** Day 49*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：中等度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断**転帰：**回復・消失

重篤な有害事象：急性冠動脈症候群（急性冠動脈症候群）
発現日： Day 167*　　**消失日：** Day 170*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：回復・消失

被験者（7[redacted] 歳、男性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、胃食道逆流性疾患、間欠性便秘、良性前立腺肥大症、高血圧、冠動脈疾患、冠動脈ステント装着、両側下肢の再発性深部静脈血栓症、両側下肢のステント、肺塞栓症、肺気腫、気管支拡張症、自宅での酸素使用（就寝時及び必要に応じて）、持続的気道陽圧を要する閉塞性睡眠時無呼吸、元喫煙者（[redacted] 箱／日、1 年前に中止）、腹部ヘルニア修復術（2 回）、間欠的な薬物性下痢、及びペニシリンアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、ワルファリン、クロピドグレル、グアイフェネシン、リファンピシン、クラリスロマイシン、サルブタモール硫酸塩、ドクサートナトリウム、ロペラミド、チオトロピウム臭化物、フルチカゾン／サルメテロール、サルブタモール、クロレラ、オメプラゾール、フィナステリド、タムスロシン、制酸剤及びテルミサルタンであった。

有害事象：ウィルス性胃腸炎（ウィルス性腸炎）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、被験者に悪心、嘔吐、及び下痢が発現し、被験者はウィルス性腸炎で入院した。入院時のバイタルサインは、脈拍 95 bpm、血圧 135/65 mmHg、呼吸 22 回／分、酸素飽和度 97%、及び体温 37.4℃であった。徴候及び症状の確認では、悪心及び嘔吐が認められた。初回の臨床検査値（基準値）は、白血球（WBC）数 9.6×10^3/u（4.0～11.0）、好中球 90.1%（41.7～73.7）、ナトリウム 135 mmol/L（136～145）、血中尿素窒素（BUN）25 mg/dL（7～18）、クレアチニン 1.5 mg/dL（0.8～1.3）、国際標準比（INR）は 2.0（0.9～1.2）で、プロトロンビン時間（PT）は 20.0（9.3～12.0 秒）であった。腹部及び胸部 X 線検査で、慢性的な右肺尖部の瘢痕とともに、閉塞、イレウス、又は気腹のエビデンスのない非病理性の腸ガスパターンが示された。急性の心

＊新薬承認情報提供時に置き換え

肺異常又は腹部の異常は認められなかった。それ以外は、肺野は明瞭であった。最初の治療として、輸液静脈内投与（IV）、オンダンセトロン IV、及び吸入サルブタモール／イプラトロピウムが投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）、被験者のクレアチニンは正常（1.2 mg/dL）で、胃腸炎は消失し、被験者は退院した。本事象による治験薬の変更は行われなかった。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

有害事象：喀血（喀血）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）、被験者は治験薬の投与を受け、約 6 時間後に中等度の喀血が発現した。被験者は、2 日間にわたる吐血のため来院し、吐血はごくわずかな血の筋であったと説明した。この状態は、咳嗽を伴う大さじ数杯の吐血（総量 1/2 カップと推定）に徐々に悪化した。被験者は、悪寒、発熱、又は胸痛を否定した。来院時の臨床検査値（基準値）は、PT 22.0 秒と延長（9.3～12.0）及び INR 2.2（0.9～1.2）、D ダイマー779 mg/mL（100～400）、便潜血陽性、ヘマトクリット 36.8%（38.2～48.4）、ヘモグロビン 12.5 g/dL（13.1～16.8）、WBC 数 7.8（4～11×10^3/μL）、及び好中球 73.4%（41.7～73.7）であった。身体検査では、良好な呼気で、散発性ラ音及び肺野内での呼気性喘鳴が認められた。入院時のバイタルサインは正常であった。胸部 X 線検査では、上肺野及び下肺野に慢性的と考えられるびまん性の間質性変化がみられ、融合性の浸潤又は滲出液は認められなかった。被験者は病因不明の中等度の喀血のため入院した。また、被験者に非重篤な中等度の慢性閉塞性肺疾患の急性増悪が発現した。

喀血のため、治験薬の投与を中断した。被験者の肺治療薬を調整し、ワルファリン及びクロピドグレルの投与を保留した。さらに、経口レボフロキサシンによる治療を追加した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）、呼吸器喀痰培養で、正常な上気道内細菌叢が多数示された。再度実施した胸部 X 線検査では、活動的な変化はみられなかった。下肢ドップラーでは、深部静脈血栓は陰性であった。予備的な喀痰培養検査の結果、多数の正常な上気道内細菌叢が認められた。アセチルシステイン IV、メチルプレドニゾロン IV、パントプラゾール IV、及び皮下エノキサパリンの投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、頸部及び肺のコンピュータ断層撮影（CT）で、基礎疾患の慢性閉塞性肺疾患（COPD）の変化を伴う右上葉の空洞性病変が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）、再度測定した PT 及び INR 値は、それぞれ 13.3 及び 1.2 と低下していた。被験者に喀血の再発はなく、呼吸状態の改善が認められた。アセチルシステイン、メチルプレドニゾロン、及びパントプラゾールの投与を中止した。喀血及び COPD 増悪は消失し、被験者は安定した状態で退院した。経口プレドニゾンを漸減スケジュールで開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、レボフロキサシンの投与を中止し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）、被験者は治験薬の投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、エノキサパリンの投与を継続した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

有害事象：急性冠動脈症候群（急性冠動脈症候群）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142）、被験者に非重篤な軽度の咳嗽が発現した。被験者には呼吸困難を伴う咳嗽が発現しており、被験者は治験薬の使用により息切れが悪化したと感じていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 153）、被験者は咳嗽のため治験薬の投与を中止した。本事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）に回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、被験者は定期来院を行い、バイタルサインは、血圧 179/81 mmHg、心拍数 80 bpm、呼吸 16 回／分、体温 36.9℃、及び酸素飽和度 98%であった。身体検査では呼吸音の低下が改善しており、治験担当医師はこれは臨床的に重要ではないと考えた。高解像度 CT スキャンで、嚢胞性肺気腫、右上葉の空洞変化を伴う非定型抗酸菌感染症、及び少量の空洞液が認められ、活動性疾患であることが示唆された。前回 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の CT スキャンと比較して、肺の炎症性変化が進行し、網状小結節異常及び肺硬化の新たな領域が認められた。

本来院中に実施した心電図で、以前の来院時にはなかった変化がみられ、下壁及び側壁誘導での ST 変化及び T 波逆転が認められた。被験者は 6 分間歩行検査を受け、疲労の増加、息切れ、及び浮動性めまい（その後、安静とともに減少）を訴えた。検査後のバイタルサインは、血圧 173/86 mmHg、心拍数 88 bpm、呼吸 22 回／分、及び酸素飽和度 96%（3 L/分 O_2）であった。

その後、被験者は、急性冠症候群のさらなる評価のため救急外来で受診した。臨床検査値（基準値）は、トロポニン T 0.031 ng/mL（0.00～0.010）、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体（ProBNP）880.1 pg/mL（0～125）、及び最大 200/100 mmHg の血圧上昇であった。被験者は、血圧は通常、収縮期 130～140 及び拡張期 70～80 の範囲でコントロールされていると報告した。クロニジン 0.1 mg による治療を行い、血圧は収縮期約 180、拡張期 90 超に下降した。さらに、シプロフロキサシン、一硝酸イソソルビド、吸入ブデソニド／ホルモテロール、経口パントプラゾール、経口バルサルタン、経口メトプロロール、高血圧症治療用テルミサルタンの在宅投与、胸痛に対してニトログリセリン頓用、深部静脈血栓症予防のためのエノキサパリン、及び経鼻酸素療法（2 L/分）による治療を行った。

心電図の変化による観察を行い、心筋梗塞を除外し、心臓専門医による診察を受けるため、被験者は入院した。担当医は、被験者のこの 1 ヵ月間の息切れの悪化に関連する既往歴を被験者から聴取した。被験者は、本治験の 6 分間歩行検査を行う前は「今日は調子がいい」と感じていたが、息切れになり、歩行検査を完了できなかったと述べた。被験者は、胸痛、頭部ふらふら感、視力の変化、頭痛、腹痛、発熱、及びその他全ての関連する症状を否定した。バイタルサインは、体温 99.2°F、血圧 204/100 mmHg、脈拍 89 bpm、呼吸 20 回／分、及び鼻カニューレによる 2 L 酸素補給下でのパルスオキシメトリ 100%であった。身体検査では、特に問題はなかった。臨床検査値（基準値）は、ナトリウム 139 mEq/L（132～146）、カリウム 3.7 mEq/L（3.3～5.1）、二酸化炭素 29.0 mEq/L（22.0～31.0）、BUN 16.0 mg/dL（6.0～19.0）、クレアチニン 1.3 mg/dL（0.5～1.2）、総タンパク 8.1 mg/dL（5.9～8.4）、クレアチンキナーゼ（CK）87 U/L（38～174）、ミオグロビン 61.4 ng/mL（28.0～72.0）、及びトロポニン T 0.031 ng/mL（0.00～0.010）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、再度実施した心酵素検査では、CK 76 U/L、ミオグロビン 66.2 ng/mL、及びトロポニン T 0.053 ng/mL であった。同日、エノキサパリンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）、再度実施した心酵素検査では、CK 62 U/L、ミオグロビン 65.7 ng/mL、トロポニン T 0.057 ng/mL、及び N 末端 Pro-BNP 880.1 pg/mL（基準値：0～125、50～75 歳では > 900 pg/mL でうっ血性心不全とされる）であった。心臓病専門医による診察中、身体検査で、被験者が急性の息切れに悩まされ、不安を感じていることわかった。肺音は減弱し、減少していた。バイタルサインは、血圧 130/60 mmHg 及び心拍数 70 bpm であった。心音聴診検査では、雑音及び奔馬調律のない規則的リズムが認められた。経口アセチルサリチル酸、経口スピロノラクトン、塩化カリウム（単回投与）、及び経口シンバスタチンによる治療を行った。また、被験者に心カテーテル検査を実施したところ、左冠動脈前下行枝及び右冠動脈の著しい狭窄が認められ、薬剤溶

出ステントを留置した。被験者は集中治療室で一晩過ごした後、安定し、翌朝、観察病棟に移った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）、急性冠動脈症候群は消失し、被験者は退院した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、5[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：肺炎（肺炎）
発現日：Day 71*　　**消失日：**継続中
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：非重篤な中等度の肺炎／肺増悪として継続、　Day 84*　消失

被験者（5[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、変異型嚢胞性線維症、疲労、鉄欠乏、貧血、寝汗、骨減少症、胃食道逆流性疾患、不安、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、再発性鵞口瘡、再発性膣カンジダ感染、体及び関節痛、気管支拡張症、持続的陽圧呼吸療法で治療中の睡眠時無呼吸、虫垂切除、腹式子宮全摘、間欠性喀血、再発性肺炎及び持続的再発性マイコバクテリウム・アビウム・イントラセルラーレ感染による NTM 症、環境アレルギー並びにリファンピシンに対する薬物アレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、エタンブトール、エソメプラゾール、ロラゼパム、チオトロピウム臭化物、フルコナゾール、ブデソニド／ホルモテロール、ナプロキセン、サルブタモール、塩化ナトリウム及びクロナゼパムであった。

有害事象：肺炎（肺炎）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）、被験者は重度の肺炎のため入院した。被験者は救急外来を受診し、当日の朝、喀血（大さじ 1 杯未満の明赤色の血液）が複数回あったと訴えた。被験者は、発熱、悪心、嘔吐、腹痛、又は胸痛を否定したが、寝汗、疲労、倦怠感、息切れ、喀血、及び湿性咳嗽が入院前数日間で徐々に悪化したと説明した。バイタルサインは、体温 36.2℃、血圧 133/71 mmHg、脈拍 73 bpm、呼吸数 20 回／分、及び酸素飽和度 94%（室内気）であった。身体検査では、明らかな苦痛の徴候はなく、上気道のうっ血を伴う肺、及び両肺底部でのわずかな断続性ラ音が認められた。臨床検査の結果は、白血球数 4.8、ヘモグロビン 15.2、血小板数 141,000、ナトリウム 142、カリウム 4.0、クロール 105、二酸化炭素 29、クレアチニン 0.9、グルコース 85、血中尿素窒素 11 であった（単位及び基準値は提供されず）。胸部 X 線検査では、気管支拡張症の著しい変化、及び肺炎に一致する両側下葉での進行性の間質浸潤を伴う COPD、さらに右上葉でも進行性の浸潤の可能性が認められた。シュードモナス増悪が疑われ、セフェピム静脈内投与（IV）を開始した。ブデソニド／ホルモテロール及び噴霧療法とともに、エタンブトール及びアジスロマイシンの投与を継続した。本事象のため、治験薬の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）、入院中に被験者は改善して退院し、持続する非重篤な中等度の肺炎のため、自宅でセフェピム IV を継続した。退院時、喀痰グラム染色及び培養検査は保留となった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）、肺炎は、非重篤な中等度の肺増悪として継続していた。セフェピム IV による治療を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）に、肺炎及び肺増悪は消失したと判断された。セフェピム IV による治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]	**国：**米国
被験者：女性、8[redacted] 歳、49.5 kg	
投与群：二重盲検期 ALIS 590 mg 1 日 1 回（QD）、非盲検期 ALIS 590 mg QD	
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	
治験薬の投与中止に至った有害事象：呼吸困	
難**発現日：** Day 39*	**消失日：** Day 58*
治験薬投与下で発現：Yes	**治験薬との因果関係：**関連があるかもしれない
重症度：中等度	
措置：本有害事象のため、被験者の要望により治験薬投与中止	
転帰：回復・消失	
重篤な有害事象：呼吸不全を伴う慢性閉塞性肺疾患（COPD）（COPD；呼吸不全）	
発現日：不明	**消失日：** Day 384*
治験薬投与下で発現：No	**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡	**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：不明	
転帰：死亡	

被験者（8[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、難治性肺非結核性抗酸菌症に対して二重盲検期の ALIS 投与群に無作為割付された。

関連する既往歴として、被験者は、薬物アレルギー（ペニシリン、リシノプリル、ストレプトマイシン、レボフロキサシン、イソニアジド及びリファンピシン）、気管支拡張症、季節性鼻アレルギー、高血圧、喘息、甲状腺機能低下症、慢性背部／頸部痛、消化障害（散発）、浅眠、難聴、間欠性低カリウムの既往を有していた。

関連する併用薬は、フルチカゾン／サルメテロール、サルブタモール、アジスロマイシン、エタンブトール、塩化ナトリウム溶液、チオトロピウム臭化物、レボチロキシン、アムロジピン、シタロプラム臭化水素酸塩、結合型エストロゲン、塩化カリウム及びメゲストロール酢酸エステルであった。

有害事象：呼吸困難（呼吸困難の悪化）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、被験者は二重盲検期で ALIS の初回投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に中等度の呼吸困難が発現した。本事象は、治験薬を中止した時に改善したため、治験薬との関連があるかもしれないと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）、被験者の要望により治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、本事象は回復した。

被験者の治験中止日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）であった。

長期 12 ヵ月追跡調査期間

死亡に至った有害事象：呼吸不全を伴う COPD（COPD；呼吸不全）

治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験を完了し、長期追跡調査（LTFU）期間に移行した。

LTFU 期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者はホスピスケアに入所した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は呼吸不全を伴う COPD のため死亡した。死亡報告書は提供されておらず、被験者の死亡に至る事象について報告された追加情報もなかった。

被験者は LTFU 期間に参加中で、12 ヵ月目の LTFU 来院前に死亡したことから、治験薬に対する措置は該当しなかった。本事象の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日死亡と報告された。治験担当医師は、死因は疾患の進行によるものであると判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

呼吸不全を伴う COPD に対する治験担当医師の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、5[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：呼吸停止（呼吸不全）
発現日： Day 450*　　**消失日：** Day 472*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：死亡

被験者（5[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、慢性閉塞性肺疾患、貧血、胆嚢切除、及び浅眠の既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、エタンブトール、リファンピシン、ミルタザピン及びイブプロフェンであった。

長期 12 ヵ月追跡調査期間

有害事象：呼吸停止（呼吸不全）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験を完了し、長期追跡調査（LTFU）期間に移行した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、呼吸器専門医を受診した後、被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月の右肺切除術後の合併症である気管支胸膜瘻による重度の悪液質及び栄養失調状態で入院した。入院から数日後、被験者の呼吸状態は非代償性で、被験者は挿管された。被験者は、抗真菌薬及び昇圧剤を含む広域抗菌スペクトル薬剤に加え、自宅でのマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス抗生物質治療を継続した。被験者の健康状態が悪く、肺の状態も悪化しており、予後が不良であったことから、支持療法が検討され、被験者の家族は治療を完全に中止することを決断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、人工呼吸を中止した後、被験者は呼吸停止で死亡した。

被験者は LTFU 期間に参加中で、12 ヵ月目の LTFU 来院前に死亡したことから、治験薬に対する措置は該当しなかった。治験担当医師は、死因は手術合併症によるものであると判断した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、5[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：感染による気管支拡張症の増悪（慢性気管支拡張症増悪）
発現日： Day 22*　　**消失日：** Day 39*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連あり
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連あり
措置：入院／治験薬投与中断／治験薬投与中止
転帰：回復・消失

被験者（5[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、耳鳴、アミカシンに対する聴器毒性、片頭痛、胃酸逆流、皮膚乾燥、皮膚そう痒、下痢、気管支拡張症、貧血、敗血症に至った肺炎球菌性肺炎、多臓器不全、ニューモバックス、ベンチレーター／気管切開、気胸、高血圧症、幻覚、アレルギー性鼻炎、良性乳房類線維腫、非喫煙者、閉経後、扁桃摘出、サルファ剤に対する薬物アレルギーの既往の既往を有していた。

関連する併用薬は、リファンピシン、エタンブトール、アジスロマイシン、プロプラノロール、アムロジピンベシル酸塩及びラニチジンであった。

有害事象：感染による気管支拡張症の増悪（慢性気管支拡張症増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、本治験のスクリーニング中に実施されたコンピュータ断層撮影により、気管支拡張症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）、被験者に非重篤な軽度の肺増悪が発現した。被験者には、咽喉痛に続き、呼吸困難及び咳嗽の増加の症状がみられた。経口イブプロフェンによる治療を行った。本事象は継続していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）、被験者はかかりつけ医を受診し、発熱、咳嗽、呼吸困難、及び喘鳴を訴えた。被験者は、経口レボフロキサシン及び経口プレドニゾンによる治療を受けた。被験者の症状は、最高 38.8℃の発熱、悪寒、及び発汗であった。被験者は、胸膜痛、胸痛、浮腫、又は病人との接触を否定した。20[redacted] 年、被験者は Pneumovax の接種を受けていたが、インフルエンザの予防接種は受けていなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、20 フィートを超える歩行に耐えられないほどの息切れが発現し（最近 1 週間前に 1 マイルのハイキングをした）、被験者は他院の救急外来で受診した。セフトリアキソン静脈内投与（IV）による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）、被験者は重度の慢性気管支拡張症の増悪のため入院した。入院時、被験者に重度の呼吸困難の増加、及び断続性ラ音+3（左肺より右肺でより強く聴かれ、ベースラインから悪化していた）を伴う低酸素症が発現していた。担当医は、被験者はウィルスに感染し、その結果発熱及び頭痛が生じ、その後、細菌性の気管支拡張症の肺増悪が起こった可能性を疑った。胸部 X 線検査で、左肺尖部の空洞性病変及び両肺の主に肺尖部に小結節が認められ、これらは、以前に非定型抗酸菌感染症が起こったことを示唆するものであった。牽引性気管支拡張症は左肺下葉内で最も顕著であった。尿中レジオネラ抗体検査、呼吸器ウィルスパネル検査、及び咽頭拭い液インフルエンザ検査の結果は陰性であった。セフトリアキソン IV による治療を中止し、バンコマイシン IV の投与を開始した。本事象のため、治験薬の投与を中断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）、セフタジジム IV を含む抗生物質 IV 2 週間投与のため、末梢挿入中心静脈カテーテルを留置した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の臨床検査の結果（基準値）は、白血球数 8.1×10^9/L（4.5～11.0）、血小板数 293×10^9/L（150～440）、ヘモグロビン 13.1 g/dL（12.0～16.0）、及びヘマトクリット 39.5%（36.0～46.0）であった。退院前に、被験者の酸素飽和度を、安静時及び歩行時、室内気及び鼻カニューレによる 2 L/分の酸素補給下で測定した（室内気での酸素飽和度：安静時 92%、歩行時 85%、2 L/分酸素補給下：安静時 94%、歩行時 95%）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）、本事象のため、治験薬の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）、本事象は継続していたが、被験者は退院し、通常の投与レジメンに加え、セフタジジム IV、経口アモキシシリン／クラブラン酸、吸入サルブタモール、経口ファモチジン、フルチカゾン点鼻薬、生理食塩水鼻スプレー、及び酸素を含む治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、バンコマイシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）、気管支拡張症は消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）、被験者は治験中止時来院を行い、悪寒、発熱、及び頭痛を訴えた。肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）0.97 L（予測値の 36.9%）、努力肺活量（FVC）1.70 L（予測値の 51.1%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）0.35 L（予測値の 13.5%）であった（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の FEV_1 1.15 L［予測値の 43.7%］、FVC 1.92 L［予測値の 57.7%］、及び FEF_{25-75} 0.46 L［予測値の 17.7%］と比較）。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 9 項目に該当し、治験担当医師は被験者に中等度の肺増悪が発現していると考えた。治験担当医師は、慢性気管支拡張症増悪のため被験者の治験を中止した。本報告時点で、肺増悪は継続中であった。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬とおそらく関連ありと報告された。

被験者番号：[redacted]　　**国：**米国
被験者：女性、1[redacted] 歳、47.7 kg
投与群：二重盲検期プラセボ、非盲検期 Arikayce 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（非盲検）
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（非盲検）

治験薬の投与中止に至った有害事象：嚢胞性線維症における感染増悪
発現日： Day 109*　　**消失日：** Day 175*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：中等度
措置：併用薬変更、本有害事象のため治験担当医師による治験薬投与中止
転帰：回復・消失

重篤な有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（嚢胞性線維症の増悪）
発現日： Day 354*　　**消失日：**Day 409*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡
措置：入院
転帰：死亡

重篤な有害事象：嚢胞性線維症の進行（疾患進行）
発現日： Day 370*　　**消失日：** Day 409*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡
措置：入院
転帰：死亡

重篤な有害事象：後腹膜出血（後腹膜出血）
発現日： Day 370*　　**消失日：** Day 409*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡
措置：入院
転帰：死亡

重篤な有害事象：腎不全（腎不全）
発現日： Day 374*　　**消失日：** Day 409*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡
措置：入院
転帰：死亡

被験者（1[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対して二重盲検期中プラセボ投与群に無作為割付された。被験者は嚢胞性線維症を有していた。

関連する既往歴として、被験者は、嚢胞性線維症に関連する関節炎、甲状腺機能低下症、副鼻腔に関連する頭痛、胃酸逆流、緑膿菌、非結核性抗酸菌、ばち状指、慢性副鼻腔炎、嚢胞性線維症に関連する肝疾患、骨減少症、食道静脈瘤、膵機能不全、末端腸閉塞症候群、慢性気管支炎、シプロフロキサシン及びバンコマイシンに対するアレルギー、並びに季節性アレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、レブアルブテロール、エソメプラゾールマグネシウム、ヒドロキシクロロキン、フルチカゾン、レボチロキシンナトリウム、フィトナジオン、チゲサイクリン、及びクラリスロマイシンであった。

有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（嚢胞性線維症の増悪）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、被験者は非盲検期で ALIS の初回投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から、被験者に、持久性の低下及び肺機能の低下に加え、呼吸困難の増加、胸部絞扼感、喀血を特徴とする嚢胞性線維症の感染性増悪が発現した。経口アジスロマイシン、アズトレオナム吸入、及び経口リネゾリドによる治療を行った。本事象は、治験薬との関連はないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。治験担当医師は、本事象のため治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）、被験者は非盲検期での治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、被験者は治験を中止した。

長期 12 ヵ月追跡調査期間

有害事象：　嚢胞性線維症における肺感染増悪（嚢胞性線維症の増悪）
嚢胞性線維症進行（疾患進行）
後腹膜出血（後腹膜出血）
腎不全（腎不全）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験を完了し、長期追跡調査（LTFU）期間に移行した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、気管支拡張症の急性増悪及び緑膿菌感染に続発すると考えられる咳嗽の悪化、喀血、及び息切れで入院した。予定されていたネフローゼ域のタンパク尿を検査するための腎生検、及び食道静脈瘤を評価するための食道胃十二指腸内視鏡検査は、被験者が急性疾患から回復するまで延期された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に腎生検が予定された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、腎生検の合併症である後腹膜出血のため、被験者は入院した。入院時、被験者は NTM レジメンを腎機能に合わせて調整し、継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、体液貯留のため透析を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続した。入院中、被験者の腎機能は回復しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の家族は抗生物質静脈内投与及びそれ以上の透析を中止することを決断し、被験者は退院して、自宅でホスピスケアを受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は死亡した。

被験者は LTFU 期間に参加中で、12 ヵ月目の LTFU 来院前に死亡したことから、治験薬に対する措置は該当しなかった。本事象の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日死亡と報告された。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、2[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）
発現日： Day 121*　　**消失日：** Day 174*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院／治験薬投与中止
転帰：回復・消失

被験者（2[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、嚢胞性線維症（CF）、CF による 1 型糖尿病、高血糖、CF に関連する膵機能不全、CF に関連する腹痛、アスペルギルス陽性喀痰、詳細不明の鼻炎、不眠症、うつ病、腰痛、脱毛症、慢性頭痛、ばち状指、呼吸困難、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇､アルブミン減少、重炭酸塩異常、貧血、血小板減少症、好中球減少症、顔面潮紅、胴体上部、頸部及び肩の紅斑性皮疹、眼乾燥症候群、四肢痛、便秘、下痢、水疱性皮膚炎、リネゾリドに関連する末梢性ニューロパチー、及びクロファジミンでの治療に関連する下肢浮腫の既往を有していた。

関連する併用薬は、サルブタモール、コデイン配合グアイフェネシン、ボリコナゾール、チゲサイクリン、ゾルピデム、パンクレリパーゼ、インスリン リスプロ、エチニルエストラジオール + レボノルゲストレル、硫酸鉄、ジフェンヒドラミン、フルチカゾン、エスシタロプラム、マルチビタミン、オキシコドン／アセトアミノフェン、ビタミン D、アセトアミノフェン、エソメプラゾール、オンダンセトロン、塩化ナトリウム、及びアジスロマイシンであった。

有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）、肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）2.1 L（予測値の 63.6%）、努力肺活量（FVC）2.93 L（予測値の 78.1%）及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）1.37 L（予測値の 36.6%）であった。

被験者に、軽度の咳嗽（発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び嗄声（発現日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月初旬頃、被験者に 3 週間にわたって咳嗽と喀痰（濃暗緑色から灰色）の増加が発現した。被験者は、本治験の非盲検期を開始して以来、治験薬の投与で咳嗽が増加したことに気がついた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）、被験者の体温は 37℃、バイタルサインは正常で、酸素飽和度は 94%であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 2 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.89 L（予測値の 57.3%）、FVC 2.51 L（予測値の 66.9%）、及び FEF_{25-75} 1.5 L（予測値の 40.1%）であった。この結果により、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の評価以降、FEV_1 が> 10%低下したことが示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 121）、非盲検期の治験薬投与開始から 36 日後、被験者に肺増悪が発現し、入院した。前後方向及び側方の胸部 X 線検査を行った結果、CF の続発症である多病巣性

＊新薬承認情報提供時に置き換え

気腔病変の持続的な所見が認められ、上下葉の気管支拡張症を伴っていた。新たな浸潤はなかった。臨床検査の結果、C 反応性蛋白が 45 へ上昇し、白血球数は 9.7 であった（単位及び基準値は提供されず）。

イミペネム／シラスタチン静脈内投与（IV）及び経口レボフロキサシンによる治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀痰培養で口腔咽頭細菌叢及び酵母 1+が示された。

被験者に改善がみられ、咳嗽及び息切れが減少し、運動能力が増し、C 反応性蛋白が 12 へ低下した（単位及び基準値は提供されず）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の肺活量測定の結果、FEV_1 は 1.78 L で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 5.2%減少していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 125）、治験薬の吸入により過度の咳が起こり、被験者は治験薬の投与を完了することができなかったため、治験薬の投与を中断した。同日、肺増悪のため、被験者の要望により治験薬の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院し、イミペネム／シラスタチン及びレボフロキサシンを自宅で継続投与した。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 6 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪ありと考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口レボフロキサシンの投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、イミペネム／シラスタチン IV による治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 174）、肺増悪は消失したと報告された。

被験者は、治験薬の投与により体調が悪化して咳嗽が増加したこと、また、治験実施計画書に規定されている来院のためにアラスカから東海岸への遠距離の移動を続けることを望まないため、治験担当医師に治験を中止したいと伝えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、被験者は、ベースラインの呼吸状態に戻ったと感じていると報告した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬とおそらく関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、7[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg QD
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：大腿骨骨折（左大腿骨骨折）
発現日： Day 82*　　**消失日：** Day 92*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：後遺症を残して回復・消失

重篤な有害事象：上腕骨骨折（左上腕骨骨折）
発現日　Day 82*　　**消失日：** Day 92*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：後遺症を残して回復・消失

重篤な有害事象：尿路感染（尿路感染の悪化）
発現日： Day 141*　　**消失日：** Day 147*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院、治験薬投与中断、治験薬投与中止
転帰：死亡

重篤な有害事象：多臓器不全（多臓器不全）
発現日： Day 145*　　**消失日：** Day 147*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：死亡

重篤な有害事象：深部静脈血栓症（下肢の深部静脈血栓症）
発現日： Day 145*　　**消失日：**Day 147*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：死亡

重篤な有害事象：腸管虚血（虚血性腸管）
発現日： Day 145*　　**消失日：** Day 147*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：死亡

重篤な有害事象：尿路性敗血症（尿路性敗血症）
発現日： Day 145*　　**消失日：** Day 147*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：死亡

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者（7[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、非侵襲性真菌感染、口角口唇炎、季節性アレルギー性鼻炎、高血圧、拡張中期機能障害を伴う軽度の僧帽弁逆流、末梢性ニューロパチー、変形性関節症、線維筋痛、過敏性腸症候群、胃食道逆流性疾患、腹壁及び裂孔ヘルニア、閉塞性睡眠時無呼吸、慢性疲労症候群、うつ病、不安、非定型片頭痛、胃バイパス手術、子宮摘出、胆嚢切除、左膝関節置換、右膝関節注射、直腸瘤及び膀胱瘤切除、両側音感難聴、不整脈、耳鳴、腎機能不全、尿路感染、低カリウム血症、血清クレアチニン上昇、蛋白尿、膀胱炎、糸球体濾過率異常、呼吸困難、好中球増加症、汗試験陽性、嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子遺伝子の Delta F508 及び pM265R 変異、セファロスポリン系薬及びスルホンアミド系薬に対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、セチリジン、セレコキシブ、デュロキセチン、リネゾリド、ロサルタン、グアイフェネシン、オメプラゾール、トピラマート、トラマドール、クロファジミン、クロナゼパム、ピリドキシン、ビタミン B12、乳酸菌類、サルブタモール、エノキサパリン、ドクサート／センノシド、フルチカゾン／サルメテロール、チオトロピウム、アセトアミノフェン、パントプラゾール、オキシコドン、葉酸、シクロベンザプリン、及びネブライザーを介しての高張生理食塩液であった。

有害事象：大腿骨骨折（左大腿骨骨折）、上腕骨骨折（左上腕骨骨折）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 82）、被験者は転倒し、左上腕骨及び左大腿骨を骨折した。被験者は、意識消失はなかったと報告した。被験者は救急車で救急治療室へ搬送された。手術前、被験者に発熱はなく、血行動態は安定していた。感染症科との協議で、被験者の慢性肺感染症を考慮した手術への対応を行う必要はないことが確認された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口硫酸第一鉄による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、左近位上腕骨の観血的整復及び内固定、並びに左大腿骨の髄内釘固定を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者にエリスロポエチンを単回皮下投与（SC）した。退院報告書によると、被験者のヘマトクリットは 20 台半ばから後半の範囲でやや安定していた。術後、被験者の疼痛は、末梢カテーテルを介してのロピバカイン、その後の経口オキシコドンで当初は十分コントロールされていた。術後 3 日目に、被験者は頻脈及び高血圧状態となった。当初、転倒の原因となった低血圧のため、ロサルタンの投与を保留していた。被験者にフロセミドの静脈内投与（IV）を行い、経口ロサルタンの投与を再開した。被験者の血圧は、降圧剤の再投与に適切に反応した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 88）、心エコー検査を実施したところ、中隔肥厚が認められたが、さらなる治療を必要とするものではなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、急性尿路感染症に関して感染症科との術後の協議が行われ、3 日間の経口シプロフロキサシン投与により治療することとなった。入院中、経口アセトアミノフェン、経口ドクサート／センノシド、エノキサパリン SC、経口パントプラゾール、経口葉酸、クリンダマイシン IV、フロセミド IV、メロペネム IV、吸入チオトロピウム、経口ビタミン B6、吸入サルブタモール、モルヒネ IV、経口オンダンセトロン、及び経口トラマドールによる治療を追加した。

理学療法及び作業療法で被験者を評価した結果、リハビリテーション施設への一時的入所が推奨された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）、本事象は後遺症を残して消失したと判断され、被験者は入院リハビリテーション施設に転院し、激しい労作を伴わない運動や他動的関節可動域の訓練に集中した。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

有害事象：尿路感染（尿路感染の悪化）、多臓器不全（多臓器不全）、深部静脈血栓症（下肢の深部静脈血栓症）、腸管虚血（虚血性腸管）、尿路性敗血症（尿路性敗血症）

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 141）、リハビリテーション施設で、被験者に悪心及び中等量の暗褐色嘔吐（潜血陽性）が発現した。バイタルサインは正常で、心拍数は 111 bpm であった。身体検査では、腸音陽性で、腹部は柔らかかった。被験者は、摂食量が減少していたと報告された。被験者は、さらなる評価及び治療のため、病院に転院した。被験者は 2～3 日の間悪心及び嘔吐があり、プロメタジンでわずかに軽減したと報告した。さらに、被験者は、固形物及び飲料を摂取することができず、食欲がなく、衰弱し、左肩及び臀部の疼痛が 6/10 レベルにあると訴えた。バイタルサインは、血圧 96/76 mmHg、脈拍数 114 bpm、呼吸数 20 回／分、体温 36.7℃、及び酸素飽和度 95%であった。身体検査では、被験者にやや見当識障害がみられ、粘膜が乾燥し、胸部は正常で、心音も正常であった。被験者の腹部は触診でも柔らかく、左下腹部 1/4 領域では防御反応がなかった。救急治療室で抗生物質の投与を開始した（投与経路及び投与量不明）。被験者は悪心、嘔吐、脱水、及び腎不全を伴う重度の尿路感染症で入院した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 140）の最終投与をもって、尿路感染のため治験薬の投与を中止した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 142）、被験者は下痢、便秘、発熱、悪寒、倦怠感、胸痛、息切れ、又は排尿障害を否定した。バイタルサインは正常で、酸素飽和度は 95%であった。身体検査では、被験者に見当識障害はなく、急性の苦痛はないことが確認された。粘膜は湿潤しており、胸部は鮮明で、心音は正常であり、腹部は柔らかく、膨満はなく、腸雑音の減弱がみられた。心電図では、洞性頻拍又は異所性心房性頻拍（心拍数 100 bpm）で、境界域 T 波異常及び QT 間隔の延長が認められた。初回の臨床検査値（基準値）は、ナトリウム 127 mEq/L（136～145）、二酸化炭素 19.6 mEq/L（23.0～31.0）、血中尿素窒素（BUN）32 mg/dL（8～23）、クレアチニン 2.0 mg/dL（0.6～1.2）、カルシウム 7.7 mg/dL（8.8～10.2）、白血球（WBC）数 20.7 K/mm^3（4.6～11.0）、好中球 85%（40～75）、総ビリルビン 0.6 mg/dL（0.2～1.1）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）19 U/L（8～20）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）11 U/L（10～28）、アルカリホスファターゼ 123 U/L（39～117）、総タンパク 5.5 gm/dL（6.2～8.1）、アルブミン 2.3 gm/dL（3.2～4.6）及び乳酸 0.8 mmol/L（0.5～1.6）であった。尿検査では、濁った琥珀色の尿で、微量のケトン、中程度のビリルビン、多数の WBC（カウントできず）、微量の白血球エステラーゼが認められた。尿培養では、肺炎桿菌及びカンジダ・グラブラタ陽性であった。被験者が入院前に受けていた投薬は継続された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 143）、被験者は混乱状態であり、悪心を訴えていた。身体検査では、大きな変化はなく、腹部は柔らかく、腸音は活発で、圧痛はなかった。バイタルサインは、血圧 128/81 mmHg、脈拍 104 bpm、呼吸 20 回／分、体温 36.8℃、及び酸素飽和度 94%であった。その日の後になって、被験者は不安定で傾眠状態にあったが、見当識障害は認められなかった。身体検査では変化は認められなかった。腎機能検査では幾分改善が認められ（BUN 32 mg/dL 及びクレアチニン 1.5 mg/dL）、腎臓専門医による診察が行われた。血液培養で菌増殖はなく、被験者の尿中の酵母の報告を受けて、抗生物質療法にフルコナゾールを追加した。輸液 IV 及びレボフロキサシンの投与を開始し、被験者の腎状態のため、腎臓専門医による診察が考慮された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 144）、被験者は悪心を訴えた。身体検査では、腹部は柔らかく、膨満はなく、わずかの接触での圧痛がみられ、活発な腸音が示された。バイタルサインは、血圧 134/77 mmHg、脈拍 104 bpm、呼吸 20 回／分、体温 36.6℃、及び室内気での酸素飽和度 94%であ

った。臨床検査値は、ナトリウム 127 mEq/L、二酸化炭素 15.2 mEq/L、BUN 30 mg/dL、クレアチニン 1.4 mg/dL、グルコース 66 mg/dL（82～115）、カルシウム 7.6 mg/dL、WBC 数 17.9 K/mm^3、好中球 89%、リンパ球 5%（20～50）、及びヘモグロビン 11.9 g/dL（12.0～15.5）であった。被験者に代謝性アシドーシスの悪化が認められた。レボフロキサシン療法を継続し、フルコナゾール抗真菌療法はミカファンギン IV に変更された。腎尿管膀胱（KUB）の X 線検査で、軽度から中等度の胃のガス膨満、並びに麻痺性イレウス及び／又は便秘に続発する可能性のある小腸及び大腸ループが認められた。さらに、結腸全体に中程度の量の便が認められた。胸部 X 線検査所見は、慢性で陳旧性の肉芽腫性肺疾患と一致していた。また、肺尖部の瘢痕が認められ、左肺より右肺で大きく、右上葉で進行していた。浸潤影又は胸水は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）、被験者は不安な状態で、腹部の不快感及び放屁はあるが 1 週間便が出ないと訴えた。バイタルサインは正常で、酸素飽和度は 97%であった。臨床検査値は、ナトリウム 127 mEq/L、二酸化炭素 15.9 mEq/L、BUN 29 mg/dL、クレアチニン 1.4 mg/dL、グルコース 73 mg/dL、カルシウム 7.8 mg/dL、及び WBC 数 17.8 K/mm^3 であった。両側下肢の静脈ドップラー超音波検査で、右大腿静脈からふくらはぎの静脈（深部大腿静脈を含む）及び左大腿静脈から近位大腿静脈（深部大腿静脈を含む）で、両側性の非閉塞性深部静脈血栓が示された。腹部及び骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）で、右中葉に最大 6.5 mm の複数の肺小結節、及び両肺底部に同様の小結節がわずかに認められた。小さな裂孔ヘルニア及び逆流に加え、少量の左胸水が認められた。胃は著しく膨張しており、小腸の著しい拡張も認められ、右下腹部 1/4 領域への移行が示唆された。腫瘤は認められなかった。被験者は、ミカファンギン及びレボフロキサシンに不応性の尿路感染症に続発する尿路性敗血症と診断され、イミペネム／シラスタチン IV の投与を開始した。同日、被験者は、多臓器不全、重度の深部静脈血栓症、及び虚血腸管と診断された。モルヒネ IV、経口ワルファリン、及び経口水酸化マグネシウムによる治療を開始した。さらに、予防的水分補給として 5%ブドウ糖液 IV 投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）、被験者は低血圧状態で反応がなく、呼吸音の減弱及び浅呼吸が認められた。被験者の腹部は柔らかく、圧痛はなかった。被験者はミダゾラムで鎮静され、挿管されて人工呼吸器が装着され、集中治療室（ICU）に移された。頭部 CT スキャンでは、脳室系が正中にあり、軽度に拡大しており、退行変化と一致する皮質溝の拡大を伴っていた。小血管虚血性疾患に一致する軽度の低吸収領域が脳室周囲白質で認められた。頭蓋内腫瘤、出血、急性灌流域脳血管発作、脳実質外液貯留、又は骨異常のエビデンスはなかった。胸部 X 線検査では、挿管に問題はなく、慢性の肺疾患が認められ、新たな限局性の浸潤はみられなかった。シプロフロキサシン IV、バンコマイシン IV、及びメトロニダゾール IV を被験者の治療薬として追加した。バイタルサインは正常で、心拍数 109 bpm 及び室内気での酸素飽和度 94%であった。臨床検査値は、カリウム 5.2 mEq/L（3.2～5.0）、ナトリウム 127 mEq/L、カルシウム 7.5 mg/dL、二酸化炭素 14.2 mEq/L、BUN 31 mg/dL、クレアチニン 2.0 mg/dL、アルブミン 2.0 gm/dL（3.2～4.6）、アルカリホスファターゼ 119 U/L（39～117）、ALT 616 U/L、AST 2187 U/L、及び乳酸 4.6 mmol/L であった。動脈血ガス（ABG）（基準値）は、pH 7.18（7.35～7.45）、二酸化炭素分圧（pCO_2）29.0 mmHg（35～45）、酸素分圧（pO_2）488 mmHg（80～100）、重炭酸塩（HCO_3）11 mmol/L（22～26）、塩基余剰-16.0（-2～2）、及び酸素飽和度 96%（吸入酸素分画［FiO_2］100%、アシストコントロール換気、20 bpm、1 回換気量［TV］360、及び呼気終末陽圧［PEEP］5）であった。腎機能低下、高カリウム血症、及びアシドーシス悪化について、腎専門医による診察を受けた。腎専門医による診察中、被験者の四肢は冷たく湿っており、両足で斑点形成を伴い、1+の浮腫が認められた。被

験者は覚醒しており、挿管され、肺底部で呼吸音が減弱していた。腹部はわずかに膨満し、腸音が減弱していた。腎臓専門医は、大量輸液、重炭酸塩点滴、及びインスリンブドウ糖 IV グルコースインスリン療法を推奨した。保存的治療が十分でない場合は、透析を考慮することとした。

中心静脈ラインを留置し、低血圧のための複数の昇圧剤（ノルアドレナリン IV、ドパミン、及びバソプレシン）、中心静脈圧を 8～12 mmHg に維持するための輸液 IV、及びポリスチレンスルホン酸の投与を開始した。高カリウム血症、低カルシウム血症、及び重度のアシドーシスの治療が行われた。腎超音波検査で、腎臓の低エコーが認められ、慢性の腎疾患が示唆された。水腎症は認められなかった。心エコー検査では、左心室収縮機能は正常で、軽度の左室肥大及び軽度の三尖弁逆流が認められた。KUB の X 線検査で非特異的な腹部ガスパターンが示され、左中腹部にガスで充満し拡張した 1 本の小腸ループが認められた。再度実施した胸部 X 線検査で、軽度から中等度の右気胸が認められ、胸腔チューブが留置された。再度実施した腹部及び骨盤 CT スキャンで、右下腹部 1/4 領域に移行帯を伴う小腸全体の拡張及び高度の小腸閉塞に一致する腸捻転の可能性が認められた。

被験者に試験開腹術を行った。術中、回盲弁の直前及び回腸末端の手前まで延びる回腸の壊疽、及び小腸閉塞が認められた。外科医は、癒着の溶解、吻合を伴う小腸切除、及び小腸の減圧を進めた。被験者は危篤状態で ICU に戻り、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）、血液透析が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）、被験者の診断は、透析時の腎不全、播種性血管内凝固障害、ショック肝、及び昇圧剤を要する進行性の代謝性アシドーシスであった。バイタルサインは安定しており、血圧は 106/80 mmHg、人工呼吸器下での酸素飽和度は 98%であった。臨床検査値（基準値）は、プロトロンビン時間 56.6 秒（0.0～17.0）、国際標準比 5.0（単位及び基準値は提供されず）、部分トロンボプラスチン時間 70.4 秒（0.0～35.0）、フィブリノーゲン 104 mg/dL（185～485）、D ダイマー9153 ng/mLDDU（200～280）、総クレアチンキナーゼ（CK）1210 U/L（0～211）、CK-MB 40.6 ng/ml（0.3～4.0）、乳酸 11.1 mmol/L、アルブミン 0.8 gm/dlL、カリウム 5.0 mEq/L、ナトリウム 135 mEq/L、カルシウム 5.9 mg/dL、リン 7.8 mg/dL、総蛋白質 2.0 gm/dL、直接ビリルビン 0.5 mg/dL、ALT 1503 U/L、AST 6809 U/L、BUN 26 mg/dL、クレアチニン 1.8 mg/dL、WBC 数 18.5 K/mm^3、及びヘモグロビン 6.2 g/dL であった。ABG は、pH 6.95、pCO_2 35.6 mmHg、pO_2 42 mmHg、HCO_3 8 mmol/L、塩基余剰 21.9、及び酸素飽和度 97%（100% FiO_2、圧補正従量式換気、20 bpm、TV 360、及び PEEP 5）であった。

被験者の家族による協議の後、被験者は蘇生処置拒否の指示下に置かれたが、昇圧剤療法及びその他全ての薬物療法を継続することができた。難治性ショックに対する昇圧薬として、エピネフリンを追加した。経過観察時の乳酸は 18 mmol/L で、pH は 7.0 であった。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）、被験者は、昇圧剤の用量漸増後、心停止に陥った。被験者の家族は、全ての積極的処置の中止を決断し、被験者に苦痛がないようにしてほしいと要望した。被験者は 16:36 に死亡を宣告された。剖検は実施されなかった。

本事象の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）死亡であった。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、6[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg QD
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：回転性めまい（回転性めまいの増悪）
発現日： Day 185*　　**消失日：** Day 186*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院
転帰：回復・消失

被験者（6[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、回転性めまい、胃食道逆流性疾患、呼吸困難、咳嗽、ニューロパチー、起立性低血圧、便秘、胃酸逆流、閉経後、膣乾燥、肺浸潤、間欠性錯感覚、不安、ウイルス性髄膜炎、軽度の左耳難聴、骨粗鬆症、静脈瘤抜去、乳房生検、子宮頸部上皮異形成、左眼のモース手術、肺小結節、非季節性アレルギー性鼻炎、アラニントランスアミナーゼ上昇、子宮頸部円錐アブレーション、良性乳房腫瘍及び気管支拡張症の既往を有していた。

関連する併用薬は、ラベプラゾール、アジスロマイシン、リネゾリド、ポリエチレングリコール、オメプラゾール、ピリドキシン、リファンピン、エストラジオール、メクリジン及びドコサノールであった。

有害事象：回転性めまい（回転性めまいの増悪）

被験者は、[redacted] 年間、時々頭部ふらふら感及び回転性めまいの既往があり、メクリジンを頓用していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）、被験者は非盲検治験薬の投与を受けたと報告した。同日遅くに、被験者は、夜中に起きてトイレへ行く間に倒れ、ドレッサーで頭を打った。被験者には転倒の記憶がなく、被験者の夫に床から助け上げられた記憶のみがあった。

翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、被験者は規定の来院のためクリニックを訪れ、転倒について報告した。被験者のバイタルサインは安定しており、酸素飽和度 97%であった。身体検査では、右背側頭皮に 1/4 サイズの紅斑及び軟部組織の浮腫が認められた。それ以外、身体検査では変化はみられなかった。頭部コンピュータ断層撮影が実施され、急性の病状は示されなかった。48 時間ホルター心電図を実施したところ、洞性徐脈及び洞性頻拍のエピソードとともに洞調律が示された。異所性期外収縮は、1 カプレットを含む 18 回の心室性期外収縮であった。19 回の上室性頻脈（最長 30 拍、最大心拍数 151）を含む、503 回の上室期外収縮が認められた。2 日目に、26 拍の不規則なリズムがみられ、心房細動又は多源性心房頻脈の可能性があると考えられた。日誌の「頭部ふらふら感」及び「回転性めまい」の記録によると、約 85 bpm の心拍数の洞調律であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）、被験者に、部屋が回転するような回転性めまいが突然発現した。この事象はこの後 10 日間続き、通常、頭を動かすことによって引き起こされた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、被験者は、回転性めまいが起こっている最中に歩こうとして、再度転倒した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は聴覚専門クリニックで診察を受け、良性発作性頭位

＊新薬承認情報提供時に置き換え

めまい症と診断された。帰宅後、めまいはよりひどくなり、頻繁に起こった。被験者の症状は、重度の浮動性めまい、部屋が回転するような回転性めまい、嘔吐（7 回）に進行し、被験者は、評価のため来院した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者は入院した。輸液静脈内投与（IV）、オンダンセトロン IV、及び経口メクリジンの継続投与による治療を行った。被験者の頭痛が継続したため、必要に応じてアセトアミノフェンを投与した。被験者は観察及び治療のため一晩入院した。被験者は、エプリー法により著しく改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）、被験者は回転性めまいの症状が完全に消失し、わずかな頭部ふらふら感しかなかったと報告した。被験者には、悪心又は嘔吐はなかった。回転性めまい事象に関する聴覚学的、耳鼻咽喉科学的、及び神経学的評価の結果、被験者の基礎疾患は起立関連事象であり、これにより被験者の転倒が引き起こされたと判断された。転倒により良性発作性頭位めまい症が引き起こされた可能性があると考えられた。被験者は退院し、28 日後の追跡調査来院で経過観察を行うこととなった。

回転性めまいによる治験薬の変更は行われなかった。

治験担当医師による本事象の因果関係評価は、治験薬とおそらく関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、6[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：小腸閉塞（小腸閉塞）
発現日：Day 31*　　**消失日：** Day 32*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：回復・消失

被験者（6[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、鼻づまり、睡眠時無呼吸、不安、変形性関節症、右手首偽痛風、骨粗鬆症、片頭痛（ストレス誘発）、糸球体濾過率異常、胃食道逆流性疾患、裂孔ヘルニア、半月板断裂（右膝）、半月板損傷（左膝）、裂肛（直腸）、涙管閉塞（左眼）、喀血、デュアン症候群、難聴、子宮摘出、左後頭部開頭、ストレス、卵巣摘除、白内障手術、白内障及びアレルギー性鼻炎の既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、カルシウム＋ビタミン D、セレコキシブ、エスシタロプラム、エタンブトール、モキシフロキサシン、リファンピン、ゾルミトリプタン、及びロラタジンであった。

有害事象：小腸閉塞（小腸閉塞）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、被験者に上腹部痙攣、攣縮、及び悪心を伴う小腸閉塞が発現した。被験者の症状は、夜間を通して悪化し続けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）、被験者はかかりつけ医の診察を受けた。コンピュータ断層撮影で、遠位小腸の減圧を伴う拡張した近位及び中央の小腸ループが認められた。この所見は、部分的な小腸閉塞に一致するものであった。被験者は、さらなる評価及び治療のため、病院に搬送された。救急治療室への到着時、被験者は、悪心及び広範な腹痛を訴えた。この腹痛は、うずくような痛み、痙縮、膨満感と表現され、9/10 レベルの痛みを伴うものであった。被験者は、発熱、悪寒、嘔吐、直腸出血、泌尿器系愁訴、及び著しい便秘又は下痢を否定した。臨床検査値（基準値）は、白血球数 7.7 K/mcL（4.0～10.5）、好中球 6.4 K/mcL（1.4～6.9）、及び好中球百分率 83.0%（42.4～76.1）であった。身体検査では、びまん性の圧痛及び活動低下の腸音を伴う腹部の膨張が認められた。バイタルサインは、血圧 129/75 mmHg、脈拍数 81 回／分、呼吸 16 回／分、体温 36.9℃、及び酸素飽和度 98%であった。被験者は観察を継続するため入院し、本事象のため、治験薬の投与は中断された。輸液静脈内投与（IV）、ヒドロモルフォン IV、オンダンセトロン IV、プロメタジン IV、経口アセトアミノフェン、腸管安静、及び支持療法による治療を行った。予防のため、ヘパリン 5000 IU を皮下投与した。その日の夜、被験者を再評価したところ、被験者は、症状が中程度に軽減し、気分がよくなったと報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）、腹部 X 線検査で閉塞が消失したことが確認され、被験者は退院した。同日、治験薬の投与を再開した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、被験者は本治験の二重盲検期を完了した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、被験者に非重篤な中等度の嗄声が発現した。被験者は咽頭炎を訴え、本事象のため、治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）、被験者に非重篤な重度の肺増悪が発現した。咽喉痛の症状は、下気道症状の増加に進行した。本事象のため、治験薬の投与を中止した。経口プレドニゾンによる治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、吸入サルブタモールによる治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）、肺増悪は消失したが、報告時点で、嗄声は継続していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾンの投与を中止した。治験担当医師は、肺増悪及び嗄声の因果関係評価をおそらく関連なしとし、治験薬よりも感染症に関連している可能性が高いと判断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺増悪の有害事象のため、被験者の治験を中止した。

治験担当医師による小腸閉塞の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、5[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：感染による気管支拡張症の増悪（肺増悪）
発現日　Day 29*　　**消失日：** Day 36*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：回復・消失

重篤な有害事象：好酸球性肺炎（ポサコナゾールによる好酸球性肺炎）
発現日 : Day 38*　　**消失日：** Day 113*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：回復・消失

被験者（5[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、貧血、白血球（WBC）数上昇、労作時呼吸困難、喀血、小児以来の喘息（終了日：19[redacted] 年）、慢性気管支拡張症、元喫煙者、甲状腺機能低下症、眼単純ヘルペス、右肺生検、咳嗽、閉経周辺期、気分変調性うつ病、体重減少、ビデオ補助下胸腔鏡下手術、胸膜炎、全身性カンジダ感染、食欲不振、肺炎、疲労、間欠性下痢、全身性筋肉痛、血小板増加症、軽度の両側難聴、肺粘液うっ滞、及びフルコナゾールに対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、モキシフロキサシン、リファンピシン、エタンブトール、アジスロマイシン、アモキシシリン／クラブラン酸、サルブタモール、高張食塩水、サッカロマイセス・ブラウディ、プロゲステロン、エストラジオール、デュロキセチン、レボチロキシン、イブプロフェン、シュードエフェドリン、ジフェンヒドラミン、ケトロラクトロメタミン、及びトラマドールであった。

有害事象：　感染による気管支拡張症の増悪（肺増悪）
好酸球性肺炎（ポサコナゾールによる好酸球性肺炎）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ベースラインでの肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）1.82 L（予測値の 69.5%）、努力肺活量（FVC）1.89 L（予測値の 56.8%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）4.25 L（予測値の 167.3%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 17）、被験者に、湿性咳嗽及び鼻感冒などのインフルエンザ様症状が発現した。入院前の 5 日間で、最高 38.3℃の発熱、湿性咳嗽の増加、息切れの増加、倦怠感、及び疲労の増加などの症状が悪化した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は担当医に電話連絡し、喀痰検体を提供し、経口アモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は胸膜炎と診断され、本事象に関連する疼痛に対しケトロラクトロメタミン静脈内投与（IV）を処方された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）の規定来院で、Fuch 基準の 10 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪ありと考えた。呼吸数は 32 回／分で、酸素飽和度は 100%であった。その他のバイタルサインは正常であった。身体検査では、肺所見の悪化、多少の気管支呼吸音を伴う左肺底部での呼吸音の減弱、及び全身外観の悪化が認められ、以前に最小の強度 1/6 として認められた全収縮期雑音に変化はなかった。肺機能検査が行われ、前回の検査結果から 10%を超える低下が示された（FEV_1 1.41 L［予測値の 53.8%］、FVC 1.6 L［予測値の 48%］、及び FEF_{25-75} 2.38 L［予測値の 93.7%］）。同日、胸膜炎は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は気管支拡張症による急性呼吸器感染症のため入院し、重度の急性呼吸器感染症に対し、グラム陰性桿菌の耐性菌を抑える予防薬としてメロペネム IV を開始した。アモキシシリン／クラブラン酸の投与を中止した。

入院時のバイタルサインは、体温 37.3°C、心拍数 108 bpm、血圧 138/51 mmHg、呼吸数 16 回／分、及び室内気での酸素飽和度 97%であった。被験者の呼吸音は両肺で粗く、肺底部の呼吸音の減弱を伴い、喘鳴は認められなかった。臨床検査値は、WBC 数 18.2、ヘモグロビン（Hgb）9.3、ヘマトクリット（Hct）28.8、及び血小板数 602 であった。入院時の胸部 X 線検査では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の画像と比較して、両側の肺全体で濃い斑状陰影を伴うびまん性の両側気管支拡張の変化が認められ、中葉及び下葉で最も顕著であった。胸部コンピュータ断層撮影（CT）で、少量から中程度の左胸水が認められた。喀痰及び血液検体を培養に供した。

被験者は、エタンブトール、リファンピン、モキシフロキサシン、及びアジスロマイシンの 4 剤併用を継続した。深部静脈血栓症の予防のため、未分画ヘパリン 5000 u 皮下投与（SC）を行った。入院時に採取した喀痰の培養検査で、50 コロニーを超える真菌が増殖し、被験者に非重篤な軽度の肺アスペルギルス症が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、呼吸器系の真菌培養で、10～50 コロニーの酵母が増殖し、肺増悪及び肺アスペルギルス症のため、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）、胸部 CT スキャンで、右下葉の新たな広範囲の浸潤影、複数の肺葉での中隔肥厚を伴うすりガラス様陰影、基礎疾患である広範な実質及び末梢気道異常が認められ、NTM 感染症及び末梢気道の空洞拡張を伴う広範な気管支拡張症の診断と一致していた。さらに、左上葉後壁の少量の空洞内破片は、真菌種及びアレルギー性気管支肺アスペルギルス症（ABPA）を表している可能性があると考えられた。左下葉の肥厚壁内の体液レベルは、活動性の重複感染を示していた。感染症及び肺専門医による診察が行われた。アスペルギルスへの懸念から、追加の治療として、カスポファンギン IV 及びパントプラゾール IV を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気管支鏡検査を実施した。直接免疫蛍光染色分析（DFA）の鼻咽頭スワブ、気管支肺胞洗浄 DFA、肺炎球菌抗原（Ag）、クリプトコッカス Ag、及びヒト免疫不全ウィルスの検査結果は全て陰性であった。被験者に間欠熱が継続していたため、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対しバンコマイシン IV を開始した。

また、被験者は、胸部理学療法及び体位ドレナージによる積極的呼吸療法を受け、入院中、高張食塩水及びネブライザーを継続した。さらに、オンダンセトロン IV、経口プロメタジン、ヘパリン SC、パントプラゾール、ドクサート、及びセンナを投与した。被験者は通常のデュロキセチンを継続し、モダフィニルによる治療を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、末梢に中心静脈カテーテルを留置した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）、肺増悪は消失したと判断され、被験者は退院して在宅医療を行い、翌週に心療内科・精神科クリニックでの経過観察が予定された。さらに、被験者は通常の投

薬治療を継続するよう指示され、メロペネム IV、バンコマイシン IV、カスポファンギン IV、及び経口パントプラゾールを自宅で継続することとなった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者は、息切れの増加、酸素飽和度の低下、及び頻呼吸で救急外来での診察を受けた。被験者に発熱はなく、鼻カニューレによる酸素補給（2～4 L/分）を受けた。被験者は、重度の好酸球性肺炎のため入院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、臨床検査結果は、WBC 19.2、Hgb 7.4、Hct 22.1、血小板数 1020、好中球 14.32（74.6%）、リンパ球 0.93（4.8%）、単球 1.59（8.3%）、好塩基球 0.15（0.6%）、及び好酸球 2.21（11.5%）であった（単位及び基準値は提供されず）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CT 血管造影を実施し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の CT と比較）、肺塞栓のエビデンスは認められなかったが、右中葉及び下葉に新たな進行性のすりガラス様陰影を伴う肺曝気の悪化がみられた。複数の空洞性病変（重度、びまん性気管支拡張症）及び菌腫の可能性のある左上葉の空洞性病変が認められた。担当医は、この所見は誤嚥性肺炎又は薬物反応に関連していると考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再度行われた臨床検査の結果は、WBC 数 24.4、Hgb 8.1、Hct 24.7、血小板数 1252、好中球 17.15（70.2%）、単球 1.84（7.5%）、及び好酸球 2.96（12.1%）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに、WBC 数 23.4、Hgb 8.2、Hct 25.8、血小板数 1294、好中球 13.57（58.1%）、単球 1.46（6.2%）、及び好中球 6.82（29.2%）となった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の呼吸器検体培養では、2 コロニーの真菌の増殖が認められ、被験者は以前にアスペルギルス抗体陽性であったが、総免疫グロブリン E は 100 未満であり、ABPA のエビデンスはほとんどみられなかった。また、入院中に測定された酸素飽和度は、室内気の安静時及び歩行時で 84%、2 L/分酸素下で 95%であった。CT 所見は薬物反応に関するものであり、決定的な病原体は培養されなかったため、以前の入院中（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に開始された経験的薬物療法を中止した（メロペネム［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］、カスポファンギン及びバンコマイシン［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］、及びポサコナゾール［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、ポサコナゾールによるものと考えられる好酸球性肺炎の治療のため、経口プレドニゾンを開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）、治験薬の投与を再開し、被験者は人工呼吸器から離脱したが、酸素飽和度の低下は歩行時に認められるのみであった。被験者は退院し、本事象の治療を継続した。被験者は、自宅での投薬治療（リファンピシン、エタンブトール、モキシフロキサシン、及びアジスロマイシン）を継続することとなった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）、規定来院時の被験者のバイタルサインは正常で、呼吸数 28 回／分及び酸素飽和度 100%であった。身体検査では、上葉でわずかに認められていた吸気性断続性ラ音の改善が認められ、改善しており、これは臨床的に重要ではないと考えられた。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.53 L（58.4%）、FVC 1.61 L、（48.3%）及び FEF 2.45 L（96.5%）であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準の 2 項目に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。臨床検査の結果は、Hgb 8.5、WBC 15.8、血小板 841、及び好酸球 0.78 であった。本治験の二重盲検期での治験薬の最終投与を行い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、被験者は本治験の非盲検期を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 113）の規定来院時、被験者に発熱はなく、バイタルサインは安定しており、酸素飽和度は 100%であった。被験者は軽度の呼吸困難と考えられ、肺の検査結果は改善が示された。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.49 L（56.9%）、FVC 1.59 L（47.7%）及び FEF_{25-75} 2.75 L（108.3 %）であった。肺増悪の評価では Fuchs の 4 基準に該当し、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。被験者はプレドニゾン 5mg/日を継続した。臨床検査所見は、Hgb 9.3、WBC 15.0、及

び好酸球 0.87 であった（単位及び基準値は提供されず）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 113）、被験者の好酸球性肺炎は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 190）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師による肺増悪及び好酸球性肺炎の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：男性、1[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg QD
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）
発現日： Day 29*　　**消失日：** Day 42*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**おそらく関連なし
重症度：軽度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院
転帰：回復・消失

重篤な有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）
発現日： Day 137*　　**消失日：** Day 151*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連があるかもしれない
重症度：中等度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院
転帰：回復・消失

被験者（1[redacted] 歳、男性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、嚢胞性線維症、喘息、肺炎、両側アキレス腱炎、左側胸水、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、黄色ブドウ球菌定着、再発性嚢胞性線維症増悪、気管支拡張症、軽度の高周波難聴、胃瘻管留置、両側停留精巣、精巣摘除、胃食道逆流、低免疫グロブリン G（IgG）、並びにシプロフロキサシン、クロルヘキシジン、モンテルカスト及びボリコナゾールに対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、クロファジミン、レボフロキサシン、ビタミン D、サルブタモール、リパーゼ-プロテアーゼ-アミラーゼ、高張食塩水、ドルナーゼアルファ、ラニチジン及びオメプラゾールであった。

有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ベースラインでの肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）2.83 L（予測値の 66.1%）、努力肺活量（FVC）4.66 L（予測値の 92.1%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）1.4 L（予測値の 24.8%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）の規定来院で、被験者はクリニックで診察を受け、肺機能検査（PFT）の悪化（FEV_1 が治験組み入れ前のベースライン時の 76%から 66%に減少）及び体重減少が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の治験薬投与前の肺活量測定では、FEV_1 2.78 L（予測値の 65%）であった。経口レボフロキサシンによる治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）、被験者は、軽度の肺増悪で入院し、嚢胞性線維症の治療が行われた。末梢挿入中心カテーテルを挿入し、被験者の自宅での抗生物質経口投与（アジスロマイシン及びクロファジミン）に加え、末梢中心静脈カテーテルが挿入され、トブラマイシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、及びピペラシリン／タゾバクタムの静脈内投与（IV）を開始した。胸部 X 線検査では、両肺下葉及び右上葉で気管支拡張症が認められた。被験者は酸素療法を必要とせず、1 日 4 回の胸部理学療法を受けた。喀痰培養で口腔細菌叢 3+が認められ、被験者

のアスペルギルス免疫グロブリン E（IgE）は 28.40 に著しく上昇していた（単位及び基準値は提供されず）。被験者には低 IgG の既往があり、これは、以前に 6 ヵ月間、月 1 回の Ig IV で治療されていた（20[redacted] 年[redacted] 月に終了）。入院時の IgG は 527 であった（単位及び基準値は提供されず）。被験者の血清総 IgE は 563→601 の傾向にあり、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症と一致し、免疫グロブリン IV による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 42）、肺検査では臨床的に改善し、FEV_1 は 76%であった。バイタルサインは正常で、酸素飽和度 95%であった。聴診では肺に問題はなく、肺増悪は消失した。スルファメトキサゾール／トリメトプリム、レボフロキサシン、トブラマイシン、及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。被験者は退院し、追加の抗生物質 IV を受けることなく、治療の継続のため、3～4 週間以内に呼吸器科クリニックを受診することとした。

治療薬の変更はなかったと報告された。

治験担当医師の因果関係評価は、治験薬とおそらく関連なしと報告された。

有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（肺増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）、喀痰培養検査で、スケドスポリウム・アピオスペルムム、ステノトロホモナス・マルトフィリア及び口腔細菌叢が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 137）、被験者は中等度の肺増悪で入院した。入院時、被験者には 3 週間の肺機能低下の既往があったが、被験者は基本的に無症状であった。直近の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の PFT の結果は、ベースラインでの FEV_1 予測値の 76%と比較して、FEV_1 予測値の 53%であった。被験者は、経口スルファメトキサゾール及びプレドニゾンなどの外来での治療に反応しなかった。被験者は、現在の投薬治療、吸入療法、及び胸部理学療法を遵守していると報告した。身体検査では、両側の呼吸音の減弱が認められた。トブラマイシン IV（1 日のみ）、ピペラシリン／タゾバクタム IV、経口レボフロキサシン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）、及び経口プレドニゾンによる治療を行った。2 方向撮影の胸部 X 線検査で、右上葉に粘液栓の増加が認められたが、局所浸潤影は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139）、バイタルサインは、呼吸 22 回／分及び酸素飽和度 97%であった。強制呼気時、上肺底部で喘鳴が認められた。治験薬投与前の肺活量測定の結果は、FEV_1 3.08 L（予測値の 72.0%）、FVC 5.06 L（予測値の 100%）及び FEF_{25-75} 1.29 L（予測値の 28.1%）であった。肺増悪の評価では Fuchs 基準に該当するものはなく、治験担当医師は肺増悪はないと考えた。培養でスケドスポリウム・アピオスペルムムが認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）、関連する臨床検査値は、白血球数 9.4、ヘモグロビン 12.2、ヘマトクリット 37.1、及び血小板数 259 であった（基準値は提供されず）。

被験者の IgG トラフ値を確認したところ、528 と低値が認められた（目標値：800～1000）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口トリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の被験者の FEV_1 は、予測値の 74%であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 151）、身体検査で、わずかに粗い呼吸音が認められたが、喘鳴、低音性連続性ラ音、又はラ音は認められなかった。トリメトプリム／スルファメトキサゾール及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。肺増悪は消失し、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、被験者は本治験の非盲検期を完了した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 188）、プレドニゾンの投与を中止し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師の因果関係評価は、治験薬との関連があるかもしれないと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、7[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回（QD）
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg QD
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：非結核性抗酸菌症（非定型抗酸菌感染）
発現日：不明　　**消失日：** Day 446*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：不明
転帰：死亡

被験者（7[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、再発性肺炎、慢性咳嗽、高血圧、難聴、間欠性寝汗、ビタミン D 欠乏、並びにアモキシシリン及びペニシリンに対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、クロファジミン、アセチルサリチル酸、ブロムフェニラミン／コデイン、アムロジピン、サルブタモール、ベンゾナテート、コデイン／グアイフェネシン、オメプラゾール、エストロゲン、オメガ 3 魚油、ビタミン D 及び乳酸菌類であった。

長期 12 ヵ月追跡調査期

有害事象：非結核性抗酸菌症（非定型抗酸菌感染）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験を完了し、長期追跡調査（LTFU）期間に移行した。

LTFU 期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ホスピスケアを受けていた被験者は、肺マイコバクテリウム・アブセサス感染症による呼吸不全で死亡した。

被験者は LTFU 期間に参加中で、12 ヵ月目の LTFU 来院前に死亡したことから、治験薬に対する措置は該当しなかった。本事象の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日死亡と報告された。

治験担当医師による非定型抗酸菌感染の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、7[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
重篤な有害事象：肺臓炎（肺臓炎）
発現日　Day 99*　　**消失日：** Day 104*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連があるかもしれない
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係:**関連があるかもしれない
措置：入院／治験薬投与中止
転帰：後遺症を残して回復・消失

被験者（7[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、感音難聴、不眠症、甲状腺機能低下症、食道逆流、気管支拡張症、喘息、慢性胸郭及び背部痛、慢性回転性めまい、不安障害、慢性副鼻腔炎、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、夜間呼吸困難、慢性鼻炎の既往を有し、両側副鼻腔手術の手術歴があった。また、イバンドロネート、アレンドロネート、コデイン、テリスロマイシン、レボフロキサシン及びモキシフロキサシンに対するアレルギー歴があった。

関連する併用薬は、サルブタモール、アミトリプチリン、アゼラスチン、アジスロマイシン、エタンブトール、シプロフロキサシン、ビタミン D、フルチカゾン／サルメテロール、ランソプラゾール、レボチロキシン、メトプロロールコハク酸塩、パロキセチン、及びスマトリプタンであった。

有害事象：肺臓炎（肺臓炎）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、ベースラインでの肺活量測定の結果、努力呼気量の 1 秒量 1.5 L（予測値の 72.5%）、努力肺活量 2.57 L（予測値の 93.1%）、及び最大呼吸中間流量 0.49 L（予測値の 28.5%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 95）、被験者は重度の肺臓炎と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）、被験者は救急外来を訪れ、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液の使用に続発したと考えられる嗄声が 1 週間続いていると訴えた。被験者によると、非盲検治験薬を開始してから 5 日後に、声が出なくなった。被験者は実施医療機関に連絡し、被験者の状態は治験薬の副作用である咽頭刺激によるものである可能性があることを伝えられ、数週間治験薬を継続するよう指示された。入院前の数日間、被験者は気分がすぐれず、浮動性めまい、軟便、体温の急上昇、食欲減退、非湿性咳嗽の増加、及び息切れを訴えていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に最高 38.5℃の体温の急上昇及び軟便が発現した。被験者は、喘鳴、胸膜痛、下肢痛、頭痛、視覚変化、最近の航空機による旅行、又は局所性のしびれ感及びピリピリ感を否定した。被験者は、自宅では酸素を使用していないが、非常に息切れを感じると報告した。

救急外来での被験者の室内気での酸素飽和度は 91%で、鼻カニューレによる 2 L の酸素補給で酸素飽和度は 93%に増加した。身体検査では、両側に断続性ラ音及び粗いラ音が認められたが、それ以外に喘鳴は認められなかった。その他のバイタルサインは、体温 38.5℃、心拍数 110 bpm、呼吸 18 回／分、及び血圧 136/64 mmHg であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の動脈血ガス値は、pH 7.50（基

準値：7.35～7.45)、二酸化炭素分圧 30 mmHg（基準値：32～48)、酸素分圧 75 mmHg（基準値：83～108)、及び重炭酸塩 23 mmol/L（基準値：22～29）であった。全血球数は正常であった。心臓酵素は、クレアチンキナーゼ（CK） 80 U/L（基準値：38～234)、CK-MB 0.4 ng/mL（基準値：0～5.0)、及びトロポニン T < 0.005 ng/mL（基準値：0.000～0.040）であった。尿検査の結果は、尿路感染陰性であった。胸部X線検査では、軽度の肺水腫の可能性のある軽度のうっ血が認められた。胸部コンピュータ断層血管造影（CTA）では、肺塞栓のエビデンスは認められず、複数の散在する両側性の 1 cm 未満の非石灰化肺小結節、右中葉及び舌区の瘢痕／無気肺及び気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月以前の胸部コンピュータ断層造影［CT］でも確認されていた)、縦隔及び両側肺門のアデノパシー、肺の中心面、特に上葉（右>左）の実質陰影の増加した斑状領域を伴う不明瞭なすりガラス様モザイクパターンが認められた。軽度の間質性肥厚の可能性があった。全体の外観では、多巣性感染／炎症過程が示唆された。心電図では、心拍数 103 bpm の洞性頻拍及び非特異的 ST-T 異常が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99)、被験者は重度の肺臓炎で入院した。セフトリアキソンの投与を開始し、アジスロマイシンによる通常の抗酸菌治療を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 100)、被験者の要望及び治験担当医師の同意により、治験薬の投与を中止した。

入院時に得られた好気性血液培養は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で菌増殖を認めなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、副鼻腔及び顎顔面領域の単純 CT スキャンで、機能性内視鏡的副鼻腔手術後状態並びに急性で軽度の篩骨及び蝶形骨洞炎が示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 100)、呼吸器専門医による診察が行われ、CTA 所見は、感染性（肺炎など）の可能性のある急性炎症の過程と一致しているとされた。アレルギー又は自己免疫などの他の病因は除外できず、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の可能性があるとのことであった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 102)、気管支肺胞洗浄（BAL）を伴う気管支鏡検査を実施し、最初の培養検査では、急性の細菌又はウイルス感染のエビデンスは認められなかった。BAL グラム染色の結果、少数の多形核細胞、少数のリンパ球、少数の繊毛細胞が認められたが、微生物は認められなかった。培養検査の結果では、10,000 Cfu/mL 未満の酵母を含む混合口腔咽頭内細菌叢が示された。特定された菌の一つは、アスペルギルス・フミガーツスであり、10,000 Cfu/mL 未満であった。BAL の微生物学的検査で、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックスが認められた。BAL からの真菌培養では、カンジダ・アルビカンスがやや増殖し、アスペルギルス・フミガーツスの異常増殖が認められた。ポリメラーゼ連鎖反応による呼吸器ウィルスパネル検査では、インフルエンザ A（非特異的、H1 及び H3)、インフルエンザ B、パラインフルエンザ 1、2 及び 3、メタニューモウイルス、ライノウイルス、並びにアデノウィルスのいずれも陰性であった。これらの結果、セフトリアキソンの投与を中止し、経口プレドニゾンの投与を開始した。被験者は薬剤誘発性の肺炎に罹患していると考えられた。ステロイドの投与開始後、被験者は呼吸が改善したと報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 104)、肺臓炎事象は後遺症を残して消失し、被験者は退院し、副鼻腔炎の治療のため自宅でセフポドキシムの 5 日間の投与を完了するよう指示された。20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明)、プレドニゾンの投与を中止した。

治験担当医師の因果関係評価は、治験薬と関連あるかもしれないと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、2[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（嚢胞性線維症増悪）
発現日　Day 135*　　**消失日：** Day 142*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連があるかもしれない
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**おそらく関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：回復・消失

被験者（2[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者、嚢胞性線維症、気管支拡張症、緑膿菌定着、肺増悪で 4 回入院、悪心、嘔吐、低酸素症、頭痛（散発）、胸やけ（散発）、鉄欠乏症、ヘモグロビン A1c 上昇、月経痛、及びクロルヘキシジンに対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、サルブタモール、ドルナーゼアルファ、フルチカゾン／サルメテロール、イブプロフェン、アジスロマイシン、クロファジミン、炭酸カルシウム、ビタミン D、亜鉛含有マルチビタミン、及びパンクレリパーゼであった。

有害事象：嚢胞性線維症における肺感染増悪（嚢胞性線維症増悪）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、ベースラインでの肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量（FEV_1）1.36 L（予測値の 43.3%）、努力肺活量（FVC）2.02 L（予測値の 56.6%）、及び最大呼吸中間流量（FEF_{25-75}）0.67 L（予測値の 18.5%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 119）、被験者は規定来院を行い、バイタルサインは、血圧 98/63 mmHg、心拍数 123 bpm、呼吸 26 回／分、体温 37.8℃、及び酸素飽和度 96%であった。肺の聴診で、上気道喘鳴の増加が認められ、治験担当医師により悪化及び臨床的に重要である評価された。肺活量測定の結果は、FEV_1 1.09 L（34.8%）、FVC 1.58 L（予測値の 44.3%）、及び FEF_{25-75} 0.65 L（予測値の 18.1%）であった。肺増悪の評価では Fuchs の 8 基準に該当し、治験担当医師は新たな肺増悪ありと考えた。被験者は非重篤な中等度の肺増悪と診断され、通常の投薬治療を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 133）、クリニックでの被験者の FEV_1 は 38%で、これまでで最も低い値であった（20[redacted] 年[redacted] 月で 47%）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 135）、被験者は重度の肺増悪のため入院した。被験者は過去数週間にわたって息切れ及び疲労が悪化したと訴えた。急性悪化の鑑別疾患は、嚢胞性線維症増悪、NTM 症の悪化、又は治験薬に対する過敏性であった。治験薬の投与を中断し、セフェピム静脈内投与（IV）及びトブラマイシン IV による治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀痰培養で、NTM と推定される抗酸菌とともにシュードモナスが認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の発熱後に実施した血液培養の結果、5 日間で細菌又は酵母は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142）、肺機能検査を再度実施したところ、被験者の FEV_1 は 36%であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142）、肺増悪は消失したと判断され、被験者は退院し、自宅で 12 日間セフェピム IV 及びトブラマイシン IV を継続することとした。ただし、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に予定さ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

れている肺機能再検査で FEV_1 の結果が 45%以上であった場合は、その時点で抗生物質 IV は中止することとした。

追跡調査での肺機能検査では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の FEV_1 は 1.15 L、FVC は 1.85 L、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）の FEV_1 は 1.14 L（予測値の 37%）、FVC は 1.78 L（予測値の 50%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、トブラマイシン及びセフェピムの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 155）、治験薬の投与を再開した。

治験担当医師の因果関係評価は、治験薬と関連があるかもしれないと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：男性、5[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：肺線維症による呼吸不全（呼吸不全、肺線維症）
発現日：不明　　**消失日：** Day 348*
治験薬投与下で発現：No　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：死亡　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：不明
転帰：死亡

被験者（5[redacted] 歳、男性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、低酸素症、間質性肺臓炎、肺炎、気胸、肺線維症、血小板減少症、胃食道逆流性疾患、炎症性関節炎、手根管症候群、ビタミン D 欠乏、中等度の難聴、うつ病、並びにアザチオプリン及びイブプロフェンに対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、アジスロマイシン、エタンブトール、リファンピシン、サルブタモール、セルトラリン、オメプラゾール、カルシウム、ビタミン D 及び酸素（間欠的）であった。

長期 12 ヵ月追跡調査期間

有害事象：肺線維症による呼吸不全（呼吸不全、肺線維症）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験薬の最終投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は本治験を完了し、長期追跡調査（LTFU）期間に移行した。

LTFU 期間中の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ホスピスケアを受けていた被験者は、肺線維症による呼吸不全で死亡した。死亡診断書及び死亡報告書は提供されていない。

被験者は LTFU 期間に参加中で、12 ヵ月目の LTFU 来院前に死亡したことから、治験薬に対する措置は該当しなかった。本事象の転帰は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日死亡と報告された。治験担当医師は、死因は基礎疾患である肺線維症の既往によるものであると判断した。

肺線維症による呼吸不全事象に対する治験担当医師の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者番号：[redacted]
被験者：女性、8[redacted] 歳
二重盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：感染による気管支拡張症の増悪（肺増悪）
発現日　Day 58*　　**消失日：**継続中
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連があるかもしれない
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連があるかもしれない
措置：入院
転帰：非重篤な肺増悪として継続、　Day 76*　消失

重篤な有害事象：上室性頻拍（発作性上室性頻拍）
発現日：Day 58*　　**消失日：** Day 58*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：重度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院
転帰：回復・消失

被験者（8[redacted] 歳、女性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、骨減少症、ビタミン D 欠乏症、結腸癌、腹腔鏡下右半結腸切除、間欠的酸素補充、間欠性喀血、甲状腺機能低下症、低ナトリウム血症、黄斑変性、湿性黄斑変性（右眼のみ）、基底皮膚癌、高血圧、下肢静止不能症候群、発作性上室性頻脈、気管支拡張症、子宮摘出、股関節半形成、両側感音難聴及びペニシリンに対するアレルギーの既往を有していた。

関連する併用薬は、チオトロピウム、ジルチアゼム、レボチロキシン、カルシウム、パントプラゾール、硫酸鉄、アジスロマイシン、リファンピシン、サルブタモール、レボフロキサシン及びフルチカゾン／サルメテロールであった。

有害事象：感染による気管支拡張症の増悪（肺増悪）、上室性頻拍（発作性上室性頻拍）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のベースラインでの肺活量測定の結果は、努力呼気量の 1 秒量 0.66 L（予測値の 38.8%）、努力肺活量 1.15 L（予測値の 49.8%）及び最大呼吸中間流量 0.24 L（予測値の 21.6%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）、被験者に軽度の疲労及び軽度の鼻閉（nasal congestion）がみられ始めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）、被験者は治験薬を使用した後、疲労及び不快感を覚えた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 51）、被験者に軽度の低酸素症が発現し、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）、被験者は非常に衰弱したと感じ、脈を測定したところ、心拍数が最大 200 bpm であることに気がついた。これは、被験者の通常の迷走神経刺激法に反応しなかった。救急医療サービスが呼ばれ、到着時の被験者の脈拍は 160 台で、QRS 幅の狭い頻拍であった。被験者に発作性上室性頻拍が発現し、被験者は治療及び観察のため救急治療室（ER）に搬送された。ER へ到着するまでに輸液の急速静脈内投与及びジルチアゼムの投与が行われ、投与から 100 秒以内に、被験者の心拍数は 150 bpm の洞性頻拍となった。被験者には、2 週間にわたり、疲労、労作性呼吸困難、咳嗽増加、及び黄色の喀痰が発現していた。また、被験者は、運動耐容能の低下を訴え、入院時には 50 フィート（ベースライン 2+ブロック）しか歩くことができなかっ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

た。被験者は動悸を訴えたが、頭部ふらふら感又は胸痛はなかった。被験者は、頻繁に心拍数が最大 120～140 bpm になるが、自宅で迷走神経刺激法により戻すことができると報告した。

ER で、被験者に、輸液静脈内投与（IV）、ジルチアゼム、レボフロキサシン、及びバンコマイシンを投与した。胸部 X 線検査を実施し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の X 線画像及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸部コンピュータ断層撮影（CT）画像と比較したところ、新たな浸潤影は認められなかった。一方、CT スキャンでは、左上葉に新たなすりガラス状の突起及び気管支拡張症の悪化が示され、前回の検査時よりも右肺尖部空洞性病変が拡大していた。担当医は、これらの変化が被験者の最近の代償不全の原因の一部であると考えた。同日、被験者は重度の上室性頻拍及び重度の肺増悪で入院した。軽度の低酸素症のため、治験薬による治療は引き続き中断した。

被験者は、市中感染と推定される肺炎の治療を受けた。身体検査では、右肺野全体で最も顕著な吸気性断続性ラ音が示された。喀痰培養では、新たな菌種の増殖はなく、抗酸菌（3+）が認められた。肺炎球菌、レジオネラ菌、及びクリプトコッカス抗原の結果は陰性であった。しかしながら、感染症専門医は、被験者に重度の基質異常があることから、シュードモナス及び非定型肺グラム陰性が示されているものと考えた。被験者に、セフェピム IV 及びヘパリン皮下投与による治療を行った。関連する臨床検査結果は軽度の低カリウム血症（カリウム 3.4）で、その他の臨床検査結果は、白血球数 14.07、ヘモグロビン 11.8、好中球 76.0%、リンパ球 11.3%、単球 11.4%、好酸球 0.6%、ナトリウム 129、クロール 88、重炭酸塩 35、グルコース 171、リン 1.9、アルブミン 2.9、及びトロポニン 0.01 であった（単位及び基準値は提供されず）。同日、上室性頻拍は消失した。

入院中、息切れ及び運動耐容能に加え、被験者の肺機能は徐々に改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）、低カリウム血症は消失した。同日、セフェピム IV の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 63）、被験者は医学的に安定したと考えられ、退院した。肺増悪の重症度が下げられ、継続中の非重篤な中等度の肺増悪となった。被験者が入院から十分に回復し、治験薬の投与を再開できると感じるまで、治験薬の投与は引き続き中断することとした。退院時、抗生物質を経口シプロフロキサシン及び経口セフジニルに変更した。被験者に、これらの服用中にはアジスロマイシン及びリファンピシンを服用せず、シプロフロキサシン／セフジニルの服用を終えた後に再開するよう指示した。また、被験者に、退院後 10 日以内に主治医による経過観察を受けるよう指示した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）、非重篤な中等度の肺増悪は回復し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、リファンピシン及びアジスロマイシンとともに、治験薬の投与を再開した。セフジニル及びシプロフロキサシンによる治療を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 102）、被験者は治験薬の最終投与を受けた。被験者は治験薬の投与中止を決定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142）の追跡調査は行えなかった。

治験担当医師による発作性上室性頻拍の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

治験担当医師による肺増悪の因果関係評価は、治験薬と関連があるかもしれないと報告された。

被験者番号：[redacted]
被験者：男性、6[redacted] 歳
二重盲検期投与群：プラセボ
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
非盲検期投与群：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 590 mg 1 日 1 回
投与開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
投与終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

重篤な有害事象：上室性頻拍（上室性頻拍）
発現日： Day 107*　　**消失日：** Day 107*
治験薬投与下で発現：Yes　　**治験薬との因果関係：**関連なし
重症度：中等度　　**治験依頼者による因果関係：**関連なし
措置：入院／治験薬投与中断
転帰：回復・消失

被験者（6[redacted] 歳、男性）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に TR02-112 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に難治性肺非結核性抗酸菌症に対して治験薬の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、線維空洞肺マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）感染、肺気腫、両側気胸、疼痛（腸下部）、感音難聴、光線過敏、霧視、皮疹（顎、もみあげ、及び手首）、精製ツベルクリン検査陽性、及び高血圧の既往を有していた。

併用薬として、被験者は、モキシフロキサシン、リファンピシン、アジスロマイシン、イブプロフェン、及びクロルタリドンであった。

有害事象：上室性頻拍（上室性頻拍）

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）、被験者は規定の来院を行い、明らかに息切れの状態で、右胸部及び肺の軽度の疼痛、特に夜間横臥時の呼吸困難を伴う息切れの多発、並びに夜間の喘鳴及び咳嗽の悪化を訴えた。被験者は 10 分間安静にし、バイタルサインが測定され、心拍数 148 bpm、呼吸 18 回／分、血圧 102/74 mmHg、体温 36.7℃、及び酸素飽和度 95%であった。心電図検査（ECG）が行われ、前回の ECG 所見からの変化を認めた。被験者は、さらなる評価と治療のため、救急部門に移された。本事象のため、治験薬の投与を中断した。

救急部門での最初の ECG では、心拍数 152 bpm で、幅の狭い QRS に先行する一貫した明らかな P 波は認められず、QTc 503、及び広範な ST 低下が認められた。被験者に酸素吸入を行い、脱水が頻脈の原因であるか特定するため、1 リットルの生理食塩水を静脈内投与（IV）し、心イベント予防のため経口アスピリン及びエノキサパリン IV を投与した。1 時間後、心拍数が他治療法に反応しなくなったため、アデノシン IV による治療を行い、その後、正常な洞調律（NSR）となり、心拍数は 70～80 bpm に低下した。アデノシンを中止している中、粗動波形はみられなかった。遠隔測定ではさらなる事象は認められず、NSR に戻った後、ST 低下は消失した。数分後、被験者は右胸の疼痛が消失したと述べ、被験者は遠隔測定下に置かれ、心筋梗塞を除外するための観察で入院した。再度実施した ECG では、心拍数 82 bpm で、幅の狭い QRS に先行する明らかな P 波が示され、QTc 449、及び水平な ST セグメントが認められた。胸部 X 線検査では、既知の MAC 感染に一致する空洞性病変を伴う変化のない慢性的な右上葉の容積減少が示された。心エコー検査の所見では、正常な左室内腔のサイズ及び機能、正常な左室収縮機能、視覚的に推定された左室駆出率は 60～65%であり、明らかな弁異常はみられなかった。

身体検査で、右中央及び後方上肺野で最も顕著な断続性ラ音が認められた。心血管検査では、心臓の律動及び心拍数は規則的で、雑音、奔馬調律、又は摩擦音はなかった。臨床検査値は、白

＊新薬承認情報提供時に置き換え

血球数 8.28、ヘモグロビン 15.5、ヘマトクリット 45.7、血小板数 161、リンパ球 17.9、好酸球 3.1、ナトリウム 136、カリウム 3.9、トロポニン 0.00（3 回連続した検査でトロポニン I < 0.02）、甲状腺刺激ホルモン 2.38（正常）、グルコース 121、及び国際標準化比 1.06 であった。被験者は、経口アセチルサリチル酸及び経口メトプロロールによる治療を開始し、併せてヴァルサルヴァ法も行うよう指示された。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 107］）、本事象の転帰は消失と報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 108）、バイタルサインは、血圧 149/88 mmHg、心拍数 68 bpm、呼吸 18 回／分であった。治験薬の投与を再開し、被験者は退院して、通常の投薬治療とともにメトプロロールの服用を継続し、かかりつけ医で経過観察を受けるよう指示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、被験者は本治験を完了した。

治験担当医師の因果関係評価は、治験薬と関連なしと報告された。

2.7.6.12 INS-212 試験（評価資料）

添付資料：5.3.5.1

2.7.6.12.1 試験の概要

治験の標題	*Mycobacterium avium* complex（MAC）による難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症の成人患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（LAI）の無作為化、多施設共同、非盲検試験
治験実施施設数及び実施国	127 施設（アメリカ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、オーストリア、ドイツ、イギリス、オランダ、イタリア、フランス、スペイン、ポーランド、日本、イスラエル、台湾、タイ、韓国、スウェーデン）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 投与 6 ヵ月までの培養陰性化の達成（1 ヵ月ごとの喀痰培養検査で 3 回連続で陰性）について、多剤併用療法（MDR）にアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）590 mg 1 日 1 回（QD）を追加投与したときの有効性を MDR 単独と比較して評価する。 副次目的： 1. 投与 6 ヵ月時点の 6 分間歩行テスト（6MWT）を MDR 単独群と比較することにより、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの有効性を評価する。 2. 全投与期間終了後 3 ヵ月時点の治療成功（無治療 3 ヵ月にわたり喀痰培養陰性を持続）により、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの有効性を評価する。 3. 培養陰性化までの期間を MDR 単独群と比較することにより、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの有効性を評価する（陰性化日は 1 ヵ月に 1 回の喀痰培養検査で 3 回連続陰性となった最初の日と定義）。 4. 培養陰性化の持続（治験薬投与期間中に喀痰培養陰性が 12 ヵ月間持続[1 ヵ月に 1 回の培養検査で陽性が連続 2 回未満]）を MDR 単独群と比較することにより、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの有効性を評価する。 5. 投与終了（EOT）時の 6MWT を MDR 単独群と比較することにより、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの有効性を評価する。 6. 投与 6 ヵ月時点のセントジョージの呼吸器質問票（SGRQ）により、患者報告による NTM の症状及び生活の質スコアのベースライン（Day 1）からの変化を評価する。 探索的目的： 1. MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの、ベースライン（Day 1）から投与 6 ヵ月目までの 6MWT 歩行距離（メートル）の変化量を、培養陰性化例と培養非陰性化例で比較評価する。 2. 培養陰性化例と培養非陰性化例のベースラインから投与 6 ヵ月目までの 6MWT の変化を被験者全体と比較評価する。 3. ベースラインから投与 6 ヵ月目までの 6MWT の変化を、MDR 単独群内の培養陰性化例と培養非陰性化例とで比較評価する。

	4. ベースライン（Day 1）から投与 6 ヵ月目までの体格指数（BMI［kg/m^2］）の変化を、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与する群と MDR 単独群とで比較評価する。 5. 投与 8 ヵ月目及び無治療 3 ヵ月時点の 6MWT を MDR 単独と比較することにより、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの有効性を評価する。 6. 無治療 12 ヵ月後（治験終了［EOS］）時点で培養陰性化の持続を達成した被験者の割合を、ALIS + MDR 群と MDR 単独群とで比較評価する。 7. 投与 6 ヵ月目時点で、患者報告による NTM の症状と SGRQ パート 2（日常生活の活動）の生活の質スコアのベースライン（Day 1）からの変化量とを比較する。 8. 患者報告健康アウトカムである 3 水準の EuroQoL 5-dimensional 質問票（EQ-5D-3L）のベースライン（Day 1）からの変化を、投与 6 ヵ月目及び EOT 時点で比較評価する。 9. EOS 時点で、治験期間中に新たな MAC 株が検出された各投与群の被験者数を評価する。 10. 無治療 12 ヵ月間後（EOS）のすべての死亡原因を投与群間で比較する。 安全性の目的： MDR に ALIS（590 mg）QD を追加投与したときの安全性及び忍容性を評価する。 薬物動態（PK）の目的： 1. 母集団 PK 法を用いて ALIS の PK を評価する（投与 1 ヵ月目、3 ヵ月目、6 ヵ月目）。 2. 被験者のサブセットを対象に、ALIS 投与を 2 日中断後の喀痰中アミカシン濃度を評価する（投与 4 ヵ月目、5 ヵ月目、6 ヵ月目）。 3. 被験者のサブセットを対象に、28 日間 ALIS 無治療後の喀痰中アミカシン濃度を評価する。 4. 被験者のサブセットを対象に、3 ヵ月間 ALIS 無治療後の喀痰中アミカシン濃度を評価する。 包括的 PK サブスタディの目的： 1. 血清中アミカシンの体内動態を記述する母集団 PK モデルを用いて、日本人被験者での全身バイオアベイラビリティの概算を含むアミカシンの全身曝露の特徴を明らかにする。 2. 日本人被験者間の母集団 PK モデルと ALIS の既存の母集団 PK モデルを比較する。 3. 喀痰中アミカシン濃度を評価する。
治験方法	本治験は、MAC による難治性肺 NTM 症の成人患者を対象とした ALIS の無作為化多施設共同非盲検試験であった。 被験者を、ALIS（590 mg）QD + MDR 群、又は MDR 単独群に 2 : 1 の割合で無作為割付し、最低でも 8 ヵ月間の投与を行うこととした。スクリーニング時の喫煙状態（現在喫煙者又は非喫煙者）及び MDR 使用状況（治療中又は 3 ヵ月以上無治療）によって被験者を層別化した。 投与 6 ヵ月目までに採取したすべての喀痰培養結果が判明した後、投与 8 ヵ月目（−28〜+7 日）時点で、被験者を培養陰性化例又は培養非陰性化例と判定した。治験開始後 6 ヵ月以内に、1 ヵ月に 1 回の喀痰培養で 3 ヵ月連続して MAC 陰性を示す被験者を、培養陰性化例と定義した。培養陰性化のすべての被験者は本治験を継続し、培養陰

	性化と定義される 3 ヵ月連続で培養陰性を示した 1 回目の時点から 12 ヵ月間の投与を継続することとした。培養陰性化を達成し、12 ヵ月間の投与を完了した被験者は、EOT 時に NTM 治療をすべて終了した。 培養陰性化を達成した後、液体培地を用いた喀痰培養で 3 ヵ月以上連続して MAC 陽性（寒天培地で陰性）、又は寒天培地での喀痰培養の結果が少なくとも 1 回 MAC 陽性（寒天培地で陽性）を示した場合を「再発又は再燃」と定義した。再発又は再燃が認められた被験者は、投与 8 ヵ月目の時点で治験を中止した。 治験開始後 6 ヵ月以内に、1 ヵ月に 1 回の喀痰培養で 3 回連続して MAC 陰性を示さなかった被験者を、培養非陰性化例と定義した。培養非陰性化例の被験者は、投与 8 ヵ月目の時点で治験を中止した。 治験薬投与を終了した（EOT）培養陰性化例は、無治療期間の安全性追跡調査のため、EOT 後 28 日、3 ヵ月、6 ヵ月及び 12 ヵ月目に来院した。EOT 後 12 ヵ月目の安全性追跡調査来院をもって治験終了とした。無治療期間中に NTM 治療は実施しなかった。 治験期間中にレスキュー薬を必要とした被験者はすべて治験を中止した。 コンピュータ断層撮影（CT）スキャンサブスタディ（日本）： 日本で実施した CT スキャンサブスタディの目的は、各投与群の被験者サブセットを対象に、経験豊富な医療専門家の読影によるベースライン（Day 1）から EOT までの胸部スキャンの評価を比較することであった。日本で、すべての日本人被験者がサブスタディに参加した。被験者のベースライン（Day 1）の胸部 CT スキャンを、ALIS＋MDR 又は MDR 単独の初回投与後 2 週間以内に実施した。過去に実施した CT スキャンは、ベースライン（Day 1）来院前 6 ヵ月以内に実施したものであれば、被験者のベースライン（Day 1）の CT スキャンとして使用可能とした。また、投与 6 ヵ月目、12 ヵ月目、及び EOT 来院時（最終 CT スキャンが EOT 前 6 ヵ月以内に得られなかった場合）、並びに EOT 後 18 ヵ月及び 24 ヵ月時点で、すべての被験者の CT スキャンを実施した。可能な場合、高解像度の CT スキャンが推奨された。中央検査機関による CT スキャンの読影は行わなかった。
被験者数	計画時：261 名 解析時：335 名（安全性解析対象集団）又は 336 名（intention to treat［ITT］集団）
診断及び主要な組入れ基準	診断： 胸部 X 線撮影又は胸部 CT により結節・気管支拡張型及び／又は線維空洞型などの肺疾患が明らかな MAC による肺 NTM 症と診断された患者 主要な組入れ基準： (1) 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の男性又は女性患者 (2) MDR（2 剤以上の抗生物質）で最低 6 ヵ月間連続して治療しても喀痰培養で MAC 陽性の患者。MDR は、継続中、又は中止していてもスクリーニング前 12 ヵ月以内であることとした（ただし、安全性や忍容性の問題により、ガイドラインで推奨されている用量又は投与頻度を下回る連続 6 ヵ月間の MDR 及び／又は短期的に治療が中断された場合は許容する）。 (3) 2 回以上の培養陽性（MAC 又は MAC が優占種）であることが確認された MAC 肺感染症で、そのうち 1 回以上がスクリーニング前 6 ヵ月以内に培養陽性であり、スクリーニング時に培養陽

	性である患者（培養は最低 1 ヵ月の間隔で実施されたもの）。培養検体は喀痰又は気管支鏡で採取した。 (4) スクリーニング時に MAC 陽性の喀痰を有する患者 (5) 治験期間中、MDR を継続する意思がある患者 (6) 微生物学的検査のため約 3 mL の喀痰を喀出できる、又は約 3 mL の喀痰を誘発して採取することに同意する患者
被験薬、用量及び投与方法	ALIS は、ジパルミトイルホスファチジルコリン及びコレステロール（脂質の[redacted]）で構成されるリポソームにカプセル化されたアミカシン硫酸塩で、注射用水 10 mL 中のアミカシン濃度 70 mg/mL とした懸濁液として製剤化したものである。ALIS は、1 日 1 回、空腹時又は食後のなるべく同時刻に PARI eFlow®ネブライザーを用いて吸入投与した。
治療期間	18 ヵ月から 24 ヵ月の登録期間を設け、各被験者に最大 16 ヵ月間（スクリーニング期及び無治療期の追跡調査を除く）投与した。約 2.5 ヵ月間のスクリーニング期、最大 16 ヵ月間の無作為化非盲検治療期、及び 12 ヵ月間の無治療期を合わせ、被験者は最大 31 ヵ月間にわたり治験に参加した。
対照薬、用量及び投与方法	対照薬：該当なし MDR：2007 年の米国胸部学会／米国感染症学会ガイドライン、又は各国／地域のガイドラインに基づく、2 剤以上の抗生物質による抗マイコバクテリア療法（例：アジスロマイシン、クラリスロマイシン、クロファジミン、エタンブトール、エチオナミド、リファブチン、リファンピシンなど）。
評価項目	有効性： 治験期間を通して、各来院時の治験薬投与前に、自力又は誘発による喀痰（約 3 mL）を採取した。6MWT、SGRQ、及び EQ-5D-3L による評価を行った。胸部 CT スキャンサブスタディに組み入れられた被験者については、CT を行った。 安全性： 治験期間中の各来院時に、有害事象（AE）、臨床検査値の評価（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイオマーカー評価、及び妊娠検査）、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見、併用薬の確認、聴力検査、肺機能検査、及び心電図検査を実施した。 薬物動態： 母集団 PK サブセット（アメリカ及び日本のみ） アメリカでは、あらかじめ選定された実施医療機関で ALIS + MDR 群に無作為割付された少なくとも 16 名の評価可能被験者を対象に、治験期間中の規定の時点で血液及び喀痰検体を採取し、アミカシン濃度を測定した。また、ALIS + MDR 群に無作為割付された少なくとも 8 名の評価可能な日本人被験者が、母集団 PK 評価に参加した。 PK サブセット（喀痰のみ） ALIS + MDR 群での追加の被験者サブセット（60 名以上）で喀痰検体を採取し、ALIS 投与中断又は中止後の喀痰中のアミカシン残留濃度を、規定の時点で評価した。 包括的 PK サブスタディ（日本の実施医療機関のみ） ALIS + MDR 群に無作為割付された少なくとも 8 名の評価可能な日本人被験者を対象に、最初の 6 ヵ月間、あらかじめ規定した時点で血清中及び喀痰中の ALIS の PK を評価した。

統計手法	有効性の主要評価項目の解析： 有効性の主要解析は、両側有意水準 0.05 で、喫煙状況及び MDR の状況（治療中又は 3 ヵ月以上無治療）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて ITT 集団を対象に実施した。帰無仮説は、投与 6 ヵ月目までの培養陰性化は治験薬投与とは関連がないと仮定し、対立仮説は、投与 6 ヵ月目までの培養陰性化は治験薬投与との関連があると仮定した。喀痰培養検査が欠測のため培養陰性化（3 ヵ月連続で喀痰培養陰性）を評価できなかった被験者は、培養非陰性化例とみなした。 有効性の主要評価項目の補足解析を、治験実施計画書に適合した（PP）集団を対象に、喫煙状態及び MDR の状況で層別化した CMH 検定を用いて同様に実施した。 <u>持続的な培養陰性化の感度分析</u> 有効性の主要解析と同様の解析を、PP 解析対象集団で実施した。持続的な培養陰性化の代替定義を用いて、さらに感度分析を実施した。この代替定義に基づき、ITT 解析対象集団及び PP 解析集団で、有効性の主要解析と同様の CMH 検定を行った。 有効性の副次評価項目の解析： 有効性の副次評価項目の主な解析は、ITT 解析対象集団のすべての被験者で実施した。 <u>培養陰性化</u> CMH 検定（喫煙状況及び MDR の状況で層別化）を用い、3 ヵ月無治療期間までの培養陰性化が持続した被験者の割合を求めた。調整オッズ比（OR）、OR の 95%信頼区間（CI）及び p 値を示した。 <u>培養陰性化までの期間</u> 各投与群について、陰性化までの期間の Kaplan-Meier 推定値を示した。投与群ごとに、陰性化までの期間の中央値を 25 パーセンタイル及び 75 パーセンタイル並びに 95% CI とともに示し、ログランク検定の p 値を示した。陰性化までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図で示した。 また、陰性化までの期間は Cox 回帰モデルを用いて解析し、2 つの層別因子（喫煙状況及び MDR 使用状況）で調整した治療効果（ハザード比）を推定した。ハザード比を 95% CI 及び p 値とともに示した。 <u>陰性化の持続</u> 投与 12 ヵ月目（EOT）までの培養陰性化の持続について、有効性の主要解析と同様の方法で解析した。各来院時の陰性化が持続した被験者数及び割合を表で示した。 <u>6 分間歩行テスト</u> 6MWT は、ベースライン、投与 4 ヵ月目、6 ヵ月目、8 ヵ月目、EOT、及び 3 ヵ月追跡調査来院時に実施した。EOT 来院の時期にばらつきがあり、ベースラインから EOT 来院までの 6MWT の変化の解析は適切でないことから、この解析は実施しなかった。 6MWT 歩行距離の実測値、ベースライン値、及びベースラインからの変化量を、各来院時のデータを有する ITT 集団の被験者について来院別に要約した。各来院時のベースラインの要約には、その来院でデータを提供した被験者のデータが反映されている。投与 6 ヵ月目及び 8 ヵ月目時点の 6MWT 歩行距離について、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の投与群内で対応のある t 検定を行った。無作為割付の層別及び治療を固定効果とし、ベースラインの 6MWT 歩行距離を共変量としたベースラインから投与 6 ヵ月目及び 8 ヵ月目まで

	の変化量について、補完データを用いた共分散分析（ANCOVA）を行った。調整した治療の差（ALIS + MDR - MDR 単独）、95% CI、及び治療差を検定した p 値を示した。 各投与に対する 6MWT 歩行距離の平均値を来院別に図で示した。同様に、各投与に対する 6MWT 歩行距離の平均値のベースラインからの変化量を来院別に図で示した。 6MWT 歩行距離のベースライン（Day 1）から投与 6 ヵ月目までの変化の感度分析を、投与 4 ヵ月目から 6 ヵ月目にかけて SAS MIXED 手法により実施した無構造共分散行列を持つ反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて実施した。ITT 及び PP 解析対象集団について、投与群間のベースライン（Day -1）から投与 6 ヵ月目までの最小二乗（LS）平均の差、真の投与群間差の 95% CI、及び p 値を示した。 さらに、last observation carried forward（LOCF）法を用いて、投与 6 ヵ月目までの 6MWT の感度分析を行った。 また、培養陰性化状況別の各投与群内での 6MWT 歩行距離（メートル）のベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化について解析を行った。 <u>SGRQ</u> SGRQ は、ベースライン、投与 3 ヵ月目、6 ヵ月目、8 ヵ月目、12 ヵ月目及び EOT 時点で実施した。培養陰性化し治験を継続した被験者については、3 ヵ月目の追跡調査来院時にも SGRQ を収集した。 投与 6 ヵ月目の SGRQ のベースラインからの合計スコアの変化について、投与 3 ヵ月目から 6 ヵ月目にかけて SAS MIXED 手法により実施した無構造共分散行列を持つ MMRM を用いて解析した。ITT 及び PP 解析対象集団について、ベースラインから投与 6 ヵ月目までの LS 平均の投与群間の差、真の投与群間の差の 95% CI、及び p 値を示した。 有効性の探索的評価項目の解析： すべての被験者及び各国／地域について、各投与群内で対応のある t 検定を用い、継続して評価した評価項目を解析した。対応のある t 検定により、投与群内でベースラインからの変化の平均値がゼロ（0）と異なるかを解析した。p 値が 0.05 未満であれば、ゼロからの有意な差を示唆した。p 値が有意である場合、ベースラインからの正の平均変化量はベースラインからの改善、負の平均変化量はベースラインからの悪化を示した。 有効性の探索的評価項目の主要解析は、ITT 解析対象集団のすべての被験者で実施した。 薬物動態解析： 各被験者について、Day 1 及び定常状態でのアミカシン曝露量の個体別の推定値［0 時間から 24 時間までの血中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-24}）及び最高血清中濃度（C_{max}）］を、母集団 PK モデルの個体別 PK パラメータ推定値を用いて算出した。これは、Day 1 の ALIS 590 mg の単回投与後 24 時間、及び ALIS 590 mg を 1 日 1 回反復投与後の定常状態で、推定される血清中アミカシン濃度をシミュレーションすることで得られた。C_{max} は 24 時間ごとの最高予測濃度であった。AUC_{0-24} は、各 24 時間にわたる濃度－時間プロファイルの数値積分により算出した。 さらに、包括的 PK サブセットに参加した被験者を対象に、AUC_{0-24} 及び C_{max} のノンコンパートメント推定を実施した。次に、ノンコンパ

	ートメント推定値を母集団 PK モデルから得た推定値と比較し、PK モデルの頑健性を評価した。 この PK サブスタディの主な目的は、アミカシンの曝露量を日本人被験者と日本人以外の被験者（母集団 PK データセットの日本人以外の被験者はすべて白人であるという前提で、白人被験者）とで比較することであった。この目的に対応するため、モデルから得た AUC_{0-24} 及び C_{max} 推定値の分布を、箱ひげ図を用いて日本人と白人 NTM 被験者間で比較した。 安全性解析： 安全性解析対象集団の安全性データを要約した。 治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）が認められた被験者の数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語別、並びに投与群別に示した。AE の重症度、治験薬との因果関係、治験薬投与中止となった AE、及びすべての治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）についても同様に示した。死亡に至った SAE は、同様の方法で別途示した。 なお、日本人サブグループの解析は、安全性に関する結果を除き本資料中には含めず、Module 5.3.5.1 に添付した。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.12.2　試験の結果

2.7.6.12.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

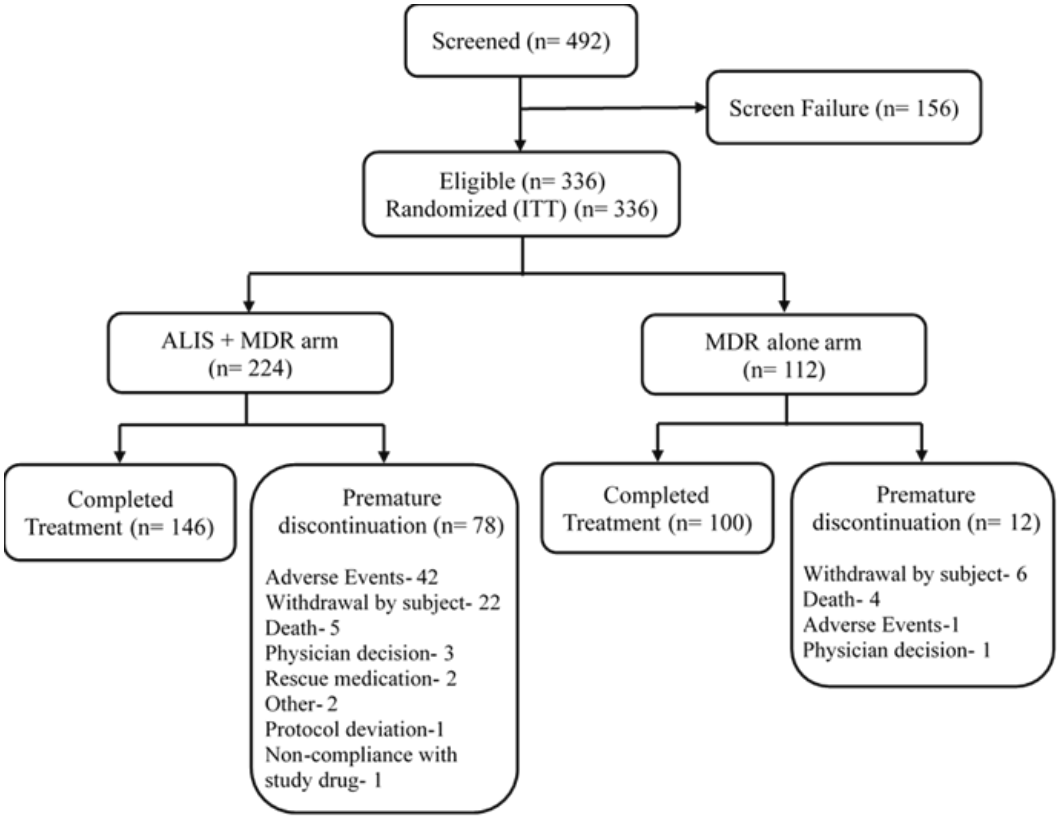
スクリーニングした被験者 492 名のうち、計 336 名が無作為割付され（ITT 解析対象集団）、335 名が治験薬の投与を受けた。1 回以上治験薬を投与した被験者（安全性解析対象集団）は、ALIS + MDR 群で 223 名、MDR 単独群で 112 名であった。被験者 1 名は、ALIS + MDR 群に割り付けられたが、併用禁止薬（マクロライド系抗生物質）の投与を受けたため、治験担当医師の判断で治験薬は投与されなかった。

無作為割付された被験者 336 名のうち、246 名（73.2%）が治験実施計画書に規定された治験薬投与を完了し（ALIS + MDR 群 : 146 名［65.2%］、MDR 単独群 : 100 名［89.3%］）、90 名（26.8%）が治験実施計画書に規定された治験薬投与完了前に治験を中止した（ALIS + MDR 群 : 78 名［34.8%］、MDR 単独群 : 12 名［10.7%］）。ALIS + MDR 群で治験実施計画書に規定された投与完了前の治験中止例で最も多かった理由は、AE（42 名［18.8%］）及び被験者による治験中止（22 名［9.8%］）であった。MDR 単独群では、最も多かった早期中止理由は被験者による治験中止（6 名［5.4%］）であった。

無作為割付された被験者 336 名（ITT 解析対象集団）のうち、261 名（77.7%）が本治験を完了し（ALIS + MDR 群 : 163 名［72.8%］、MDR 単独群 : 98 名［87.5%］）、75 名（22.3%）が治験を中止した（ALIS + MDR 群 : 61 名［27.2%］、MDR 単独群 : 14 名［12.5%］）。

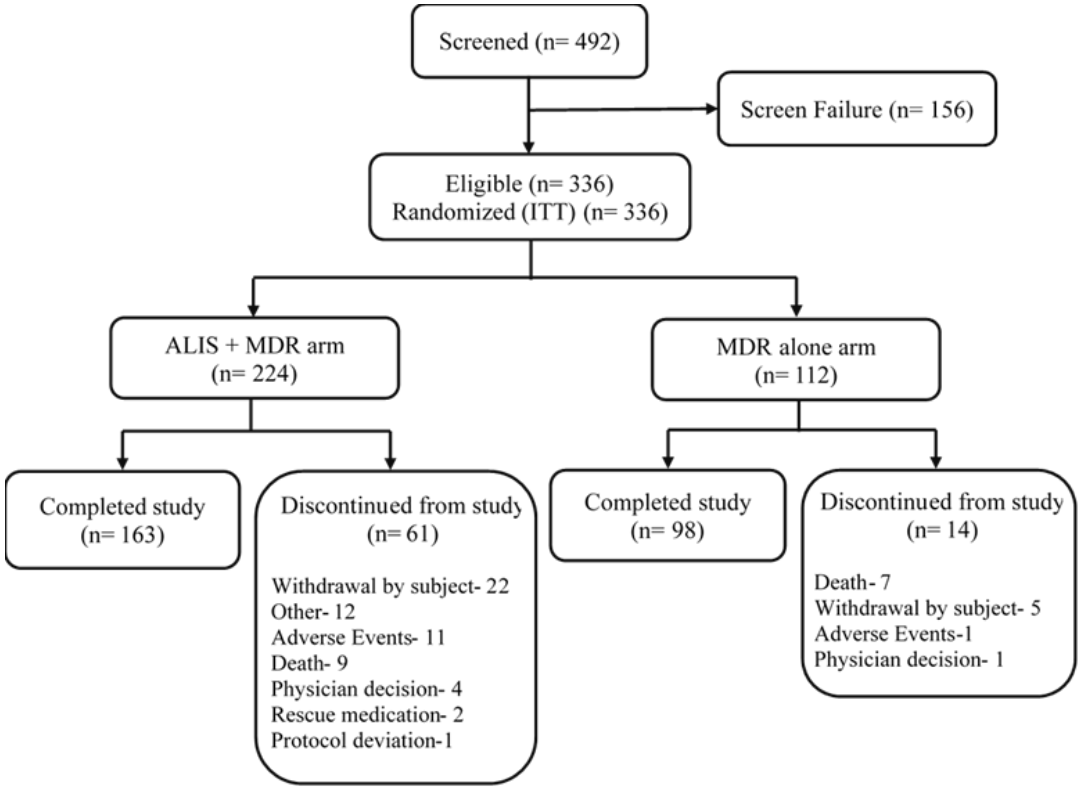
治験薬投与完了時の被験者の内訳を図 2.7.6.12-1 に、治験完了時の被験者の内訳を図 2.7.6.12-2 に示す。

図 2.7.6.12-1　被験者の内訳（治験薬投与完了時）（INS-212 試験）



Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Figure 2
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); ITT = intention to treat; MDR = multidrug regimen; n = number of subjects

図 2.7.6.12-2　被験者の内訳（治験完了時）（INS-212 試験）



Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Figure 3
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); ITT = intent-to-treat; MDR = multidrug regimen; n = number of subjects

ITT 解析対象集団には、無作為割付されたすべての被験者を含めた。被験者は、割り付けられた治療に従って分類された。ITT 解析対象集団は、計 336 名（ALIS + MDR 群：224 名、MDR 単独群：112 名）であった。

PP 解析対象集団には、ALIS + MDR 又は MDR 単独のいずれかで 1 回以上治験薬の投与を受け、ベースライン及び投与 6 ヵ月目で 6MWT を評価され、ベースライン後に 3 回以上連続して 1 ヵ月に 1 回喀痰が採取され（1 回以上の誘発、又は 2 回以上の自発喀痰）、60%以上の治療遵守を行った ITT 解析対象集団の被験者を含めた。選択基準 5（スクリーニング時に喀痰培養が MAC 陽性）に違反した場合、選択基準 2 又は 3 に該当しなかった場合、もしくは重大な治験実施計画書の違反があった場合、被験者を PP 解析対象集団から除外した。PP 解析対象集団は、計 243 名（ALIS + MDR 群：145 名、MDR 単独群：98 名）であった。

安全性解析対象集団には、ALIS + MDR 群で 1 回以上 ALIS の投与を受けた被験者、及び MDR 単独群で 1 回以上 MDR の投与を受けた被験者を含めた。安全性解析対象集団は、計 335 名（ALIS + MDR 群：223 名、MDR 単独群：112 名）であった。

PK 解析対象集団は、1 回以上治験薬の投与を受け、欠測していない PK 測定値を 1 つ以上有する被験者のサブセットとした。

CT スキャン解析対象集団は、CT スキャンサブスタディへの参加に同意した安全性解析対象集団の被験者のサブセットとした。日本では、すべての被験者に CT スキャンサブスタディに参加するよう依頼した。

2.7.6.12.2.2　人口統計学的特性

ITT 解析対象集団の平均年齢は 64.7 歳（ALIS＋MDR 群：64.6 歳、MDR 単独群：64.9 歳）であった。本治験では、全体として女性が多かった（男性 103 名［30.7%］、女性 233 名［69.3%］）。本治験に組み入れられた被験者が最も多かった地域は、北米（159 名［47.3%］）、次いで欧州（76 名［22.6%］）であった。被験者の大半が白人（235 名［69.9%］）であった。

性別を除き（ALIS + MDR 群に無作為割付された女性被験者［73.7%］の割合は、MDR 単独群［60.7%］より高かった）、その他すべての人口統計学的特性は ALIS + MDR 群と MDR 単独群でおおむね同様であった（表 2.7.6.12-1）。

表 2.7.6.12-1　人口統計学的データ（INS-212 試験）

	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)	**Multidrug Regimen Alone (N = 112)**	**Total (N = 336)**
Age (Years)			
n	224	112	336
Mean (SD)	64.6 (9.59)	64.9 (10.16)	64.7 (9.77)
Median	65.0	66.0	66.0
Min, Max	40, 87	32, 85	32, 87
Region			
North America	104 (46.4%)	55 (49.1%)	159 (47.3%)
Asia (Excluding Japan)	14 (6.3%)	6 (5.4%)	20 (6.0%)
Japan	34 (15.2%)	14 (12.5%)	48 (14.3%)
Europe	48 (21.4%)	28 (25.0%)	76 (22.6%)
Oceania	24 (10.7%)	9 (8.0%)	33 (9.8%)
Sex			
Male	59 (26.3%)	44 (39.3%)	103 (30.7%)
Female	165 (73.7%)	68 (60.7%)	233 (69.3%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	10 (4.5%)	5 (4.5%)	15 (4.5%)
Not Hispanic or Latino	211 (94.2%)	102 (91.1%)	313 (93.2%)
Not Recorded	0	4 (3.6%)	4 (1.2%)
Unknown	3 (1.3%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
Race[a]			
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
Asian: Japanese	35 (15.6%)	15 (13.4%)	50 (14.9%)
Asian: Other	23 (10.3%)	10 (8.9%)	33 (9.8%)
Black	3 (1.3%)	3 (2.7%)	6 (1.8%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
White	158 (70.5%)	77 (68.8%)	235 (69.9%)
Multiracial[a]	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
Not Recorded	3 (1.3%)	6 (5.4%)	9 (2.7%)

[a] Subjects who mark more than 1 race are classified as multiracial and counted only once. One subject reporting multiple race is White and American Indian/Alaska Native.

Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 8

ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); N / n = number of subjects; SD = standard deviation

ベースライン特性は ALIS + MDR 群と MDR 単独群でおおむね同様であった（表 2.7.6.12-2）。被験者のほとんどはスクリーニング時点で MDR の投与を受けており、非喫煙者であった。また、ほとんどの被験者は、過去に IV アミカシンのネブライザーによる投与を受けたことがなかった。

表 2.7.6.12-2　ベースライン特性（INS-212 試験：全被験者）

	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)	Total (N = 336)
Multidrug regimen prior to enrollment			
On treatment	201 (89.7%)	101 (90.2%)	302 (89.9%)
Off-treatment for at least 3 months	23 (10.3%)	11 (9.8%)	34 (10.1%)
Smoking status			
Current smoker	26 (11.6%)	10 (8.9%)	36 (10.7%)
Not a current smoker	198 (88.4%)	102 (91.1%)	300 (89.3%)
Prior nebulized IV amikacin			
No	200 (89.3%)	97 (86.6%)	297 (88.4%)
Yes	24 (10.7%)	15 (13.4%)	39 (11.6%)

Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 9
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); IV = intravenous; N = number of subjects

2.7.6.12.2.3　薬物動態（PK サブスタディ）

INS-212 試験から計 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 群に無作為割付し、治験薬投与期間中、血清中アミカシン濃度測定のため血液検体を採取した。これらの被験者と、TR02-112 試験で ALIS 群に無作為割付され、治験薬投与期間中、アミカシン濃度測定のため血液及び／又は尿検体を採取した 14 名の被験者（すべて白人女性）を併合し、PK 解析集団（53 名）を構成した。

TR02-112 試験の被験者 14 名から得られた 111 の血清中濃度データを PK 解析に用いた。投与後の血清濃度データ 111 のうち 16 が定量下限未満（BLQ）であり、データセットで BLQ と確認された。また、被験者 14 名から得られた 23 の尿検体を PK 解析に用いた。これらは、いずれも BLQ ではなかった。

INS-212 試験では、被験者 39 名から 380 の血清検体が採取され、そのうち 73 検体の濃度が BLQ であったため、307 検体を解析に用いた。嚢胞性繊維症（CF）患者を対象とした試験及び TR02-112 試験のデータを用いて作成された母集団 PK モデルは、TR02-112 試験と INS-212 試験との併合データセットのデータに十分に適合した。最終モデルにより許容精度で観察データが説明され、観察値 vs.個別に当てはめられた血清濃度に対する決定係数（r^2）が 0.802 であり、観察値 vs.個別に当てはめられた尿量に対する r^2 が 0.891、及びすべての診断プロットにおける傾き 1 の直線周囲の適切なばらつき（全体的なバイアスがないことを示唆する）が示された。

概して、$AUC_{0\text{-}24}$ は、Day 1 よりも定常状態でわずかに高かったが、差は小さく（中央値［%］の差は<10%）、反復投与によるアミカシンの蓄積は極めて少ないことが示唆された。アミカシンの血清曝露は、白人及び日本人被験者で同等であった。

2.7.6.12.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.12.2.5　有効性

(1) 主要評価項目

投与 6 ヵ月目までの培養陰性化：

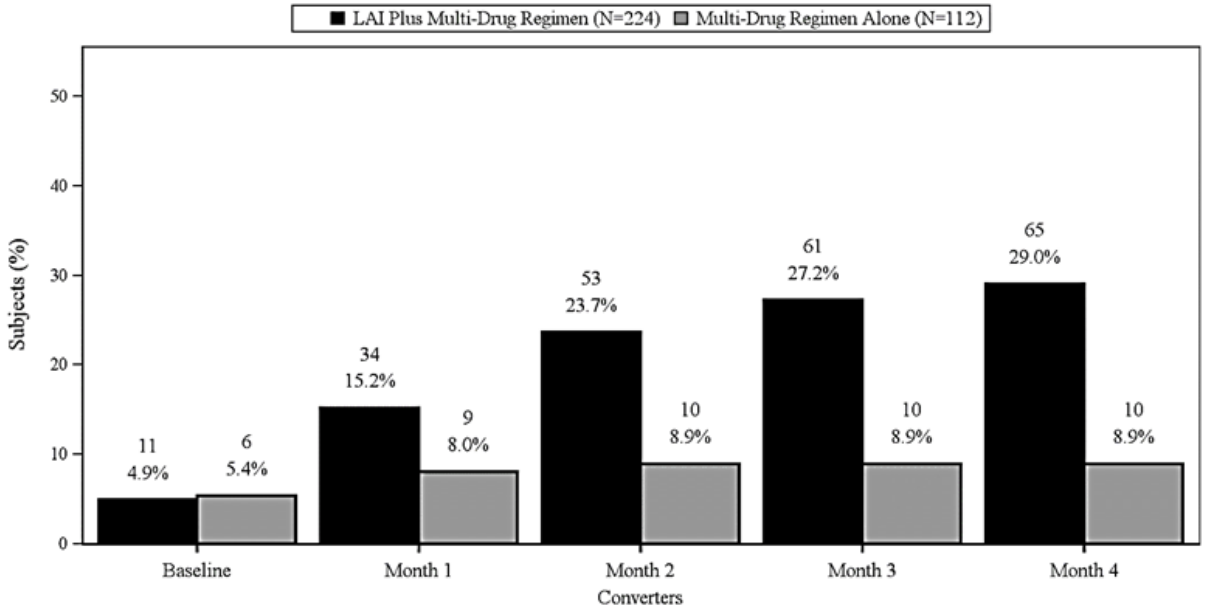
投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合は、MDR 単独群に比べ ALIS + MDR 群のほうが高く（それぞれ 8.9%及び 29.0%）、統計学的に有意であった（調整 OR : 4.220、95% CI : 2.078, 8.570、$p < 0.0001$）（表 2.7.6.12-3、図 2.7.6.12-3）。

表 2.7.6.12-3　投与 6 ヵ月目までの培養陰性化（INS-212 試験）

Statistic	**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)**	**Multidrug Regimen Alone (N = 112)**
Number of Subjects Assessed	224	112
Number of Converters	65 (29.0%)	10 (8.9%)
Number of Subjects Censored	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[a]	4.220	
95% Confidence Interval for OR	(2.078, 8.570)	
p-value (CMH)	< 0.0001	

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
[a] Adjusted Odds ratio (ALIS + MDR / MDR alone) and p-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior multidrug regimen as fixed factors. An Adjusted odds ratio > 1 indicates a better treatment response for the subjects who take ALIS + MDR compared to those who take MDR alone.
Note: Percentages are based on the number of subjects (n).
Note: Converters are defined as subjects who had 3 consecutive monthly MAC-negative sputum cultures by Month 6 (last opportunity to convert was at Month 4). A subject with monthly missing culture data was considered positive for MAC, unless the subject was unable to produce sputum after induction.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 15
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

図 2.7.6.12-3　投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者の累積割合（INS-212 試験）



Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Previously, ALIS was referred to as liposomal amikacin for inhalation (LAI) as an internal acronym as well as in publications. As such, the acronym LAI was used in all post-text tables.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Figure 4
LAI = liposomal amikacin for inhalation (590 mg)

ITT 解析では、ALIS + MDR 群の 224 名中 41 名（18.3%）が投与 12 ヵ月目に培養陰性化の持続を達成し、MDR 単独群では 112 名中 3 名（2.7%）が投与 12 ヵ月目に培養陰性化の持続を達成した（$p < 0.0001$）（表 2.7.6.12-7、図 2.7.6.12-4）。

(2) 副次評価項目

投与 6 ヵ月時点の 6MWT：

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に、ALIS + MDR 群と MDR 単独群との間で統計学的有意差は認められなかった。LS 平均差（ALIS + MDR 群－MDR 単独群）及び標準誤差（SE）は、−2.7（9.75）メートルであった（95% CI：−21.8, 16.4、p = 0.7804）（表 2.7.6.12-4）。6MWT 歩行距離のベースラインから投与 8 ヵ月目及び投与終了 3 ヵ月後の抗生物質無治療期間までの変化に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.12-4　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（欠測値補完データ）（INS-212 試験）

Time Point Statistics	**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)**	**Multidrug Regimen Alone (N = 112)**
Baseline[a]		
n	223	112
Mean (SD)	424.2 (1.12)	420.9 (0.48)
Median	440.0	439.0
Min, Max	-39, 801	72, 800
Month 6		
n	223	112
Mean (SD)	420.6 (4.73)	420.3 (2.57)
Median	440.0	441.0

Time Point Statistics	**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)**	**Multidrug Regimen Alone (N = 112)**
Min, Max	-107, 944	-18, 753
Change From Baseline to Month 6[a]		
n	223	112
Mean (SD)	-3.6 (3.25)	-0.5 (4.20)
Median	-5.0	0.0
Min, Max	-424, 307	-653, 259
p-value[a]	0.5510	0.9495
Change From Baseline to Month 6		
ANCOVA Results[b]		
Least-Squares Mean Treatment		
LS Mean (SE)	-1.8 (12.64)	0.9 (13.65)
95% CI of LS Mean	-26.7, 23.0	-25.9, 27.7
Least-Squares Mean Treatment Difference		
LS Mean (SE) Difference (ALIS Plus Multidrug Regimen – Multidrug Regimen Alone)	-2.7 (9.75)	
95% CI of LS Mean Difference (ALIS Plus Multidrug Regimen – Multidrug Regimen Alone)	-21.8, 16.4	
P-value of LS Mean Difference (ALIS Plus Multidrug Regimen – Multidrug Regimen Alone)	0.7804	

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
[a] t-test, testing if mean change-from-baseline differs from zero within treatment.
[b] Analysis of covariance model with randomization stratification and treatment as fixed effects and baseline walking distance as covariate. Treatment difference is (ALIS + MDR – MDR alone).
Note: For baseline, n is the number of subjects with a baseline score and at least 1 post baseline score. For Month 6, n is the number of subjects with a baseline score and a post baseline score at the Month 6 visit.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 18
6MWT = 6-minute walk test; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; Max = maximum; Min = minimum; N = number of sjbjects; SD = standard deviation; SE = standard error

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は、いずれの投与群でも、培養非陰性化例よりも培養陰性化例のほうが大きかった。投与群内の解析は、全体の結果と一致する結果であった（ALIS + MDR 群の LS 平均差 28.54 メートル、p = 0.0073；MDR 単独群の LS 平均差 24.36 メートル、p = 0.3431）。MDR 単独群では培養陰性化例（10 名）が少数であったため、有意差が認められなかったものと考えられる。

投与 3 ヵ月目までの培養陰性化：

ITT 解析では、投与終了 3 ヵ月後の追跡調査来院時に、ALIS + MDR 群の 224 名のうち 36 名（16.1%）が培養陰性化の持続を達成した。MDR 単独群では、112 名中、培養陰性化の持続を達成した被験者はいなかった（p < 0.0001）（表 2.7.6.12-5、図 2.7.6.12-4）。投与 6 ヵ月目までに培養陰性化した被験者（ALIS + MDR 群：65 名、MDR 単独群：10 名）を対象に解析した場合、投与終了 3 ヵ月後の追跡調査来院時に、ALIS + MDR 群では 65 名中 36 名（55.4%）が培養陰性化の持続を達成した。MDR 単独群では、10 名中、培養陰性化の持続を達成した被験者はいなかった（p= 0.0017）。培養陰性化の持続は、すべての抗生物質中止後の喀痰培養陰性の継続と定義した。

表 2.7.6.12-5　培養陰性化開始後 12 ヵ月時点で培養陰性化の持続を達成した被験者での 3 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続（INS-212 試験）

Statistic	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)
Number of Subjects Assessed	224	112
Durable Conversion[a]	36 (16.1%)	0
Non-Durable Conversion	188 (83.9%)	112 (100%)
Converters	29 (12.9%)	10 (8.9%)
Non-Converters	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[b]	NE	
95% Confidence Interval for OR	(NE, NE)	
p-value (CMH)	< 0.0001	

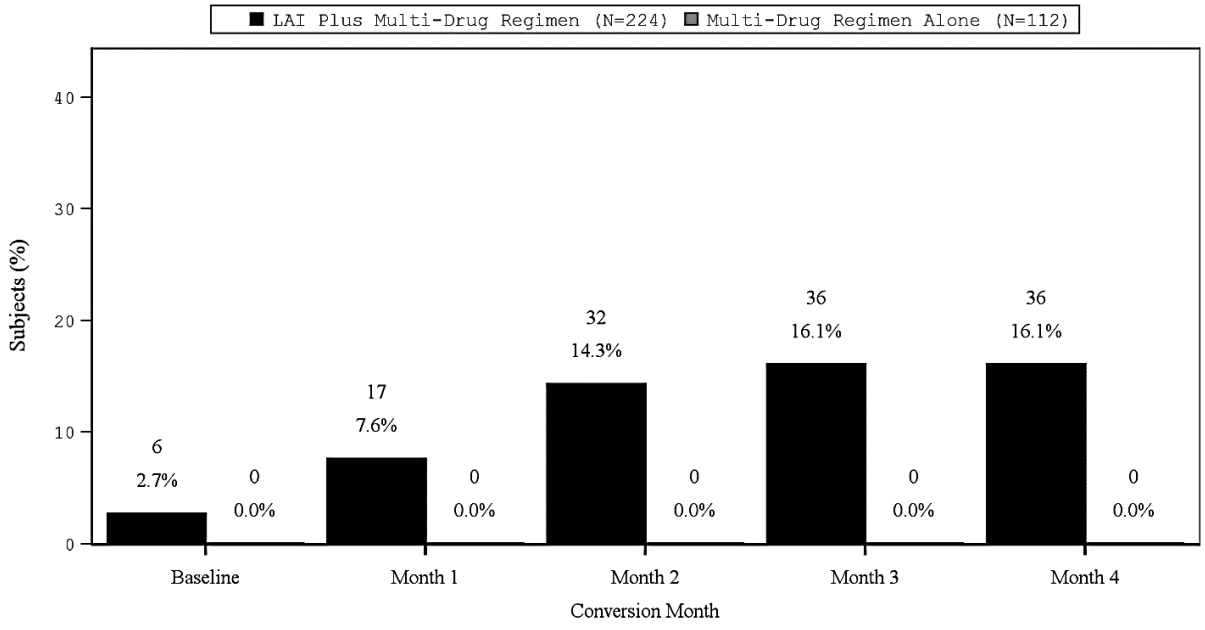
Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).

[a] Durable conversion is defined as conversion (3 consecutive MAC-negative monthly sputum samples) by Month 6, with no positive agar media culture or no more than 2 consecutive monthly positive broth media cultures up to and including follow-up time point. Subjects who did not convert are non-durable conversions. For subjects with missing visit cultures, the culture was considered positive for the missing visit, unless the subject was unable to induce sputum.

[b] Adjusted Odds ratio (ALIS + MDR / MDR alone) and p-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior multidrug regimen as fixed factors. An Adjusted odds ratio > 1 indicates a better treatment response for the subjects who took ALIS + MDR compared to those who take MDR alone.

Note: Percentages are based on the number of subjects (n).
Note: Converters are defined as subjects who had 3 consecutive monthly MAC-negative sputum cultures by Month 6 (last opportunity to convert was at Month 4). A subject with monthly missing culture data was considered positive for MAC, unless the subject was unable to produce sputum after induction.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 16
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NE = not estimable

図 2.7.6.12-4　培養陰性化以降 12 ヵ月間の投与を完了し 3 ヵ月追跡調査時に培養陰性化の持続を達成した被験者の累積割合（INS-212 試験）



Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Previously, ALIS was referred to as liposomal amikacin for inhalation (LAI) as an internal acronym as well as in publications. As such, the acronym LAI was used in all post-text tables.

Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Figure 5
LAI = liposomal amikacin for inhalation (590 mg)

培養陰性化までの期間：

投与 6 ヵ月目までの培養陰性化までの期間の中央値（Kaplan-Meier 推定値）は算出できなかった。ハザード比 3.92（Cox 比例ハザードモデルを用いた）は、ALIS + MDR 群の被験者は、MDR 単独群の被験者と比較して、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成する可能性が高いことが示唆された。

投与 12 ヵ月目までの培養陰性化の持続：

培養陰性化の開始から投与 12 ヵ月目まで培養陰性化が持続した被験者は、ALIS + MDR 群（41 例［18.3%］）の方が MDR 単独群（3 例［2.7%］）と比較して有意に多かった（$p < 0.0001$）（表 2.7.6.12-6）。

表 2.7.6.12-6　培養陰性化の開始から 12 ヵ月目まで培養陰性化が持続した被験者（INS-212 試験）

Statistic	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)
Number of Subjects Assessed	224 (100%)	112 (100%)
Sustained Conversion[a]	41 (18.3%)	3 (2.7%)
Non-Sustained Conversion	183 (81.7%)	109 (97.3%)
Converters	24 (10.7%)	7 (6.3%)
Non-Converters	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[b]	8.515	
95% Confidence Interval for OR	(2.552, 28.409)	
p-value (CMH)	< 0.0001	

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
[a] Sustained conversion is defined as conversion (3 consecutive negative monthly sputum samples) by Month 6 with no positive agar media culture or no more than 2 broth media cultures up to and including the time point. Subjects who did not convert are non-sustained conversions.
[b] Adjusted Odds ratio (ALIS + MDR / MDR alone) and P-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior multidrug regimen as fixed factors. An Adjusted odds ratio > 1 indicates a better treatment response for the subjects who took ALIS + MDR compared to those who take MDR alone.
Note: Percentages are based on the number of subjects (n).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 20
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

投与 6 ヵ月時点の SGRQ の変化：

SGRQ のベースラインから投与 6 ヵ月目までの変化は、ALIS + MDR 群に比べ MDR 単独群のほうが大きかったものの、両群間の差は、他の病態で確立されている最小重要差 4 には達していなかった（LS 平均差［SE］：3.156［1.5635］、95% CI：0.077, 6.234、$p = 0.0446$）。

ALIS + MDR 群では、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者 65 名中 13 名（20.0%）に再発／再燃が認められた。そのうち 7 名はスクリーニング／ベースラインと同一の感染症の再発であり、6 名は初めの疾患とは異なる MAC 株に起因する新たな感染症であった。MDR 単独群では、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者 10 名中 4 名（40.0%）に再発／再燃が認められた。そのうち 3 名はスクリーニング／ベースラインと同一の感染症の再発であり、1 名は

新たな感染症を発症した。再発は主に治験薬投与中に認められ（ALIS + MDR 群 : 再発被験者 7 名中 5 名、MDR 群 : 再発被験者 3 名中 3 名）、新たな感染症は時期を問わず認められた（ALIS + MDR 群：治験薬投与中が 6 名中 3 名、無治療中が 6 名中 3 名 ; MDR 群：治験薬投与中 1 名）。

(3) 事後解析

培養陰性化開始後 12 ヵ月時点で培養陰性化の持続を達成した被験者での 28 日及び 6 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続：

12 カ月の培養陰性化持続後 28 日目の追跡調査時点で、ALIS + MDR 群の 224 名中 37 名（16.5%）は培養陰性化の持続を達成し、MDR 単独群では、112 名のいずれの被験者でも培養陰性化の持続は達成されなかった（$p < 0.0001$）。6 ヵ月目の追跡調査時点では、ALIS + MDR 群の 224 名中 33 名（14.7%）は培養陰性化の持続を達成し、MDR 単独群では、112 名のいずれの被験者でも培養陰性化の持続は達成されなかった（$p < 0.0001$）（表 2.7.6.12-7）。

表 2.7.6.12-7　培養陰性化開始後 12 ヵ月時点で培養陰性化の持続を達成した被験者での 28 日及び 6 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続（INS-212 試験）

Visit Statistic	**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)**	**Multidrug Regimen Alone (N = 112)**
28-Day Safety Follow-Up		
Number of Subjects Assessed	224 (100%)	112 (100%)
Durable Conversion[a]	37 (16.5%)	0
Non-durable Conversion	187 (83.5%)	112 (100%)
Converters	28 (12.5%)	10 (8.9%)
Non-Converters	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[b]	NE	
95% Confidence Interval for OR	(NE, NE)	
p-value (CMH)	< 0.0001	
6-Month Safety Follow-Up		
Number of Subjects Assessed	224 (100%)	112 (100%)
Durable Conversion[a]	33 (14.7%)	0
Non-durable Conversion	191 (85.3%)	112 (100%)
Converters	32 (14.3%)	10 (8.9%)
Non-Converters	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[b]	NE	
95% Confidence Interval for OR	(NE, NE)	
p-value (CMH)	< 0.0001	

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).

[a] Durable conversion is defined as conversion (3 consecutive negative monthly sputum samples) by Month 6 with no positive agar media culture or no more than two 2 broth media culture for the 12-month post conversion treatment period up to and including follow-up time point. Subjects who did not convert or did not receive 12 months of treatment post conversion are non-durable conversions.

[b] Adjusted Odds ratio (ALIS + MDR / MDR alone) and P-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior multidrug regimen as fixed factors. An Adjusted odds ratio > 1 indicates a better treatment response for the subjects who took ALIS + MDR compared to those who take MDR alone.

Note: Percentages are based on the number of subjects (n).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 30
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NE = not estimable

治験薬投与完了（EOT）まで培養陰性化の持続を達成した被験者での 28 日及び 6 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続：

治験薬投与完了後 28 日目の追跡調査時点で、ALIS + MDR 群の 224 名中 44 名（19.6%）は培養陰性化の持続を達成し、MDR 単独群では、112 名のいずれの被験者でも培養陰性化の持続は達成されなかった（$p < 0.0001$）。治験薬投与完了後 6 ヵ月目の追跡調査時点では、ALIS + MDR 群の 224 名中 38 名（17.0%）は培養陰性化の持続を達成し、MDR 単独群では、112 名のいずれの被験者でも培養陰性化の持続は達成されなかった（$p < 0.0001$）（表 2.7.6.12-8）。

表 2.7.6.12-8　投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成し治験薬投与完了まで培養陰性化が持続した被験者での 28 日及び 6 ヵ月追跡調査時の培養陰性化の持続（INS-212 試験）

Visit Statistic	**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 224)**	**Multidrug Regimen Alone (N = 112)**
28-Day Safety Follow-Up		
Number of Subjects Assessed	224 (100%)	112 (100%)
Durable Conversion[a]	44 (19.6%)	0
Non-durable Conversion	180 (80.4%)	112 (100%)
Converters	21 (9.4%)	10 (8.9%)
Non-Converters	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[b]	NE	
95% Confidence Interval for OR	(NE, NE)	
p-value (CMH)	< 0.0001	
6-Month Safety Follow-Up		
Number of Subjects Assessed	224 (100%)	112 (100%)
Durable Conversion[a]	38 (17.0%)	0
Non-durable Conversion	186 (83.0%)	112 (100%)
Converters	27 (12.1%)	10 (8.9%)
Non-Converters	159 (71.0%)	102 (91.1%)
Odds Ratio (OR)[b]	NE	
95% Confidence Interval for OR	(NE, NE)	
p-value (CMH)	< 0.0001	

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).

[a] Durable conversion is defined as conversion (3 consecutive negative monthly sputum samples) by Month 6 with no positive agar media culture or no more than two broth media culture up to and including follow-up time point. Subjects who did not convert are non-durable conversions.

[b] Adjusted Odds ratio (ALIS + MDR / MDR alone) and P-value are calculated using Cochran-Mantel-Haenszel test, with stratification factors of the combination of smoking status and prior MDR as fixed factors. An Adjusted odds ratio > 1 indicates a better treatment response for the subjects who take ALIS + MDR compared to those who take MDR alone.

Note: Percentages are based on the number of subjects (N).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 31
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; NE = not estimable

2.7.6.12.2.6　安全性

投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者は、MDR 単独群に比べ ALIS + MDR 群のほうが多かった。したがって、MDR 単独群と比較してより多くの ALIS + MDR 群の被験者が治験を継続し、安全性データを提供した。本治験の全体の安全性データを評価するにあたって、投与 8 ヵ月目以降も治験を継続した被験者数の違いを考慮する必要がある。

TEAE、重篤な TEAE 及びその発現に特に注目すべき TEAE の事後解析では、これらの事象のほとんどが、投与 8 ヵ月目又はそれ以前に報告されたものであった（ALIS + MDR 群：219 名［98.2%］、MDR 単独群：101 名［90.2%］）。投与 8 ヵ月目以後の TEAE の発現頻度の低下は、投与 8 ヵ月目時点ですべての培養非陰性化例を本治験から除外する試験デザインによるものであると考えられた。

2.7.6.12.2.6.1　治験薬の曝露状況

ベースラインから投与 6 ヵ月目及びベースラインから EOT までの ALIS 投与期間の中央値は、それぞれ 6.0 ヵ月（範囲：0～6 ヵ月）及び 7.8 ヵ月（範囲：0～16 ヵ月）であった（表 2.7.6.12-9）。試験デザインに従い、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成しなかった被験者は、投与 8 ヶ月目で治験を終了した。治験薬投与期間の平均値及び中央値が低いのは、ほとんどの被験者が投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成しなかったためであった。

表 2.7.6.12-9　治験薬投与期間（INS-212 試験：全被験者）

Study Period		**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 223)**
Baseline to Month 6	Duration of Treatment (Months)[a]	
	n	223
	Mean (SD)	5.0 (1.83)
	Median	6.0
	Min, Max	0, 6
Baseline to EOT	Duration of Treatment (Months)[a]	
	n	223
	Mean (SD)	7.7 (4.15)
	Median	7.8
	Min, Max	0, 16

a　Duration of treatment (months) is defined as (last dose – first dose date + 1 [in days]/30).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 32
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); EOT = end of treatment; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation

日本人被験者でも同様に、ベースラインから 6 ヵ月目及びベースラインから EOT の ALIS 投与期間の中央値は、それぞれ 6.0 ヵ月（範囲：0～6 ヵ月）及び 7.8 ヵ月（範囲：0～16 ヵ月）であった（表 2.7.6.12-10）。

表 2.7.6.12-10 治験薬投与期間（INS-212 試験：日本人被験者）

Study Period		**ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 34)**
Baseline to Month 6	Duration of Treatment (Months)[a]	
	n	34
	Mean (SD)	5.3 (1.79)
	Median	6.0
	Min, Max	0, 6
Baseline to EOT	Duration of Treatment (Months)[a]	
	n	34
	Mean (SD)	7.9 (3.74)
	Median	7.8

Study Period		ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 34)
	Min, Max	0, 16

a Duration of treatment (months) is defined as (last dose – first dose date + 1 [in days]/30).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.1.9.1
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); EOT = end of treatment; Max = maximum; Min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.12.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該医薬品との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、因果関係を問わず、医薬品の使用に時間的に関連するあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾患と定義した。

全体では、大半の被験者で治験期間中に TEAE が 1 件以上発現した（ALIS + MDR 群：219 名［98.2%］、MDR 単独群：102 名［91.1%］）（表 2.7.6.12-11）。

表 2.7.6.12-11 有害事象の要約（INS-212 試験：全被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 223)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)	Total (N = 335)
Subjects reporting at least 1 TEAE	219 (98.2%)	102 (91.1%)	321 (95.8%)
Subjects reporting at least 1 serious TEAE	45 (20.2%)	23 (20.5%)	68 (20.3%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to study drug withdrawn	47 (21.1%)	2 (1.8%)	49 (14.6%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS withdrawn	42 (18.8%)	0	42 (12.5%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to MDR for NTM withdrawn	10 (4.5%)	2 (1.8%)	12 (3.6%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS and MDR for NTM withdrawn	4 (1.8%)	0	4 (1.2%)
Subjects reporting at least 1 Serious TEAE leading to ALIS withdrawn	14 (6.3%)	0	14 (4.2%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to death	6 (2.7%)	8 (7.1%)	14 (4.2%)
Maximum Reported Severity[a]			
Grade 1 (Mild)	72 (32.3%)	45 (40.2%)	117 (34.9%)
Grade 2 (Moderate)	101 (45.3%)	40 (35.7%)	141 (42.1%)
Grade 3 (Severe)	29 (13.0%)	9 (8.0%)	38 (11.3%)
Grade 4 (Life Threatening)	11 (4.9%)	0	11 (3.3%)
Grade 5 (Death)	6 (2.7%)	8 (7.1%)	14 (4.2%)
Closest Relationship to ALIS[b]			
Related (Definitely, Possibly, or Probably Related)	185 (83.0%)	0	185 (55.2%)
Not Related	34 (15.2%)	0	34 (10.1%)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
[a] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once at the highest severity reported. AEs with missing severity are counted as severe.
[b] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once using the closest relationship.
Note: The number (N) in the Safety population is used as the denominator for calculating the percentages.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 33

AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MDR = multidrug regimen; NTM = nontuberculous mycobacteria; TEAE = treatment-emergent adverse event

日本人被験者でも同様に、大半の被験者で治験期間中に TEAE が 1 件以上発現した（ALIS + MDR 群：32 名［94.1%］、MDR 単独群：14 名［100%］）（表 2.7.6.12-12 ）。

表 2.7.6.12-12 有害事象の要約（INS-212 試験：日本人被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 34)	Multidrug Regimen Alone (N = 14)	Total (N = 48)
Subjects reporting at least 1 TEAE	32 (94.1)	14 (100)	46 (95.8)
Subjects reporting at least 1 serious TEAE	11 (32.4)	1 (7.1)	12 (25.0)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to study drug withdrawn	5 (14.7)	0	5 (10.4)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS withdrawn	3 (8.8)	0	3 (6.3)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to MDR for NTM withdrawn	2 (5.9)	0	2 (4.2)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS and MDR for NTM withdrawn	0	0	0
Subjects reporting at least 1 Serious TEAE leading to ALIS withdrawn	3 (8.8)	0	3 (6.3)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to death	0	0	0
Maximum Reported Severity[a]			
Grade 1 (Mild)	15 (44.1)	9 (64.3)	24 (50.0)
Grade 2 (Moderate)	9 (26.5)	4 (28.6)	13 (27.1)
Grade 3 (Severe)	6 (17.6)	1 (7.1)	7 (14.6)
Grade 4 (Life Threatening)	2 (5.9)	0	2 (4.2)
Grade 5 (Death)	0	0	0
Closest Relationship to ALIS[b]			
Related (Definitely, Possibly, or Probably Related)	29 (85.3)	0	29 (60.4)
Not Related	3 (8.8)	0	3 (6.3)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
[a] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once at the highest severity reported. AEs with missing severity are counted as severe.
[b] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once using the closest relationship.
Note: The number (N) in the Safety population is used as the denominator for calculating the percentages.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Note: Percentages are based on the number of subjects (N).
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.1.1
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MDR = multidrug regimen; NTM = nontuberculous mycobacteria; TEAE = treatment-emergent adverse event

全体では、SOC の「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の TEAE が、ALIS + MDR 群の 195 名（87.4%）及び MDR 単独群の 57 名（50.9%）で報告された（付録［2.7.6.12.4 項］表 2.7.6.12-19）。日本人被験者でも同様であった（付録［2.7.6.12.4 項］表 2.7.6.12-20）。MDR 単独群に比べ ALIS + MDR 群で TEAE の発現頻度が高かったが、これは吸入薬剤の使用によるものである可能性があると考えられた。これらの TEAE の多くは軽度から中等度であり、ALIS の投与中止には至らなかった。概して、両群で認められた TEAE の多くは、肺 MAC 症及び本治験の被験者集団に基礎疾患として併存する疾患と一致するものであった。

ALIS の投与中止に至った TEAE は、主に呼吸器系に関連したものであった。ALIS の投与中止に至った TEAE が報告された被験者 42 名（18.8%）のうち、25 名（11.2%）で SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の TEAE が報告された。

全体では、ALIS + MDR 群の 223 名中、ALIS との因果関係が否定できない TEAE は 185 名（83.0%）で報告された。最も発現頻度の高かった ALIS との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（163 名［73.1%］）で、発声障害（99 名［44.4%］）、咳嗽（74 名［33.2%］）、呼吸困難（39 名［17.5%］）、喀血（27 名［12.1%］）、及び口腔咽頭痛（19 名［8.5%］）などが報告された（付録［2.7.6.12.4 項］表 2.7.6.12-21）。日本人被験者では、ALIS + MDR 群の 34 名中、ALIS との因果関係が否定できない TEAE は 30 名（88.2%）で報告された。最も発現頻度の高かった ALIS との因果関係が否定できない TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（27 名［79.4%］）で、発声障害（20 名［58.8%］）、咳嗽（9 名［26.5%］）などが報告された（付録［2.7.6.12.4 項］表 2.7.6.12-22）。

2.7.6.12.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った TEAE が両投与群で報告されたが（ALIS + MDR 群：6 名［2.7%］、MDR 単独群：8 名［7.1%］）、これらは主に呼吸器系に関連するもので、本治験の被験者集団における肺 MAC 症及び基礎疾患として併存する疾患に関連する既知の罹患率及び死亡率と一致していた（表 2.7.6.12-13）。ALIS + MDR 群 1 名（0.3%）の死亡に至った TEAE（肺感染）は、治験担当医師によって、ALIS との関連ありと判断された。日本人被験者では、死亡に至った TEAE は報告されなかった。

表 2.7.6.12-13 死亡に至った TEAE（INS-212 試験：全被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 223)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)	Total (N = 335)
Subjects reporting a fatal TEAE	6 (2.7%)	8 (7.1%)	14 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.8) [4]	3 (2.7) [3]	7 (2.1) [7]
呼吸不全	2 (0.9) [2]	2 (1.8) [2]	4 (1.2) [4]
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺塞栓症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
間質性肺疾患	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)
肺感染	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
肺炎	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
悪液質	1 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
心臓障害	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
心原性ショック	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
神経系障害	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
高炭酸ガス血性昏睡	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Percentages are based on the number of subjects (N). Subjects counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within

28 days after the last dose are considered TEAEs.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 42
MedDRA/J version 19.1
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

全体では、重篤な TEAE が各投与群の被験者に同程度の割合で報告され（ALIS + MDR 群 : 45 名［20.2%］、MDR 単独群 : 23 名［20.5%］）、それらの大半（39 名［11.6%］）は呼吸器系に関連する TEAE（SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、ALIS + MDR 群 : 26 名［11.7%］、MDR 単独群 : 13 名［11.6%］）であった（表 2.7.6.12-14）。日本人被験者（48 名）では、ALIS + MDR 群 11 名（32.4%）、MDR 単独群 1 名（7.1%）で重篤な TEAE が報告された。ALIS + MDR 群で 2 名以上に発現した重篤な TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の喀血（2 名［5.9%］）及び肺臓炎（2 名［5.9%］）、SOC「感染症および寄生虫症」の肺炎（2 名［5.9%］）であった（表 2.7.6.12-15）。

重篤な TEAE が報告された被験者の大半が入院となった。重篤な TEAE が報告された 68 名の被験者のうち、61 名が重篤な TEAE のため入院した（ALIS + MDR 群 : 41 名［18.4%］、MDR 単独群 : 20 名［17.9%］）。全体として、12 名の被験者が 2 回以上入院した。ALIS + MDR 群の 1 名は、スクリーニング期間中に AE を 3 件発現し、10 回入院した。

表 2.7.6.12-14 重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（INS-212 試験：全被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 223)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)	Total (N = 335)
At Least 1 Adverse Event	45 (20.2%)	23 (20.5%)	68 (20.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (11.7%)	13 (11.6%)	39 (11.6%)
慢性閉塞性肺疾患	7 (3.1%)	3 (2.7%)	10 (3.0%)
喀血	6 (2.7%)	5 (4.5%)	11 (3.3%)
呼吸困難	3 (1.3%)	0	3 (0.9%)
気胸	3 (1.3%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
肺臓炎	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
呼吸不全	2 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)
肺空洞形成	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
感染症および寄生虫症	20 (9.0%)	6 (5.4%)	26 (7.8%)
肺炎	8 (3.6%)	2 (1.8%)	10 (3.0%)
感染による気管支拡張症の増悪	5 (2.2%)	3 (2.7%)	8 (2.4%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
肺感染	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
心臓障害	1 (0.4%)	5 (4.5%)	6 (1.8%)
急性心筋梗塞	0	2 (1.8%)	2 (0.6%)
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）	3 (1.3%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	2 (1.8%)	3 (0.9%)
胃腸障害	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
精神障害	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
不安	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
血管障害	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Percentages are based on the number of subjects (N).
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Note: At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), subjects reporting more than 1 TEAE are counted at most once. AEs are coded using MedDRA/J version 19.1.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 44
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

表 2.7.6.12-15 重篤な有害事象（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）（INS-212 試験：日本人被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 34)	Multidrug Regimen Alone (N = 14)	Total (N = 48)
At Least 1 Adverse Event	11 (32.4%)	1 (7.1%)	12 (25.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (20.6%)	1 (7.1%)	8 (16.7%)
喀血	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)
肺臓炎	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)
感染症および寄生虫症	3 (8.8%)	1 (7.1%)	4 (8.3%)
肺炎	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Percentages are based on the number of subjects (N).
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Note: At each level of summation (overall, System Organ Class, Preferred Term), subjects reporting more than 1 TEAE are counted at most once. AEs are coded using MedDRA/J version 19.1.
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.2.1.2
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE = treatment-emergent adverse event

2.7.6.12.2.6.4　その他の重要な有害事象

特に注目すべき有害事象（AESI）は、アミカシンの非経口投与に起因することが知られており、腎毒性、聴器毒性、神経筋障害、アレルギー性胞隔炎、気管支痙攣及び喀血などがある。

治験薬投与下で発現した AESI（TEAESI）を表 2.7.6.12-16 に示す。全体では、1 件以上の TEAESI を報告した被験者の割合は、ALIS＋MDR 群（203 名［91.0%］）の方が MDR 単独群（64 名［57.1%］）よりも高かった。神経筋障害に関連する TEAE の発現頻度は低く、すべて ALIS＋MDR 群で報告された。腎毒性に関連する TEAE の頻度は低く、両投与群とも同程度であった。聴器毒性に関連する TEAE の全体的な発現頻度は両投与群とも同程度であったが、耳鳴は、MDR 単独群よりも ALIS＋MDR 群で高頻度に発現した（ALIS＋MDR 群：18 名［8.1%］、MDR 単独群：1 名［0.9%］）。アレルギー性胞隔炎の TEAE は、MDR 単独群よりも ALIS＋MDR 群で多く報告された（ALIS＋MDR 群：7 名［3.1%］、MDR 単独群：1 名［0.9%］）。気管支痙攣の TEAE は、MDR 単独群よりも ALIS＋MDR 群で多く報告されたが（ALIS＋MDR 群：65 名［29.1%］、MDR 単独群：13 名［11.6%］）、ALIS＋MDR 群の呼吸困難（3 名［1.3%］）以外はすべて非重篤であった。喀血の TEAE は、MDR 単独群（16 名［14.3%］）よりも ALIS＋MDR 群（41 名［18.4%］）でより高頻度に発現したが、ALIS＋MDR 群の 6 名（2.7%）及び MDR 単独群の 5 名（4.5%）以外はすべて非重篤と報告された。感染性の基礎疾患の増悪の TEAE は、MDR 単独群（13 名［11.6%］）に比べ ALIS＋MDR 群（38 名［17.0%］）でより高頻度に発現した。慢性閉塞性肺疾患増悪の TEAE が MDR 単独群（5 名［4.5%］）に比べ ALIS＋MDR 群（20 名［9.0%］）でより高頻度に発現したが、ALIS＋MDR 群の 7 名（3.1%）及び MDR 単独群の 3 名（2.7%）以外はすべて非重篤であった。

日本人被験者で報告された TEAESI を表 2.7.6.12-17 に示す。

表 2.7.6.12-16 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-212 試験：全被験者）

Category of Special Interest/ System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 223)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)	Total (N = 335)
Subject Reporting at Least 1 Adverse Event of Special Interest	203 (91.0%)	64 (57.1%)	267 (79.7%)
気管支痙攣	65 (29.1%)	13 (11.6%)	78 (23.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	65 (29.1%)	13 (11.6%)	78 (23.3%)
呼吸困難	48 (21.5%)	10 (8.9%)	58 (17.3%)
喘鳴	15 (6.7%)	3 (2.7%)	18 (5.4%)
気管支痙攣	6 (2.7%)	0	6 (1.8%)
喘息	3 (1.3%)	0	3 (0.9%)
気管支反応性亢進	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
咽喉絞扼感	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
呼気延長	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
喀血	41 (18.4%)	16 (14.3%)	57 (17.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	41 (18.4%)	16 (14.3%)	57 (17.0%)
喀血	41 (18.4%)	16 (14.3%)	57 (17.0%)
聴器毒性	41 (18.4%)	12 (10.7%)	53 (15.8%)
耳および迷路障害	27 (12.1%)	9 (8.0%)	36 (10.7%)
耳鳴	18 (8.1%)	1 (0.9%)	19 (5.7%)
聴力低下	7 (3.1%)	6 (5.4%)	13 (3.9%)
感音性難聴	3 (1.3%)	1 (0.9%)	4 (1.2%)
難聴	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
回転性めまい	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)
片耳難聴	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
神経系障害	19 (8.5%)	3 (2.7%)	22 (6.6%)
浮動性めまい	15 (6.7%)	3 (2.7%)	18 (5.4%)
平衡障害	3 (1.3%)	0	3 (0.9%)
失神寸前の状態	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
感染による基礎疾患の増悪	38 (17.0%)	13 (11.6%)	51 (15.2%)
感染症および寄生虫症	20 (9.0%)	8 (7.1%)	28 (8.4%)
感染による気管支拡張症の増悪	19 (8.5%)	8 (7.1%)	27 (8.1%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (9.0%)	5 (4.5%)	25 (7.5%)
慢性閉塞性肺疾患	20 (9.0%)	5 (4.5%)	25 (7.5%)
慢性閉塞性肺疾患の増悪	20 (9.0%)	6 (5.4%)	26 (7.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (9.0%)	5 (4.5%)	25 (7.5%)
慢性閉塞性肺疾患	20 (9.0%)	5 (4.5%)	25 (7.5%)
感染症および寄生虫症	2 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (0.9%)
アレルギー性胞隔炎	7 (3.1%)	1 (0.9%)	8 (2.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (3.1%)	1 (0.9%)	8 (2.4%)
肺臓炎	4 (1.8%)	0	4 (1.2%)
アレルギー性胞隔炎	2 (0.9%)	0	2 (0.6%)

Category of Special Interest/ System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 223)	Multidrug Regimen Alone (N = 112)	Total (N = 335)
間質性肺疾患	1 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
腎毒性	5 (2.2%)	4 (3.6%)	9 (2.7%)
腎および尿路障害	3 (1.3%)	3 (2.7%)	6 (1.8%)
血尿	1 (0.4%)	3 (2.7%)	4 (1.2%)
白血球尿	1 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
蛋白尿	1 (0.4%)	3 (2.7%)	4 (1.2%)
腎機能障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
ビリルビン尿	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
亜硝酸塩尿症	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
臨床検査	2 (0.9%)	2 (1.8%)	4 (1.2%)
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
尿中血陽性	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
糸球体濾過率減少	1 (0.4%)	1 (0.9%)	2 (0.6%)
尿円柱陽性	0	1 (0.9%)	1 (0.3%)
神経筋毒性	5 (2.2%)	0	5 (1.5%)
神経系障害	4 (1.8%)	0	4 (1.2%)
平衡障害	3 (1.3%)	0	3 (0.9%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)
筋力低下	1 (0.4%)	0	1 (0.3%)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Percentages are based on the number of subjects (N). Subjects counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 38
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

表 2.7.6.12-17 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-212 試験：日本人被験者）

Category of Special Interest/ System Organ Class/ Preferred Term	ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 34)	Multidrug Regimen Alone (N = 14)	Total (N = 48)
Subject Reporting at Least 1 Adverse Event of Special Interest	30 (88.2%)	5 (35.7%)	35 (72.9%)
喀血	5 (14.7%)	3 (21.4%)	8 (16.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (14.7%)	3 (21.4%)	8 (16.7%)
喀血	5 (14.7%)	3 (21.4%)	8 (16.7%)
アレルギー性胞隔炎	4 (11.8%)	0	4 (8.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (11.8%)	0	4 (8.3%)
肺臓炎	3 (8.8%)	0	3 (6.3%)
アレルギー性胞隔炎	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
気管支痙攣	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)
喘息	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
呼吸困難	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
聴器毒性	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)
耳および迷路障害	2 (5.9%)	0	2 (4.2%)
感音性難聴	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
耳鳴	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
神経系障害	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
浮動性めまい	1 (2.9%)	0	1 (2.1%)
感染による基礎疾患の増悪	0	1 (7.1%)	1 (2.1%)
感染症および寄生虫症	0	1 (7.1%)	1 (2.1%)
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (7.1%)	1 (2.1%)

Note: Final data at study completion (last subject last visit: 03 April 2019).
Note: Percentages are based on the number of subjects (N). Subjects counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.2.4.2.3
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.6.12.2.6.5　　臨床検査値

ベースライン（Day 1）から EOT までの血液学的検査及び血液生化学検査項目の平均値に、著しい変動はみられなかった。

2.7.6.12.2.6.6　　バイタルサイン

治験期間中、バイタルサインに臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.12.2.6.7　　心電図

心電図は、両投与群でおおむね同様の結果であった。ベースラインでは、全被験者のうち 11 名（3.3%）で臨床的に重要な異常所見が認められたが（ALIS + MDR 群：8 名［3.6%］、MDR 単独群：3 名［2.7%］）、EOT では、ほとんどの被験者で心電図所見のベースラインからの変化はみられなかった（全体：212 名［63.3%］、ALIS＋MDR 群：140 名［62.8%］、MDR 単独群：72 名［64.3%］）。

2.7.6.12.2.6.8　　その他の安全性評価項目

ベースラインから投与 6 ヵ月目及び投与終了後 3 ヵ月目及び 12 ヵ月目の追跡調査まで、BMI の顕著な傾向や変動はみられなかった。

聴力検査では ALIS 投与中に一定の傾向はみられず、検査結果の変化は、MDR 単独群でも同様に認められたものであった。

全体で、286 名（85.4%）がベースラインでスパイロメトリーを行った（ALIS＋MDR 群：197 名［88.3%］、MDR 単独群：89 名［79.5%］）。ベースラインでの努力呼気量の 1 秒間の予測値（FEV_1 predicted）の全体の中央値は 66.86%（範囲：12.91～182.59%）であった。投与 6 ヵ月目のベースラインからの変化は、被験者全体で–1.72%（ALIS＋MDR 群：–1.69%、MDR 単独群：–1.83%）であった。投与完了後 6 ヵ月目の追跡調査来院時点では、意味のある比較を行うのに十分な被験者がいなかった（ALIS＋MDR 群：45 例、MDR 単独群：1 例）。

バイオマーカーでは、重要なベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.6.12.3　　結論

INS-212 試験では、過去に意味のある抗生剤治療を実施したにもかかわらず MAC 培養陽性が持続していた難治性肺 MAC 症患者を評価した。投与 6 ヵ月目までの喀痰培養陰性化、治験薬投与期間中の培養陰性化の持続、投与終了後 3 ヵ月の培養陰性化の持続を評価した結果、肺 MAC 症患者に対し、治療ガイドラインに基づく MDR に ALIS を追加投与することにより、治療ガイドラインに基づく MDR 単独治療と比較して、微生物学的評価項目の改善が認められた。本治験で示された安全性プロファイルは、実証された有効性とともに、ALIS の良好なリスクベネフィットのプロファイルを支持するものである。

2.7.6.12.4 付録

2.7.6.12.4.1 治験薬投与下で発現した有害事象の集計表

表 2.7.6.12-18 治験薬投与下で発現した有害事象（INS-212 試験：全被験者）

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	219 (98.2) [1556]	102 (91.1) [415]	321 (95.8) [1971]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	195 (87.4) [590]	57 (50.9) [104]	252 (75.2) [694]
発声障害	104 (46.6) [140]	2 (1.8) [2]	106 (31.6) [142]
咳嗽	85 (38.1) [111]	17 (15.2) [20]	102 (30.4) [131]
呼吸困難	48 (21.5) [62]	10 (8.9) [10]	58 (17.3) [72]
喀血	41 (18.4) [56]	16 (14.3) [24]	57 (17.0) [80]
口腔咽頭痛	24 (10.8) [30]	2 (1.8) [2]	26 (7.8) [32]
慢性閉塞性肺疾患	20 (9.0) [37]	5 (4.5) [6]	25 (7.5) [43]
喘鳴	15 (6.7) [16]	3 (2.7) [4]	18 (5.4) [20]
喀痰増加	13 (5.8) [15]	1 (0.9) [1]	14 (4.2) [16]
湿性咳嗽	8 (3.6) [8]	3 (2.7) [3]	11 (3.3) [11]
鼻閉	7 (3.1) [8]	1 (0.9) [1]	8 (2.4) [9]
ラ音	7 (3.1) [10]	5 (4.5) [5]	12 (3.6) [15]
気管支痙攣	6 (2.7) [9]	0	6 (1.8) [9]
鼻出血	6 (2.7) [7]	1 (0.9) [1]	7 (2.1) [8]
肺臓炎	4 (1.8) [4]	0	4 (1.2) [4]
呼吸不全	4 (1.8) [4]	2 (1.8) [2]	6 (1.8) [6]
鼻漏	4 (1.8) [5]	0	4 (1.2) [5]
喘息	3 (1.3) [4]	0	3 (0.9) [4]
気胸	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
肺痛	3 (1.3) [4]	0	3 (0.9) [4]
咽喉刺激感	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
アレルギー性胞隔炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
咽喉乾燥	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
下気道うっ血	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
呼吸時疼痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
胸膜痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
肺空洞形成	2 (0.9) [2]	2 (1.8) [2]	4 (1.2) [4]
アレルギー性鼻炎	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
低音性連続性ラ音	2 (0.9) [2]	3 (2.7) [3]	5 (1.5) [5]
副鼻腔うっ血	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
くしゃみ	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
上気道の炎症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
声帯の炎症	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
急性呼吸不全	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
気管支反応性亢進	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
気管支閉塞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
気管支拡張症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
労作性呼吸困難	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
過換気	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
低酸素症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
間質性肺疾患	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
喉頭紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
喉頭痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺過膨脹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
上顎洞仮性嚢胞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼻閉塞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽頭紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽頭浮腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
気縦隔症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺塞栓症	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
肺腫瘤	1 (0.4) [1]	3 (2.7) [3]	4 (1.2) [4]
肺水腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
変色痰	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽喉絞扼感	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
上気道うっ血	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
上気道咳症候群	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
声帯肥厚	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
誤嚥	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
気管支瘻	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
肺浸潤	0	2 (1.8) [2]	2 (0.6) [2]
鼻甲介異常	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
鼻甲介肥大	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
閉塞性気道障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
呼気延長	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
呼吸性アシドーシス	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
感染症および寄生虫症	102 (45.7) [172]	50 (44.6) [73]	152 (45.4) [245]
感染による気管支拡張症の増悪	19 (8.5) [24]	8 (7.1) [9]	27 (8.1) [33]
鼻咽頭炎	12 (5.4) [15]	8 (7.1) [10]	20 (6.0) [25]
口腔カンジダ症	10 (4.5) [11]	2 (1.8) [3]	12 (3.6) [14]
肺炎	10 (4.5) [11]	8 (7.1) [8]	18 (5.4) [19]
気管支炎	8 (3.6) [11]	3 (2.7) [3]	11 (3.3) [14]
上気道感染	8 (3.6) [9]	8 (7.1) [11]	16 (4.8) [20]
副鼻腔炎	7 (3.1) [8]	2 (1.8) [2]	9 (2.7) [10]
インフルエンザ	5 (2.2) [5]	1 (0.9) [1]	6 (1.8) [6]
喉頭炎	5 (2.2) [6]	0	5 (1.5) [6]
下気道感染	5 (2.2) [5]	0	5 (1.5) [5]
ウイルス感染	5 (2.2) [8]	1 (0.9) [1]	6 (1.8) [9]
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	4 (1.8) [4]	2 (1.8) [2]	6 (1.8) [6]
外陰部腟カンジダ症	4 (1.8) [4]	0	4 (1.2) [4]
膿性痰	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
外陰腟真菌感染	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
口角口唇炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
ウイルス性胃腸炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
肺感染	2 (0.9) [4]	0	2 (0.6) [4]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
外耳炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
鼻炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
尿路感染	2 (0.9) [2]	2 (1.8) [2]	4 (1.2) [4]
アルカリゲネス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
アスペルギルス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
異型肺炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
角膜感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
耳感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
胃腸炎	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
性器カンジダ症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯肉炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ヘリコバクター感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
単純ヘルペス	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
帯状疱疹	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
咬傷感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
感染性胸水	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
真菌性喉頭炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
マイコバクテリウム・アブセサス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔真菌感染	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
口腔ヘルペス	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
中耳炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽頭炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
シュードモナス菌性肺炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
シュードモナス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
スケドスポリウム感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚カンジダ	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ブドウ球菌感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
細菌重複感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
白癬感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
創傷感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
四肢膿瘍	0	2 (1.8) [2]	2 (0.6) [2]
急性副鼻腔炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
カンジダ感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
結膜炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
真菌感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
真菌性足菌腫	0	2 (1.8) [2]	2 (0.6) [2]
肺炎球菌性肺炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
RS ウイルス感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
足部白癬	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
歯膿瘍	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
腟感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
ウイルス性上気道感染	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
胃腸障害	90 (40.4) [149]	25 (22.3) [33]	115 (34.3) [182]
下痢	29 (13.0) [33]	5 (4.5) [5]	34 (10.1) [38]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
悪心	25 (11.2) [30]	4 (3.6) [4]	29 (8.7) [34]
嘔吐	14 (6.3) [17]	3 (2.7) [4]	17 (5.1) [21]
便秘	6 (2.7) [6]	6 (5.4) [6]	12 (3.6) [12]
口内乾燥	6 (2.7) [6]	0	6 (1.8) [6]
腹痛	5 (2.2) [7]	2 (1.8) [2]	7 (2.1) [9]
腹部膨満	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
上腹部痛	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
齲歯	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
消化不良	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
腹部不快感	2 (0.9) [2]	2 (1.8) [2]	4 (1.2) [4]
胃食道逆流性疾患	2 (0.9) [2]	2 (1.8) [2]	4 (1.2) [4]
大腸ポリープ	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
食道狭窄	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
腸壁気腫症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
咳嗽後嘔吐	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
舌潰瘍	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
空気嚥下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肛門そう痒症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
バレット食道	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口唇のひび割れ	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腸憩室	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
嚥下障害	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
心窩部不快感	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
軟便	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
食中毒	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
胃炎	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
胃腸毒性	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯肉痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯肉腫脹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
舌炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
裂孔ヘルニア	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔内潰瘍形成	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
食道炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔粘膜剥脱	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
流涎過多	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口内炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
舌変色	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
変色歯	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
歯痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腹水	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
変色便	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
鼓腸	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
食道閉塞症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	77 (34.5) [116]	18 (16.1) [30]	95 (28.4) [146]
疲労	36 (16.1) [38]	8 (7.1) [8]	44 (13.1) [46]
発熱	17 (7.6) [22]	5 (4.5) [6]	22 (6.6) [28]
胸部不快感	13 (5.8) [13]	3 (2.7) [4]	16 (4.8) [17]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
インフルエンザ様疾患	5 (2.2) [6]	1 (0.9) [1]	6 (1.8) [7]
末梢性浮腫	5 (2.2) [5]	0	5 (1.5) [5]
胸痛	4 (1.8) [4]	1 (0.9) [1]	5 (1.5) [5]
疼痛	4 (1.8) [4]	1 (0.9) [1]	5 (1.5) [5]
無力症	3 (1.3) [5]	5 (4.5) [5]	8 (2.4) [10]
運動耐性低下	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
悪寒	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
局所腫脹	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
倦怠感	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
活動状態低下	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
末梢腫脹	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
不快感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
異常感	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
熱感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ヘルニア	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
異物感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
歩行障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
浮腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	53 (23.8) [92]	17 (15.2) [20]	70 (20.9) [112]
関節痛	15 (6.7) [16]	3 (2.7) [3]	18 (5.4) [19]
背部痛	14 (6.3) [16]	4 (3.6) [4]	18 (5.4) [20]
筋骨格系胸痛	7 (3.1) [8]	2 (1.8) [2]	9 (2.7) [10]
筋肉痛	6 (2.7) [7]	0	6 (1.8) [7]
筋痙縮	5 (2.2) [5]	1 (0.9) [1]	6 (1.8) [6]
筋骨格痛	5 (2.2) [6]	1 (0.9) [1]	6 (1.8) [7]
関節腫脹	4 (1.8) [4]	0	4 (1.2) [4]
四肢痛	4 (1.8) [4]	1 (0.9) [1]	5 (1.5) [5]
頚部痛	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
骨痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
滑液包炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
椎間板変性症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
骨減少症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
変形性脊椎症	2 (0.9) [2]	2 (1.8) [2]	4 (1.2) [4]
外骨腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼡径部痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
四肢不快感	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
筋力低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋骨格不快感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
骨粗鬆症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
関節周囲炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
足底筋膜炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
脊柱管狭窄症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
脊椎痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
脊椎すべり症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腱炎	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
開口障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肩回旋筋腱板症候群	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
腱障害	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
腱痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
神経系障害	53 (23.8) [81]	13 (11.6) [15]	66 (19.7) [96]
頭痛	22 (9.9) [25]	5 (4.5) [6]	27 (8.1) [31]
浮動性めまい	15 (6.7) [16]	3 (2.7) [3]	18 (5.4) [19]
味覚異常	7 (3.1) [7]	0	7 (2.1) [7]
失声症	4 (1.8) [5]	0	4 (1.2) [5]
錯感覚	4 (1.8) [4]	0	4 (1.2) [4]
平衡障害	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
嗜眠	3 (1.3) [4]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [5]
振戦	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
片頭痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
灼熱感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
頚動脈狭窄	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
手根管症候群	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
労作性頭痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
顔面麻痺	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
感覚鈍麻	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
企図振戦	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腰髄神経根障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
末梢性ニューロパチー	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
失神寸前の状態	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
坐骨神経痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
高炭酸ガス血性昏睡	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
前兆を伴う片頭痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
神経痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
一過性脳虚血発作	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	44 (19.7) [64]	14 (12.5) [20]	58 (17.3) [84]
そう痒症	7 (3.1) [12]	3 (2.7) [4]	10 (3.0) [16]
寝汗	6 (2.7) [6]	1 (0.9) [1]	7 (2.1) [7]
発疹	6 (2.7) [6]	1 (0.9) [1]	7 (2.1) [7]
薬疹	4 (1.8) [4]	0	4 (1.2) [4]
皮膚乾燥	4 (1.8) [4]	3 (2.7) [4]	7 (2.1) [8]
多汗症	4 (1.8) [6]	0	4 (1.2) [6]
脱毛症	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
光線角化症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
冷汗	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
褥瘡性潰瘍	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚嚢腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚炎	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
接触皮膚炎	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
湿疹	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
紅斑	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
嵌入爪	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
爪変色	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
神経皮膚炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ばら色粃糠疹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
アレルギー性そう痒症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
全身性そう痒症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
乾癬	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
斑状丘疹状皮疹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚刺激	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚局面	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚反応	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
蕁麻疹	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
乾皮症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血性水疱	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
皮膚病変	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
臨床検査	42 (18.8) [67]	16 (14.3) [20]	58 (17.3) [87]
体重減少	18 (8.1) [19]	3 (2.7) [3]	21 (6.3) [22]
C-反応性蛋白増加	4 (1.8) [4]	2 (1.8) [2]	6 (1.8) [6]
呼吸音異常	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
好酸球数増加	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
血中カルシウム増加	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
血中ブドウ糖減少	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
血中リン増加	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
血中カリウム減少	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
肝酵素上昇	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
血小板数減少	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
抗好中球細胞質抗体増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
血中重炭酸塩増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中クレアチニン増加	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
血中免疫グロブリン E 増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中カリウム増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中ナトリウム減少	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
尿中血陽性	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
心雑音	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
糸球体濾過率減少	1 (0.4) [2]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [3]
B 型肝炎コア抗体陽性	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
リンパ節触知	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
平均赤血球容積増加	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
好中球数減少	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
総蛋白減少	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
尿円柱	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
尿検査異常	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
白血球数減少	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
聴覚刺激検査異常	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
血圧上昇	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
血中尿素増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
ヘモグロビン減少	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
心拍数増加	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
尿円柱陽性	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
ビタミン B12 減少	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
耳および迷路障害	34 (15.2) [46]	11 (9.8) [13]	45 (13.4) [59]
耳鳴	18 (8.1) [22]	1 (0.9) [1]	19 (5.7) [23]
聴力低下	7 (3.1) [7]	6 (5.4) [6]	13 (3.9) [13]
耳痛	4 (1.8) [4]	2 (1.8) [2]	6 (1.8) [6]
感音性難聴	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
難聴	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
耳閉	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
耳不快感	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
回転性めまい	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
耳垢分泌過多	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
聴覚過敏	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
片耳難聴	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
耳出血	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
耳部腫脹	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
眼障害	26 (11.7) [34]	7 (6.3) [8]	33 (9.9) [42]
眼乾燥	4 (1.8) [4]	1 (0.9) [1]	5 (1.5) [5]
白内障	3 (1.3) [3]	3 (2.7) [3]	6 (1.8) [6]
眼瞼浮腫	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
霧視	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
視力低下	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
眼刺激	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
流涙増加	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
眼部不快感	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
一過性黒内障	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
核性白内障	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼瞼紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼運動障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼そう痒症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
緑内障	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
視神経症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
網膜静脈閉塞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
視力障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
眼充血	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
代謝および栄養障害	24 (10.8) [28]	13 (11.6) [15]	37 (11.0) [43]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
食欲減退	15 (6.7) [17]	8 (7.1) [8]	23 (6.9) [25]
悪液質	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
低カリウム血症	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
異常体重減少	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
痛風	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
高血糖	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
低血糖	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
低マグネシウム血症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
過少体重	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ビタミンD欠乏	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
脱水	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
高カリウム血症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
精神障害	21 (9.4) [27]	7 (6.3) [9]	28 (8.4) [36]
不安	8 (3.6) [8]	0	8 (2.4) [8]
不眠症	4 (1.8) [4]	4 (3.6) [4]	8 (2.4) [8]
うつ病	3 (1.3) [3]	2 (1.8) [2]	5 (1.5) [5]
不安障害	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
抑うつ気分	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
錯乱状態	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
リビドー減退	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
大うつ病	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
中期不眠症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
消極的思考	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
悪夢	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
パニック反応	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
睡眠障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
気分変化	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
身体症状症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	18 (8.1) [24]	8 (7.1) [13]	26 (7.8) [37]
節足動物咬傷	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
挫傷	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
靭帯捻挫	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
処置後出血	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
麻酔による呼吸器合併症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
転倒	1 (0.4) [1]	3 (2.7) [4]	4 (1.2) [5]
足骨折	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
関節脱臼	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
裂傷	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
四肢損傷	1 (0.4) [2]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [3]
半月板損傷	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肉離れ	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
鼻部損傷	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
処置による疼痛	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
橈骨骨折	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
創離開	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
背部損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
胸部損傷	0	2 (1.8) [2]	2 (0.6) [2]
関節損傷	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
漿液腫	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
心臓障害	16 (7.2) [17]	6 (5.4) [8]	22 (6.6) [25]
動悸	6 (2.7) [6]	1 (0.9) [2]	7 (2.1) [8]
頻脈	5 (2.2) [5]	0	5 (1.5) [5]
左室肥大	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
不整脈	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
心房細動	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
第二度房室ブロック	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
心不全	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
急性心筋梗塞	0	2 (1.8) [2]	2 (0.6) [2]
心原性ショック	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
微小血管性冠動脈疾患	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
血液およびリンパ系障害	11 (4.9) [15]	2 (1.8) [2]	13 (3.9) [17]
白血球減少症	4 (1.8) [4]	1 (0.9) [1]	5 (1.5) [5]
リンパ節症	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
血小板減少症	3 (1.3) [4]	0	3 (0.9) [4]
慢性疾患の貧血	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
リンパ節痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
リンパ球減少症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
好中球減少症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血管障害	9 (4.0) [9]	5 (4.5) [5]	14 (4.2) [14]
高血圧	6 (2.7) [6]	3 (2.7) [3]	9 (2.7) [9]
ほてり	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
末梢血管障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ショック	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
起立性低血圧	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
静脈炎	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [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）	7 (3.1) [8]	3 (2.7) [5]	10 (3.0) [13]
胃腺癌	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
乳房の良性新生物	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
大腸腺腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
乳腺線維腺腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺腺癌	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
神経腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚有棘細胞癌	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
基底細胞癌	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
再発乳癌	0	1 (0.9) [2]	1 (0.3) [2]
眼の母斑	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
前立腺癌	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
腎および尿路障害	6 (2.7) [9]	8 (7.1) [16]	14 (4.2) [25]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
頻尿	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
膀胱脱	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血尿	1 (0.4) [1]	3 (2.7) [3]	4 (1.2) [4]
白血球尿	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [1]	2 (0.6) [2]
蛋白尿	1 (0.4) [1]	3 (2.7) [3]	4 (1.2) [4]
腎機能障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
尿失禁	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
尿異常	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ビリルビン尿	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
排尿困難	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
糖尿	0	1 (0.9) [2]	1 (0.3) [2]
亜硝酸塩尿症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
夜間頻尿	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
腎臓痛	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
尿閉	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
肝胆道系障害	3 (1.3) [3]	1 (0.9) [1]	4 (1.2) [4]
胆石症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肝機能異常	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
脂肪肝	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
内分泌障害	2 (0.9) [2]	1 (0.9) [1]	3 (0.9) [3]
バセドウ病	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
甲状腺腫瘤	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
副甲状腺機能亢進症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
免疫系障害	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
薬物過敏症	1 (0.4) [1]	2 (1.8) [2]	3 (0.9) [3]
生殖系および乳房障害	1 (0.4) [1]	1 (0.9) [2]	2 (0.6) [3]
外陰腟乾燥	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
性器紅斑	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
陰部そう痒症	0	1 (0.9) [1]	1 (0.3) [1]
社会環境	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
閉経	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.1.2
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

表 2.7.6.12-19 治験薬投与下で発現した有害事象（INS-212 試験：日本人被験者）

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=34] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=14] n(%)[no. events]	Total [N=48] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	32 (94.1) [152]	14 (100) [36]	46 (95.8) [188]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (88.2) [62]	5 (35.7) [9]	35 (72.9) [71]
発声障害	20 (58.8) [24]	0	20 (41.7) [24]
咳嗽	9 (26.5) [9]	1 (7.1) [1]	10 (20.8) [10]
喀血	5 (14.7) [9]	3 (21.4) [6]	8 (16.7) [15]
肺臓炎	3 (8.8) [3]	0	3 (6.3) [3]
鼻出血	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
口腔咽頭痛	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
上気道の炎症	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
声帯の炎症	2 (5.9) [3]	0	2 (4.2) [3]
アレルギー性胞隔炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
喘息	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
呼吸困難	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
喉頭痛	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
上顎洞仮性嚢胞	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
鼻閉塞	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
口腔咽頭不快感	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
気胸	1 (2.9) [1]	1 (7.1) [1]	2 (4.2) [2]
アレルギー性鼻炎	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
感染症および寄生虫症	17 (50.0) [26]	6 (42.9) [11]	23 (47.9) [37]
鼻咽頭炎	7 (20.6) [9]	3 (21.4) [5]	10 (20.8) [14]
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) [3]	0	3 (6.3) [3]
肺炎	3 (8.8) [3]	0	3 (6.3) [3]
気管支炎	2 (5.9) [4]	2 (14.3) [2]	4 (8.3) [6]
上気道感染	2 (5.9) [2]	1 (7.1) [2]	3 (6.3) [4]
口角口唇炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
異型肺炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
歯肉炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
感染性胸水	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
口腔カンジダ症	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
尿路感染	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
胃腸障害	10 (29.4) [18]	5 (35.7) [6]	15 (31.3) [24]
下痢	3 (8.8) [4]	0	3 (6.3) [4]
悪心	3 (8.8) [4]	1 (7.1) [1]	4 (8.3) [5]
腸壁気腫症	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
齲歯	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
口内乾燥	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
消化不良	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
軟便	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
胃食道逆流性疾患	1 (2.9) [1]	1 (7.1) [1]	2 (4.2) [2]
舌炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
大腸ポリープ	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=34] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=14] n(%)[no. events]	Total [N=48] n(%)[no. events]
食道狭窄	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
腹部不快感	0	2 (14.3) [2]	2 (4.2) [2]
便秘	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
胃炎	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (23.5) [9]	1 (7.1) [1]	9 (18.8) [10]
発熱	4 (11.8) [5]	1 (7.1) [1]	5 (10.4) [6]
末梢性浮腫	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
疲労	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
活動状態低下	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
臨床検査	7 (20.6) [8]	1 (7.1) [1]	8 (16.7) [9]
体重減少	3 (8.8) [3]	0	3 (6.3) [3]
抗好中球細胞質抗体増加	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
B 型肝炎コア抗体陽性	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
尿円柱	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
聴覚刺激検査異常	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	7 (20.6) [9]	1 (7.1) [1]	8 (16.7) [10]
薬疹	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
皮膚嚢腫	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
湿疹	1 (2.9) [2]	0	1 (2.1) [2]
発疹	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
蕁麻疹	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
乾皮症	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
接触皮膚炎	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	6 (17.6) [8]	2 (14.3) [3]	8 (16.7) [11]
背部痛	3 (8.8) [3]	1 (7.1) [1]	4 (8.3) [4]
関節痛	2 (5.9) [2]	1 (7.1) [1]	3 (6.3) [3]
筋肉痛	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
関節周囲炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
腱炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
変形性脊椎症	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
耳および迷路障害	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
感音性難聴	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
耳鳴	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
眼障害	2 (5.9) [2]	1 (7.1) [1]	3 (6.3) [3]
霧視	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
視力低下	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
アレルギー性結膜炎	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
神経系障害	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
浮動性めまい	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=34] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=14] n(%)[no. events]	Total [N=48] n(%)[no. events]
頭痛	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
心臓障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
左室肥大	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
内分泌障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
バセドウ病	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
肝胆道系障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
肝機能異常	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
処置後出血	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
精神障害	1 (2.9) [1]	1 (7.1) [1]	2 (4.2) [2]
不安障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
身体症状症	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
精神障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
ショック	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
血液およびリンパ系障害	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
白血球減少症	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
代謝および栄養障害	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]
食欲減退	0	1 (7.1) [1]	1 (2.1) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.1.2
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.6.12.4.2 ALIS に関連する有害事象の集計表

表 2.7.6.12-20 ALIS に関連する有害事象（INS-212 試験：全被験者）

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	185 (83.0) [744]	0	185 (55.2) [744]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	163 (73.1) [423]	0	163 (48.7) [423]
発声障害	99 (44.4) [130]	0	99 (29.6) [130]
咳嗽	74 (33.2) [96]	0	74 (22.1) [96]
呼吸困難	38 (17.0) [47]	0	38 (11.3) [47]
喀血	25 (11.2) [28]	0	25 (7.5) [28]
口腔咽頭痛	19 (8.5) [24]	0	19 (5.7) [24]
喀痰増加	9 (4.0) [11]	0	9 (2.7) [11]
慢性閉塞性肺疾患	8 (3.6) [9]	0	8 (2.4) [9]
喘鳴	8 (3.6) [9]	0	8 (2.4) [9]
気管支痙攣	6 (2.7) [9]	0	6 (1.8) [9]
湿性咳嗽	5 (2.2) [5]	0	5 (1.5) [5]
肺臓炎	4 (1.8) [4]	0	4 (1.2) [4]
鼻漏	3 (1.3) [4]	0	3 (0.9) [4]
咽喉刺激感	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
アレルギー性胞隔炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
喘息	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
咽喉乾燥	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
下気道うっ血	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
鼻閉	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
呼吸時疼痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
肺痛	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
ラ音	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
副鼻腔うっ血	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
くしゃみ	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
声帯の炎症	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
気管支反応性亢進	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
気管支閉塞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
気管支拡張症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
労作性呼吸困難	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼻出血	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
過換気	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
低酸素症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
喉頭紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
喉頭痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼻閉塞	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔咽頭不快感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽頭紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽頭浮腫	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
気胸	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺空洞形成	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽喉絞扼感	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
声帯肥厚	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
胃腸障害	41 (18.4) [53]	0	41 (12.2) [53]
下痢	13 (5.8) [14]	0	13 (3.9) [14]
悪心	12 (5.4) [14]	0	12 (3.6) [14]
口内乾燥	6 (2.7) [6]	0	6 (1.8) [6]
腹痛	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
咳嗽後嘔吐	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
嘔吐	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
腹部膨満	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口唇のひび割れ	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
消化不良	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
舌炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔内潰瘍形成	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
食道炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口腔粘膜剥脱	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腸壁気腫症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
流涎過多	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
口内炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
舌変色	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
変色歯	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
感染症および寄生虫症	35 (15.7) [41]	0	35 (10.4) [41]
感染による気管支拡張症の増悪	11 (4.9) [11]	0	11 (3.3) [11]
口腔カンジダ症	6 (2.7) [6]	0	6 (1.8) [6]
喉頭炎	5 (2.2) [6]	0	5 (1.5) [6]
気管支炎	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
口角口唇炎	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
外陰部腟カンジダ症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
アルカリゲネス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
中耳炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
咽頭炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
肺炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
鼻炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
副鼻腔炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
膿性痰	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
上気道感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ウイルス感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
外陰腟真菌感染	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (14.8) [41]	0	33 (9.9) [41]
疲労	20 (9.0) [21]	0	20 (6.0) [21]
胸部不快感	6 (2.7) [6]	0	6 (1.8) [6]
無力症	3 (1.3) [4]	0	3 (0.9) [4]
運動耐性低下	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
インフルエンザ様疾患	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
不快感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
異常感	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
倦怠感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
疼痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
活動状態低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
神経系障害	31 (13.9) [49]	0	31 (9.3) [49]
頭痛	15 (6.7) [17]	0	15 (4.5) [17]
浮動性めまい	7 (3.1) [7]	0	7 (2.1) [7]
味覚異常	7 (3.1) [7]	0	7 (2.1) [7]
失声症	4 (1.8) [5]	0	4 (1.2) [5]
平衡障害	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
片頭痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
錯感覚	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
手根管症候群	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
顔面麻痺	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
嗜眠	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
末梢性ニューロパチー	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
失神寸前の状態	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
振戦	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
耳および迷路障害	27 (12.1) [35]	0	27 (8.1) [35]
耳鳴	15 (6.7) [19]	0	15 (4.5) [19]
聴力低下	7 (3.1) [7]	0	7 (2.1) [7]
難聴	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
感音性難聴	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
耳閉	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
耳不快感	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
耳痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
回転性めまい	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	15 (6.7) [24]	0	15 (4.5) [24]
皮膚乾燥	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
多汗症	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
アレルギー性そう痒症	3 (1.3) [7]	0	3 (0.9) [7]
発疹	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
脱毛症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
寝汗	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
冷汗	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
爪変色	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	12 (5.4) [19]	0	12 (3.6) [19]
関節痛	5 (2.2) [6]	0	5 (1.5) [6]
背部痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
筋骨格系胸痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
筋肉痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
頚部痛	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
骨痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋力低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
筋骨格痛	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
四肢痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼障害	10 (4.5) [16]	0	10 (3.0) [16]

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=223] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=112] n(%)[no. events]	Total [N=335] n(%)[no. events]
眼乾燥	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
眼刺激	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
眼瞼浮腫	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
流涙増加	2 (0.9) [3]	0	2 (0.6) [3]
白内障	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼瞼紅斑	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼痛	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼そう痒症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
眼部不快感	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
視力低下	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
臨床検査	10 (4.5) [18]	0	10 (3.0) [18]
体重減少	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
呼吸音異常	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
好酸球数増加	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
血中カルシウム増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中クレアチニン増加	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
血中ブドウ糖減少	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中リン増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血中カリウム増加	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
糸球体濾過率減少	1 (0.4) [2]	0	1 (0.3) [2]
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
代謝および栄養障害	8 (3.6) [8]	0	8 (2.4) [8]
食欲減退	7 (3.1) [7]	0	7 (2.1) [7]
低カリウム血症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
精神障害	5 (2.2) [5]	0	5 (1.5) [5]
不安	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
不眠症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
リビドー減退	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
中期不眠症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
消極的思考	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
血液およびリンパ系障害	3 (1.3) [6]	0	3 (0.9) [6]
白血球減少症	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
血小板減少症	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
好中球減少症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
心臓障害	3 (1.3) [3]	0	3 (0.9) [3]
動悸	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
左室肥大	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腎および尿路障害	2 (0.9) [2]	0	2 (0.6) [2]
白血球尿	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
腎機能障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
免疫系障害	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]
薬物過敏症	1 (0.4) [1]	0	1 (0.3) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.1.4.2

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

表 2.7.6.12-21 治験薬に関連する有害事象（INS-212 試験：日本人被験者）

System Organ Class / Preferred Term	ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=34] n(%)[no. events]	Multi-Drug Regimen Alone [N=14] n(%)[no. events]	Total [N=48] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	29 (85.3) [63]	0	29 (60.4) [63]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (79.4) [44]	0	27 (56.3) [44]
発声障害	20 (58.8) [21]	0	20 (41.7) [21]
咳嗽	9 (26.5) [9]	0	9 (18.8) [9]
肺臓炎	3 (8.8) [3]	0	3 (6.3) [3]
口腔咽頭痛	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
声帯の炎症	2 (5.9) [3]	0	2 (4.2) [3]
アレルギー性胞隔炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
喘息	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
呼吸困難	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
喉頭痛	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
鼻閉塞	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
口腔咽頭不快感	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
胃腸障害	5 (14.7) [6]	0	5 (10.4) [6]
下痢	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
口内乾燥	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
消化不良	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
舌炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
腸壁気腫症	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
感染症および寄生虫症	4 (11.8) [4]	0	4 (8.3) [4]
口角口唇炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
気管支炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
肺炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
上気道感染	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
関節痛	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
神経系障害	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
浮動性めまい	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
頭痛	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (5.9) [2]	0	2 (4.2) [2]
ざ瘡様皮膚炎	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
発疹	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
心臓障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
左室肥大	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
耳および迷路障害	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
耳鳴	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
臨床検査	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (2.9) [1]	0	1 (2.1) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.1 Study INS-212 CSR Table 14.3.1.4.2
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.6.12.4.3 重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び死亡例の叙述

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性	
投与群：MDR 単独		**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
脱水	Grade 1	Day 88* ／ Day 89*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口エタンブトール 400 mg TID、リファンピシン 300 mg QD（20[redacted]年[redacted]月以降）であった。

被験者は、喘息、気管支拡張症、及び肺線維症（20[redacted]年[redacted]月以降）、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、真菌性足菌腫、疲労、平衡障害、及び両側性感音難聴（20[redacted]年以降）、並びに高血圧（20[redacted]年[redacted]月以降）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、クロニジン、メトホルミン、シタグリプチン、Ristfor、ベンゾナテート、オンダンセトロン、及びレボチロキシンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）、被験者は嗜眠及び嘔吐のため入院し、脱水と診断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は脱水症状から回復し、退院した。

治験担当医師は、脱水と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**4[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 12*／ Day 67*	関連なし	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 4	Day 67* ／ Day 149*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、ECG = 心電図、
FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
SC = 皮下（投与）、TTE = 経胸壁心エコー

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 300 mg BID、経口エタンブトール 400 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、その後 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 400 mg QID に変更）、及び経口アジスロマイシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、その後 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 600 mg QD に変更）であった。

被験者は、うつ病（20[redacted] 年発現、継続中）、呼吸困難及び咳嗽（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、肺気腫を伴う COPD（発現日不明、継続中）、気管支拡張症（発現日不明、継続中）、肺炎（発現日及び消失日不明）、頻脈（発現日不明、継続中）、不安（発現日不明、継続中）、低カリウム血症（発現日不明、継続中）、アルコール依存症（発現日不明、20[redacted] 年消失）、空洞型 MAC に対する左上肺葉切除（20[redacted] 年）の既往歴を有しており、喫煙歴（[redacted] pack-years）があった。

被験者の併用薬は、アミカシン、アミトリプチリン、ベンラファキシン、エソメプラゾール、アルブテロール／イプラトロピウム、チオトロピウム、サルブタモール、及びクロナゼパムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、被験者は悪心を発現し、本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）まで継続した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した。治験薬の投与に変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 11）、被験者は、治験薬投与前後にアルブテロール／イプラトロピウムを投与したにもかかわらず、持続する咳及び息切れを伴う胸部絞扼感（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］発現）を訴えた。喀痰細菌培養検査、真菌培養検査、及び血液培養検査を実施した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 12）、感染による気管支拡張症の増悪（Grade 3）、息切れの悪化を伴う肺増悪、胸部絞扼感、持続する咳、呼吸困難、歩行困難、疲労、及び体重減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現）のため、被験者は入院した。頻脈（心拍数 121）も認められたが、被験者の心拍数は普段から高かった。被験者は 3 L の持続的酸素吸入を始めた。被験者には、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（無作為割付の 41 日前）以降、咳嗽の増加及び息切れの増加がみられ、無作為割付時の FEV_1 は 0.98 L 又は予測値の 27%であった。入院時の胸部 X 線検査では、慢性 MAC 感染による左肺と右上葉の安定した嚢胞性変化が認められた。以前に実施した CT スキャンでは、右肺に顕著なコンソリデーションが認められていた。抗酸菌培養検査の結果は陽性であり、血液培養検査の結果は陰性に戻っていた。被験者は、プレドニゾロン及びセフェピム IV を開始し、翌日、バンコマイシン IV が追加された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、TTE と ECG 検査の結果、左心室のサイズは正常であり、目立った壁運動の異常もみられず、収縮機能も正常であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、胸痛及び胸部絞扼感のため、オキシコドンを開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に発熱が認められた。血液培養検査を行ったが、陰性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾンの投与を再開した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にセフェピム IV の投与を中止し、翌日、バンコマイシン IV の投与も中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部絞扼感は消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）、歩行検査を実施した。被験者の室内気での酸素飽和度が 70%未満に低下し、3 L の経鼻酸素投与による治療を必要とした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、被験者は退院した。被験者の状態は安定していたが、症状は継続していた。本事象による治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 52）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 151）まで、被験者に Grade 1 の耳閉が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験薬の投与に変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 53）、被験者に Grade 1 AESI の喀血が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、本事象は、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）、被験者は、感染による気管支拡張症の増悪（2 回目のイベント）（Grade 4）のため、入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部造影 CT スキャンでは、肺塞栓のエビデンスは認められなかった。左空洞肺内の液体のわずかな増加がみられたが、それ以外は右肺内の進行性 MAC 感染に変化はみられなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 70）、治験薬は中止された。入院中、被験者は、感染による気管支拡張症の増悪の治療のため、経口プレドニゾン、ヒドロモルフォン IV、吸入アルブテロール／イプラトロピウム、エノキサパリン SC、経口エソメプラゾール、経皮リドカイン、経口モルヒネ、ピペラシリン／タゾバクタム IV、及びケトロラク IV の投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、被験者は退院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、感染による気管支拡張症の増悪（Grade 4）は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 173）、治験担当医師の判断により、被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪の 1 回目のイベントは治験薬との関連はなく、2 回目のイベントは治験薬及びエタンブトールと関連があるかもしれない、リファンピシンとおそらく関連あり、アジスロマイシンとの関連はなしと判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
呼吸困難	Grade 4	Day 70* ／ Day 133*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
bpm = 1 分間の拍動数、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、
GERD = 胃食道逆流症、ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg BID、経口エタンブトール 400 mg TID、経口リファンピシン 300 mg QD、及び経口クロファジミン 100 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者には、珪肺症、肺線維症、元喫煙者（[redacted] pack-years）、COPD（19[redacted]年以降）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月以降）、小細胞肺癌（19[redacted]年）、ステント留置を伴う冠動脈疾患（20[redacted]年）、GERD、うっ血性心不全、高血圧、甲状腺機能低下症、糖尿病、及び難聴の既往があった。

被験者の併用薬は、フィナステリド、レボチロキシン、オメプラゾール、タムスロシン、プレドニゾン、サルブタモール、チオトロピウム、及びブデソニド／ホルモテロールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）、被験者に急性の息切れ、脱力、及び咳嗽が発現し、被験者は近隣の呼吸器科医を受診した。被験者は心エコー図で軽度の拡張機能障害、胸部 CT スキャンでは「塊状線維症」と評価された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）、被験者は、息切れ、及び低酸素と頻呼吸を伴う急性呼吸不全のため、入院した。1 週間前に外来での検査を受けて以来、被験者には歩行運動の低下を伴う呼吸困難と喘鳴の悪化が続いていた。入院時の被験者の心拍数は 72 bpm、呼吸数は 24/分、経鼻酸素 2 L での酸素飽和度は 96%であり、聴診では両肺の喘鳴が確認された。胸部 X 線検査では、左上葉に持続性の斑状の陰影が認められ、安定した小さな右胸水、並びに右心尖部瘢痕及び石灰化右肺門リンパ節が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ECG で、QT 間隔の延長、及び頻発する心室性期外収縮を伴う洞性頻脈が認められた。被験者は栄養不良の状態であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）、被験者は退院したが、呼吸困難は継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、被験者は低酸素症を伴う息切れのため、再入院した。被験者の気管支鏡検査の培養はすべて陰性であったが、カビと酵母が分離された。グラム染色は、抗酸性培養及び塗抹とも陽性であった。真菌培養では、カンジダ・アルビカンス及びアスペルギルス属（フミガーツスではない）が発育した。被験者は、コルチコステロイド IV 及び吸入気管支拡張薬を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支鏡検査中に行われた気管支肺胞洗浄液検査では、アスペルギルス属（フミガーツスではない）陽性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105）、被験者は退院したが、呼吸困難は継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114）、被験者は、息切れ及び呼吸不全のため再度受診した。気管支拡張薬と自宅での酸素補給を継続していたにもかかわらず、息切れ及び呼吸不全は、過去数日間のうちに悪化していた。入院時の心拍数は 110 bpm、呼吸数は 26/分、経鼻酸素 2 L での酸素飽和度

＊新薬承認情報提供時に置き換え

は 92%であった。被験者は ICU に入った。放射線検査では新たな変化は認められなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、気管支鏡検査が行われ、気管支肺胞洗浄液が培養に送られたが、結果はすべて陰性に戻っていた。日付不明日に、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 133）、訪問看護師が被験者の酸素飽和度の低下に気づき、被験者は呼吸困難のため再入院した。被験者は酸素 3 L 及びコルチコステロイド IV による治療を受けた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 133）、被験者は息切れから回復し、退院した。

この呼吸困難の事象発現中、治験薬の投与に変更はなかった。

治験担当医師は、呼吸困難は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
糞塊	Grade 2	Day -42*／　Day -38*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回

被験者番号[redacted] は、2001 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD、経口エタンブトール 400 mg QD、及び経口リファブチン 300 mg QD であった。

被験者は、反応性気道機能不全症候群及び喘息（いずれも 19[redacted] 年以降）、並びに気管支拡張症（20[redacted] 年以降）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、モメタゾン、イプラトロピウム／アルブテロール、ブデソニド、サルブタモール、モンテルカスト、及びアクリジニウムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬初回投与の 42 日前）、被験者は腹痛及び便秘の悪化のため入院した。尿検査の結果、尿路感染が判明した（白血球エステラーゼ陽性）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、腹部及び骨盤 CT スキャンで糞便が確認され、大腸内視鏡検査（軟性 S 状結腸鏡検査）を行ったところ、直腸と S 字結腸に内痔核と大量の固形便の存在が示された。指及び内視鏡による摘便が行われた。糞塊は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day -38］に消失したと判断された。

被験者は、この有害事象のため、直腸座薬 QID 及び経口スルファメトキサゾール／トリメトプリム 800 mg BID による治療を 5 日間受けた。

治験担当医師は、糞塊と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
咳嗽	Grade 2	Day 66* ／ Day 77*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 900 mg QD、及びリファンピシン 300 mg BID であった。

被験者は、急性気管支炎（20[redacted]年[redacted]月）、バレット食道（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、胃食道逆流性疾患（20[redacted]年[redacted]月発現）、聴力低下（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、腰髄神経根障害（20[redacted]年発現、継続中）、腓骨神経麻痺（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、側弯症（20[redacted]年発現、継続中）、霧視（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、セリアック病（20[redacted]年発現、継続中）、浮動性めまい（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、喀血（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、低血圧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、多剤過敏症（アレンドロン酸、スルファ、コデイン：20[redacted]年発現、継続中）、寝汗（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、錯感覚（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、胸膜炎（20[redacted]年[redacted]月）、尿路感染（20[redacted]年）、体重減少（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）、慢性疲労（20[redacted]年発現、継続中）、肺空洞形成（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、慢性坐骨神経痛（20[redacted]年発現、継続中）、関節痛（20[redacted]年発現、継続中）、呼吸器モニリア症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、慢性下痢（20[redacted]年発現、継続中）、COPD（20[redacted]年発現、継続中）、不安（20[redacted]年発現、継続中）、高血圧（20[redacted]年発現、継続中）、不眠症（20[redacted]年発現、継続中）、喫煙（19[redacted]年発現、継続中、[redacted] pack-years）、湿疹（19[redacted]年から 19[redacted]年）、及び機能的単腎（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、酸素 2 L/分、ブデソニド／ホルモテロール、サルブタモール、アスピリン、マルチビタミン、イブプロフェン、オメプラゾール、アルプラゾラム、及びプロバイオティクスであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）まで、被験者に Grade 2 AESI の咳嗽（治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）及び Grade 2 AESI の呼吸困難（治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）が発現した。治験薬の投与は中断された。被験者は、レボフロキサシン及びプレドニゾンによる治療を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 25）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）まで、Grade 2 AESI の咳嗽（治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）、Grade 2 AESI の呼吸困難（治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、Grade 1 AESI の喀痰増加（治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）、及び Grade 1 の頭痛（治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）が発現した。治験薬の投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）、Grade 2 AESI の咳嗽（治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、Grade 2 AESI の呼吸困難（治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、及び Grade 1 AESI の喀痰増加（治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）が発現した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）、咳嗽のため、治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）、咳嗽、呼吸困難、及び喀痰増加は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、被験者の治験を中止した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
呼吸困難	Grade 1	Day 16*　／　継続中	関連があるかもしれない	未回復・未消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口モキシフロキサシン 400 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 37］まで）及びアジスロマイシン 250 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 91］まで）であった。被験者の MDR は調整され、クロファジミン 100 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 379］開始、継続中）、アジスロマイシン 250 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 379］開始）、及びレボフロキサシン 750 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 87］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 91］）であった。

被験者は、肺気腫（発現日不明、継続中）、インフルエンザ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、モキシフロキサシン使用に続発する記憶喪失（20[redacted] 年発現、継続中）、肺空洞形成（20[redacted] 年発現、継続中）、食欲減退及び体重減少（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、嚥下障害（20[redacted] 年発現、継続中）、難聴（20[redacted] 年発現、継続中）、収縮性心膜炎（20[redacted] 年発現、継続中）、COPD（20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症及び咳嗽（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、関節痛（20[redacted] 年発現、継続中）、変形性関節症（19[redacted] 年発現、継続中）、甲状腺機能低下症（19[redacted] 年発現、継続中）、閉経（19[redacted] 年以降）、うつ病（19[redacted] 年発現、継続中）、背部痛（19[redacted] 年発現、継続中）、耳鳴（19[redacted] 年発現、継続中）、眼乾燥（19[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有し、喫煙歴（19[redacted] 年から 19[redacted] 年、[redacted] 年間）があった。

被験者の併用薬は、ジクロフェナクカリウム、テストステロン、結合型エストロゲン、エストロピペート、エストラジオール、レボチロキシンナトリウム、及びアドレナリン／抗コリン吸入薬であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、被験者に Grade 1 AESI の呼吸困難が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。本事象のため、治験薬投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）に中止し、治験薬投与終了時来院を同日に実施した。被験者の追跡調査を継続し、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 424）に治験を完了した。治験完了時、本事象は未消失であった。

被験者の治験薬投与期間中に発現した AESI は、Grade 1 の咽喉痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 49］。治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断したが、治験薬投与は変更なし）、Grade 1 の発声障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 7］。治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 の咳嗽（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 9］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 49］。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬投与を中断）、Grade 1 の低酸素症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 21］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 49］。治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬投与は変更せず）、及び Grade 1 の下気道うっ血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 48］

＊新薬承認情報提供時に置き換え

から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 50］。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）であった。

治験薬投与中止前に発現したその他の有害事象は、Grade 1 の眼乾燥（20[redacted] 年[redacted]2 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 5］。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）、口唇のひび割れ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 21］。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 の食欲減退（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 11］発現、継続中。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず。治験担当医師はアジスロマイシン及びモキシフロキサシンと関連があるかもしれないと判断し、これらの投与を中断）、Grade 1 の呼吸音異常（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 21］の発現、継続中。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）、及び Grade 1 の疲労（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 40］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 45］。治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬投与を中断）。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：MDR 単独			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
再発乳癌	Grade 2	Day 108* ／ Day 183*	該当なし	回復・消失
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 2	Day 302*／ Day 306*	該当なし	回復・消失
略語： ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、 FDG = フルオロデオキシグルコース、PET CT = 陽電子放射断層撮影・コンピューター断層撮影、 QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 400 mg BID、経口アジスロマイシン 250 mg QD、及び経口リファンピシン 300 mg BID であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、肺空洞形成、左乳房腫瘤、再発乳腺小葉癌、左乳房切除、及びうつ病の既往を有していた。

被験者の併用薬は、うつ病に対するブプロピオン及びベンラファキシンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者は、ここ 2 日の間に左腋窩に新たに生じた豆粒大のしこりを認めた。同日、穿刺吸引細胞診が行われ、異型細胞であることが判明した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、左腋窩／胸壁の超音波検査を行った結果、4 × 6.5 × 5 mm の低エコーで不規則な腫瘤が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、左腋窩の経皮超音波ガイド下コア生検を行った。生検の結果、浸潤性小葉癌を認め、再発乳癌であると確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部、腹部、及び骨盤の CT スキャンを実施した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の画像と比較したところ、左前胸壁内に以前にみられた肉眼的病変は認められなかった。複数の空洞性の両肺小結節が認められ、感染症／炎症が原因と考えられた。腹部又は骨盤に転移性疾患は認められず、以前の CT スキャン画像と比較して、硬化性胸椎（T6）病変に変化はみられなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は放射線腫瘍クリニックに来院して診察を受け、予定されている孤立性腋窩小結節切除後の補助放射線療法の有用性について話し合った。継続中の肺内の MAC 感染をコントロールするための治療により、被験者の病状はさらに複雑となっていた。身体検査で、左乳房の中腋窩線にある 8 mm 大の結節が皮膚に癒着していることが判明した。被験者の過去の診断検査結果及びこの身体検査の結果に基づき、腫瘍医は、切除後の追加の放射線療法を推奨した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、PET-CT スキャンの結果、左肺に 3 つの空洞性腫瘤及び多数の両肺小結節が確認され、それらの一部では軽度の FDG 集積が認められた。鑑別診断では、転移性又は異型感染の可能性が考えられた。腹腔又は骨盤に代謝性の活動疾患は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、予定されていた癌切除術が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 108）、被験者は左乳癌の再発と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、再発乳癌は消失したと判断された。

治験担当医師は、再発乳癌と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 302）、被験者は、持続する肺 MAC 症のため予定されていた左肺全摘除のため、入院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 306）、被験者は肺全摘除から回復した。

治験担当医師は、肺全摘除と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 3	Day -47* ／ Day -35*	該当なし	回復・消失
喀血	Grade 4	Day 388* ／ Day 391*	該当なし	回復・消失
喀血	Grade 3	Day 397* ／ Day 399*	該当なし	回復・消失
間質性肺疾患	Grade 5	Day 400* ／ Day 429*	該当なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BiPAP = 二相性陽圧換気、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CPAP = 持続的気道陽圧、CT = コンピュータ断層撮影、
ECG = 心電図、EOT = 投与終了、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 750 mg QD 及び 250 mg 隔日、経口エタンブトール 1500 mg QD、及び経口リファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、肺気腫を伴う COPD（20[redacted] 年以降）、間質性肺疾患（20[redacted] 年以降）、空洞性肺疾患（20[redacted] 年以降）、喘息、元喫煙者（[redacted] pack-years）、神経障害を伴う 2 型糖尿病（20[redacted] 年以降）、関節リウマチ（20[redacted] 年以降）、高血圧、植込み型除細動器／除細動器の使用を伴う心筋症、及び甲状腺機能低下症の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、アルブテロール、メトホルミン、チオトロピウム、アスピリン・アセトアミノフェン・カフェイン、カルベジロール、セチリジン、コレカルシフェロール、レボチロキシン、リシノプリル、及びオメプラゾールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -47）、被験者は、必要酸素量の増加（鼻カニューレで 2 L から 4 L）及び酸素飽和度低下（運動時酸素飽和度 70%）のため入院した。被験者は、セフェピム IV 2 g（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、バンコマイシン IV 3250 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及びセフトリアキソン IV 1 日 2 g（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）による治療を受けた。被験者は、引き続き最大 8 L の酸素及び BiPAP を必要とした。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査で複数の異常、特に、肺炎に一致する左下葉の気腔疾患が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT 血管造影では肺塞栓や肺気腫のエビデンスは認められず、左上葉前部の厚壁空洞性病変のサイズの縮小がみられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、高解像度の胸部 CT スキャンで、重症の肺気腫、気管支拡張症、すりガラス様陰影を伴う間質性線維症が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸部 X 線所見は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のものと同様であった。被験者は、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム IV 125 mg 6 時間ごと（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から[redacted] 月[redacted] 日まで）、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムによる治療を受けた。セフトリアキソンの投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -35）、被験者は肺炎から回復し、退院した。被験者は、酸素飽和度 90% を維持するため、引き続き鼻カニューレで 6 L の酸素吸入を必要とした。

治験担当医師は、肺炎と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 387）、被験者は EOT 来院を行った。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、大量の喀血（約 100 mL）のため入院した。被験者は、出血領域の複数の動脈の塞栓術を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CT 血管造影で、線維化を伴う重度の肺気腫とともに、1 本の拡張した気管支動脈が示された。被験者の血痰は継続していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気管支動脈塞栓術を実施した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀血は消失したと判断され、被験者は退院し、オンダンセトロン 4mg 8 時間ごとの頓服を処方された。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は喀血のため再入院した。病院に向かう途中、被験者の酸素飽和度は 90%であり、CPAP が行われた。入院時、被験者は発汗しており、酸素飽和度は 76%で息切れを起こしていた。被験者は挿管された。ECG では、心室期外収縮及び変行伝導を伴う頻拍性心房細動が認められた。被験者は、鎮静のためエトミデート及びサクシニルコリンを投与され、フェンタニル IV 25～50 mg を 30 分間隔、及びプロポフォール IV 10 mg を 5 分間隔で、必要に応じて投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は大学のメディカルセンターに搬送された。胸部 X 線検査で、間質性肺炎の悪化及び肺全体の陰影の増加が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀血は消失したと判断された。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の間質性肺炎はさらに悪化し、治療に反応しないようになった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院してホスピスケアに移り、MDR の治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は死亡した。

治験担当医師は、間質性肺炎と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 5	Day 29* ／ Day 42*	該当なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 400 mg BID 及び経口クロファジミン 50 mg QD であった。

被験者は、背部痛（20[redacted] 年発現、継続中）、両側性難聴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、口内乾燥（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、体位性めまい（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、白血球数増加（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、間欠性喀血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、横隔膜痙攣（20[redacted] 年発現、継続中）、食欲減退（20[redacted] 年発現、継続中）、菌腫（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、関節炎（20[redacted] 年発現、継続中）、痛風（20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症及び呼吸困難（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、気胸（20[redacted] 年）、肺炎（20[redacted] 年）、胸焼け（19[redacted] 年発現、継続中）、片頭痛（19[redacted] 年発現、継続中）、高血圧（19[redacted] 年から 20[redacted] 年[redacted] 月）、関節痛（19[redacted] 年発現、継続中）、肝細胞癌を伴う肝サルコイドーシス（19[redacted] 年及び 19[redacted] 年）、リウマチ熱（19[redacted] 年）、高脂血症（発現日不明、継続中）、貧血（発現日不明、継続中）、大動脈弁硬化症（発現日不明、継続中）、及び不眠症（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。ベースラインでのボディ・マス・インデックス（BMI）は 17.5 であった。

被験者の併用薬は、呼吸困難に対するサルブタモール及びブデソニド、アロプリノール、バクロフェン、パンクレアチン、メゲストロール、関節炎痛に対するプレドニゾン、並びに白血球増加に対するレボフロキサシン、オメプラゾール、及びロラゼパムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に肺 MAC 症の増悪が発現し、ドキシサイクリン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）及び吸入アミカシン（IV 溶液）の投与をレスキュー治療として開始した。治験実施計画書に従い、被験者の治験は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、モルヒネ硫酸塩の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ベダキリンフマル酸塩の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）、在宅ホスピスケア開始から約 1 週間後に、被験者は嚥下困難のため入院した。胸部造影 CT スキャンにより、既存の肺疾患並びに壊死性肺炎及び肺膿瘍に一致する広範な慢性変化に加え、右主肺動脈に大血栓が認められた。胸部食道の近位から中部の著しい拡張が示された。この拡張は、線維性縦隔炎の変化による中央部の圧迫に続発した可能性があり、嚥下困難の原因と考えられた。同日、頸部の軟部組織の造影 CT が行われ、小さな左内喉頭嚢胞が認められた。造影剤なしでの頭部 CT では、老化による変化が認められた。被験者は、鎮痛剤及び鎮静剤（アセトアミノフェン、ヒドロモルフォン IV、及び経口ロラゼパム）、ブデソニド、及び塩化ナトリウム IV 0.9%溶液を継続投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、5%リドカインパッチ、アチバン IV、及び経口オキシコドンが追加された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、フェンタニルによる治療を開始した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 42）、吸入アルブテロール、グリコピロニウム臭化物 IV、経口グアイフェネシン／デキストロメトルファン臭化水素酸塩、リドカイン、ポリビニルアルコール、経皮スコポラミン、及び点鼻薬（塩化ナトリウム）の投与を開始した。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 42］）、肺 MAC 感染の増悪のため、被験者は死亡した。

治験担当医師及び治験依頼者は、被験者が MDR 単独群に割り付けられており、治験薬の投与を受けていないため、MAC 感染の増悪と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：6**[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺腺癌	Grade 2	Day 420*／ Day 482*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、EOT = 投与終了、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg TIW、経口エタンブトール 1300 mg TIW、及び経口リファンピシン 600 mg TIW であった。

関連する既往歴として、被験者は喫煙歴があり（19[redacted]年以来、[redacted] pack-years）、両肺気管支拡張症、喘息、高脂血症、胸部動脈瘤、腺腫性結腸ポリープ（20[redacted]年）、及び慢性涙嚢炎の既往を有していた。

被験者の併用薬は、サルブタモール、フルチカゾン／サルメテロール、シクロスポリン、及びアトロバスタチンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 417）、治験実施計画書の規定（喀痰サンプリングのため治験薬投与を保留する）に従い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の EOT 来院前に治験薬の最終投与を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、EOT 手順の一環として行われた胸部造影 CT スキャンで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された CT スキャンと比較して、小さな充実性成分を伴う尖部後壁のすりガラス状結節のサイズ及び密度が増大・増加していることが示された。これは、in situ の腺癌又は微小浸潤性腺癌に一致するものであった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験実施計画書に従い MDR の投与を完了した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、肺葉切除術による左上葉（LUL）切除生検を実施した。病理報告で、中分化型腺癌と確認された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は肺腺癌から回復した。

治験担当医師は、肺腺癌は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**5[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
発声障害	Grade 1	Day 8*　／継続中	明らかに関連あり	軽快
略語： AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、 MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（投与頻度「その他」）、エタンブトール 1400 mg（投与頻度「その他」）、及びリファンピシン 600 mg（投与頻度「その他」）であった。

被験者は、発声障害（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、閉経後（20[redacted]年以降）、体重減少（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、強皮症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、レイノー現象（20[redacted]年発現、継続中）、関節炎（20[redacted]年発現、継続中）、肺炎（20[redacted]年、20[redacted]年、20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）、喘息（19[redacted]年発現、継続中）、アレルギー性鼻炎（19[redacted]年発現、継続中）、咳嗽（19[redacted]年発現、継続中）既往歴を有しており、喫煙歴（19[redacted]年から 19[redacted]年、約[redacted] pack-years、1 日あたり[redacted]箱）があった。

被験者の併用薬は、アルブテロール、ベンゾナテート、及びイブプロフェンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）、被験者に Grade 1 AESI の発声障害が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 227）、本事象のため治験薬投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 268）、治験薬投与終了時来院を実施した。被験者の追跡調査は継続し、被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 367）に治験を完了した。発声障害は軽快していると判断された。

治験担当医師は、本事象は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
上気道感染	Grade 3	Day 307* ／ Day 308*	関連なし	回復・消失
自然気胸	Grade 2	Day 339* ／ Day 343*	関連なし	回復・消失
急性呼吸不全	Grade 5	Day 367* ／ Day 372*	関連なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、EOT = 投与終了、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、MICU = 集中治療室、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回、WBC = 白血球

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クロファジミン 100 mg QD 及び経口アジスロマイシン 500 mg TIW（20[redacted] 年[redacted] 月からベースライン来院時まで）であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、肺葉切除（20[redacted] 年）、COPD（20[redacted] 年以降）、アクロモバクター感染（20[redacted] 年）、体重減少（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、大うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、及び低酸素（20[redacted] 年[redacted] 月以降）の既往を有していた。喫煙歴はなかった。

被験者の併用薬は、サルブタモール、フルチカゾン／サルメテロール、ピロキシカム、トラゾドン、オメプラゾール、エストロゲン、及びパロキセチンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 189）、肺 MAC 感染による咳及び呼吸困難の悪化により、アミカシン（レスキュー治療薬として）の静脈内投与を開始するため、治験薬の最終投与が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 256）、被験者は治験実施計画書に従い治験を完了した（Month 8／EOT 来院）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 263）、肺 MAC 感染の治療のため、イミペネム IV が 10 日間投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、イミペネム IV の投与を中止し、肺 MAC 感染の治療のため、経口モキシフロキサシン 400 mg TIW の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬の最終投与から 119 日後）、被験者は、休暇中のここ 2 週間のうちに断続的に息切れが起こる中、息切れが悪化し、救急治療室を受診した。診察時、被験者には著しい呼吸困難があり、上気道感染症の疑いで入院した。被験者は通常、4 L/分の酸素補給を受けていたが、ここ 2 週間は 2～3 L/分の酸素補給を受けていた。胸部 X 線検査では、両肺に網状結節性の間質陰影及び右肺に少量の胸水を伴う過膨張肺が認められた。明確な肺炎は認められなかった。WBC は 20.4×10^9/L に上昇していた。被験者は、レボフロキサシン IV を 1 回投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬の最終投与から 120 日後）、検査の結果、急性の所見は認められず、酸素飽和度も 98%と安定していた。WBC は 15.5×10^9/L に改善し、被験者は退院した。上気道感染は消失したと判断された。退院時、緑膿菌及び耐性グラム陰性桿菌へのよりよい効果を求め、経口モキシフロキサシンの代わりに経口シプロフロキサシンが処方された。被験者に、4 L/分の酸素を供給する、異なる酸素発生装置が提供された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 339、治験薬の最終投与から 151 日後）、被験者に自然気胸の症状が発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、呼吸困難及び急性左側胸痛のため、被験者は入院した。同日、胸部 X 線検査で中程度から大きな気胸が認められ、ピッグテール型胸部チューブが留置された。気管支拡張症、気道肥厚、及び粘液栓の慢性的所見では、以前の画像と比較して著しい変化はみられなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 343、治験薬の最終投与から 155 日後）、ピッグテール型胸部チューブが外され、胸部 X 線検査で明らかな気胸は確認されなかった。被験者への酸素供給量は、5 L/分から 3 L/分へ減量された。気胸は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失したと判断され、被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に退院し、経口スルファメトキサゾール／トリメトプリムを 14 日間服用するよう指示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 367、治験薬の最終投与から 179 日後）、息切れの進行、不快感、及び老衰のため、被験者は入院した。被験者の状態は「蘇生せず挿管しない」となり、被験者は MICU への搬送及び抗生物質 IV 投与を拒否した。被験者の一番の希望は苦痛のない状態でいることであり、モルヒネ及びロラゼパムの投与を開始した。胸部 X 線検査では急性の異常所見はみられず、重度の肺 MAC 感染の安定した変化が示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 371、治験薬の最終投与から 183 日後）、被験者の状態は安定し、被験者は、自宅でのホスピスケアを受けるため退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 372、治験薬の最終投与から 184 日後）、被験者は自宅で死亡した。

治験担当医師は、上気道感染、自然気胸、及び急性呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**5[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 579* ／ Day 583*	関連なし	回復・消失

略語：
AFB = 抗酸菌、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、NOS = 詳細不明、
QD = 1 日 1 回、RLL = 右肺下葉、RML = 右肺中葉、RUL = 右肺上葉、SAE = 重篤な有害事象、SL = 舌下（投与）、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回、
TIW = 週 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 300 mg BID、エタンブトール 1600 mg QD 及び 1800 mg QD、並びにアジスロマイシン 500 mg 及び 750 mg（いずれも頻度不明）であった。

被験者は、慢性膀胱炎（20[redacted] 年発現、継続中）、不安及び気管支拡張症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、黒色腫（20[redacted] 年）、乳癌（20[redacted] 年）、GERD、閉経及び閉経後膣委縮（いずれも 20[redacted] 年以降）、乳房切除及び乳房再建（いずれも 20[redacted] 年）、閉経後（20[redacted] 年以降）、疲労（20[redacted] 年発現、継続中）、咳嗽、子宮ポリープ、及び肺空洞形成（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、並びに耳鳴（20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、アルプラゾラム 0.5 mg 頓用、トレチノイン 1 外用薬 QD、エストラジオールクリーム 1 g（投与頻度不明）、クロナゼパム 0.5 mg 頓用、エストラジオール 1 mg QD、エストロゲン 1.0 mg／テストステロン 1.5 mg（トローチ）QD、プロゲステロン 50 mg QD、塩酸メトクロプラミド 10 mg BID、ビタミン D NOS 5000 IU QD、プロバイオティクス NOS QD（用量不明）、ラニチジン 150 mg 頓用、トルテロジン L-酒石酸塩 4 mg 頓用、フェナゾピリジン 200 mg 頓用、シタロプラム臭化水素酸塩 40 mg QD、デスベンラファキシンコハク酸塩 100 mg QD、フルボキサミン 100 mg QD、ラモトリギン 100 mg QD、ベンラファキシン塩酸塩 112.5 mg、150 mg、225 mg 及び 300 mg QD、ヒヨスチアミン硫酸塩 SL 0.125 mg QD、トラマドール 100 mg QD、フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 µg/50 µg 1 回 1 吸入 BID、サルブタモール硫酸塩 90 mcg 1 回 2 吸入頓用、トラゾドン 100 mg QD、バクロフェン 10 mg TID、並びにエスシタロプラムシュウ酸塩 10 mg 及び 30 mg QD であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 125）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の喀血が発現した。本事象のため、治験薬の投与は中断された。本事象は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 134）に消失した。喀血の転帰は回復／消失と報告された。

治験担当医師は、喀血は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の咳嗽が発現した。本事象のため、治験薬の投与は中断され、投与量は TIW に減量された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、被験者は、サルブタモール硫酸塩 90 µg 1 回 2 吸入頓用による治療を受け、これを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 609）まで継続した。被験者が本治験を完了した時点及び本報告時点で咳嗽は継続中であり、転帰は軽快と報告された。

治験担当医師は、咳嗽は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 307）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の肺空洞形成が発現した。治験薬の投与は変更されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 579、治験薬の最終投与から 279 日後）、被験者は、ビデオ補助胸腔鏡検査を介した RML 及び RUL 後区域切除及び RLL 上区域切除を受けるため、選択的に入院した。手術の適応は、持続性の RML 及び RUL のマイコバクテリウム・アビウム細胞内感染であり、本事象は Grade 3 SAE の MAC 感染として報告された。手術は複雑なものではなく、被験者の手術後の容態は安定していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺空洞形成は消失したと判断された。

治験担当医師は、肺空洞は治験薬との関連はないと判断した。

同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、胸部 X 線検査で、開胸チューブに傷はなく、右肺に少量の胸水の疑いのある右尖部気胸が認められた。直接グラム染色では微生物は確認されず、直接 AFB 塗抹検査でも陰性であった。

日付不明日に、AFB 培養で多数のマイコバクテリウム・アビウムが検出された。その他の培養結果は、好気性菌、嫌気性菌、及び真菌に対して陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 582、治験薬最終投与から 282 日後）、被験者の血清検査結果は、ヘモグロビン 11.8 g/dL（基準値 : 12.1～16.3 g/dL）を除き、正常であった。手術の際に行った病理検査では気管支拡張症と乾酪性肉芽腫がみられたが、これは被験者の MAC 感染の病歴の結果とも一致するものであった。右中葉の特殊染色の結果は、真菌又は抗酸菌に対して陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 583、治験薬最終投与から 283 日後）、胸部 X 線検査で、RML の陰影の改善とともに、安定した右肺尖部気胸が示された。被験者のバイタルサインは安定しており、同日、被験者は退院した。MAC 感染は消失し、転帰は回復／消失と報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 707）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師は、MAC 感染は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：MDR 単独			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 101* ／　Day 102*	該当なし	回復・消失
略語： CT = コンピュータ断層撮影、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、 MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg TIW、経口リファンピシン 300 mg TIW、及び経口クロファジミン 100 mg QD であった。

被験者は、石綿症、気管支拡張症、及び間欠的喀血（いずれも 20[redacted] 年以降）、高脂血症、頸動脈プラーク、右眼の色覚障害を伴うエタンブトール中毒（20[redacted] 年[redacted] 月）、並びに食道狭窄（20[redacted] 年[redacted] 月以降）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、サルブタモール、ブデソニド、コレカルシフェロール／アレンドロン酸、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、及びラミプリルであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）、被験者に軽度の喀血が発現したが、同日、消失した。本事象のため被験者が入院することはなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 101）、被験者に再び喀血が発現し、被験者は救急病棟に入院した。気管支鏡検査を実施したところ、出血は右上葉から生じている可能性が高いことが明らかになった。同日実施した胸部 CT スキャンでは、肺塞栓症、大動脈解離、又は動脈瘤のエビデンスは認められなかった。翌日、被験者はモニタリングのため集中治療室に入り、そこでさらに 2 回の喀血があったが、本事象は同日消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 103）、被験者は退院した。喀血に対する治療は行われなかった。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群：MDR 単独			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
尿閉	Grade 1	Day 78*　／ Day 79*	該当なし	回復・消失
肺空洞形成	Grade 2	Day 154*　／継続中	該当なし	軽快
略語： BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、 MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組入れられ、MDR 単独群に無作為割付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 1200 mg BID、経口リファブチン 300 mg QD、経口クロファジミン 100 mg QD、及びモキシフロキサシン 400 mg QD であった。

被験者は、肺空洞形成（20[redacted] 年以降）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、糖尿病、心房細動、脳血管発作、運動失調、凝結異常、及び体重減少を伴う食欲減退（20[redacted] 年[redacted] 月以降）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、糖尿病に対するグリメピリド及びメトホルミン、慢性鼻炎に対するフルチカゾン、並びにアスピリンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）、体重減少及び栄養失調を伴った嚥下障害のため、被験者に食道瘻造設を行った。食道瘻造設では、基本的には食道は正常であり、嚥下障害を説明する狭窄又は解剖学的病変のエビデンスは認められなかった。この手技の後、被験者は尿閉のため入院した。

尿閉の治療のため、タムスロシン 0.4 mg QD の投与及び輸液蘇生を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、尿閉は消失したと判断され、被験者は退院した。退院前、被験者はペースト状食を摂取することができ、自然に排尿していた。

治験担当医師は、尿閉と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）、胸部 CT スキャンにより、被験者は肺空洞形成の増悪と診断された。本報告時点で、本事象は軽快と報告された。

治験担当医師は、肺空洞形成と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		年齢：6[redacted] 歳		性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-212 試験での陰性化：なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
発声障害	Grade 1	Day 63* ／ Day 92*	明らかに関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、GERD = 胃食道逆流症、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 600 mg（投与頻度「その他」）及びエタンブトール 400 mg（投与頻度「その他」）で、いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止された。

被験者は、関節痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、筋骨格痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、静脈瘤、坐骨神経痛、及び四肢痛（右脚）（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、多発性関節炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、GERD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、ビタミン D 欠乏（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、高脂血症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、バレット食道（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、裂孔ヘルニア、結腸ポリープ、及び憩室症（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、痔核（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、並びに緑内障、ぶどう膜炎、及び白内障（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、オメプラゾール、ブデソニド、塩化ナトリウム、メロキシカム、サルブタモール、ジフルプレドナート、及びレボブノロールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）まで、被験者に Grade 1 のインフルエンザ様疾患が発現し、治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断して、治験薬投与を中断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）、被験者はさらに Grade 1 AESI の発声障害も発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬投与を中断した。MDR との関連は疑われなかったが、MDR も 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与中止となり、投与が再開されることはなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）、Grade 1 AESI の発声障害は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）、被験者に Grade 1 AESI の発声障害が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬投与を中断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）、本事象は後遺症を残して消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）、被験者に Grade 1 AESI の発声障害が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と明らかに関連ありと判断し、同日、本事象のため治験薬の投与を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）、本事象は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 238）、被験者に Grade 2 の片耳難聴（左耳）が発現した。治験薬投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）に中止されたため、治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

被験者が治験を完了した 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）時点で、左耳の片耳難聴は継続していた。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：7**[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
発声障害	Grade 3	Day 5* ／ Day 31*	明らかに関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、リファンピシン 300 mg（投与頻度「その他」）、及びエタンブトール 800 mg QD であった。

被験者は、閉塞性睡眠時無呼吸（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、冠動脈疾患（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、及び卵巣癌（20[redacted] 年）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、イプラトロピウム臭化物、サルブタモール、及びアスピリンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）、被験者に Grade 3 AESI の重度の嗄声（発声障害）が発現し、同日、本事象のため治験薬投与を中止した。発声障害は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）に消失した。

被験者の追跡調査は、被験者が同意を撤回して治験を中止した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 225）まで継続した。

治験担当医師は、Grade 3 の発声障害は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
呼吸困難	Grade 2	Day 40* ／ Day 154*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
CVA = 脳血管発作、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、日付不明日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 800 mg QD、及びリファンピシン 150 mg QD であった。

被験者は、CVA（20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、気管支拡張症（発現日不明、継続中）、不安（発現日不明、継続中）、感音難聴（発現日不明、継続中）、及び胃食道逆流性疾患（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ウメクリジニウム臭化物、プレドニゾン、サルブタモール硫酸塩、アルプラゾラム、オメプラゾール、アセチルサリチル酸、及びオンダンセトロンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）まで、被験者に Grade 2 AESI の咳嗽が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 35）まで、被験者に呼吸困難（Grade 1 AESI）、咳嗽（Grade 1 AESI）、喀痰増加（Grade 1 AESI）、口腔咽頭痛（Grade 1 AESI）、頭痛（Grade 1）、及びインフルエンザ様疾患（Grade 1）が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更は行わなかった。ウメクリジニウム臭化物の投与量を 1 回 1 吸入から 1 回 2 吸入へと増量し（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、必要に応じてイブプロフェンを投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 40）、被験者に Grade 2 AESI の呼吸困難（治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）及び Grade 2 の膿性痰（治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）が発現した。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、プレドニゾン 10 mg QD を投与された。呼吸困難のため、治験薬の投与は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、被験者は治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）、呼吸困難及び膿性痰は消失した。同日、被験者の同意撤回により、治験を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日からプレドニゾンを 5 mg QD で再投与した。

治験担当医師は、治験薬の投与中止に至った Grade 2 の呼吸困難は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
胃腺癌	Grade 2	Day 50* ／ Day 423*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BPH = 良性前立腺肥大、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
PET-CT = 陽電子放射断層撮影・コンピューター断層撮影、QD = 1 日 1 回、
TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 800 mg QD、リファンピシン 600 mg QD 及びアジスロマイシン 500 mg QD であった。

被験者は、背部痛及び BPH（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、GERD、間欠性血尿、高コレステロール血症、及び骨粗鬆症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、B 型肝炎及び筋骨格痛（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、アレルギー性結膜炎及び高脂血症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症及び睡眠障害（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、並びに両側感音性難聴及び赤血球大小不同症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、ナファゾリン塩酸塩各眼に 1～2 滴 BID、ベポタスチンベシル酸塩 1.5%各眼に 1～2 滴 BID、セファレキシン 500 mg BID、アトルバスタチン 20 mg QD、オメガ 3 脂肪酸エチルエステル 1 g TID、エソメプラゾールマグネシウム 40 mg QD、ニコチン酸 500 mg QD、ヒドロコルチゾンクリーム 1%頓用、及び吸入サルブタモール 90 mcg 頓服であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）、逆流症状のため、被験者の消化器専門医によって、生検を伴う食道胃十二指腸内視鏡検査が行われた。同日、Grade 1 TEAE のヘリコバクターピロリ感染に対し、被験者はアモキシシリン 500 mg、クラリスロマイシン 500 mg、及びオメプラゾール 40 mg（いずれも BID）による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 74）、生検の結果、腸上皮化生及び高度異形成を伴い、活動性慢性ヘリコバクターピロリ胃炎に起因する、浸潤性の中分化型粘膜腺癌が認められた。

国外への旅行で治験薬を冷蔵保管できないため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）まで治験薬の投与は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 122）、被験者は、実施医療機関に胃腺癌と診断されたことを連絡した。これは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現した SAE の胃腺癌として報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、被験者に対しさらなる診断手順を実施し、超音波内視鏡検査で 4 つのリンパ節転移を伴うステージ T3 の腫瘍が認められた。被験者は、ペチジン塩酸塩 IV 75 mg BID 及びミダゾラム塩酸塩 IV 6 mg 頓用による治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 155）、被験者の要請により治験薬の投与を中止したが、被験者は追跡調査を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、PET-CT で胃洞内の軟部組織の小結節が示されたが、遠隔転移のエビデンスは認められなかった。さらに、活動性が著しく増加した左下肺葉の新たな混合型すりガラス陰影及び結節性陰影の所見は、感染又は炎症に一致するものであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）、被験者は、2 週ごとに行われる化学療法の第 1 サイクルを開始し

＊新薬承認情報提供時に置き換え

た。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、プロバイオティクス及びビタミン（いずれも QD）、IV デキサメタゾン IV 10 mg QD、グラニセトロン IV 1 mg QD、フォリン酸 IV 35 mg QD、オキサリプラチン IV 149 mg QD、フルオロウラシル IV 4200 mg QD、Lomotil 0.025～2.5 mg BID、及びメトクロプラミド 10 mg QID による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 423）、胃腺癌は消失したと判断され、転帰は回復・消失と報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 642）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師は、胃腺癌は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**8[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**あり	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喉頭炎	Grade 2	Day 4* ／ Day 79*	おそらく関連あり	回復・消失
略語： ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 400 mg BID、及びリファンピシン 150 mg BID であった。

被験者は、心臓ペースメーカー挿入（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、大動脈弁置換（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、手首関節骨折（20[redacted] 年）、聴力低下（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、心房細動（発現日不明、継続中）、肺固形腫瘤（発現日不明、継続中）、ツベルクリン陽性（発現日不明、継続中）、高血圧（発現日不明、継続中）、糖尿病（発現日不明、継続中）、ペニシリンに対するアレルギー（発現日不明、継続中）及び閉経後（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ロサルタン、インスリン、ソタロール、シンバスタチン、メトホルミン、及びワルファリンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）、被験者に喉頭炎（Grade 2）が発現した。本事象のため治験薬の投与を中止し、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 70）であった。MDR による治療は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）に終了した。

喉頭炎は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、喉頭炎のため、被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、喉頭炎は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：4[redacted] 歳	性別：女性	
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-212 試験での陰性化：あり	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感音性難聴	Grade 2	10 MO*／継続中	関連があるかもしれない	未回復・未消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（投与頻度「その他」）、エタンブトール 1200 mg（投与頻度「その他」）、及びリファンピシン 600 mg（投与頻度「その他」）であった。

被験者は、耳鳴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）及び季節性アレルギー（19[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

本 TEAESI の発現期間中、その他の関連する併用薬の使用はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者に Grade 1 TEAESI の耳鳴が発現した。本事象は、治験薬又は MDR の投与を変更することなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）に消失した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、アジスロマイシン（MDR）との関連が疑われると考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に Grade 1 の右耳の耳痛が発現した。本事象は、治験薬又は MDR の投与を変更することなく、20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）に消失した。治験担当医師は、耳痛は治験薬及び MDR のいずれとも関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に Grade 2 TEASI の左耳の感音性難聴が発現した。本事象のため、治験薬の投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 366）、MDR の投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 368）に中止した。治験担当医師は、感音性難聴はアジスロマイシン及び治験薬と関連があるかもしれないと判断した。被験者は治験を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に Grade 2 の MAC 再感染が発現し、前年の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 368）に MDR が中止されるまで使用していたアジスロマイシン 500 mg の投与を開始した（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］に開始され、クラリスロマイシン 500 mg BID の投与を開始した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで投与、投与頻度「その他」）。20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、MAC 再感染の治療のため、エタンブトール 1200 mg（投与頻度「その他」）及びリファンピシン 450 mg（投与頻度「その他」）の投与も開始した。

被験者に発現したその他の有害事象は、Grade 1 の光線角化症（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 223］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 の変色歯（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］から 20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 の疲労（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 55］から 20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 の関節痛（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］から 20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず、Grade 1 の喀血（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験

＊新薬承認情報提供時に置き換え

薬投与は変更せず)、Grade 1 の嘔吐（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 269］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断したが、治験薬投与を中断)、Grade 1 の喀血（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず)、Grade 1 の異常便（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］から 20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず)、Grade 1 の喀血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 567］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず)、Grade 1 の寝汗（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 568］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 569］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず)、Grade 1 の発疹（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］から 20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず)、及び Grade 1 の疲労（20[redacted] 年[redacted] 月［日付不明］発現、継続中、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与は変更せず）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 821)、被験者は治験を完了した。Grade 2 の感音性難聴は、未消失であった。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
耳鳴	Grade 2	8 MO*／継続中	おそらく関連あり	軽快

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 800 mg QD、及びリファンピシン 600 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）であった。被験者のベースライン前（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（投与頻度「その他」）、エタンブトール 1200 mg（投与頻度「その他」）、及びリファンピシン 600 mg（投与頻度「その他」）であった。

被験者は、基底細胞癌（20[redacted]年）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、胃食道逆流性疾患（20[redacted]年）、閉経後（20[redacted]年以降）、甲状腺腫（19[redacted]年発現、継続中）、感音性難聴（19[redacted]年発現、継続中）、及び肺気腫（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、アセチルサリチル酸、ユビデカレノン、マルチビタミン、ビタミン D、ビタミン E、ビタミン B 複合体、サルブタモール、ドキシサイクリン、オセルタミビルリン酸塩、Tussin DM、及びアセトアミノフェンであった。

20[redacted]年[redacted]月（日付不明）、被験者に耳鳴（Grade 1）が発現した。本事象は、20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に後遺症を残して消失し、ALIS 又は MDR の変更はなかった。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれない、MDR との関連はないと判断した。20[redacted]年[redacted]月（日付不明）、耳鳴は Grade 2 に悪化した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連あり、MDR との関連はないと判断した。治験薬の投与は中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 231、）治験薬の最終投与が行われた。MDR の投与に変更はなく、継続された。

被験者に発現したその他の有害事象は、Grade 1 の起床時頭痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 20］から 20[redacted]年[redacted]月［日付不明］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 2 の胸部不快感（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 20］から 20[redacted]年[redacted]月［日付不明］、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 TEAESI の咳嗽（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 20］から 20[redacted]年[redacted]月［日付不明］、治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 1 の疲労（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 20］から 20[redacted]年[redacted]月［日付不明］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与は変更せず）、Grade 3 の失声症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 4］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 11］、治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断）、Grade 2 の気管支炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 92］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 102］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬投与を中断）、Grade 2 のインフルエンザ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 136］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 156］、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断したが、治験薬投与を中断）、Grade 1 TEAESI の右肺下葉のラ音（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 182］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 267］、治験担当医師は治験薬との関連はない

と判断し、治験薬投与は変更せず）、及び Grade 1 の高カルシウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 268］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 339］、治験薬との因果関係は該当なし）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 370）、Grade 2 の耳鳴のため、被験者の治験を中止した。治験中止時点で、本事象は軽快していた。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
急性呼吸不全	Grade 5	Day 182* ／ Day 187*	関連なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 800 mg QD、経口リファブチン 150 mg QD 及び経口アジスロマイシン 250 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、COPD 及び肺気腫（いずれも 19[redacted] 年以降）、過去の喫煙（19[redacted] 年まで[redacted] 年間、箱数不明）、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、肺空洞形成、気胸、呼吸困難、及び GERD（20[redacted] 年以降）、大動脈瘤（20[redacted] 年以降）、心筋梗塞（20[redacted] 年）、及び難聴の既往を有していた。

被験者の併用薬は、アルブテロール、アスピリン、パントプラゾール、アセトアミノフェン、チオトロピウム、フルチカゾン／サルメテロール、プレドニゾン、フルコナゾール、スクラルファート、及びオキサゼパムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 143）、被験者の健康状態が全般的に低下し、治験薬の投与を継続する体力がなくなったことから、最後の治験薬投与が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182、治験薬投与中止から 39 日後）、呼吸困難、息切れ、咳嗽増加、喀痰（黄色がかった痰）、発熱、悪寒、及び全体的な健康状態の悪化のため、被験者は入院した。被験者は急性呼吸不全と診断され、バイレベル気道陽圧を行った。胸部 X 線検査で、右下葉の間質性肺炎が認められ、被験者は、バンコマイシン IV 及びレボフロキサシン IV による治療を受けた。また、被験者は COPD 増悪と診断された。被験者は、支持療法（人工呼吸又は経鼻栄養）を拒否し、被験者の状態が悪化したため、被験者の家族は、積極的に蘇生せず、緩和ケアのみ実施することを決めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）、被験者は呼吸性アシドーシスに陥り、血液 pH は 7.245 であった。同日、被験者は反応しなくなった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 187）、被験者は死亡した。剖検は行われなかった。

治験担当医師は、急性呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢**：6[redacted] 歳	**性別**：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化**：なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
不安	Grade 2	Day 34*／ Day 42*	関連なし	回復・消失
肺炎	Grade 4	Day 42* ／ Day 92*	関連なし	回復・消失
急性呼吸不全	Grade 4	Day 50* ／ Day 68*	関連なし	後遺症を残して回復・消失
肺炎	Grade 3	Day 183*／ Day 188*	関連なし	回復・消失
急性呼吸不全	Grade 4	Day 211*／ Day 218*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg TIW、経口エタンブトール 800 mg TIW、及び経口リファンピシン 600 mg TIW であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、肺気腫、うつ病、不安、不眠症、高血圧、GERD、及び副鼻腔炎に伴う頭痛の既往を有していた。

被験者の併用薬は、クロナゼパム、フルオキセチン、ナプロキセン、オメプラゾール、プロプラノロール、スピロノラクトン、テマゼパム、プソイドエフェドリン／イブプロフェン、及びプラゾシンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）、被験者は、精神病、妄想、及び心的外傷後ストレス障害の可能性で救急治療室を受診した後（日付不明）、不安のため入院した。この病院は、被験者をさらに評価し、被験者の精神症状を安定させるのに安心で安全な環境と考えられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）、不安は消失し、被験者は退院した。本事象の発現中、治験薬は変更されず、治験薬の投与を継続した。同日、胸部 X 線検査で斑状の陰影が認められ、肺炎の可能性が示唆された。この入院中の喀痰培養で、アスペルギルス属が増殖した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 50）、呼吸機能の悪化のため、被験者は入院した。被験者は、肺炎及び敗血症と診断され、ICU に入院した。治験薬の投与は中断された。胸部 CT スキャンで、以前のスキャンと比較して、両下葉に新たな陰影の変化が認められた。被験者は、鼻カニューレを介して酸素 2 L/分、経口プレドニゾン 20 mg QD、及び吸入アルブテロール 2.5 mg（6 時間ごとに吸入）による治療を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51）、被験者は 39.3ºC の発熱があり、酸素飽和度は 80%であった。被験者は、セフェピム IV、レボフロキサシン IV、ピペラシリン／タゾバクタム IV、及びバンコマイシン IV による治療を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 52）、気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査が行われ、気管支鏡検査での採取物を培養した結果、アスペルギルス属及び MAC に対して陽性であった。抗生物質治療にアミカシン IV が追加された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、バンコマイシン及びアミカシンの投与は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）、被験者の呼吸機能が低下し、挿管及び人工呼吸が必要となり、その後呼吸状態が徐々に改善した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、アミカシン IV 75 mg（36 時間ごと）による

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治療を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）、被験者は抜管され、経口ボリコナゾール 200 mg BID の投与が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 66）、被験者は ICU を退室し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 68）に退院した。急性呼吸不全の事象は、後遺症を残して消失したと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 69）、治験薬の投与が再開された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）、肺炎は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、被験者は肺炎のため入院した。被験者は、緑色痰及び労作性呼吸困難を伴う進行性の咳嗽、並びに仙骨部に小さな褥瘡性潰瘍を患っていた。胸部 X 線検査で、右中部及び上部肺に顕著な空洞及び陰影の悪化が認められ、マイコバクテリア感染及び気管支拡張症の特徴が示された。これは、前回の検査結果と比較して認められた変化であった。被験者の白血球数は増加していた（21.4×10^9/L）。治験薬及び MDR（エタンブトール、リファンピシン、及びアジスロマイシン）の投与は中止された。被験者は、ボリコナゾールを再開し、バンコマイシン IV、レボフロキサシン IV、ピペラシリン／タゾバクタム IV による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）、胸部 X 線画像で、前回の検査から大きな変化は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 188）、白血球数は 10.9×10^9/L で、正常であった。被験者は臨床的に改善し、肺炎は消失したと判断され、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 211）、被験者は息切れ、老衰、及び咳嗽のため入院した。右肺の陰影が悪化し、慢性呼吸不全の急性増悪と診断された。被験者は発熱しており、咳嗽、胸膜痛、息切れ、喀痰、喘鳴、胸痛、浮腫、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、悪心、協調運動障害、集中力低下、及び脱力が発現した。同日、胸部 X 線検査で、右肺がコンソリデーションで完全に覆われ、正常な通気がなく、縦隔が右半胸郭に移動し、さらに右の片側横隔膜が上方へ移動するという容積減少の特徴が示された。右下葉の上部にある慢性の空洞は依然として通気しており、中央右半胸郭で目視可能であった。傍肺門部及び左肺基底部のコンソリデーションは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日よりも悪化しており、連続 X 線画像で左基底部のコンソリデーションの進行性の悪化が示された。被験者は、酸素（6 L/min）、イプラトロピウム臭化物／アルブテロール吸入、メチルプレドニゾロン IV、及びメロペネム IV による治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 212）、ヘモグロビンは 9.9 g/dL（基準値：12～16 g/dL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 218）、被験者は赤血球 2 単位の投与を受けた。同日、被験者は急性呼吸不全から回復し、退院した。

治験担当医師は、不安、肺炎、及び急性呼吸不全はいずれも治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験中での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺腫瘤	Grade 2	Day 193*／不明	該当なし	不明
肺空洞形成	Grade 2	Day 193*／不明	該当なし	不明
肺空洞形成	Grade 2	Day 193*／不明	該当なし	不明

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD、経口エタンブトール 400 mg TID、及び経口リファンピシン 300 mg BID であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、肺腫瘤（右下葉結節）、肺空洞形成（左葉）、スケドスポリウム・アピオスペルマム感染（20[redacted]年[redacted]月）、喀血（20[redacted]年[redacted]月）、軽度難聴、及び糖尿病の既往を有していた。

被験者の併用薬は、インスリンリスプロ及びインスリングラルギン、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）に報告された真菌感染に対するボリコナゾール、及びイブプロフェンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 193）、被験者の進行中の真菌感染の症状のため胸部 CT スキャンが実施され、MAC 感染歴に一致する、主に両上肺の空洞形成性病変、肺結節、及び tree-in-bud 状の陰影が確認された。これは、前回の検査と比較して、著しく進行していた。新たな所見として、左下葉及び右下葉の腫瘤様陰影（肺腫瘤）、並びに右肺下葉上区の空洞病変サイズの著しい増大（肺空洞形成）が認められた。左下葉に隣接するすりガラス陰影を伴う結節状の陰影も認められ、これは隣接炎症を示すものと考えられた。喀血の既往歴を有する被験者では、出血によりこのような所見が認められることもある。空洞の一部では、アスペルギルス腫又は真菌腫が併発していると推定されるものも認められた。治験担当医師によると、これらの所見は、MAC 感染及び真菌腫を伴う空洞性疾患に一致するものであった。同日、被験者は、左下葉の腫瘤、右下葉の空洞性病変、及び右肺下葉上区の空洞性病変サイズ増大と診断された。本事象による入院は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 214）、気管支肺胞洗浄が行われ、検体培養により、結核ではなく、おそらくマイコバクテリウム種であることが示された。

本報告時点で、肺腫瘤及び肺空洞形成の転帰は不明であった。

治験担当医師は、肺腫瘤及び肺空洞形成と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
発声障害	Grade 2	Day 2* ／ Day 13*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD 及びリファンピシン 300 mg BID であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、関節リウマチ（発現日不明、継続中）、閉経後（発現日不明、継続中）、及び高血圧（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、スルファサラジン及びプロプラノロールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）、被験者に Grade 2 AESI の発声障害が発現した。本事象のため治験薬の投与は中止され、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）であった。本事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、発声障害のため、被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、Grade 2 の発声障害は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
難聴	Grade 2	Day 349* ／継続中	関連があるかもしれない	未回復・未消失
心房細動	Grade 3	Day 689* ／ Day 690*	関連なし	回復・消失
心タンポナーデ	Grade 4	Day 698* ／ Day 700*	関連なし	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
NOS = 詳細不明、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、SAE = 重篤な有害事象、
TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、
TID = 1 日 3 回、UTI = 尿路感染

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 1200 mg QD、リファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、喘息（19[redacted]年から 19[redacted]年）、甲状腺機能低下症（19[redacted]年発現、継続中）、片頭痛（19[redacted]年発現、継続中）、尿失禁（19[redacted]年から 19[redacted]年）、腰部脊柱管狭窄症（19[redacted]年発現、継続中）、過体重及び高コレステロール血症（いずれも 19[redacted]年発現、継続中）、頭痛（19[redacted]年発現、継続中）、咳嗽及び閉経後（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、皮膚癌（20[redacted]年～20[redacted]年）、尿失禁（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症、心房細動、難聴、喀血、及びゴム過敏症（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、耳鳴（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）、及び発声障害（20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、アセチルサリチル酸 81 mg QD、メトプロロール 50 mg QD、シンバスタチン 20 mg QD、トピラマート 100 mg QD、レボチロキシン 137 µg QD、オキシコドン 20 mg 頓用、ナプロキセン 220 mg 1 錠頓用、インフルエンザワクチン筋肉内投与（用量不明）、サルブタモール 1 回 1 吸入 BID、Seretide 1 回 1 吸入 BID、ユビデカレノン（コエンザイム Q10）100 mg QD、ビタミン NOS 1 錠 QD、ビタミン D NOS 2000 IU QD、魚油 1 カプセル QD（用量不明）、アマニ油 1 カプセル QD（用量不明）、酸化マグネシウム 800 mg QD、及び Axotal（ブタルビタール 50 mg／アセトアミノフェン 325 mg／カフェイン 40 mg）1 錠頓用であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAE の気管支痙攣が発現し、被験者は、20[redacted]年[redacted]月にサルブタモール 1 回 1 吸入 BID、2016 年 1 月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）まで Seretide 1 回 1 吸入 BID による治療を受けた。治験薬の投与に変更はなく、継続された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、本事象は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、気管支痙攣は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の咳嗽が発現した。治験薬の投与に変更はなく、継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 349）、被験者が難聴の悪化を報告し、本事象は非重篤な Grade 2 TEAESI の難聴と報告された。本事象のため、治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 350）であった。本事象は継続しており、転帰は未回復・未消失と報告された。治験担当医師は、難聴はアジスロマイシン及び治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 351）、Grade 1 TEAESI の咳嗽は消失し、転帰は回復・消失と報告され

＊新薬承認情報提供時に置き換え

た。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 425）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAE の動悸が発現し、同日、被験者はメトプロロール 50 mg QD による治療を受け、本事象は消失した。転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、動悸は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAE の脱毛症が発現した。脱毛症は継続しており、転帰は未回復・未消失と報告された。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 532）、被験者に非重篤な Grade 2 AESI の肺気管支拡張症の感染性増悪が発現した。被験者は、アモキシシリン／クラブラン酸カリウム（875 mg／125 mg）1 錠 BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 535］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 548］）、及びフルチカゾン／サルメテロール 1 回 1 吸入（250 mcg／50 mcg）BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 574）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAE の尿路感染が発現した。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 582）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 588）まで、ニトロフラントイン 100 mg BID による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 580）、被験者に非重篤な Grade 1 AESI の発声障害が発現した。本事象は継続しており、転帰は未回復・未消失と報告された。治験担当医師は、発声障害は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に非重篤な TEAE である Grade 1 の疲労及び Grade 1 の多汗症が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 587）、非重篤な Grade 2 AESI の肺気管支拡張症の感染性増悪は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 588）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 574）に発現した尿路感染は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAE のクロストリジウム・ディフィシル腸炎が発現した。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 699）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 713）までバンコマイシン 125 mg QID による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 689）、被験者は徐脈及び失神に近い状態で、ソタロール 120 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月から処方）でコントロール不良の心房細動によるペースメーカー挿入のため、入院した。本事象は、Grade 3 SAE の心房細動と報告された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 690）、心房細動は消失したと判断され、被験者は退院した。本事象の転帰は、回復・消失と報告された。治験担当医師は、心房細動は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 696）、被験者は心タンポナーデに対しコルヒチン 0.6 mg BID、胸やけ予防のためファモチジン 20 mg QD を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 698）、被験者は動悸のため病院へ行き、心タンポナーデを伴う心嚢液貯留（Grade 4 SAE の心タンポナーデと報告）と診断された。心膜穿刺が行われたが、タンポナーデは軽快しなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 699）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAE の尿路感染が再び発現した。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 699）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 704）まで、セフトリアキソン 500 mg TID による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 700）、コントロール不良の心房細動に対し、アミオダロン 200 mg QD を開始した。同日、被験者は、出血性心膜液貯留のため、胸腔鏡下心膜開窓術を受けた。また、

同日、心タンポナーデは消失したと判断され、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 704）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 699）に発現した尿路感染は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 699）に発現した尿路感染は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、Grade 1 の疲労及び Grade 1 の多汗症は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、これらの事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 705）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 713）、クロストリジウム・ディフィシル腸炎は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 723）、被験者は治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 43*／継続中	関連なし	未回復 未消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = ボディ・マス・インデックス、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
SC = 皮下（投与）

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 1000 mg QD、経口エタンブトール 800 mg QD、及び経口リファンピシン 450 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月以降）、α1 抗トリプシン欠乏症、喀血、GERD、高血圧、高脂血症、両側凹足、運動失調、及び末梢性ニューロパチーの既往を有していた。

ベースライン時、被験者の室内気での酸素飽和度は 92%、安静時呼吸数は 28 回／分、BMI は 18 であった。

被験者の併用薬は、ブデソニド／ホルモテロール、アセチルサリチル酸、カルベジロール、ロスバスタチン、トリアムシノロン、オメプラゾール、メロキシカム、メゲストロール酢酸エステル、及びジクロフェナクであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 43）、被験者は両側性肺炎のため入院した。被験者は、バンコマイシン IV、ピペラシリン／タゾバクタム IV、レボフロキサシン IV、並びに吸入レブアルブテロール及びアルブテロール 9 による治療を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀痰培養は陰性であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、鼻腔スワブはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、バンコマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムは中止され、セフェピム IV による治療が開始された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）、被験者は退院した。翌日、レボフロキサシン、セフェピム、及びレブアルブテロールによる治療は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 75）、被験者は、進行中の湿性咳嗽のため気管支鏡検査を受けた。その結果、レジオネラに対して陰性であり、細胞診では慢性炎症が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 77）、高熱及び室内気での酸素飽和度 87～90%のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査で右上葉の所見の悪化が認められ、レボフロキサシン IV 及びセフェピム IV による治療が開始された。被験者は、2 L/分の持続的酸素療法を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）、セフェピムによる治療は中止され、レボフロキサシンを減量し、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）、レボフロキサシンによる治療は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）、被験者の症状は継続しており、被験者は気管支拡張症の悪化のため入院した。被験者は、吸入イプラトロピウム／サルブタモール、ピペラシリン／タゾバクタム IV、ホルモテロール／ブデソニド、及びエノキサパリン SC による治療を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月 2[redacted]日（Day 105）、被験者は再び入院し、持続的酸素療法を 4 L/分に増加した。20[redacted]年

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]月[redacted]日（Day 109）、被験者は退院した。担当医師は、被験者が末期に近い状態であると考えた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 152）、被験者の症状が著しく進行したため治験薬の投与を中止し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、アミカシン IV 及び経口クロファジミンによる治療を開始した。

本報告時点で、感染による気管支拡張症の増悪は継続していた。

治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
呼吸困難	Grade 2	Day 1 *／ Day 39*	おそらく関連あり	回復・消失
気胸	Grade 3	Day 370*／ Day 371*	関連なし	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、AFB = 抗酸菌、
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口リファンピシン 600 mg QD、経口クロファジミン 100 mg QD であった。

被験者は、両側性難聴（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、眼乾燥（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月、継続中）、肺高血圧症（20[redacted]年発現、継続中）、三尖弁逆流（20[redacted]年発現、継続中）、高脂血症（20[redacted]年発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted]年発現、継続中）、下肢静止不能症候群（20[redacted]年発現、継続中）、皮膚乾燥（19[redacted]年発現、継続中）、髄膜炎（19[redacted]年）、慢性副鼻腔炎（19[redacted]年発現、継続中）、腰部脊柱管狭窄症（19[redacted]年発現、継続中）、耳鳴（19[redacted]年発現、継続中）、高血圧（19[redacted]年発現、継続中）、アレルギー性鼻炎（19[redacted]年発現、継続中）、血尿（19[redacted]年発現、継続中）、背部痛（19[redacted]年発現、継続中）、過敏性腸症候群（発現日不明、継続中）、貧血（発現日不明、継続中）、腎結石症（発現日不明、継続中）、季節性アレルギー（発現日不明、継続中）、及び不安（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、フルチカゾン、アセチルサリチル酸、ジフェンヒドラミン、ケトロラク、ロラゼパム、ナドロール、ガバペンチン、クロベタゾール、Lomotil、及びオキシコドン／アセトアミノフェンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者に非重篤な呼吸困難（Grade 2 AESI）が治験薬投与下で発現し、治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）、呼吸困難のため、治験薬の投与を中止した。また、被験者に Grade 1 の胸部絞扼感及び Grade 1 AESI の発声障害が発現した。治験担当医師は、胸部絞扼感又は発声障害のいずれも治験薬とおそらく関連ありと判断したが、これらの事象による治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、被験者に Grade 1 の悪心が発現した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 15］まで）。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）まで、被験者に Grade 1 の腹痛及び Grade 1 の食欲減退が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、これらの事象による治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）まで、被験者に Grade 1 AESI の声帯肥厚及び Grade 1 AESI の喉頭紅斑が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、これらの事象による治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に発現した呼吸困難のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）、治験薬の投与は中止された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]月[redacted]日（Day 15）、発声障害は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 39）、呼吸困難及び胸部絞扼感は消失した。

安全性追跡調査で、被験者は、20[redacted]年[redacted]月に始まった咳嗽及び喀痰産生の増加を実施医療機関に報告した。被験者の疲労感が増し、徐々に体重が減少し、副鼻腔のうっ血及び圧迫感が増加し、肺機能検査値が低下した。被験者は、さまざまな抗生物質による治療を試したものの、症状はあまり改善しなかった。また、被験者の肺機能検査値（PFT）も低下した。

20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月まで、Bactrim が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 357、治験薬の最終投与から 345 日後）、胸部 CT スキャンでは、コンソリデーションが前回の CT スキャンと比較して進行していることが示された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 366）、被験者に呼吸困難が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 370）、被験者に 2 回の気管支肺胞洗浄検査とともに気管支鏡検査を行った結果、グラム染色で細菌は認められなかったが、多くの白血球が確認された。細菌培養では、口腔内細菌叢が認められた。2 週間の培養後、洗浄液は真菌に対して陰性であった。AFB 塗抹標本は陰性であったが、最終的な培養結果では、10～50 の MAC コロニーが認められた。同日（Day 370）、胸部 X 線検査で左気胸（Grade 3 AESI）が認められ、被験者は胸部チューブ留置のため入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 371）、胸部 X 線検査では、左肺尖部の気胸が小さくなり（10%未満）、肺炎に続発した可能性のある中等度の斑状の両下葉陰影が持続していることが確認され、左肋骨横隔膜角に、ごく少量の胸水も認められた。同日、胸部 X 線検査を再度実施したところ、既知の非定型マイコバクテリア感染症の状態で、小さな左肺尖部の気胸には変化はみられず、安定した下葉肺実質のコンソリデーションが示された。被験者の血糖値は 98 mg/dL（基準値：70～99）であった。胸部チューブが外され、被験者は退院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、気胸は消失したと判断された。

治験担当医師は、気胸は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 385）、被験者は治験を中止した（治験中止の主な理由は「その他」であり、被験者は Month 6 までの来院を完了しなかったが、安全性追跡調査来院は実施された）。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
頭痛	Grade 1	Day 45*／ Day 64*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QOD = 隔日

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 400 mg QOD 及びリファブチン 150 mg QOD であった。

被験者は、白内障（発現日不明～20[redacted] 年[redacted] 月）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、及び閉経後（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、セフジニルであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）まで、被験者に Grade 1 の関節痛が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 10）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）まで、被験者に Grade 1 の嘔吐及び Grade 1 AESI の咳嗽が発現した。治験担当医師は、これらの事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）まで、被験者に Grade 1 の疲労が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）まで、被験者に Grade 1 AESI の呼吸困難が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬の投与を中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 61）まで、被験者に Grade 2 AESI の咳嗽が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）まで、被験者に Grade 1 の関節痛が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）、被験者に Grade 1 の頭痛及び Grade 1 AESI の耳鳴が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬とおそらく関連ありと判断した。耳鳴のため治験薬の投与を中断し、頭痛のため治験薬投与を中止した。治験薬の最終投与日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）であった。いずれの事象も、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）、被験者の同意撤回により、被験者の治験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：MDR 単独			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
大腸炎	Grade 3	Day -11*／ Day -7*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD 及び経口シプロフロキサシン 500 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、大腸炎（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、COPD（19[redacted] 年以降）、GERD（20[redacted] 年以降）、うつ病、高コレステロール、高血圧、気管支炎、膀胱癌、過敏性腸症候群、末梢性ニューロパチー、及び不安の既往を有していた。

被験者の併用薬は、アトルバスタチン、ガバペンチン、アムロジピン、アスピリン、ブプロピオン、パロキセチン、ジシクロベリン、スクラルファート、モンテルカスト、チオトロピウム、フルチカゾン、及びサルメテロールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -11）、急性下痢を伴う急性大腸炎、重度の難治性低カリウム血症、心房細動、低血圧、重度の便秘、難治性悪心及び嘔吐、並びに白血球増加症のため、被験者は入院した。PCR 検査では、クロストリジウム・ディフィシレ陰性であった。便検体はラクトフェリンに対して陽性であり、便培養では、緑膿菌の中等度の増殖及び「通常の腸内細菌叢」が示された。サルモネラ菌及び赤痢菌は分離しておらず、カンピロバクター抗原及び「クリプト／ジアルジア」スクリーニングは陰性であった。腹部及び骨盤の CT スキャンでは、盲腸の膨張を伴う中等度の便秘、及び原因不明の少量の骨盤内遊離液が認められた。腹部 X 線検査で、便秘が確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -10）、腹部 X 線検査で、右中腹部内の腸管ループの拡張が改善したことが示されたが、所見では軽度の小腸麻痺性イレウスが示唆された。翌日、胸部及び腹部 X 線検査により、右下腹部に非特異的な腸の膨満が認められ、それ以外は腸ガスが不足していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、腹部 X 線検査で、小腸の非特異的な体液レベルは腸炎を示している可能性が示された。腸閉塞は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -7）、急性下痢を伴う急性大腸炎、重度の難治性低カリウム血症、心房細動、低血圧、重度の便秘、難治性の悪心及び嘔吐、並びに白血球増加症は消失し、被験者は退院した。

治験担当医師は、大腸炎と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群：MDR 単独			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
心原性ショック	Grade 5	Day 14* ／ Day 14*	該当なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、ECG = 心電図、ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に割り付けられた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、経口エタンブトール 1200 mg QD、及び経口リファンピシン 300 mg BID であった。

関連する既往歴として、被験者は、タバコの使用（19[redacted]年開始、継続中、[redacted] pack-years）、COPD（20[redacted]年発現、継続中）、高血圧、心筋梗塞、及び冠動脈ステント挿入を伴う冠動脈疾患（20[redacted]年）、並びに大腿動脈の末梢動脈バイパス手術及び腸骨動脈のステント留置を必要とした末梢血管疾患の既往を有していた。

被験者の併用薬は、サルメテロール、オメプラゾール、ガバペンチン、ロサルタン、アセチルサリチル酸、及びリドカインパッチであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）、被験者は右肩関節置換手術のため入院した。被験者は、麻酔及び鎮痛剤による呼吸不全の可能性があることから、術後に再挿管され、ICU に移された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は抜管された。被験者に息切れが発現し、レスキュー薬の吸入では緩和できなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者の息切れが悪化し、被験者は 1 日に複数回レスキュー薬を吸入していた。被験者は退院したが、息切れ、胸痛、発汗は継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）、被験者は呼吸窮迫のため入院した。会話はできたが、喘鳴及び頻脈（心拍数：100 拍／分）がみられた。血圧は 120/60 mmHg で、4 L 酸素での酸素飽和度は 92%であった。被験者は、右側の胸部圧迫を訴えた。心電図では、下壁誘導にて、T 波逆転、ST の変化、又は Q 波の変化のない洞性頻脈が示された。被験者のプロ B 型ナトリウム利尿ペプチド及びトロポニン値が上昇した。同日、呼吸不全及び非代償性心不全を伴う非 ST 心筋梗塞のため、心カテーテル留置を実施した。被験者の左主冠動脈及び左前下行枝に重大な閉塞性冠動脈疾患が認められた。被験者の重度の両側性末梢動脈疾患のため、心臓補助装置を使用することができなかった。被験者に、高度な心血管の生命維持を必要とする血行動態不全を伴う心室性頻脈が発現した。左主冠動脈のステント留置及び左前下行枝のバルーン血管形成による治療が続けられた。被験者の血圧は正常値となったが、数分後、脈拍を触知できない、幅の広い徐脈が発現した。二次救命処置を再開したが、自発循環は回復しなかった。被験者は、薬物療法及び電気的除細動に反応しない悪性不整脈を合併した重度の冠動脈疾患による収縮不全のため、心原性ショックで死亡した。本事象発現中、被験者は、アミオダロン IV、塩化カルシウム IV、経口クロピドグレル、エピネフリン IV、フロセミド、ヘパリン、及びリドカインを投与された。

治験担当医師は、心原性ショックと治験薬との因果関係は「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係：治験担当医師／治験依頼者**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day -19* ／ Day -15*	関連なし	回復・消失
呼吸不全	Grade 5	Day 56*／ Day 81*	関連なし	死亡

略語：
AESI = 重要な有害事象、AFB = 抗酸菌、
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、BMI = ボディ・マス・インデックス、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、2012 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 800 mg QD、経口クラリスロマイシン 500 mg QD、及びリファンピシン 450 mg QD であった。

被験者は、腹痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、消化不良（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、血中カリウム増加（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、食道カンジダ症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、食道炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、胃潰瘍（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、冠動脈疾患（20[redacted] 年発現、継続中）、右動脈肥大を伴う心筋梗塞（外側及び中隔）（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、聴力低下（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、右上葉切除（20[redacted] 年）、COPD ステージ 4（20[redacted] 年発現、継続中）、呼吸困難（20[redacted] 年発現、継続中）、肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月［正確な日付は不明］、20[redacted] 年[redacted] 月）、気管支拡張症（19[redacted] 年発現、継続中）、精巣癌（19[redacted] 年）の既往歴を有し、喫煙歴（[redacted] pack-years、19[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月）があった。被験者のベースライン時の BMI は 14.6 であった。

被験者の併用薬は、COPD に対する Seretide、ロフルミラスト、サルブタモール及びチオトロピウム臭化物、アルブテロール硫酸塩／イプラトロピウム、及び心筋梗塞に対するアセチルサリチル酸であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、INS-212 試験参加に同意した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（無作為割付前）、2 週間にわたる咳嗽、息切れ、及び倦怠感の悪化のため、被験者は入院した。この間、被験者は、外来でステロイド及び抗生物質による治療を受けていたが、あまり改善はみられなかった。被験者は、Grade 2 の COPD と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の入院時、被験者の酸素飽和度は 90%であり、酸素補給が行われた。同日、被験者は、肺炎に対してアルブテロール／イプラトロピウム臭化物吸入、メチルプレドニゾロン IV 及びピペラシリン／タゾバクタム IV、水分補給のため 0.9%塩化ナトリウム IV の投与を受けた。検査の結果、白血球（WBC）数は $13.9 \times 10^3/mm^3$（基準値：4.5～11.0）、好中球率は 90.4%（基準値：54～64）、好中球数は $12.6 \times 10^3/\mu L$（基準値：1.87～7.7）であった。胸部 X 線検査が実施され、右上葉切除が示された。また、右下葉上区に空洞病変が認められた。胸膜線維症に続発する右側への気管の陥凹が認められたが、これは、以前実施された右上葉切除に関連するものではなかった。左上葉に不均一な陰影が認められた。腺様の陰影に空洞形成したもののうち 1 つは充実性陰影であったが、これはおそらく以前の肉芽腫の後遺症と考えられた。エアトラッピングの兆候がみられた。心陰影のサイズ及び形状は正常であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者はアセチルシステインを開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気管支鏡検査で、気管支肺胞洗浄は AFB 塗抹陰性、及び MAC 培養陽性であった。また、気管支洗浄液の真菌培養でカンジダ・アルビカンスが認められた。病原菌に対する培養検査は陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に経口プレドニゾン 20 mg QD 及びドキシサイクリン 10 mg BID を投与した。同日、被験者は COPD 増悪から回復し、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口プレドニゾン及びドキシサイクリンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に Grade 2 AESI の呼吸困難が発現し、アルブテロール硫酸塩・イプラトロピウム臭化物の投与を行った。同日、呼吸困難は消失した。

その後、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられた。被験者は、COPD に対してアモキシシリン／クラブラン酸カリウム、食道カンジダ症に対してフルコナゾール及びナイスタチンを開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）まで継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、被験者は、ここ 2 週間で悪化した息切れ及び体重減少のため入院した。動脈血ガス検査で、二酸化炭素分圧（pCO_2）は 77 mmHg、酸素分圧（pO_2）は 67 mmHg であった。入院時の主な懸念は、呼吸不全、高度虚弱、及び重複感染の可能性であった。被験者は高度虚弱を発現していたが、これは MAC 疾患を伴う慢性 COPD の合併症によるものであるため、重篤な有害事象とはみなされなかった。肺炎の可能性があるため、被験者は、ピペラシリン／タゾバクタム IV、バンコマイシン IV、経口シプロフロキサシン、及びアルブテロール／イプラトロピウム臭化物の噴霧吸入による治療を受けた。入院中、治験薬の投与は継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）、粘液喀出補助のため、経口グアイフェネシンによる治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）、被験者の食欲が改善し、呼吸音はより清明となった。被験者は分泌物／痰を喀出することが困難であったため、喀痰からの抗酸菌（AFB）培養物は得られなかった。検査の結果、ヘモグロビンは 11.6 g/dL（基準値：13.5～17.5）、血小板数は $76\times10^3/\mu L$（基準値：130～400）であった。呼吸器専門医は、被験者の退院時に肺リハビリテーションプログラムの実施を推奨した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）、肺炎は確認されず、被験者が退院したため、ピペラシリン／タゾバクタム、バンコマイシン、シプロフロキサシン、及びアルブテロール／イプラトロピウム臭化物による治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）、被験者は Month 2 の治験来院を完了した。被験者は弱っていたが、被験者自身は回復しつつあると考えていると述べた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 68）、被験者の妻から実施医療機関へ連絡がありし、被験者の状態が急速に悪化しているため、できるだけ早く診察を受ける必要があると報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 69）、呼吸不全のため、治験薬の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 70）、被験者は追跡調査のため来院した。退院後も悪化し続けたため、医師の判断により被験者の治験を中止した。グアイフェネシンの投与は中止された。在宅ホスピスの準備が整えられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 81）、基礎疾患の重度 COPD に続発する呼吸不全のため、被験者は死亡した。

治験担当医師及び治験依頼者は、COPD 及び呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 2	Day 115* ／ Day 124*	関連なし	回復・消失
大腸腺腫	Grade 3	Day 194* ／ Day 305*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、SC = 皮下（投与）、
TEAE = 治験薬投与下で発現した有害事象、TID = 1 日 3 回、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 250 mg 及び 500 mg QD、リファンピシン 300 mg QD、及びエタンブトール 1600 mg QD であった。

被験者は、気管支炎（19[redacted] 年発現、継続中）、喘息（19[redacted] 年発現、継続中）、アレルギー性鼻炎（19[redacted] 年発現、継続中）、子宮平滑筋腫（19[redacted] 年発現、継続中）、胃食道逆流性疾患（19[redacted] 年発現、継続中）、肺塞栓症（20[redacted] 年）、関節痛及び膀胱脱（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、閉経後（20[redacted] 年以降）、外陰部腟カンジダ症（20[redacted] 年）、浮動性めまい（20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、ほてり及び多汗症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、並びに便秘、頭痛、高血圧、大球性貧血、遺伝性運動感覚ニューロパチー、アフタ性潰瘍、甲状腺腫瘤、ビタミン D 欠乏、及びうつ病（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、サルブタモール硫酸塩吸入剤、モンテルカストナトリウム、Vicodin、トラマドール、アゼラスチン塩酸塩点鼻薬、フルチカゾンプロピオン酸エステル点鼻薬、ambide-DM、アレンドロン酸ナトリウム、エルゴカルシフェロール、硫酸第一鉄、塩酸メクリジン、ヒドロクロロチアジド、ベンラファキシン、サルブタモール硫酸塩吸入剤、オメプラゾール、ブデソニド＋ホルモテロールフマル酸塩吸入剤、塩酸リドカイン 2%、トリアムシノロンアセトニド 1%クリーム、アセトアミノフェン、レボフロキサシン、プレドニゾン、サルブタモール吸入剤、バンコマイシン、ピペラシリン＋タゾバクタム、Combivent 吸入剤、エノキサパリンナトリウム、ガバペンチン、グルカゴン、塩化カリウム、ベンゾナテート、インスリンリスプロ、ブドウ糖、ファモチジン、及びブデソニド吸入剤であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 115）、被験者に胸膜炎性胸痛が発現し、3 週間前から続く発熱、息切れ、及び湿性咳嗽（緑色／黄色の喀痰）のため入院した。同日、胸部 X 線検査で、左下葉の陰影及び空洞病変が認められ、病変は増大しているように見えた。喀痰培養では、2 株の異なるシュードモナス属が増殖した。本事象は、Grade 2 の重篤な TEAE の肺炎と報告された。

同日、被験者は、プレドニゾン 20 mg QD、サルブタモール吸入剤 2.5 mg QD、Combivent 吸入薬 0.5～3 mg（投与頻度不明）、IV バンコマイシン 1.25 g（投与頻度不明）、IV ピペラシリン＋タゾバクタム 3.375 g（投与頻度不明）、及び IV レボフロキサシン 750 mg QD の投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 116）、被験者は、エノキサパリンナトリウム SC 40 mg QD 及び Vicodin 10/325 mg TID の投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 117）、被験者は、グルカゴン IM 1 mg 頓用、塩化カリウム 40 mg QD、ベンゾナテート 100 mg TID、SC インスリンリスプロ 1 U（投与頻度不明）、IV ブドウ糖 25 g 頓用、ファモチジン 20 mg BID、ブデソニド吸入剤 0.5 mg BID、及びプレドニゾン 40 mg QD の投与を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 119）、Combivent、エノキサパリンナトリウム、及びインスリンリスプロの投与を中止した。治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 120）、被験者は退院し、漸減量のプレドニゾン及び 8 日間のシプロフロキサシンの投与を受けた（用量及び投与頻度不明）。Vicodin、ブドウ糖、ファモチジン、及びブデソニドの投与は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124）、肺炎は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 194）、治験担当医師の判断により、治験薬の投与を中止した。被験者は、追跡調査のため治験を継続した。同日、被験者は、以前から予定されていた結腸ポリープ切除術を受けるため入院した。被験者は十分に治癒せず、手術創からの内臓脱出を起こし、人工呼吸を必要とした。本事象は、重篤な Grade 3 TEAE の大腸腺腫と報告された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 197）、結腸の病理検査の結果、異形成の残存又は悪性腫瘍は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 199）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 200）、膿疱ドレナージが行われ、発赤、紅斑、及び切開部位付近の疼痛が発現し、敗血症性ショック及び手術創の筋膜裂開のため、被験者は再入院した。被験者は、モルヒネ IV、オンダンセトロン IV、及びイオパミドール IV の投与を受けた（用量及び頻度不明）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）、被験者は、腹腔洗浄及び吻合の閉鎖手術を受けた。被験者は、ピペラシリン／タゾバクタム IV、経口アセトアミノフェン、及びモルヒネ IV を必要に応じて投与された（投与量及び頻度は不明）。被験者は、術後も引き続き挿管され、人工呼吸器を使用した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 202）、吻合部の洗浄及び切開を要する創周囲の老廃物のドレナージを行った。吻合部に遊離体液を伴った遺残、及び 2 つの大きな腹壁ヘルニアが認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 203）、被験者は、縫合及び瘻造設術を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 208）に抜管された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 219）、被験者の WBC は最大 16 で、腹部 CT スキャンで左上腹部（LUQ）に体液貯留を認めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220）、画像下治療による膿瘍ドレナージを行った。血液培養は陰性であったが、前日に被験者の LUQ から採取した体液のグラム染色では酵母が認められ、体液の培養では、カンジダの増殖が示された。ピペラシリン／タゾバクタム IV による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 221）、被験者はゆっくりと回復し、依然として入院していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 223）、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 225）、排液の粘度が非常に高いため、より大きなドレーンを留置し、腹部の創傷の吸引を定期的に交換した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 226）、被験者は退院し、長期急性期病床（LTAC）に移り、抗生剤療法及びリハビリテーションを受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 236）、被験者は発熱及び腹痛のため再入院した。腹部 CT 検査で、肝実質の上、おそらく右半横隔膜直下の被膜下に、14 × 9 の明確な体液貯留が認められた。その他に、いくつかの体液貯留が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 239）、腹部の LUQ からのドレーンを抜去した。CT スキャン（1 方向）で、前回の画像と比較して肺視野の変化は認められなかった。同日、2 方向の CT スキャン（後前方向及び前後方向）を実施した結果、両肺に嚢胞性変化、左肺底に軽度の斑状陰影、及び左上肢の末梢穿刺中心静脈カテーテルの位置異常が認められた。カテーテルを抜いて再度位置を調整するのが望ましいと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 242）、被験者は退院し、LTAC 施設に移った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 264）、大腸腺腫のため、被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験中止から 16 日後）、被験者は LTAC 施設から退院して自宅に戻ったが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験中止から 19 日後）、以前の回腸結腸切除の吻合術のため、再入院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験中止から 42 日後）、大腸腺腫の事象は消失し、被験者は退院し、モキシフロキサシンの投与を受けた。転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、大腸腺腫は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係 治験担当医師／ 治験依頼者**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 2* ／ Day 10*	治験担当医師：おそらく関連あり 治験依頼者：関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、Hb = ヘモグロビン、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（投与頻度「その他」）、経口エタンブトール 400 mg BID、及び経口リファンピシン 300 mg BID であった。

被験者は、肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、喀血（発現日不明、消失日不明）、シュードモナス感染（発現日不明、継続中）、GERD（発現日不明、継続中）、高脂血症（発現日不明、継続中）、甲状腺機能低下症（発現日不明、継続中）、高血圧（発現日不明、継続中）、及び双極性障害（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、レボチロキシン、メトプロロール、シトステロール、及びバルプロ酸セミナトリウムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、被験者に Grade 1 AESI の咽喉刺激感が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、本事象による治験薬投与の変更は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）、被験者は血痰を訴えて実施医療機関に来院した。Grade 3 AESI の喀血のため被験者は入院し、治験薬の投与は中止された。失血量は約 216 mL であった。被験者の過去の喀血は、本事象の程度に相当するものではなかった。胸部 CT スキャンで、複数の慢性炎症後肺所見が認められた。このうち、右中葉の完全なコンソリデーションは 20[redacted] 年[redacted] 月以来変化がなかった。喀血を裏付ける新たな CT 所見は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、エピネフリンの点滴とともに気管支鏡検査を行い、左下葉からの活動性出血が認められた。Hb は 12.9 g/dL で、正常であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）、被験者は退院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 10）、喀血は消失したと判断された。治験薬の投与は再開されなかった。治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）の 1 回のみであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 40）、被験者に Grade 1 の喀血が発現したが、治験薬の投与は Day 1 に中止しているため、治験担当医師は、本事象は治験薬と関連はないと判断した。Grade 1 の喀血は、[redacted] 月[redacted] 日（Day 42）に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 404）、被験者の治験を中止した。中止理由は「その他」とされ、被験者は Month 6 までの来院を完了しなかったが、安全性評価のための追跡調査来院は行った。

治験担当医師は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現した Grade 3 の喀血は治験薬とおそらく関連ありと

＊新薬承認情報提供時に置き換え

判断した。治験依頼者による治験薬との因果関係の判定は、被験者は過去に喀血を数回発現しているものの、いずれも今回ほどの程度（216 mL の失血と報告された）ではなかったことを考慮して、関連があるかもしれないとされた。気管支拡張症及び MAC 感染は、いずれも喀血発現の一般的なリスクとなる。被験者の基礎疾患である高血圧が、因果関係評価を複雑にしている。被験者はバルプロ酸セミナトリウムを併用しており、本剤は血小板減少症を引き起こすことが知られていることから、これが要因とも考えられた。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 2	Day 77* ／ Day 85*	関連なし	回復・消失
呼吸困難	Grade 4	Day 118* ／ Day 118*	関連なし	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、IM = 筋肉内（投与）、
IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、WBC = 白血球（基準値：3.9～10.9×10^3/UL）

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）、経口エタンブトール 400 mg BID、及び経口リファンピシン 300 mg QD であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、MDR に経口シプロフロキサシン 750 mg BID が追加された。

被験者は、咳嗽及び喀痰増加（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）、喀血（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）、急性増悪を伴う気管支拡張症（発現日：20[redacted]年、継続中）、GERD（発現日不明、継続中）、甲状腺機能低下症（発現日不明、継続中）、不安（発現日不明、継続中）、アレルギー性鼻炎（発現日不明、継続中）、及び高脂血症（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、アルブテロール、アルプラゾラム、オメプラゾール、セチリジン、アゼラスチン、レボチロキシン、タダラフィル、メゲストロール、ブデソニド、Breo Ellipta、イプラトロピウム／サルブタモール、Bactrim、及びコデイン／グアイフェネシンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、胸部不快感（Grade 1）及び呼吸困難（Grade 1 AESI）が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬と関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 75）、被験者は 3 日前の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）から発現している Grade 2 AESI の喀血のため、実施医療機関に予定外の来院を行った。また、被験者は、Grade 1 AESI の肺過膨張（Day 75 発現）、Grade 1 AESI のラ音（Day 75 発現）、悪液質（Grade 1、Day 75 発現）、及び過少体重（Grade 1、Day 75 発現）を発現していた。診察後、治験担当医師は、喀血は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）まで中断された。治験担当医師は、喀血は MDR との関連があるとは判断しなかったが、MDR の投与も中断された。治験担当医師は、肺過膨張、ラ音、悪液質、及び過少体重は治験薬と関連はないと判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）、喀血は消失した。経口シプロフロキサシン 750 mg BID を MDR に追加し、クラリスロマイシンを中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 77）、被験者は、呼吸困難の悪化のため、救急外来を受診した。喀血は継続していた。胸部及び腹部の CT 血管造影で、右肺全体の空洞病変及び非閉塞性両側腎結石が認められた。同日、被験者は肺炎（Grade 2）と診断され、入院し、ピペラシリン IV／タゾバクタム及びメロペネム IV の投与を受けた。被験者の白血球数は、17.9 × 10^3/μL まで上昇した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支培養検査の結果、緑膿菌の中程度の増殖が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、白血球数が 11.9×10^3/μL に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、治験薬の投与を再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）、肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 98）、被験者は慢性シュードモナス感染と診断された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106）、メロペネムの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 115）、呼吸困難のため治験薬の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）、被験者は、規定の来院日に実施医療機関に来院した。被験者は、急性の息切れ（Grade 4 の呼吸困難）を発現していた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀痰採取のため、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。診察時、被験者に副筋の使用増加を伴う努力性呼吸及び息切れが認められた。被験者の酸素飽和度は室内気で 88%と低く、血圧は 115/74 mmHg、体温は 37.8ºC、心拍数は 129 拍／分へ上昇、呼吸数は 28 回／分と上昇した。白血球数は $15.6 \times 10^3/\mu L$ と上昇した。胸部 X 線検査で右上葉に浸潤が認められ、感染症の可能性が示唆された。被験者は、コルチコステロイド（トリアムシノロン）IM 及びアルブテロール／イプラトロピウム吸入による治療を受けた。治験担当医師は、被験者は入院する必要があると考えたが、被験者は入院を拒否した。その後、治験担当医師は、被験者がホスピスケアを受けたとの情報を得た。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）、急性呼吸困難は消失したと判断されたが、被験者に慢性呼吸困難が発現し、被験者の治験は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 122）、被験者はホスピスから退院した。

治験担当医師は、肺炎及び呼吸困難は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		年齢：8[redacted] 歳		性別：男性
投与群：MDR 単独			INS-212 試験での陰性化：なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
悪液質	Grade 5	Day 304* ／ Day 331*	関連なし	死亡

略語：
AE = 有害事象、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、s = 秒、SC = 皮下（投与）、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。AE 発現時、被験者は肺 MAC 症に対する MDR の投与を受けていなかった。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファブチン 300 mg QD、アジスロマイシン 250 mg QD、及びエタンブトール 800 mg QD であった。

被験者は、良性前立腺肥大、2a 型高脂血症及び腸憩室（いずれも 19[redacted] 年発現、継続中）、高脂血症、骨粗鬆症、憩室炎（いずれも 19[redacted] 年発現、継続中）、滑膜、腱、及び滑液包障害（いずれも 19[redacted] 年発現、継続中）、デュプイトラン拘縮、四肢損傷、滑膜嚢腫及び腹痛（いずれも 19[redacted] 年発現、継続中）、硝子体変性（20[redacted] 年発現、継続中）、皮膚癌（20[redacted] 年発現、継続中）、咳嗽及び喀血（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、感音性難聴及び鼡径ヘルニア（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、光線性角化症、脂漏性角化症、光線性弾性線維症、日光黒子、及びメラノサイト性母斑（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、プラゾシン 1 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、乳酸リンゲル液 IV（用量及び投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、レボフロキサシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、IV 乳酸リンゲル液（用量及び投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、IV イオジキサノール（用量及び投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、IV 塩化ナトリウム（用量及び投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、IV 乳酸リンゲル液（用量及び投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及びジフェンヒドラミン 25 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の糸球体濾過率減少が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 245）、本事象は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、糸球体濾過率減少は MDR との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 292）、アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 800 mg QD、及びリファブチン 300 mg QD による MDR の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 304）、被験者は救急外来を受診し、食事、入浴、起き上がることができないと訴えた。同日、被験者は悪液質と診断され、入院した。臨床検査の結果は、血中尿素窒素 25 mg/dL（基準値：7～20）、ナトリウム 133 mmol/L（基準値：136～145）、クロール 95 mmol/L（基準値：98～110）、アルブミン 2.5 g/dL（基準値：3.5～5.1）、アルカリホスファターゼ 167 U/L（基準値：53～128）、プロトロンビン時間 14.9 秒（基準値：11.9～14.0）、顆粒球 83.1%（基準値：45～75）、リンパ球 10.7%（基準値：20～45）、及びクレアチンホスホキナーゼ 28 U/L（基準値：38～174）であった。胸部 CT 検査で、右肺に複数の空洞病巣、右尖部気管支拡張症、及び嚢胞性病変の増大が認められた。腹部 CT 検査の特筆すべき所見として、広範な S 状結腸憩室炎が認められた。本事象は、重篤な Grade 5 TEAE の悪液質と報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 305）、被験者の血糖値は 52 mg/dL（基準値：70～100）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 307）、臨床検査の結果は、顆粒球 86.7%、リンパ球 7.4%、アニオンギャップ 7.0（基

準値：9.0～18.0)、グルコース 55 mg/dL、クレアチン 0.60 mg/dL（基準値：0.72～1.25)、ナトリウム 133 mmol/L、カルシウム 7.7 mg/dL（基準値：8.4～10.4)、及びリン 2.3 mg/dL（基準値：2.7～4.5）であった。

入院中､被験者に投与された薬剤は､メゲストロール 60 mg QID､SC エノキサパリン 40 mg QD、IV 硫酸マグネシウム 32 mEq（投与頻度不明)、マルチビタミン剤 1 錠 QD、葉酸 1 mg QD、チアミン 100 mg QD、IV 硫酸カリウム 15 mmol 及び 20 mmol（投与頻度不明)、リン／カリウム／ナトリウム 1 パック（投与頻度不明)、カリウム 20 mEq（投与頻度不明)、SC ハロペリドール 3 mg 頓用、ミルタザピン 7.5 mg QD、及びブドウ糖／0.9%塩化ナトリウム、及び乳酸リンゲル液を含有する IV 輸液であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 309)、被験者は退院し、コミュニティリビングセンター／高度看護施設に入所した。被験者の経口摂取は依然として不良であった。依然として被験者には重度の悪液質がみられたが､疼痛や呼吸困難はなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 310)、臨床検査の結果は、アニオンギャップ 6.0、カルシウム 7.9 mg/dL、及びリン 2.5 mg/dL（基準値不明）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 329)、被験者はホスピスケアに移され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 331）に死亡した。悪液質の転帰は死亡と報告された。

治験担当医師は、本事象は MDR との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 1	Day -30* ／ Day -21*	関連なし	回復・消失
喀血	Grade 3	Day 159*／ Day 175*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BMI = ボディ・マス・インデックス、CT = コンピュータ断層撮影、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、NTM = 非結核性抗酸菌、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に NTM 肺感染症と診断された、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クロファジミン 100 mg QD、経口エタンブトール 600 mg QD、及び経口リファブチン 150 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、喀血（20[redacted]年及び 20[redacted]年発現）、及びアスペルギルス感染（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降、スクリーニング期間）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、アスペルギルス感染に対するボリコナゾール、アルブテロール、及びレブアルブテロールであった。被験者の BMI は 16.9 であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬の初回投与前）、被験者に喀血が 1 回発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 25）、喀血のモニタリングのため、被験者は入院した。翌日、胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンで、肺 MAC 症に一致する所見が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治療することなく喀血は改善し、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀血は消失したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 159）、数週間にわたる喀血のため、被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は退院したが、喀血は完全には消失していなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、サルブタモール 2.5 mg/3 mL QD の吸入による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）、喀血が継続しているため、被験者は再度入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）、治験薬の投与は中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は右気管支動脈造影及び塞栓術を受けた。動脈造影で、MAC 感染の慢性の炎症と一致する、右肺中央部の気管支動脈による血管過多が示された。被験者は数年前（20[redacted]年[redacted]月）に同じ処置を受けており、その際に塞栓した動脈が再開したため、粒子による塞栓を再度実施した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）、喀血は消失したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 177）、治験薬の投与を再開した。

治験担当医師は、1 回目の喀血は治験薬との関連はなく、2 回目の喀血は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**8[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
無力症	Grade 3	Day 337* ／ Day 380*	関連なし	回復・消失
血尿	Grade 2	Day 364*／ Day 481*	関連なし	回復・消失
蛋白尿	Grade 2	Day 364*／ Day 481*	関連なし	回復・消失
片耳難聴	Grade 1	Day 481* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語：
ALIS＝アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID＝1 日 2 回、BP＝血圧、IV＝静脈内（投与）、MAC＝マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、min＝分、MDR＝多剤併用療法、NOS＝詳細不明、QD＝1 日 1 回、QID＝1 日 4 回、SC＝皮下（投与）、TEAESI＝治験薬投与下で発現した重要な有害事象、WBC＝白血球

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 450 mg QD 及びクロファジミン 50 mg QD であった。

被験者は、遠視及び老視（いずれも 19[redacted]年発現、継続中）、水痘（19[redacted]年）、腎結石症（19[redacted]年）、ラクトース不耐性（19[redacted]年発現、継続中）、閉経後（19[redacted]年発現、継続中）、変形性関節症及び貧血（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、機能不全性子宮出血（20[redacted]年）、気管支拡張症及び呼吸困難（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、両側性難聴（20[redacted]年発現、継続中）、マイコバクテリウム・アブセサス感染（20[redacted]年から 20[redacted]年）、脊椎炎、悪液質、咳嗽、及びうつ病（20[redacted]年発現、継続中）、左肺下葉切除（20[redacted]年）、下痢（20[redacted]年発現、継続中）、白内障、大腸ポリープ、及び帯状疱疹（20[redacted]年）、アレルギー性鼻炎（20[redacted]年発現、継続中）、眼乾燥、気管支肺アスペルギルス症、鼓腸、季節性アレルギー、及び頭痛（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、背部痛、便秘、不眠症、及び下腹部痛（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、アスペルギルス・フミガーツス感染（20[redacted]年発現、継続中）、及び薬物過敏症（発現日不明）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、バチルス・コアグランス 1 錠 QD（用量不明、20[redacted]年開始、継続中）、チラクターゼ 5 mg（投与頻度不明、20[redacted]年開始、継続中）、カルシウム 1000 IU（投与頻度不明、20[redacted]年開始、継続中）、アジスロマイシン 250 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ロペラミド塩酸塩 2 mg 頓用（20[redacted]年開始、継続中）、アゼラスチン塩酸塩点鼻薬 137 µg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、MegaRed Omega 3＋マルチビタミングミ 2 個 QD（用量不明、20[redacted]年開始、継続中）、ホルモテロールフマル酸塩吸入剤 20 µg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、シアノコバラミン 10,000 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、シメチコン 125 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、その他の眼科用薬（保湿点眼薬）0.3%眼内液の頓用（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、魚油 1000 mg QD（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、Systane 潤滑剤 0.3%眼軟膏 QD（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、ビオチン及び炭水化物 NOS／脂肪 NOS／ミネラル 8 oz BID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、メラトニン 3 mg BID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、エソメプラゾールマグネシウム 20 mg（投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、サルブタモール硫酸塩吸入 90 µg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ドクサートナトリウム 100 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、ブプロピオン 150 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、コレスチラミン 4 g QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、プロバイオティクス NOS 500 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月）、ヒヨスチアミン 0.125 mg QID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、IM インフルエンザワクチン 0.5 mL QD（20[redacted]年

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]月[redacted]日)、Jarro Dophilus 2 カプセル BID（用量不明、20[redacted]年[redacted]月開始、継続中)、メラトニン 5 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、メゲストロール 40 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、サルブタモール硫酸塩吸入 90 µg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、ラニチジン塩酸塩 150 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、ガバペンチン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、セルトラリン 25 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、ボリコナゾール 200 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ボリコナゾール 100 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、Combivent 吸入剤 3 mL QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、セフトリアキソンナトリウム IV 1 g QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、IV ブドウ糖及び塩化ナトリウム注射薬 1000 mL QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、SC エノキサパリンナトリウム 30 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、及び IV セフェピム 2 g QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337)、進行性衰弱、重度障害、及び反復性の転倒のため、被験者は入院した。被験者の症状は、嚥下障害、栄養障害、及び真菌感染の悪化によるものであった。また、被験者は、前の週に発現した咳嗽の悪化、浮動性めまい、透明な鼻汁、及び 2 回の転倒を報告した。入院時のバイタルサインは、呼吸数 22 回／分、酸素飽和度 98%、及び血圧 102/47 mmHg（基準値不明）であった。胸部 X 線検査の結果は、前回の検査（検査日不明、びまん性の間質性及び肺胞性陰影）から変化がなかった。被験者は、輸液 IV、イプラトロピウム臭化物／アルブテロール硫酸塩 3 mL 溶液噴霧吸入（単回投与)、セフトリアキソン IV 1 g（単回投与)、及びエノキサパリンナトリウム SC 30 mg QD による治療を受けた。治験担当医師は、被験者の入院日にボリコナゾールを 200 mg QD から 100 mg QD に減量し、同日、クロファジミン及びリファンピシンの投与を中止した。本事象は、重篤な Grade 3 TEAE の無力症と報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 338)、喀痰培養で、WBC、上皮細胞、グラム陽性球菌、及びグラム陰性桿菌が、すべて散発的に認められた（追加情報の報告なし)。同日、セフェピム IV 2 g QD の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 339)、抗酸菌塗抹検査及び培養検査結果は陰性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 342)、被験者は退院したが、セフェピム IV の投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 345）まで継続した。

日付不明日、被験者は体力が回復してきていると感じると報告した。また、被験者は、十分食べることができ、ベースライン時の体重に戻って安定していることを報告した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 380)、無力症は消失したと判断され、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は MDR との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364)、被験者は来院した。尿検査の結果は、血尿（3+)、赤血球 3+、蛋白尿（2+）であった（基準値不明)。その他の尿検査の結果は正常範囲内であり、血清化学的検査及び血液学的検査で臨床的に重要な結果は認められなかった。被験者がどのような治療／処置を受けたのかは不明である。これらの事象は、非重篤な TEAESI の Grade 2 の血尿及び Grade 2 の蛋白尿と報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 481)、被験者は来院した。尿検査の結果は、尿蛋白が 1+であったことを除き、正常であった（基準値不明)。同日、血尿及び蛋白尿は消失したと判断され、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、血尿及び蛋白尿は MDR との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 481)、被験者の聴力検査で、特に左側の難聴の程度が、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）に行った前回の検査結果と比較して重度であることが示された。本事象は、非重篤な

Grade 1 TEAESI の片耳難聴と報告された。片耳難聴は本報告時点で継続しており、転帰は未回復・未消失と報告された。同日、被験者の治験を中止した。治験担当医師は、片耳難聴は MDR との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：無作為割付されず		**INS-212 試験での陰性化：**該当なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気胸	Grade 3	投与前* ／ 投与前*	該当なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 5	投与前* ／ 投与前*	該当なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にスクリーニングされ、INS-212 試験のスクリーニング期間にこれらの事象が発現した。被験者の MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg BID、経口レボフロキサシン 750 mg QD、及び経口モキシフロキサシン 400 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、肺気腫を伴う COPD（20[redacted] 年発現、継続中）、肺炎（20[redacted] 年）、アレルギー性鼻炎、喘息、不眠症、変形性関節症、右耳の基底細胞癌（20[redacted] 年）、及びうつ病／不安の既往を有していた。

関連する併用薬として、被験者は、フルチカゾン・ビランテロール合剤、アルブテロール、ヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤、アレンドロネート及びセチリジンを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（スクリーニング期）、被験者に、1 日半にわたる急性の呼吸悪化とともに、息切れ及び左側中背部痛が発現した。検査では、左側の呼吸音が減弱しており、副筋の使用が認められた。被験者は、緊張性気胸と診断され、入院した。胸部 X 線検査により診断が確定し、被験者に左胸腔チューブを挿入した。この手術の後、緊張性気胸は消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査を再度実施し、破壊性の気腫性変化の進行、網状影、縦隔気腫、及び広範な皮膚気腫が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は本事象から回復し、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（スクリーニング期）被験者に COPD 増悪が発現した。呼吸困難を除き、被験者に症状はみられなかった。MDR は変更されず、在宅医療が紹介された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、COPD 増悪のため、被験者は自宅で死亡した。

気胸及び慢性閉塞性肺疾患と治験薬との因果関係は、「該当なし」であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 81* ／ Day 95*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg TIW、経口クラリスロマイシン 500 mg TIW、及び経口エタンブトール 1200 mg TIW であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、GERD（20[redacted]年以降）、高脂血症、乳癌及び乳房切除（20[redacted]年[redacted]月）、及び左脚ブロックの既往を有していた。

被験者の併用薬は、アトルバスタチン及びエソメプラゾールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）、被験者に喀血が数回発現した（喀血量 : 1 回あたり約小さじ 1 杯）。感染による気管支拡張症の増悪のため、経口レボフロキサシン 500 mg QD の投与を開始した。治験薬の投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87）、持続する喀血のため、被験者は入院した。同日に行った胸部単純 CT 検査では、肺結節及び粘液栓を伴う複数の無気肺の病巣が認められた。喀痰培養検査で混合共生微生物叢が認められたが、多形核白血球は観察されず、連鎖状で双状のグラム陽性球菌がわずかにみられた。ピペラシリン／タゾバクタム IV 4.5 g TID による治療を開始し、レボフロキサシンは中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀痰検査の結果は MAC 陽性であった。同日、被験者は経口プロバイオティクス（サッカロマイセス・ブラウディ）250 mg QD による治療を受けた。翌日、咳嗽に対して経口コデイン、下痢に対して経口ロペラミド、低カリウム血症に対して経口塩化カリウムによる治療を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀血が持続するため、ピペラシリン／タゾバクタムによる治療を中止し、翌日、セフェピム IV 2 g TID による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）、気管支鏡検査で、右下葉上区及び右下葉の前肺底区に血液の存在が認められた。気管支洗浄により、カンジダ属菌に一致する真菌要素が特定された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び[redacted]日、被験者に喀血が再度発現した。両側気管支動脈血管造影では、気管支動脈は正常であったが、血管過多の肺内分布が示された。同日、500～700 ミクロンのエンボスフィアで右気管支動脈の塞栓術を行った。コデインによる治療は中止され、セフェピムによる治療を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95）、被験者は退院し、感染による気管支拡張症の増悪は消失したと判断された。治験薬の投与は再開せず、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106）、被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 40* ／ Day 41*	該当なし	回復・消失
上気道感染	Grade 3	Day 40* ／ Day 41*	該当なし	回復・消失
喀血	Grade 2	Day 140*／ Day 142*	該当なし	回復・消失

略語：
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、ECG = 心電図、
EGD = 食道胃十二指腸内視鏡検査、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口モキシフロキサシン 400 mg TIW、経口リファンピシン 300 mg TIW 及びクラリスロマイシン 1000 mg TIW であった。

関連する既往歴として、被験者は、喘息様気管支炎（19[redacted] 年以降）、COPD 及び肺気腫（20[redacted] 年以降）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、GERD（20[redacted] 年以降）、肝肺症候群（20[redacted] 年以降）、肝硬変（20[redacted] 年以降）、高血圧、うつ病、及び睡眠障害の既往を有していた。

被験者の併用薬は、Seretide、モンテルカスト、プロプラノロール、ブプロピオン、ラニチジン、プロクロルペラジン、オメプラゾール、及びゾルピデムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 40）、黄褐色の喀痰を伴う湿性咳嗽の増悪、喘鳴を伴う労作時呼吸困難、及び発熱のため、被験者は救急外来を受診した（体温 100.5°F）。被験者にはその数日前から鼻閉及び鼻漏があった。また、咳をした時及び深く息を吸い込んだ時の断続的な鋭い局所傍胸骨痛も認められた。ECG では境界域の QT 延長がみられたが、それ以外に顕著な所見はなかった。鼻スワブ PCR 検査では、パラインフルエンザ 3 型陽性であった。胸部 X 線検査では、肺線維症に一致する特徴が示された。限局性のコンソリデーションはみられなかった。吸入アルブテロール、経口グアイフェネシン、経口スピロノラクトン、経口フロセミド、モルヒネ IV、及びデキサメタゾン IV による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）、被験者は感染による気管支拡張症の増悪及び気道感染から回復し、退院した。グアイフェネシン、アルブテロール、スピロノラクトン、フロセミド及びモルヒネによる治療は中止された。

治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪及び気道感染と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 140）、被験者は咳嗽と血痰のため救急外来を受診した。その前日、被験者は外来での検査（EGD）を受けていた。喀血のため、被験者は入院した。CT スキャンでは、既存の肺疾患に一致する変化が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、再度 EGD を行ったところ、消化管全体に血液の痕跡はなかった。被験者は、COPD 増悪に対して経口レボフロキサシン及び経口トリメトプリム／スルファメトキサゾール、既存の肝硬変に対してラクツロースによる治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142）、被験者は喀血から回復し、安定した状態で退院した。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**8[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
間質性肺疾患	Grade 4	Day 210* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、GERD = 胃食道逆流症、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口エタンブトール 1200 mg QD 及び経口リファンピシン 600 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、間質性肺疾患（強皮症に続発）及び肺線維症（20[redacted] 年以降）、アスペルギルス及びステノトロフォモナス感染（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、痛風、腎結石症、GERD、両側性聴力低下、左耳の耳鳴、及び乾癬の既往を有していた。

被験者の併用薬は、ドンペリドン、アロプリノール、フルオシノニド、プレドニゾン、ロラゼパム及びボリコナゾールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 210）、被験者に間質性肺疾患の増悪が発現した。同日行われた画像診断で線維症の進行が認められ、肺機能検査では、労作時の酸素化の進行性の制限及び進行性の悪化が認められた。プレドニゾン及びリツキシマブによる治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 223）、被験者は治験薬で症状が改善されていないと感じたため、治験の中止を決定し、治験薬の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬最終投与から 303 日後）、被験者の妻より、被験者が死亡したと実施医療機関に連絡があった。間質性肺疾患の根本的な原因は、長期にわたる強皮症と考えられた。

治験担当医師は、間質性肺疾患は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
アレルギー性胞隔炎	Grade 3	Day 19* ／ Day 92*	明らかに関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
CT = コンピュータ断層撮影、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、エタンブトール 1000 mg QD、レボフロキサシン 500 mg QD、及びリファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、右脚ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、収縮期性心雑音（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、末梢性浮腫（20[redacted] 年発現、継続中）、背部痛（20[redacted] 年発現、継続中）、白内障（20[redacted] 年から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、白内障手術）、気管支動脈閉塞（発現日・終了日共に 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、心房細動（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、喀血（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、徐脈（19[redacted] 年発現、継続中）、ペースメーカー挿入（19[redacted] 年発現、継続中）、喘息（19[redacted] 年発現、継続中）、及び閉経後（発現日不明、継続）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ジルチアゼム塩酸塩、フロセミド、ブデソニド／ホルモテロール、及びテルブタリン硫酸塩であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）、被験者は過敏性肺炎に一致する症状を訴え（Grade 3 AESI のアレルギー性胞隔炎）、胸部 X 線検査及び CT スキャンでこれを確認した。本事象による入院は行われなかった。本事象のため、治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾン 40 mg QD による治療を開始した。プレドニゾンの用量を、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 30 mg QD、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 20 mg QD、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 10 mg QD へと減量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を中止した。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にラベプラゾール 20 mg QD による治療を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に投与を中止した。アレルギー性胞隔炎は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）に消失した。

被験者は追跡調査を継続し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 361）に治験を完了した。

治験担当医師は、アレルギー性胞隔炎は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 19* ／ Day 48*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD 及び経口リファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、肝臓血管腫及び副腎腺腫（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、咳嗽（20[redacted] 年発現、継続中）、下肢静止不能症候群（20[redacted] 年発現、継続中）、片頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、浮動性めまい（20[redacted] 年発現、継続中）、両側性難聴（20[redacted] 年発現、継続中）、失明及び両側性視力消失（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、COPD（20[redacted] 年発現、継続中）、慢性副鼻腔炎（20[redacted] 年発現、継続中）、うつ病（20[redacted] 年発現、継続中）、化学物質曝露（20[redacted] 年～20[redacted] 年に燃料、一酸化炭素、及び化学物質）、食物アレルギー（19[redacted] 年発現、継続中）、脊髄損傷（19[redacted] 年）、背部痛（19[redacted] 年発現、継続中）、喫煙（19[redacted] 年以降、[redacted] pack-years）、及び伝染病曝露（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 19[redacted] 年[redacted] 月）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、チオトロピウム、サルブタモール、バクロフェン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、アミトリプチリン、ベクロメタゾン、コデイン、及びパントプラゾールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、被験者は実施医療機関への来院時に受けた治験薬の初回投与に耐えられなかった。ベースライン時の FEV_1 は 0.99 L であった（予測値の 30%）。吸入投与中及びその直後に、被験者に Grade 2 AESI の咽喉絞扼感、咳嗽増悪、浮動性めまい、及び息切れが発現した。治験担当医師は、いずれの AESI も治験薬と関連があるかもしれないと判断した。パルスオキシメトリーは一時的に 86%まで低下したが、自然回復した。被験者の症状は、吸入投与終了後 3 時間で消失した。その後、治験薬の投与は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）、治験薬の投与を再開した。治験薬投与の 1 時間前に、被験者に吸入サルブタモール 200 µg を投与した。被験者に再び息切れが発現した（Grade 2 AESI、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 48］に消失）が発現した。さらに、咽喉絞扼感（Grade の 2 AESI、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 45］に消失）、咳嗽増悪（Grade 2 AESI、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 46］に消失）、頭痛（Grade 2、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 26］に消失）、及び浮動性めまい（Grade 2 AESI、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 27］に消失）が発現した。同日（Day 9）、左側胸郭痛（Grade 1、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 40］に消失）が発現した。また、短時間の断続的な喘鳴も確認された。喘鳴は、吸入投与終了前に消失した。吸入投与は 3 回中断されたため、終了までに 1.5 時間かかり、被験者の症状は同日の夜遅くまで継続した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 10）及び 22 日（Day 11）、被験者に以前と同じ症状が発現した。吸入投与は 4 回中断され、終了までに 1.5 時間かかった。治験薬投与の度に、被験者には同じ症状が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）、咳嗽発作の悪化のため、治験薬の吸入投与は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、被験者は、電話による追跡調査で、同様の症状が発現し吸入投与に時間がかかると報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）、被験者に COPD の急性増悪（Grade 3）が発現したため、治験薬の投与は中止された。本事象発現までの治験薬投与回数は 10 回であった。被験者にグアイフェネシンを投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、息切れの増悪、胸部絞扼感、湿性咳嗽、及び重度の後眼窩痛のため、被験者は救急治療室を受診した。被験者の血行動態は安定しており、室内気での酸素飽和度は 87%、呼吸数は 24 回／分で、両肺に軽度から中等度の喘鳴が認められた。血液培養を行ったところ、48 時間培養で増殖はみられなかった。被験者は、必要に応じてモルヒネを投与された。同日、重度の拍動性頭痛、悪心、頭部ふらふら感、嘔吐、及び部屋が回転しているという症状が継続したため、被験者は入院することとなった。被験者の室内気での酸素飽和度は 90%、呼吸数は正常であった。その他の検査結果は、動脈血二酸化炭素分圧（pCO_2）44 mmHg（基準値：30～40）、動脈血酸素分圧（pO_2）91 mmHg（基準値：70～88）、塩基過剰 2 mmol/L（基準値：-5～1）、グルコース 6.3 mmol/L（基準値：3.9～6.1）、カルシウムイオン 1.14 mmol/L（基準値：1.15～1.35）、HCO_3 27 mmol/L（基準値：20～24）、赤血球数 4.4×10^{12}/L（基準値：4.5～6.0）、好中球数 8.8×10^{9}/L（基準値：2.0～8.0）、及びリンパ球数 0.2×10^{9}/L（基準値：0.7～3.5）であった。頭部コンピュータ断層撮影（CT）では、急性頭蓋内異常の特徴は認められなかった。被験者の診察では、神経学的検査結果は正常であり、髄膜炎又は感染のエビデンスは認められなかった。モルヒネ、経口プレドニゾン、吸入サルブタモール、メトクロプラミド、及び輸液による治療が行われた。酸素補給療法を行ったという報告はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者の呼吸器症状は改善した。同日の検査では、ヘモグロビン 126 g/L（基準値：137～180）、ヘマトクリット 0.38 L/L（基準値：0.40～0.54）、赤血球数 4.0×10^{12}/L（基準値：4.5～6.0）、アニオンギャップ 3 mmol/L（基準値：4～16）、アルブミン 27 g/L（基準値：33～48）及び総タンパク 58 g/L（基準値：63～80）であった。胸部 X 線検査では、前回の検査からの異常な変化や急性の胸腔内疾患はみられず、右肺の慢性の所見に変化はなかった。神経科を受診したところ、被験者の頭痛は、脱水、筋緊張、及び咳嗽に続発する通常の慢性頭痛の悪化と判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）、頭痛の治療のため、アセトアミノフェン・リン酸コデイン合剤の投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）まで、Grade 2 の右眼瞼腫脹が発現したが、炎症症状又は視力の変化はなかった。被験者は、眼科医による追跡調査を受けることとなった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）、被験者は酸素補給なしで退院した。モルヒネは中止された。被験者の症状は改善したものの、通常より重度の労作性呼吸困難が継続していると報告された。被験者は、息切れの治療として経口プレドニゾンを処方された。経口プレドニゾンは漸減投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）、メトクロプラミドを中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）、被験者の呼吸状態はベースラインに戻り、急性増悪は消失したと

判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）、プレドニゾンの漸減を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 390）、COPD の急性増悪のため、被験者の治験を中止した。治験薬の投与は再開されなかった。

COPD（Grade 3）は、被験者の症状が吸入段階で始まり、投与を中止すると消失したことから、治験担当医師は本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
シュードモナス菌性肺炎	Grade 4	Day 45* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
肺塞栓症	Grade 5	Day 45* ／ Day 61*	関連なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 600 mg QD、アジスロマイシン 500 mg QD、及びエタンブトール 1200 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、末期肺線維症を伴う肺サルコイドーシス（20[redacted] 年[redacted] 月以降）及び心室性頻脈（20[redacted] 年以降）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、チオトロピウム臭化物、ソタロール、オメプラゾール、テルブタリン硫酸塩及び酸素（20[redacted] 年以降）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）、シュードモナス菌性肺炎及び肺塞栓症のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査では、前回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）と比較して、より拡大した融合影及び悪化した胸膜肥厚が左肺に認められた。また、右肺にも、やや拡大した融合影融合性陰影が認められた。右肺に、以前にはみられなかった少量の胸水も疑われた。喀痰培養検査で緑膿菌の増殖が認められたことから、肺炎は細菌感染によるものと判断され、ピペラシリン／タゾバクタム IV 3.375 g（6 時間ごとに投与）及び経口アセトアミノフェン 650 mg（4 時間ごとに投与、頓用）による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）、胸部造影 CT スキャンで、左肺動脈内に、葉動脈、区動脈、及び亜区域動脈に広がる大きな塞栓が認められた。右心負荷と同時に右心室の拡張がみられた。主に左肺全体に広がり、右肺の線維性変化に伴う新たなコンソリデーションが認められた。中央に、空洞形成の可能性のある不規則な透明像がみられた。暫定的な診断は、（MAC の既往を考慮して）感染症であった。鑑別診断は梗塞であったが、塞栓は閉塞性ではないと考えられた。両側に少量の胸水、右側に肺線維症が認められた。必要に応じ、吸入サルブタモール（4 時間ごとに投与）による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）、ダルテパリン SC による治療が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 61）、被験者は死亡した。死亡は、サルコイドーシスに続発する末期線維症を背景に、肺塞栓症にシュードモナス菌性肺炎を合併したことによるものであった。

これらの事象発現中、治験薬の投与は変更されず、死亡時まで継続していた。

治験担当医師は、肺塞栓症及びシュードモナス菌性肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気胸	Grade 4	Day 62* ／ Day 83*	関連があるかもしれない	回復・消失
喀血	Grade 3	Day 217* ／ Day 220*	関連があるかもしれない	回復・消失
シュードモナス菌性肺感染	Grade 3	Day 376* ／ Day 378*	関連なし	回復・消失後遺症あり
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 419* ／ Day 425*	関連なし	回復・消失後遺症あり
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 435* ／ Day 440*	該当なし	回復・消失後遺症あり

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、SC = 皮下（投与）、TID = 1 日 3 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg TIW、経口アジスロマイシン 250 mg TIW 及び経口エタンブトール 1200 mg TIW であった。

関連する既往歴として、被験者は、血小板増加症、COPD、GERD、鼻出血、喘息、喀血、シュードモナス感染、過去の喫煙（[redacted] pack-years）、及び気管支拡張症の既往を有していた。

被験者の併用薬は、アミトリプチリン、エソメプラゾール、チオトロピウム／ホルモテロール、フルチカゾン、アセトアミノフェン、及びエノキサパリンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）、被験者に左気胸が発現した。被験者には、呼吸困難増悪を伴う左胸膜炎性胸痛、緑色の喀痰を伴う持続的な咳嗽、及び喀血がみられた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査で左気胸が認められ、喀痰培養では、緑膿菌の増殖が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 65）、左自然気胸のため、被験者は入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、セフタジジム IV による治療が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CT スキャンで、左気胸の縮小が確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）、気胸の事象は消失し、被験者は退院した。しかし、ベースラインと比較して呼吸困難の増加は続いていた。本事象発現中、治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 65）に中断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）に再開された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 217）、喀血のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査では、前回（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）からの変化は認められなかった。コンソリデーションのエビデンスはなく、両肺、特に肺底部に、粗い網状陰影が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀痰の顕微鏡検査及び培養検査を行った結果、緑膿菌陽性であり、上気道細菌叢は正常であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、セフタジジム IV による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220）、喀血は消失し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、セフタジジムによる治療は中止された。本事象発現中、治験薬は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 217）に中断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 225）に再開された。

治験担当医師は、気胸及び喀血は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 375）、被験者は、労作時の息切れの悪化を訴えた。胸部 X 線検査では、

下肺野で最も顕著な粗い陰影を伴う肺過膨張及び気管支拡張症、肺尖部及び肺底部に嚢胞領域、並びに軽度の斑状無気肺及び胸膜肥厚が認められた。気胸はなく、コンソリデーションもみられなかった。同日、治験薬の投与は中断され、ピペラシリン／タゾバクタム IV 4.5 g TID による治療が行われた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 376）、被験者は入院し、ピペラシリン／タゾバクタムによる治療は 4.5 g QID に変更された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、喀痰培養でセフトリアキソン耐性緑膿菌が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 378）、シュードモナス菌性肺感染は、後遺症（慢性気管支拡張症の増悪）を残して消失したと判断された。同日、ピペラシリン／タゾバクタムによる治療は 18 g QD に変更された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 380）、治験薬の投与が再開され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタムによる治療は中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 416）、被験者は肺 MAC 症の治療（治験薬と MDR の併用）を完了し、追跡調査期間に移行した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 419、治験薬最終投与から 3 日後）、ここ数日間息切れがあり体調が悪かったため、被験者は入院した。喀痰培養検査では緑膿菌の増殖及び多形性を示すグラム染色陽性が認められ、上気道細菌叢は正常であった。胸部 X 線検査では、気管支拡張症のエビデンスを伴う広範囲の粗い間質性陰影、肺構造の重度の歪み、両側中・下肺野の陰影、並びに横隔膜及び心臓境界部の閉塞が認められた。前回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の胸部 X 線検査と同様に、少量の胸水の可能性及び慢性変化が認められた。セフタジジム IV 2 g による治療が行われた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 425）、被験者は退院し、感染による気管支拡張症の増悪は後遺症（気管支拡張症の増悪）を残して消失したと判断された。セフタジジム IV の用量は 6 g に変更され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、セフタジジムによる治療は中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、胸部 X 線検査で、気管支拡張症（特に肺底部）のエビデンスを伴う両肺の間質性陰影のびまん性増加、肺底部の慢性的な陰影、肺胞内嚢胞形成によると考えられる肺尖部の透過性亢進が認められた。肺実質全体の外観に変化はなかった。前回（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の胸部X線所見と比較して、両肺の少量の胸水はわずかに増加していた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の喀痰培養では，依然として緑膿菌の増殖がみられた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 435、治験薬最終投与から 19 日後）、呼吸困難の増悪と喀血の増加を伴う気管支拡張症の増悪のため､被験者は入院した｡メロペネム IV 500 mg 及びブロムヘキシン 8 mg による治療が行われた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、メロペネム IV の投与量は 2 g/日に変更され、ブロムヘキシン投与は中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 440、治験薬最終投与から 24 日後）、被験者は退院し、感染による気管支拡張症の増悪は後遺症（抗生物質 IV 投与の継続）を残して消失したと判断された。

治験担当医師は、シュードモナス菌性肺感染及び感染による気管支拡張症の増悪（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現）はいずれも治験薬との関連はないと判断した。また、治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現）と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
背部痛	Grade 3	Day 91* ／ 5 MO*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、GERD = 胃食道逆流症、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口エタンブトール 1600 mg TIW、及びクロファジミン 100 mg TIW であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、前立腺癌（20[redacted] 年以降）、高脂血症（20[redacted] 年以降）、睡眠時無呼吸（20[redacted] 年以降）、胃食道逆流（20[redacted] 年以降）、嚥下障害（20[redacted] 年以降）、及び変形性関節症の既往を有していた。

被験者の併用薬は、アムロジピン、ロスバスタチン、徐放性アセトアミノフェン、ブプレノルフィン経皮吸収パッチ、及びアセチルサリチル酸であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、背部痛のため、被験者は入院した。同日行われた腰仙椎 X 線検査では、顕著な骨増殖性変化が認められたが、破壊性病変はみられなかった。経口オキシコドン 5 mg 頓服、経口ジアゼパム 2～5 mg の単回投与、及び経口アセトアミノフェン 1～3 g TID による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院し、背部痛は後遺症（背部痛の持続）を残して消失したと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月、背部痛は完全に消失した。

本事象のため、治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に再開された。

治験担当医師は、背部痛は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：無作為割付されず	**INS-212 試験での陰性化：**該当なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 4	投与前*／　投与前*	該当なし	回復・消失
呼吸不全	Grade 5	投与前* ／ 投与前*	該当なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
NTM = 非結核性抗酸菌、pCO_2 = 二酸化炭素分圧、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験のスクリーニング検査を受けた。これらの重篤な有害事象は、無作為割付前のスクリーニング期間に発現した。被験者の MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg TIW 及び経口エタンブトール 1200 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、胸郭成形（左肺、20[redacted] 年）、喘息（19[redacted] 年以降）、骨粗鬆症、不安、及び関節炎の既往を有していた。

被験者の併用薬は、サルブタモール、チオトロピウム、フルチカゾン、サルメテロール、イプラトロピウム、エソメプラゾール、トラマドール、ジクロフェナク、エスシタロプラム、シタロプラム、リセドロネート、及びエルゴカルシフェロールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（スクリーニング期）、被験者に下気道感染が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査の結果、左水気胸及び左下肺野及び右肺全体に斑状の間質性陰影像が認められた。この結果は、以前の検査結果と同様であった。セフタジジムによる治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺炎のため、被験者は入院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は肺炎から回復し、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（スクリーニング期）、被験者に下気道感染が発現した。進行性 NTM 症及び 2 週間前の肺炎から生じる既存の呼吸器症状のため、この感染症の発現を定義するのは困難であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、進行性肺疾患に併発する肺炎による呼吸不全のため、被験者は入院した。酸素補充療法、及びセフタジジム IV、モルヒネ、ミダゾラム、及び予防薬としてダルテパリン SC による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査で、両肺基底のコンソリデーション及び左肺上葉の慢性的な構造変化が認められた。動脈の pH は 7.13～7/17（基準値：7.35～7.45）、血中 pCO_2 は 107～123 mmHg（基準値：32～48 mmHg）であり、重度の呼吸性アシドーシスが示唆された。酸素飽和度は低く、83%であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、進行性肺 NTM 症に併発する肺炎に続発した 2 型呼吸不全のため、病院で死亡した。

治験担当医師は、呼吸不全と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 31* ／ Day 79*	該当なし	回復・消失
真菌性足菌腫	Grade 3	Day 31* ／ Day 79*	該当なし	回復・消失
呼吸性アシドーシス	Grade 4	Day 64* ／ Day 68*	該当なし	回復・消失
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Grade 2	Day 162*／ Day 165*	該当なし	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 195* ／ Day 197*	該当なし	回復・消失
肺炎	Grade 5	Day 219*／ Day 229*	該当なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BiPAP = 二相性陽圧換気、
BMI = ボディ・マス・インデックス、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、
ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は肺 MAC 症と診断された（発現日不明）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クロファジミン 500 mg QD、経口エタンブトール 800 mg TIW、及び経口アジスロマイシン 500 mg TIW であった。

被験者は、気管支拡張症、COPD、菌腫（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、栄養障害、難聴、セリアック病、鉄欠乏、骨粗鬆症、及びうつ病の既往歴を有していた。ベースライン時の BMI は 14.6 であった。

被験者の併用薬は、ミルタザピン、グリコピロレート吸入剤、及び貧血の治療として鉄剤 IV 頓用であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）、被験者に息切れ及び喀血が 5 日間継続した後、再発性菌腫の診断を受け、被験者は入院した。ピペラシリン／タゾバクタム IV による治療が開始された。胸部 X 線検査所見は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日と同様であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺 CT 血管造影では活動性の出血はみられなかったが、右気管支動脈は 300～500 ミクロンのポリビニルアルコール粒子による塞栓が認められ、被験者に経口トラネキサム酸が 3 日間投与された。また、右上葉に陰影が認められたため、ボリコナゾールの投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は二相性陽圧換気（BiPAP）療法を受けていたにもかかわらず、呼吸性アシドーシスを伴う呼吸不全が生じたため、ICU に入院した。被験者は呼吸性アシドーシスを起こしており、血液 pH は 7.1 であった。挿管及び人工呼吸が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、呼吸性アシドーシスは消失し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、再発性菌腫を伴う喀血も消失した。翌日、被験者は退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ボリコナゾールによる治療は中止された。

治験担当医師は、喀血、真菌性足菌腫、及び呼吸性アシドーシスと治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 162）、息切れ及び胸痛の増悪のため、被験者は入院した。同日の酸素飽和度は 90%であった。胸部 X 線検査では、新たなものと思われるコンソリデーションを伴う気管支拡張症の徴候が認められた。感染による COPD の増悪に対し、ピペラシリン／タゾバクタム IV 及び酸素補給療法による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、感染による COPD の増悪は消失したと判断され、被験者は退院した。ピペ

ラシリン／タゾバクタム IV による治療は中止され、経口シプロフロキサシンが 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで投与された。被験者は完全に回復した。

治験担当医師は、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 195）、被験者に数日間息切れの増悪が発現した後、気管支拡張症の増悪のため、被験者は入院した。入院時の酸素飽和度は 84%で、BiPAP が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタム IV による治療が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、感染による気管支拡張症の増悪は消失したと判断され、被験者は 1 週間分の経口シプロフロキサシン 500 mg を処方され、退院した。

治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 219）、呼吸数増加、経口摂取量の減少、及び低ナトリウム血症のため、被験者は入院した。吸入サルブタモール及び BiPAP が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺炎に対してピペラシリン／タゾバクタム IV が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は肺炎のため死亡した。

治験担当医師は、肺炎と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
末梢血管障害	Grade 1	Day 15* ／ Day 16*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 4	Day 46* ／ Day 53*	関連があるかもしれない	未回復・未消失
呼吸不全	Grade 5	Day 52* ／ Day 53*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BiPAP = 二相性陽圧換気、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、
ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg QD、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、経口エタンブトール 1600 mg TIW、及び経口クロファジミン 1000 mg QD であった。

被験者は、現喫煙者（[redacted] pack-years）であり、関連する既往歴として、COPD、十二指腸潰瘍（20[redacted]年以降）、石綿性胸膜斑（20[redacted]年以降）、喉頭扁平上皮癌（19[redacted]年[redacted]月）、背部痛、難聴、及び末梢血管疾患ステント留置（20[redacted]年以前）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、Seretide、グリコピロニウム臭化物、インダカテロールマレイン酸塩、サルブタモール、プレガバリン、アセトアミノフェン、及びパントプラゾールであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者の酸素飽和度は 93%で、スパイロメトリーで重度の気流閉塞が認められた（FEV_1 は予測値の 35%）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）、末梢血管障害による左脚の疼痛増悪のため、被験者は入院した。翌日、被験者は本事象から回復し、退院した。関連する診断検査は行われなかった。本事象による治験薬の変更はなく、投与は継続された。

治験担当医師は、末梢血管障害は治験薬と関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 52）、胸中央部から左腕にかけての疼痛を伴い、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から息切れの増加、胸部うっ血、緑色痰を伴う湿性咳嗽、運動耐性低下及び跛行が継続していたため、被験者は救急治療室を受診した。被験者は歩くことができず、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以来、経口摂取が減少していた。被験者は、感染症状のない COPD の増悪と診断された。被験者にはここ 4～6 ヵ月にかけて顕著な体重減少及び食物摂取の減少があり、ここ 6 ヵ月の間に運動耐性低下が徐々に増悪していた。同日、被験者は入院した。入院時、被験者には呼吸性アシドーシスを起こしており、血液 pH 7.16、pCO_2 105 mmHg、pO_2 80 mmHg、酸素飽和度 92%であった。BiPAP による治療が行われた。同日の夜遅く、被験者の呼吸性アシドーシスは悪化し、pH 7.12、pCO_2 112 mmHg、pO^2 67 mmHg、酸素飽和度 87%となり、呼吸不全のため、被験者は ICU に移され、蘇生処置が行われた。その後、家族が緩和ケアのみを希望し、被験者は翌朝、2 型呼吸不全で死亡した。入院中、被験者にはピペラシリンナトリウム IV、アジスロマイシン IV、及びオンダンセトロン IV が投与され、COPD に対しては吸入サルブタモール及びイプラトロピウムが投与された。

治験担当医師は、COPD 増悪は治験薬と関連があるかもしれない、呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
皮膚炎	Grade 3	Day 126* ／ Day 131*	関連なし	回復・消失
不安	Grade 3	Day 149* ／ Day 154*	関連なし	回復・消失
大うつ病	Grade 3	Day 167* ／Day 176*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 4	Day 186* ／ Day 219*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、ICU = 集中治療室、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に再開され、経口エタンブトール 400 mg BID、経口クロファジミン 100 mg QD、及び経口モキシフロキサシン 400 mg QD であった。

被験者には喫煙歴があり（19[redacted] 年以来、[redacted] pack-years）、関連する既往歴として、肺気腫を伴う COPD（20[redacted] 年以降）、うつ病、不安、胃食道逆流、及び前立腺癌（20[redacted] 年以降）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、パントプラゾール、ジアゼパム、ミルタザピン、リバーロキサバン、サルブタモール、インダカテロール、アセトアミノフェン、プレガバリン、アミトリプチリン、及びオキシコドンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）、皮膚炎のため、被験者は入院した。被験者には、手のひら、足の裏、頭、及び首を除く全身に「かゆみを伴う発疹」が 2 週間継続していた。発疹はまばらな斑状丘疹状皮疹で、掻いたことによる擦過傷を伴っていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 131）、被験者は退院し、皮膚炎は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、基礎疾患の不安発作のため、被験者は入院した。被験者は、ミルタザピン 60 mg（通常の用量である 45 mg QD から増量）による治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺 CT 血管造影により、肺塞栓症は除外された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154）、被験者は不安発作から回復し、経口クロナゼパムを処方され、退院した。ミルタザピンを継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、2 日間にわたり精神的に打ちのめされ、時折過呼吸が起こり、話すことができなくなり、被験者は入院した。自殺念慮又は自傷念慮は報告されなかった。同日、経口クロナゼパムによる治療が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口ロラゼパムが追加され、20[redacted] 年 10 月 26 日まで継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 176）、フルオキセチンによる治療が開始された。同日、大うつ病は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）、被験者に息切れの増加及び運動耐性の低下がみられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、COPD 増悪のため、被験者は入院した。治験薬の投与は中断された。胸部 X 線検査では、両側上葉の歪みがみられたが、右肺尖部の変化や限局性のコンソリデーションは認められなかった。被験者には間欠性不安エピソードがみられ、酸素飽和度が低下して酸素の増量が必要となった。経口プロドニゾロン及びアモキシシリンによる治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 190）、4 L の酸素補給で酸素飽和度が 75%まで低下したため、被験者

は ICU に移され、高流量酸素（40 L）による治療が行われたが、酸素飽和度は改善しなかった。緩和ケアが行われ、ICU 入院中、挿管や人工呼吸は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 195）、直近の胸部 CT スキャンを確認したところ、左肺底部に新たなコンソリデーションが認められ、治療可能であると考えられた。経口アモキシシリン／クラブラン酸カリウム及び経口アジスロマイシン 500 mg による治療が開始され、それぞれ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日と[redacted] 日まで継続された。酸素飽和度が 90%超に改善したため、酸素補給療法を徐々に中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 219）、被験者は COPD 増悪から回復し、退院した。被験者が治験薬の再開を希望しなかったため、治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。

治験担当医師は、皮膚炎、不安、大うつ病、及び COPD 増悪はいずれも治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 416* ／ Day 423*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、PCP = ニューモシスチス肺炎、SOB = 息切れ、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID 及びモキシフロキサシン 400 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、レジオネラに続発する慢性気管支拡張症、PCP、自己免疫性辺縁系脳炎、側頭動脈炎、難聴、両側性乳癌、皮膚扁平上皮癌、高血圧、変形性関節症、乾癬、及びうつ病の既往を有していた。

被験者の併用薬は、ブデソニド／ホルモテロール、チオトロピウム、サルブタモール、オメプラゾール、フロセミド、アセチルサリチル酸、シンバスタチン、アミトリプチリン、エスシタロプラム、アセトアミノフェン、ゾピクロン、及びドキセピンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）、被験者に非重篤な感染による気管支拡張症の増悪が発現した。同日、プレドニゾン及びフロセミドによる治療が開始され、治験薬は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119）に中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、アモキシシリン／クラブラン酸が追加された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、本事象は消失した。被験者が治験薬の投与を再開することはなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与から 298 日後）、被験者に SOB 及び咳嗽の増悪を伴うウイルス性の気管支拡張症の増悪が発現した。アモキシシリン／クラブラン酸カリウムによる治療が行われたが、効果はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、疲労、コントロール不良の咳嗽、及び肺炎の疑いのため、被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、胸部 X 線検査で、重複感染又は既知の肺 MAC 症の進行が示唆された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、セフトリアキソン IV による治療が行われ、翌日、ウイルス感染性の気管支拡張症の増悪は消失したと判断され、被験者は退院した。

治験担当医師は、気管支拡張症の増悪は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：6[redacted] 歳	性別：女性	
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：あり		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
下気道感染	Grade 3	Day 565* ／ Day 588*	関連なし	回復・消失

略語
AE = 有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QM = 毎月、RSV = 呼吸器多核体ウイルス、SAE = 重篤な有害事象、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の治験薬+MDR 群に無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 500 mg QD 及びエタンブトール 1200 mg QD であった。

被験者は、肺 MAC 症（20[redacted]年から 20[redacted]年、及び 20[redacted]年発現、継続中）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]年発現、継続中）、左眼の緑内障（20[redacted]年発現、継続中）及び右眼の緑内障（20[redacted]年、継続中）、気管支拡張症及び聴力低下（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、並びに気管気管支骨軟骨形成症及び副鼻腔炎（発現日不明）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、トラボプロスト 1 滴を両眼に QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、Cosopt 1 滴を両眼に BID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、プレドニゾン 40 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アモキシシリン 500 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入フルチカゾン／サルメテロール 125/25 µg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、プレドニゾン（用量及び投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アモキシシリン（用量及び投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン（用量及び投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アモキシシリン（用量及び投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン（用量及び投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アモキシシリン（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、メトロニダゾール 400 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アモキシシリン（用量及び投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ブデソニド点鼻薬各鼻孔に 6 回、QD（用量不明、開始日不明、継続中）、セチリジン 10 mg BID（開始日不明、継続中）、コレカルシフェロール 1.25 mg QM（開始日不明、継続中）、サルブタモール 1 回 2 吸入頓用（用量不明、開始日不明、継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）、被験者に非重篤な Grade 2 TEAESI の感染による気管支拡張症の増悪が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）までプレドニゾン 40 mg QD、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）までアモキシシリン 500 mg TID による治療が行われた。治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 26）、感染による気管支拡張症の増悪は消失し、転帰は回復・消失と報告された。感染による気管支拡張症は、治験薬、クラリスロマイシン、及びエタンブトールと関連があるかもしれないと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 40）、被験者に非重篤な Grade 2 TEAESI の気管支反応性亢進が発現した。治験薬の投与は中断された（中断期間不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 54）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 40）に発現した気管支反応性亢進は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、気管支反応性亢進は治験薬とおそらく関

＊新薬承認情報提供時に置き換え

連ありと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 68）、本 TEAESI に対して吸入フルチカゾン／サルメテロール 125/25 µg BID による治療が開始された。この投与は、治験終了時来院時点で継続中であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 113）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の発声障害が発現した。治験薬は変更することなく投与を継続した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 116）、発声障害は消失し、転帰は回復・消失と報告された。発声障害は治験薬、吸入ステロイド、及びフルチカゾンと関連があるかもしれないと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 172）、被験者に非重篤な Grade 2 TEAESI の気管支反応性亢進が新たに発現した。治験薬の投与は中断された（中断期間不明）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）、気管支反応性亢進は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、Grade 2 の気管支反応性亢進は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 366）、被験者は治験治療を完了し、治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 565）、Grade 3 SAE の下気道感染のため、ロキシスロマイシン 150 mg BID による治療が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 566）、湿性咳嗽、喘鳴、及び息切れが 2 日間続いたため、被験者は救急外来を受診した。バイタルサインは、体温 38℃、室内気での酸素飽和度 93%であった。胸部 X 線検査では、肺紋理が認められたが、限局性のコンソリデーションはみられなかった。喀痰培養は陰性であったが、マルチプレックス法によるウイルス検査では RSV 陽性であった。同日、被験者は入院した。

被験者の入院中、プレドニゾン 40 mg QD（開始日不明）が投与され、ロキシスロマイシン 150 mg BID が継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 567）、アモキシシリン／クラブラン酸 IV TID による治療が開始された（用量不明）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 569）、治療は経口アモキシシリン／クラブラン酸 625 mg TID に変更された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 570）、ロキシスロマイシンを中止した。臨床的改善がみられ、被験者は退院し、アモキシシリン／クラブラン酸合剤及びプレドニゾン漸減投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 572）、プレドニゾンの用量は 20 mg QD に減量された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 575）、アモキシシリン／クラブラン酸は中止されたが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 576）、下気道感染の疑いのため再開された。同日、ロキシスロマイシン 150 mg BID が再開され、プレドニゾンは中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 583）、アモキシシリン／クラブラン酸の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 586）、ロキシスロマイシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 588）、SAE の下気道感染は消失したと判断され。転帰は回復・消失と報告された。

治験担当医師は、下気道感染は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
尿道狭窄	Grade 3	Day -35* ／ Day -19*	関連なし	回復・消失
悪液質	Grade 5	Day 14* ／ Day 23*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = ボディ・マス・インデックス、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
SC = 皮下（投与）、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 500 mg BID、エタンブトール 1200 mg QD、及びリファンピシン 600 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、COPD、肺気腫、元喫煙者（[redacted] pack-years）、高血圧（20[redacted]年以降）、肺葉切除（20[redacted]年[redacted]月）、悪液質（20[redacted]年[redacted]月以降）、及び腹部大動脈瘤（20[redacted]年[redacted]月以降）の既往を有していた。ベースライン時の BMI は 18.0 であった。

被験者の併用薬は、インダカテロール／グリコピロニウム、ビソプロロール、及びアセチルサリチル酸であった。

日付不明日（治験薬初回投与前）、被験者は排尿できないと訴えた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -38）、アモキシシリン 1000 mg TID による予防治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -35）、尿道狭窄のため、被験者は入院した。同日、尿道切開が行われ、エノキサパリン SC による治療が行われた。アモキシシリン及びエノキサパリンによる治療は、それぞれ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -24）、経尿道的前立腺切除が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -19）、被験者は退院し、尿道狭窄は消失したと判断された。

治験担当医師は、尿道狭窄は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）、呼吸器悪液質の増悪のため、被験者は入院した。被験者はさらに体重が減り、補助なしで歩くことができなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、高カロリー栄養補給のため、経皮内視鏡的胃瘻造設チューブ留置を行った。

本事象による治験薬の変更は行われなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）、治験薬及び MDR の最終投与が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）、重度の悪液質に続発する呼吸不全が発現し、被験者は死亡した。

治験担当医師は、悪液質は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**4[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 2	Day 189* ／ Day 204*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = ボディ・マス・インデックス、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg QD、経口エタンブトール 1200 mg QD、及び経口モキシフロキサシン 500 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、気胸（19[redacted] 年）、及び卵円孔開存の既往を有していた。ベースライン時の BMI は 17.4 であった。

被験者が使用していた併用薬はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、被験者は、肺炎の疑いのため、アモキシシシリン／クラブラン酸 875 mg TID による治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺炎及び肺 MAC 症進行の疑いを確認するため気管支鏡検査が行われ、その後被験者は退院した。気管支鏡検査では肺炎は確認されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 189）、被験者は高熱（39.5ºC）を出し、肺炎と診断され、入院した。アモキシシリン／クラブラン酸の投与は中止され、ピペラシリン／タゾバクタム IV 4.5 g QD による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、胸部 X 線検査で新たな進行性のコンソリデーションが認められた。同日、ピペラシリン／タゾバクタムの投与は中止され、メロペネム IV 1 g TID 及びリネゾリド IV 600 mg BID による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 204）、被験者は肺炎から完全に回復し、退院した。メロペネムとリネゾリドの投与は、それぞれ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。

治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
心不全	Grade 2	Day 157* ／ Day 171*	関連なし	回復・消失後遺症あり

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
NTM = 非結核性抗酸菌、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 NTM 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、同日、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 1000 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 1000 mg QD で再開）、クラリスロマイシン 500 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 500 mg QD で再開）、クロファジミン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）、及びリファンピシン 600 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開始）であった。

被験者は、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、細菌検査陽性（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、喫煙（19[redacted]年開始、1 日[redacted]箱、治験期間中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に禁煙）、虚血性心疾患（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、左肺部分切除（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、高コレステロール血症（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）、高血圧（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）、うつ病（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、甲状腺機能低下症（20[redacted]年[redacted]月、継続中）、COPD（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、及び末梢血管疾患（20[redacted]年[redacted]月、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、レボチロキシン、アセチルサリチル酸、オピプラモール、アゴメラチン、アレンドロン酸、エストリオール、ウメクリジニウム、ビランテロール、ブデソニド、イプラトロピウム、ダリフェナシン、トロスピウム、ニトロフラントイン、サルブタモール、パントプラゾール、ヒドロクロロチアジド、Oestro-Gynaedron、及びプレドニゾロンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、被験者に Grade 2 AESI の咳嗽が発現した。本事象は治験期間中継続し、ブデソニド、サルブタモール、及びプレドニゾロンによる治療が行われた。治験担当医師は、咳嗽は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬の投与は中断された（日付不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）まで、被験者に Grade 2 の気管支炎が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断したが、治験薬及び MDR（エタンブトール及びクラリスロマイシン）は中断された。スルタミシリントシル酸塩及び Unacid による治療が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 140）、被験者に COPD 増悪（Grade 2 の AESI）が発現し、プレドニゾロン 40 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ニトロフラントイン、トロスピウム塩化物及びプレドニゾロン IV（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のみ）による治療が行われた。治験担当医師は、この増悪を SAE とは判断しなかった。本事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に消失し、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）、被験者に呼吸困難が発現し、心不全の初期症状と考えられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 161）、心不全の有害事象のため、治験薬の投与は中止された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 164、治験薬投与中止から 3 日後）、被験者は呼吸困難及び末梢性浮腫の悪化を訴え、経口ヒドロクロロチアジド、経口ラミプリル、及び経口プレドニゾロン 40 mg QD による治療を受けた。臨床検査の結果は、白血球数（WBC）15.430 × 10^9/L（基準値 : 4.4～11.3）、赤血球分布幅（RDW）15.9%（基準値 : 11.5～14.5）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）21.1 秒（基準値 : 22.1～28.1）、総タンパク 6.38 g/dL（基準値 : 6.6～8.7）、及び N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT proBNP）459.7 pg/nL（基準値 : <125）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 165）、被験者は心不全のため入院した。入院中の日付不明日（正確な日付の報告なし）、心エコー検査が行われ、左室駆出率（LVEF）は 40%であり、心尖部アキネジアが認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた臨床検査の結果は、RDW 14.9%、平均血小板容積（MPV）11.1 fL（基準値 : 7.4～10.4）、単球 9.4%（基準値 : 0～9）、未熟顆粒球 0.90%（基準値 : 0～0.4）、カリウム 5.15 mmol/L（基準値 : 3.5～5.0）、尿酸 2.17 mg/dL（基準値 : 2.4～5.7）、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ 51 IU/L（基準値 : <40）、及び総タンパク 5.34 g/dL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）、被験者は、呼吸不全の後遺症を残し心不全から回復した。被験者は退院し、プレドニゾンは中止された。末梢性浮腫は消失したと判断された。

治験担当医師は、心不全は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 554）、被験者は本治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
運動耐性低下	Grade 2	Day 46*／継続中	おそらく関連あり	不明

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（投与頻度「その他」）及びエタンブトール 500 mg（投与頻度「その他」）であった。

被験者は、足変形（発現日不明～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、肝酵素上昇（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、モキシフロキサシンに対する不耐性（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、不眠症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、α1 アミトリプチリン欠乏（20[redacted]年発現、継続中）、COPD（発現日不明、継続中）及び気管支拡張症（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、α1 アミトリプチリン、サルブタモール、チオトロピウム臭化物、塩化ナトリウム粘液溶解液、パントプラゾール、イブプロフェン、スルファサラジン、エノキサパリンナトリウム、酸素、及びゾルピデムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）、運動能力低下（運動耐性低下、Grade 2）が、Grade 1 AESI の咳嗽、Grade 1 AESI の発声障害、Grade 1 AESI の呼吸困難及び Grade 1 の悪心とともに発現した。治験担当医師は、咳嗽、発声障害、呼吸困難、及び悪心は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の投与を中断した。これら 4 事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）に消失した。治験担当医師は、運動耐性低下は治験薬及びアジスロマイシンとおそらく関連ありと判断し、本事象のため治験薬の投与を中止した（MDR 投与は変更なし）。治験薬の最終投与日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 109）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、運動耐性低下のため、被験者の治験を中止した。治験中止時点で、運動耐性低下は継続していた。転帰は不明であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳		**性別：**女性	
投与群：MDR 単独		**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Grade 2	Day -21* ／ Day -13*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

20[redacted] 年[redacted] 月、被験者番号[redacted] は肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、INS-212 試験に組み入れられ、MDR 群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 450 mg QD 及び経口アジスロマイシン 200 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、COPD（20[redacted] 年以降）、悪液質（20[redacted] 年以降）、全身性膠原病及び全身性エリテマトーデス（それぞれ 20[redacted] 年及び 19[redacted] 年）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、気管支拡張症に対しアンブロキソール、COPD に対しイプラトロピウム臭化物、塩化ナトリウム 0.9%、チオトロピウム、ホルモテロール、フェノテロール、並びにパントプラゾール、レボチロキシン（19[redacted] 年の甲状腺摘出以降）、コレカルシフェロール、及びリセドロン酸であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -21）、労作時呼吸困難及び湿性咳嗽増悪を伴う COPD 増悪のため、被験者は入院した。入院時、被験者の酸素飽和度は 88%、動脈血 pH は 7.43 であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査で、基礎疾患の肺気腫及び気管支拡張症が認められた。気管支拡張症は右下肺野でより顕著で、右中肺野では密度が高く、左上肺野では液化がみられた。同日、セフトリアキソン IV 投与及び酸素マスクを用いた人工呼吸が行われた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、酸素飽和度は 95%、動脈血 pH は 7.44、FEV_1 は 0.59 L（予測値の 20%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day -13）、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪は消失した。

治験担当医師は、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪と治験薬との因果関係を「該当なし」と判定した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID： [redacted]	**年齢：** 7[redacted] 歳	**性別：** 女性
投与群： ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：** なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 4	Day 254* ／ Day 260*	関連があるかもしれない	後遺症を残して回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BMI = 体格指数、
GERD = 胃食道逆流症、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口エタンブトール 400 mg TID、及び経口リファブチン 150 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症、再発性喀血、呼吸器悪液質、冠動脈疾患、高血圧、及び GERD の既往を有していた。ベースライン時の BMI は 17.4 であった。

被験者の併用薬は、カンデサルタン、イプラトロピウム、パントプラゾール、及びサルブタモールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 238）、被験者は治験薬の最終投与を受けた。理由は報告されていないが、当日の喀痰は「ややピンク色」と記録されていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、非重篤な喀血が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 254、治験薬の最終投与から 16 日後）、被験者は喀血のため入院し、出血源の動脈塞栓術のため、二次医療機関に転院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、動脈塞栓術中に、T2 から T5（T7 の一部）の胸椎梗塞を発症し、感覚対麻痺及び右不全麻痺症状が発現した。同日、被験者は神経科に移された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 260）、喀血は、胸椎梗塞による対麻痺の後遺症を残して消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 269）、被験者は神経学的に安定した状態で神経リハビリテーションクリニックから退院し、初期高齢者ケア施設に移った。

治験担当医師は、喀血は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群：MDR 単独	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
急性心筋梗塞	Grade 3	Day 105* ／ Day 114*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
bpm = 心拍数、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CPK = クレアチンホスホキナーゼ、
CPK-MB = クレアチンホスホキナーゼ-MB、ECG = 心電図、LAD = 左前下行枝、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、RCA = 右冠動脈、
QD = 1 日 1 回、QOD = 隔日

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QOD、経口リファンピシン 300 mg QOD 及び経口クロファジミン 100 mg QOD であった。

関連する既往歴として、被験者は、COPD、気管支拡張症、冠動脈疾患及び左冠動脈ステント留置（20[redacted] 年）、甲状腺機能亢進症、及び副腎偶発腫の既往を有していた。

被験者の併用薬は、カルベジロール、クロピドグレル重硫酸塩、セイヨウサンザシエキス、オメプラゾール、ヨウ化カリウム、Iberogast、カルビマゾール、及び Omnibiotic であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 105）、被験者に胸骨後面痛（ニトログリセリンで緩和）が発現し、次第に頻度が増して労作が制限され、これらの症状が増悪したため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は心臓専門医を受診した。同日実施された ECG、ドップラー超音波検査、及びトロポニンに異常はなかった。ラノラジン 500 mg BID、経口一硝酸イソソルビド 60 mg QD、及びアセチルサリチル酸による治療が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）、被験者は急性心筋梗塞と診断され、入院した。身体検査では、血圧 120/80 mmHg、脈拍数 64 bpm、酸素飽和度 97%であった。臨床検査の結果は、CPK 647 U/L、CPK-MB 96.5 ng/mL 及びトロポニン I 12.46 ng/mL であった。12 誘導 ECG で、心拍数 82 bpm の洞調律、軸偏位なし、伝導時間正常、R/S 波移行帯 V4～V5、V1～V2 の R 波の増高不良、V1～V2 の ST 上昇（2 mm）、並びに V1～V3 及び aVL の T 波陰転が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の冠動脈造影では、LAD の近位部亜完全閉塞を伴う冠動脈二枝疾患、重度のステント再狭窄及び LAD の新たな狭窄、並びに重度の RCA の狭窄が認められた。薬剤溶出性ステントを用いた、LAD 近位・中間部、及び RCA 中間部にステント留置が行われた。経口ビソプロロール 2.5 mg BID による治療が行われ、ラノラジン、一硝酸イソソルビド、及びアセチルサリチル酸による治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 111）、経口アトルバスタチン 40 mg QD 及びアセチルサリチル酸 100 mg QD による治療が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 114）、被験者は、軽度の呼吸困難の後遺症を残し急性心筋梗塞から回復した。臨床検査結果は、CPK 99 U/L、 CPK-MB 3.7 ng/mL、及びトロポニン 4.38 ng/mL であった。同日、被験者は退院した。

治験担当医師は、急性心筋梗塞と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day 14* ／ Day 22*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 5	Day 56*／ Day 175*	関連なし	死亡

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
SC = 皮下（投与）、SOB = 息切れ、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 300 mg BID、及び経口クラリスロマイシン 500 mg BID であった。

被験者には喫煙歴があり（[redacted] pack-years、20[redacted] 年[redacted] 月に禁煙）、肺気腫（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、COPD（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支拡張症（発現日不明、継続中）、及び関節リウマチ（発現日不明、継続中）、及び湿疹（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、イプラトロピウム、フルチカゾン／サルメテロール、チオトロピウム臭化物、サルファサァジン、サルブタモール及びヒドロキシクロロキンであった。

INS-212 試験の開始前に、被験者は COPD のため入院していた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）、SOB 悪化、運動耐容能低下、及び COPD 増悪のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査で、肺尖部胸膜肥厚、線維化、及び両肺上葉の空洞形成（前回の X 線検査から変化なし）が認められた。臨床検査の結果は、白血球（WBC）12.5 × 10^9/L（基準値 : 3.5～11.0 × 10^9/L）、好中球 11.4 × 10^9/L（基準値 : 2.0～7.5 × 10^9/L）、リンパ球 0.7 × 10^9/L（基準値 : 1.0～3.5 × 10^9/L）、C-反応性蛋白（CRP）135 mg/L（基準値 : < 0.5 mg/L、慢性的に高値）、ヘモグロビン 113 g/L（基準値 : 133～167 g/L）、ヘマトクリット 0.353（基準値 : 0.390～0.500）、アルブミン 33 g/L（基準値 : 35～50 g/L）、グロブリン 47 g/L（基準値 : 19～35 g/L）、アルカリホスファターゼ 205 U/L（基準値 : 30～130 U/L）、総ビリルビン 6 µmol/L（基準値 : < 21 µmol/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）24 U/L（基準値 : < 35 U/L）、ガンマ・グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）39 U/L（基準値 : < 50 U/L）、ナトリウム 131 mmol/L（基準値 : 133～146 mmol/L）、カリウム 4.0 mmol/L（基準値 : 3.5～5.3 mmol/L）、クロール 92 mmol/L（基準値 : 95～108 mmol/L）、炭酸水素 25 mmol/L（基準値 : 22～29 mmol/L）、尿素 5.0 mmol/L（基準値 : 2.5～7.8 mmol/L）、クレアチニン 56 µmol/L（基準値 : 50～130 µmol/L）、及び推算糸球体濾過量（eGFR）> 89 mL/min/1.73 m^2（基準値 : >60 mL/min/1.73 m^2）であった。治療として、被験者は、治験薬及び MDR、被験者の常用薬である気管支拡張剤（イプラトロピウム、フルチカゾン／サルメテロール、及びサルブタモール）及びステロイド（経口プレドニゾン 40 mg／日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、並びに抗生物質の投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）、COPD は消失したと判断され、被験者は退院した。治験担当医師は、COPD は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量は変更されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）、治験薬の最終投与が行われた。治験薬投与時に被験者の喘鳴が悪化したため、治験薬投与は中止された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）まで、被験者に Grade 1 AESI の両側胸部喘鳴が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、被験者に Grade 1 の体重減少及び Grade 1 の間欠性胸部不快感（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 78］に回復）が発現し、継続する COPD 増悪の治療のため、被験者は入院した。入院前の 3 ヵ月間、緑色の喀痰を伴う湿性咳嗽が連日続き、SOB が悪化していた。入院時、CRP 105 mg/L（基準値：< 5 mg/L）、アルブミン 30 g/L（基準値：35～50 g/L）、グロブリン 45 g/L（基準値：19～35 g/L）、アルカリホスファターゼ 162 U/L（基準値：30～130 U/L）、クロール 93 mmol/L（基準値：95～108 mmol/L）、クレアチニン 47 µmol/L（基準値：50～130 µmol/L）、アニオンギャップ 23 mmol/L（基準値：10～20 mmol/L）、ヘモグロビン 116 g/L（基準値：133～167 g/L）、ヘマトクリット 0.381 L/L（報告値、基準値：0.390～0.500）、平均赤血球容積 76.7 fL（基準値：80.0～100.0 fL）、血小板 477 × 10^9/L（基準値：150～400 × 10^9/L）、WBC 14.1 × 10^9/L（基準値：3.5～11.0 × 10^9/L）、好中球 12.1 × 10^9/L（基準値：2.0～7.5 × 10^9/L）であった。同日行われた胸部 X 線検査では、前回の X 線検査から変化のない広範な線維空洞型の肺傷害が認められ、右中・下肺野に小結節の増加が新たな所見として認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタム IV 4.5 g TID、アミノフィリン IV 1000 mg QD（1000 mg QD での投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 500 mg に減量）、エノキサパリン SC、ドキシサイクリン 100 mg BID、及びイプラトロピウムによる治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口プレドニゾロン 30 mg QD の投与を開始した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、カルボシステイン及び吸入塩化ナトリウムの投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 63）、アミカシン IV の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）、被験者に Grade 1 の頻脈が発現した。本事象は、同日に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、メロペネム IV 1 g による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）、COPD 増悪のため、被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）、症状が部分的に改善し、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、被験者は胸部症状の悪化（COPD の進行及び前回発現した COPD 増悪の継続）のため入院したが、抗生物質の IV 投与による治療後も有意な改善は認められなかった。治験担当医師は、この COPD 増悪は、COPD の進行及び以前の COPD 増悪（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 56］）が継続しているものと考え、本事象を新たな重篤な有害事象とは判断しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 105）、COPD 専門医チームのケアの下、被験者の希望で退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 175）、被験者は COPD の増悪及び進行のため死亡した。剖検は行われなかった。

治験担当医師は、COPD のいずれの事象も治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**8[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
咳嗽	Grade 2	Day 46*／継続中	おそらく関連あり	軽快

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加えて治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg（投与頻度「その他」）、エタンブトール 700 mg QD、及びリファンピシン 450 mg QD であった。

被験者は、乳房嚢胞（20[redacted]年発現、継続中）、白血球尿（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、胆石症（20[redacted]年）、裂孔ヘルニア（20[redacted]年発現、継続中）、右肺葉切除（19[redacted]年）、十二指腸潰瘍（19[redacted]年）及び片頭痛（19[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、アセトアミノフェン及び塩化ナトリウム吸入であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）、被験者に Grade 1 の寝汗が発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 61）まで継続した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。本事象による治験薬投与の変更はなかった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者に感染による気管支拡張症の増悪（Grade 2 AESI）が発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 76）まで継続した。治験担当医師は、治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬投与を中断した。被験者に、アモキシシリン／クラブラン酸カリウムを 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 28）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）まで投与した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 46）、被験者に咳嗽の増悪（Grade 2 AESI）が発現した。治験担当医師は、咳嗽は治験薬とおそらく関連ありと判断した。本事象のため、治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）であった。

被験者の追跡調査は継続し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 447）、被験者は治験を中止した。被験者の治験終了状況は「その他」とされ、被験者は Month 6 までの治験来院を完了しなかったが、安全性追跡来院は完了したと記録されていた。

咳嗽の事象は、治験終了時点で軽快と報告された。

本治験期間中に発現したその他の AESI は、白血球尿（Grade 1 AESI）及び血尿（Grade 1 AESI）であり、いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 77）に発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 447）の治験終了時点では継続中であった。治験薬投与を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）に中止していたため、治験担当医師はどちらの事象も治験薬とは関連なしと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		年齢：7[redacted] 歳		性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-212 試験での陰性化：なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
疲労	Grade 2	Day 43* ／ Day 43*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
GERD = 胃食道逆流症、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法

20[redacted] 年[redacted] 月、被験者番号[redacted] は肺 MAC 症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加えて治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID 及びリファンピシン・イソニアジド合剤 300 mg BID であった。

被験者は、皮膚の扁平上皮癌（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、高血圧（20[redacted] 年発現、継続中）、食道－胃底部造襞術（20[redacted] 年）、リウマチ熱（19[redacted] 年）、GERD（19[redacted] 年発現、継続中）、糖尿病（発現日不明、継続中）、及び裂孔ヘルニア（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、アテノロール、エソメプラゾール、メトホルミン、重炭酸ナトリウム・アルギン酸ナトリウム・炭酸カルシウム合剤、及びサルブタモールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）、被験者に Grade 1 の嘔吐及び Grade 2 の無力症が発現した。治験担当医師は、いずれの事象も治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験薬の投与は中断され、同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 3］）、嘔吐は消失した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）、無力症は消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）、被験者に全身疲労（Grade 2 の疲労）が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断し、本事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）であった。同日（Day 43）、本事象は消失した。

被験者の追跡調査は継続し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 400）、被験者の治験を中止した。主な中止理由は、「その他」とされ、治験終了状況一覧表によると、被験者は Month 6 の治験来院を完了しなかったが、安全性追跡来院は完了したと記録されていた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-212 試験での陰性化：**あり	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 3	Day 16*／Day 63*	関連なし	回復・消失
薬物過敏症	Grade 3	Day 39* ／ Day 44*	治験担当医師：明らかに関連あり 治験依頼者：おそらく関連あり	回復・消失
呼吸困難	Grade 1	Day 132*／ Day 168*	明らかに関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、QOD = 隔日投与、SC = 皮下（投与）

被験者番号[redacted] は肺 MAC 症と診断された（発現日不明）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QOD、経口リファンピシン 600 mg QD、及び経口エタンブトール 800 mg QD であった。

被験者は、両側性難聴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、筋痙縮（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、高血圧（20[redacted] 年発現、継続中）、脳卒中（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、悪性肺癌（発現日不明～20[redacted] 年[redacted] 月）、肺切除（20[redacted] 年[redacted] 月）、インフルエンザ（発現日不明～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、肺腫瘤（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、COPD 及び肺気腫（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、虚血性心疾患（19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、過去の喫煙（[redacted] pack-years、19[redacted] 年から 20[redacted] 年）、喘息（19[redacted] 年発現、継続中）、結核（未確認、19[redacted] 年から 19[redacted] 年）、狭心症（発現日不明、継続中）、気管支拡張症（発現日不明、継続中）、憩室性疾患（発現日不明、継続中）、変形性関節症（発現日不明、継続中）、高脂血症（発現日不明、継続中）、腎嚢胞（発現日不明、継続中）、ゴム過敏症（発現日不明、継続中）、及びペニシリンアレルギー（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、サルブタモール、チオトロピウム、サルメテロール粉末、フルチカゾン／サルメテロール、コデイン、アトルバスタチン、カルボシステイン、ジピリダモール、アセチルサリチル酸、ジルチアゼム、及びアセトアミノフェンであった。

治験登録前の 20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者に息切れが発現した。息切れは改善したが、その後悪化した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）まで、被験者は喀痰増加（Grade 1 AESI、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、咳嗽（Grade 1 AESI、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 18］消失、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、喘鳴（Grade 1 AESI で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 56］に消失、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、及び呼吸困難（Grade 3 AESI で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 63］に消失、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断し、本事象のため同日［20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日］に治験薬の投与を中断）を発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）まで、運動耐性低下（Grade 3、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 63］消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）及び嗜眠（Grade 2、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 39］消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）に加え、膿性喀痰の増加（Grade 1）（治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）が認められた。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、呼吸困難が続いたため、治験薬投与を中断した。アモキシシリンによる治療を、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）、治験薬の投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）、被験者に肺炎（Grade 3）が発現し、治験薬の投与は再度中断された。同日、食欲減退（Grade 3、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 22］消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）も発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、経口アセトアミノフェン 1 g QD の頓服を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）、胸部 X 線検査で肺炎が確認された。これは新たにみられた変化であったが、典型的な肺炎とは異なっていた。また、同日、被験者にラ音（Grade 3 AESI、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 35］消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）が発現した。セフトリアキソン IV 1 g QD の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、喀痰培養検体を収集した。3 日間の培養の結果、膿性痰に顕著な増殖は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者は息切れ（特に労作時）のため入院した。胸痛は報告されなかった。被験者に、体重減少（Grade 2、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 147］消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）及び頭痛（Grade 2、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）が発現した。再度培養検体を収集し、2 日間の培養の結果、膿性痰に顕著な菌増殖は認められなかった。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者の体調が悪く、肺塞栓を除外するための肺 CT 血管造影を行うことができず、被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）までダルテパリン SC 10,000 IU QD による血栓塞栓予防治療を受けた。また、息切れの治療として、吸入イプラトロピウム 500 µg QID の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）、身体検査で、喘鳴、両肺底部の捻髪音、及び正常な心音が確認された。胸部 X 線検査で、いくつかの肺結節を伴う過膨張が認められたが、急性の変化はなく、既知の気管支拡張症が認められた。心エコー検査では、ごく軽度の収縮機能障害が認められた。経口プレドニゾロン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 27］まで漸減投与）、イプラトロピウム臭化物、及び「胃の保護」のため経口オメプラゾール 20 mg QD を投与し、吸入サルブタモール 5 mg QID による治療を行った。ダルテパリンによる治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾロン及びセフトリアキソンによる治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、治験薬の投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者に悪心（Grade 1、同日消失、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断）が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）、治験薬を 5 回投与した後、被験者は気分が悪くなった。投与直後に呼吸困難が発現し、約 2 時間継続した。また、既存の疾患である呼吸困難の悪化、悪心（Grade 2、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 42］消失、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、右側疼痛（Grade 2、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 42］消失、治験担当医師は治験薬と関連はないと判断）、下痢（Grade 2、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 42］消失。治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断）、及び嗜眠の悪化が認められた。これらの症状は全て治験薬に対するアレルギー反応（薬物過敏症）と判断された。アレルギー反応の症状として息切れと説明されていたが、この反応はア

ナフィラキシー又は急性過敏症反応とは異なると考えられた。アレルギー反応として炎症反応が特定されたが、急性炎症のエビデンスはなく、治験薬を投与する度に被験者に反応（主に呼吸困難）が起こり、また過去にも COPD 増悪に伴う重度の呼吸困難があったことから、急性炎症は除外した。気管支痙攣のエビデンスはなく、報告された喘鳴は気管支痙攣ではなく過呼吸に起因するものであると治験担当医師は判断した。被験者には、過去にアミノグリコシド系抗生物質に対するアレルギー反応はなかった。過敏症検査は実施しなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 39）、治験薬の投与を中断した。これらの事象に対する投薬治療は行われなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 44）、治験薬に対する薬物過敏症は消失したと判断された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 49）、被験者は治験担当医師の診察を受け、気管支痙攣は認められなかった。メディカルモニターとの協議の結果、治験担当医師は、完全には消失していなかった基礎疾患の肺炎がアレルギー反応の原因となった可能性があると考えた。このため、被験者及び治験担当医師は、反応を評価するため、段階的に治験薬の投与を再開したいと考えた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 63）、胸部 X 線検査を実施し、被験者の肺炎の消失を確認した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 74）、胸部 X 線検査の結果、心臓の大きさは正常で、限局性の肺内病変やコンソリデーション、及び COPD による肺野の過膨張は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 119）、用量を調整して（段階的投与速度）治験薬の投与を再開した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 123）、被験者に喀痰の増加（Grade 1 AESI、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 146］消失、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 132）、被験者に呼吸困難の増悪（Grade 1 AESI、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 168］消失、治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断）が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 136）、被験者に食欲減退（Grade 1、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 146］消失、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断）が発現した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 138）、投与後に発現した Grade 1 の呼吸困難（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 132］発現）のため、治験薬の投与を中止した。治験担当医師は、本事象は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はなし、薬物過敏症及び Grade 1 の呼吸困難は治験薬と明らかに関連ありと判断した。治験依頼者は、被験者にみられた数々の肺症状、事象発現のリスクを増大させた可能性のある複数の併用薬、及び治験薬の再投与後にも再発したことから、薬物過敏症は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 612）、被験者は治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day -64*／Day -63*	該当なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day -51* ／Day -49*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD 及び経口エタンブトール 800 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結核（1956 年）、COPD（2000 年以降）、及び肺病変（20[redacted]年以降）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、アルブテロール／イプラトロピウム、サルブタモール、フルチカゾン、及びチオトロピウムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −64）、咳嗽及び息切れが数週間続いたため、被験者は救急外来を受診した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、COPD 増悪のため、被験者は入院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −63）、COPD は消失し、被験者は退院した。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、経口プレドニゾロン 30 mg QD による短期治療を完了した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −51）、COPD 増悪のため、被験者は再入院した。経口プレドニゾロン 40 mg QD による 7 日間の治療及びドキシサイクリン 100 mg BID による 3 日間の治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −49）、COPD は消失したと判断された。被験者は退院し、プレドニゾロン及びドキシサイクリンによる治療を終了した。

治験担当医師は、COPD 増悪のいずれの事象についても、治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 9* ／ Day 49*	関連があるかもしれない	回復・消失
慢性閉塞性気道疾患	Grade 4	Day 58* ／ Day 79*	関連があるかもしれない	回復・消失
慢性閉塞性気道疾患	Grade 3	Day 102*／ Day 132*	関連なし	回復・消失
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Grade 3	Day 210*／ Day 265*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、ECG = 心電図、
FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、SC = 皮下（投与）

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 800 mg QD、経口リファンピシン 600 mg QD、及び経口アジスロマイシン 250 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、COPD（19[redacted]年以降）、喫煙（[redacted] pack-years）、高血圧症、てんかん（20[redacted]年以降）、憩室炎、気胸（19[redacted]年）及び GERD の既往を有していた。さらに、治験参加（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）前の 2 週間以内に COPD 増悪が発現していた。被験者によると、過去 2 年間にわたって呼吸器症状が悪化していたとのことであった。

被験者の併用薬は、プレドニゾロン、テオフィリン、サルブタモール、カルボシステイン、フルチカゾン、サルメテロール、イプラトロピウム、オメプラゾール、エノキサパリン、ベンドロフルメチアジド、シンバスタチン、カンデサルタン、ラミプリル、トピラマート、フロセミド、アセチルサリチル酸、及びアレンドロン酸であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）、被験者に息切れ、咳嗽の増加、及び胸部圧迫感の呼吸器症状が発現し、COPD 増悪と診断された。被験者の症状は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続的に悪化した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、プレドニゾロンによる治療を開始した。その後用量を漸減し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、プレドニゾロン 60 mg QD による治療を再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）、FEV_1 は 0.55 L（予測値の 40%であるベースライン時の 0.67 L から低下）であった。サルブタモールの用量を 5 mg/2.5 mL の 1 日 4～6 回投与に変更し、イプラトロピウム 500 µg QID による治療を開始した。同日、治験薬の投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 26）、外来診察で、被験者の症状は改善したと報告された。FEV_1 は 0.69 L まで増加したが、息切れは継続していた。同日（治験薬の最終投与から 5 日後）、咳嗽の発作により極めて重度の息切れが発現した。被験者は救急外来を受診し、2 型呼吸不全（急性）のため入院した。pH は 7.146、酸素飽和度は 88%であった。ヒドロコルチゾン IV 200 mg が投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、経口プレドニゾロンの用量を 40 mg QD に変更した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FEV_1 は 0.46 L（予測値の 29%）であり、フロセミドによる治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 33）、被験者は退院し、サルブタモールによる治療は中止された。20[redacted]年

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]月[redacted]日、経口プレドニゾロンの用量を 20 mg QD に変更した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 49）、被験者は COPD から回復し、同日、治験薬の投与が再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）、息切れの増加及び COPD 増悪（pH 7.136）のため、被験者は再入院した。吸入イプラトロピウム臭化物 500 µg QID、ヒドロコルチゾン IV 200 mg QD、アモキシシリン／クラブラン酸 IV 1.2 g、及びマグネシウム IV 2 g による治療が行われた。2015 年 11 月 28 日、CT 肺血管造影で 1.4 cm の右肺門の結節が認められた。経口プレドニゾロン 60 mg QD 及び SC エノキサパリン 40 mg QD による治療が行われた。本事象の治療中も治験薬の投与は継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 65）、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）、COPD は消失したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 102）、被験者に咳嗽を伴う息切れの増加が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、COPD 増悪のため、被験者は入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 105）、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 132）、被験者は COPD 増悪から回復した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）、被験者に感染による COPD の増悪が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 221）、被験者は息切れの悪化（酸素飽和度 83%）のため入院し、経口プレドニゾロン 60 mg QD、吸入サルブタモール 5 mg QID、吸入イプラトロピウム臭化物 500 µg QID、エノキサパリン SC 40 mg QD、経口ドキシサイクリン 200 mg 単回投与、及び IV 補水液による治療を受けた。アクリジニウム臭化物による治療は中止され、経口ドキシサイクリン 100 mg QD の投与が開始された。同日、治験薬の投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、経胸腔 ECG で軽度の僧帽弁逆流が認められた。末梢浮腫が認められ、その治療として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にフロセミド IV 40 mg の単回投与を行い、経口フロセミド 40 mg BID の投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、テオフィリン及びドキシサイクリンによる治療を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、サルブタモール及びイプラトロピウムによる治療を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、経口テオフィリン 300 mg BID による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 236）、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬の投与を再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 265）、感染による COPD 増悪は消失したと判断された。

治験担当医師は、慢性閉塞性気道疾患の事象（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現）はいずれも治験薬と関連があるかもしれないと判断し、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現）は治験薬との関連はないと判断した。また、治験担当医師は、感染による慢性閉塞性肺疾患の増悪（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現）は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：6[redacted] 歳		性別：女性	
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-212 試験での陰性化：あり		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎球菌性肺炎	Grade 3	Day 491* ／ Day 500*	関連なし	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SAE = 重篤な有害事象、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の治験薬+MDR 群に無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 250 mg QD 及びエタンブトール 800 mg QD であった。

被験者は、てんかん（19[redacted]年発現、継続中）、喘息（19[redacted]年発現、継続中）、痔核（20[redacted]年発現、継続中）、骨減少（20[redacted]年発現、継続中）、ラ音（20[redacted]年発現、継続中）及び難聴（発現日不明、継続）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、バルプロ酸ナトリウム 500 mg BID（開始日不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）、バルプロ酸ナトリウム 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、バルプロ酸ナトリウム 1000 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、バルプロ酸ナトリウム 1000 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、バルプロ酸ナトリウム 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及び必要に応じてコトリモキサゾール 1%クリーム頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、被験者に非重篤な Grade 1 の発声困難（TEAESI）が発現した。治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87）、発声障害は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、発声障害は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）、被験者に非重篤な Grade 1 の平衡障害（TEAESI）が発現した。治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 179）、被験者に非重篤な Grade 1 のラ音（TEAESI）及び Grade 1 の咳嗽（TEAESI）が発現した。治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 235）、平衡障害事象及びラ音は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、平衡障害事象及びラ音は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 291）、咳嗽は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、咳嗽は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 347）、被験者に非重篤な Grade 1 のラ音（TEAESI）及び咳嗽（TEAESI）が再発した。治験薬は変更することなく投与を継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 347）に発現した咳嗽は本報告時点で継続しており、転帰は未回復・未消失と報告された。治験担当医師は、咳嗽は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 394）、治験薬の最終投与が行われ、被験者は治験を完了した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 422）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 347）に発現したラ音は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、ラ音は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 488）、被験者に非重篤な Grade 1 の鼻漏（AESI）が発現した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 491）、感染症症状、錯乱、及び炎症マーカー上昇のため、被験者はかかりつけ医を受診した。同日、Grade 3 の肺炎球菌性肺炎（SAE）のため、被験者は入院した。入院時の臨床検査結果は、白血球数 9.0×10^9/L（基準値：3.6～9.2×10^9/L）、ヘモグロビン 138 g/L（基準値：120～155 g/L）、血小板数 65×10^9/L（基準値：140～400×10^9/L）、赤血球数 4.5×10^{12}/L（基準値：3.9～5.1 × 10^{12}/L）、ヘマトクリット 0.410 g/dL（基準値：0.37～0.46 g/dL）、好中球数 5.9 × 10^9/L（基準値：1.7～6.2×10^9/L）、リンパ球数 1.4×10^9/L（基準値：1～3.4×10^9/L）、単球数 1.73×10^9/L（基準値：0.2～0.8×10^9/L）、好酸球数 0×10^9/L（基準値：0～0.4×10^9/L）、好塩基球数 0.01×10^9/L（基準値：0～0.1 × 10^9/L）、及び C 反応性蛋白 203 mg/L（基準値：0.1～5 mg/L）であった。その他の臨床検査結果は基本的に正常で、血液培養検査の結果は陰性であった。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のスクリーニング検査は陰性であった。尿中肺炎球菌抗原の検査結果は陽性であった。同日、レボフロキサシン IV 500 mg BID の投与を開始した。

胸部 X 線検査で、両側肺尖部の長期にわたる線維症、及び感染症に一致する右中肺野及び下肺野に斑状のコンソリデーションが認められ、非重篤な Grade 3 の肺コンソリデーション（AESI）と報告された。また、左肺に少量の胸水が認められ、非重篤な Grade 3 の胸水（AESI）と報告された。基礎疾患による肺コンソリデーションである可能性は否定できなかった。肺コンソリデーション及び胸水は本報告時点で継続しており、転帰は未回復・未消失と報告された。治験担当医師は、肺コンソリデーション及び胸水は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 492）、エタンブトール 800 mg QD の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 493）、アジスロマイシン 250 mg QD の投与を開始した。被験者は既に MDR を完了していたが、病棟のチームがそれを認識しておらず、誤って処方した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 499）、エタンブトールの投与を中止し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 500）、アジスロマイシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 493）、レボフロキサシンの投与を中止し、テイコプラニン IV 400 mg BID の投与を開始した。喀痰培養検査では正常な細菌叢が確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 495）、テイコプラニンを QD に変更した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 497）、C 反応性蛋白は 25 mg/L（基準値不明）であった。血液ガス分析結果は、pH 7.49（基準値：7.35～7.45）、酸素分圧 5.9 kPa（基準値：11.0～14.4 kPa）、及び酸素飽和度 90.3%（基準値：94.0%～98.0%）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 499）、テイコプラニンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 500）、被験者は鼻漏及び肺炎球菌性肺炎から回復し、退院した。これらの事象の転帰は回復・消失と報告された。

治験担当医師は、鼻漏及び肺炎球菌性肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day -38* ／ Day -25*	関連なし	回復・消失
下気道感染	Grade 2	Day -31* ／ Day -26*	関連なし	回復・消失
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Grade 2	Day -18* ／ Day -10*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day 2* ／ Day 3*	関連なし	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 7* ／ Day 19*	関連なし	回復・消失
下痢	Grade 2	Day 24* ／Day 52*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 1	Day 133*／ Day 141*	関連なし	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 169* ／ Day 175*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day 182*／ Day 185*	関連なし	回復・消失
腹痛	Grade 2	Day 194*／ Day 195*	関連なし	回復・消失
下痢	Grade 2	Day 201*／継続中	関連なし	未回復・未消失
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Grade 2	Day 210*／ Day 212*	関連なし	回復・消失
脊椎痛	Grade 2	Day 234*／ Day 236*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = 体格指数、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CRP = C 反応性蛋白（基準値：0～7.9 mg/L）、
CT = コンピュータ断層撮影、Hb = ヘモグロビン（基準値：119～146 g/L）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、
WBC = 白血球数（基準値：4.5～27.7 × 10^9/L）

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 700 mg（1 日の総投与量）、経口リファンピシン 450 mg QD、及びシプロフロキサシン 250 mg BID（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月以降）であった。

関連する既往歴として、被験者は、COPD、気管支拡張症、喫煙（[redacted] pack-years）、軽度から中等度の難聴、線維筋痛、虚血性心疾患、及び甲状腺機能低下症の既往を有していた。ベースライン時の BMI は 17、室内気での酸素飽和度は 95%であった。

被験者の併用薬は、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、レボチロキシン、ニコランジル、サルメテロール、フルチカゾン・チオトロピウム合剤、サルブタモール、ニトログリセリン、ニコチントローチ剤、アセトアミノフェン、プロクロルペラジン、コデイン、ロペラミド、ビランテロール、及びオンダンセトロンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬初回投与 38 日前）、気管支拡張症増悪のため、被験者は入院した。被験者に、息切れ、体重減少、食欲低下、悪心、疲労、及び緑色粘稠痰を伴う咳嗽が発現していた。入院時、Hb は 101 g/L、CRP は 21 mg/L、及び血圧は 81/53 mmHg であった。同日、経口プレドニゾロン 40 mg QD による治療を行い、ニコランジルを 10 mg BID から 5 mg BID へ減量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、体温は 38.2℃、室内気での酸素飽和度は 92%であり、経口ドキシサイクリン 200 mg QD による治療を行った。ドキシサイクリン及びプレドニゾロンによる治療は、それぞ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

れ 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬初回投与 31 日前）、下気道感染のため、被験者は入院した。翌日、経口ドキシサイクリン 100 mg/日及び経口プレドニゾロン 40 mg による治療を行った。プレドニゾロンは、5 日ごとに 5 mg へ減量し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬初回投与 26 日前）、下気道感染は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は感染による気管支拡張症の増悪から回復した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ドキシサイクリンによる治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬初回投与 18 日前）、息切れの増加及び虚弱のため、被験者は入院した。被験者の胸部では、右肺底部の捻髪音及び軽度の喘鳴が認められた。同日、CRP は 45 mg/dL であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の喀痰分析で、プロテウス・ミラビリスの増殖が認められた。経口ドキシサイクリン（7 日間）及びプレドニゾロン 30 mg（4 日ごとに 5 mg ずつ減量）による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）、悪心、低血圧、背部痛、及び全身疲労のため、被験者は入院した。入院時、WBC は 11.6×10^9/L、CRP は 118 mg/L であった。喀痰培養検査では細菌の増殖は認められず、新たな治療は開始されなかった。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、COPD は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 7）、被験者は運動耐性低下、慢性気管支拡張症、及び慢性倦怠感のため入院した。同日の WBC は 11.4×10^9/L、CRP は 71.0 mg/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Hb は 99 g/L であり、経口ドキシサイクリン 100 mg QD 及びダルテパリン SC 2,500 IU QD による治療を行った。同日、喀痰培養検査の結果は、プロテウス・ミラビリス陽性であった。入院中、被験者は甲状腺機能低下症の治療が不十分と診断され、レボチロキシンが 100 µg から 125 µg QD へ増量された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ドキシサイクリンによる治療を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CT コロノグラフィを実施し、体重減少及び貧血の原因を検索したが、結腸の悪性腫瘍のエビデンスは認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ダルテパリンによる治療を中止した。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、感染による気管支拡張症の増悪は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）、下痢による全身虚弱、息切れ、嗜眠、及び食欲不振のため、被験者は入院した。糞便培養検査の結果は、クロストリジウム・ディフィシレ陰性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ダルテパリン SC 2500 IU/日による治療を開始した。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は下痢から回復し、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 133）、COPD 増悪、湿性咳嗽、息切れ、及び呼吸困難のため、被験者は入院した。同日、胸部 X 線検査、身体検査、バイタルサイン、及び臨床検査を実施したが、特筆すべき結果は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ドキシサイクリン 200 mg/日及びプレドニゾロン 40 mg/日による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ドキシサイクリン 100 mg/日及びプレドニゾロン 40 mg/日を 7 日間服用する

よう指示され、被験者は退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、COPD は消失したと判断された。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、感染による気管支拡張症の増悪、息切れ、湿性咳嗽、及び寝汗のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査では急性の変化は認められなかった。経口ドキシサイクリン 200 mg QD 及び経口プレドニゾロン 40 mg QD による治療が行われた。同日、経口ドキシサイクリンによる治療を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口プレドニゾロンによる治療を中止した。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は感染による気管支拡張症の増悪から回復し、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）、COPD 増悪、息切れの増加、咳嗽、熱感・多汗、及び嗜眠・虚弱のため、被験者は入院した。同日の臨床検査の結果は、ヘモグロビン 109 g/L、CRP 50 mg/L であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた喀痰培養検査及び咽頭ぬぐい液の PCR 検査では、検査を行ったすべてのウイルス（アデノウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、メタ肺炎ウイルス、マイコプラズマ肺炎菌、パラインフルエンザ 1、2 及び 3 型ウイルス、ライノウイルス、及び RS ウイルス）について陰性であった。同日、経口ドキシサイクリン 100 mg QD、経口プレドニゾロン 40 mg QD 及び SC ダルテパリン 5,000 IU QD による治療を行った。ダルテパリンによる治療は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀痰培養検査では目立った細菌増殖はみられなかった。被験者は退院し、COPD は消失したと判断された。プレドニゾロンによる治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、ドキシサイクリンによる治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続した。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 194）、腹痛及び悪心のため、被験者は入院した。本事象発現の 2 日前、被験者は持続する下痢及び重度の腹痛のため、上部消化管内視鏡検査を受けていた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、穿孔を除外するための胸部 X 線検査で慢性変化が認められたが、横隔膜下に遊離ガスは認められなかった。疼痛の治療を受け、被験者は本事象から回復し、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）、継続する下痢による体重減少、虚弱、及び慢性疼痛のため、被験者は入院した。被験者は、自宅ではこれらの症状に対処することができなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院したが、下痢（慢性ではあるが非重篤と判断）、悪心、嗜眠、及び倦怠感は継続していた。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 210）、感染による COPD の増悪のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査で認められた肺コンソリデーションは感染による所見として説明のつくものであった。臨床検査の結果は、Hb 114 g/L、CRP 53 mg/L であった。経口ドキシサイクリン 100 mg/日及び経口プレドニゾロン 40 mg/日による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、感染による COPD の増悪は消失し、被験者は退院した。プレドニゾロンによる治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、ドキシサイクリンによる治療は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止された。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 234）、重度の胸背部疼痛の増悪のため、被験者は入院した。疼痛は過去 4～5 日にわたって悪化していた。脊椎及び胸部 X 線検査では、骨折及び胸椎後弯は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ダルテパリン 2,500 IU 及び経口モルヒネ 5 mg 頓用による治療を行った。本事象発現中、治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院し、脊椎痛は消失したと判断された。

治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪、下気道感染、感染による COPD の増悪、

COPD、感染による気管支拡張症の増悪、下痢、COPD、感染による気管支拡張症の増悪、COPD、腹痛、下痢、感染による COPD の増悪、及び脊椎痛はいずれも治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
喀血	Grade 1	Day 38* ／ Day 39*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD、エタンブトール 1000 mg QD、及びリファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、老人性難聴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、体重減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、COPD（19[redacted] 年発現、継続中）、喫煙（開始日不明、継続中）、背部痛（発現日不明、継続中）、良性前立腺肥大症（発現日不明、継続中）、糖尿病（発現日不明、継続中）及び右脚ブロック（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、サルブタモールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）に、間欠的に、被験者に Grade 1 AESI の咳嗽、気管支痙攣、及び呼吸困難が発現した。いずれも同日に消失し、治験担当医師はこれらの事象はいずれも治験薬と関連ありと判断し、治験薬の投与を中断した。MDR の用量変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）まで、被験者に COPD の増悪が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。治験薬及び MDR の投与に変更はなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、プレドニゾン（30 mg QD）による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）、被験者に Grade 1 AESI の咳嗽、気管支痙攣、及び呼吸困難が再度発現した。いずれも同日に消失し、治験担当医師は、これらの事象はいずれも治験薬と明らかに関連ありと判断し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の投与を中断した。MDR の用量変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 28）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）まで、被験者に Grade 1 AESI の喀血が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者に Grade 1 AESI の喀血が再び発現した。本事象のため、治験薬の投与を中止した。治験薬が最後に投与されたのは、Grade 1 AESI の咳嗽、気管支痙攣、及び呼吸困難のため治験薬の投与を中断した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）であったが、Day 38 に喀血が発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断したため、治験薬の投与は再開しなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）、喀血は消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）に発現した喀血のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）に被験者の治験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺空洞形成	Grade 2	Day 92* ／継続中	おそらく関連あり	未回復・未消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、CFTR = 嚢胞性線維症膜コンダクタンス制御因子、CT = コンピュータ断層撮影、
GERD = 胃食道逆流症、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg（投与頻度「その他」）、クロファジミン 100 mg QD、エタンブトール 1200 mg QD、及びリファブチン 300 mg QD であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、MAC 症の増悪により、アジスロマイシンの投与を中止してクラリスロマイシン 500 mg BID の投与を開始した。

被験者は、右肺下葉の呼吸音異常（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］発現、継続中）、発疹（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、GERD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、慢性肉芽腫性疾患（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、閉経（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）、脱毛症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、難聴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、耳鳴（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、気管支拡張症（19[redacted] 年発現、継続中）、CFTR 遺伝子突然変異（発現日不明、継続中）、動物アレルギー（発現日不明、継続中）、及びアトピー（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、インターフェロンガンマー1b、ホルモテロールフマル酸塩、ベクロメタゾン・ホルモテロール合剤、サルブタモール、吸入塩化ナトリウム、及びオメプラゾールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）、治験担当医師により、胸部 CT スキャンでの肺浸潤影の増悪及び空洞形成が報告された。Grade 2 AESI の本事象のため、治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 159）であった。治験担当医師の判断により、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 519）に被験者の治験を中止した。この時点で、本事象は未消失であった。

治験担当医師は、Grade 2 AESI の肺空洞形成は治験薬とおそらく関連あり、アジスロマイシンとは関連があるかもしれないと判断した。

治験薬投与期間中に被験者に発現した AESI は、気管支閉塞（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 10］発現、継続中、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬の変更なし）、発声障害（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 6］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 64］消失、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬の変更なし）、及び耳鳴（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 6］発現、継続中、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬の変更なし）であった。

治験薬投与期間中に被験者に発現したその他の有害事象は、舌変色（黒色）（Grade 2、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 8］発現、継続中、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬の変更なし）、及び口内乾燥（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 2］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 64］消失、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬の変更なし）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患の増悪	Grade 4	Day 425* ／該当しない	該当なし（関連なし）	未回復・未消失
高炭酸ガス血性昏睡	Grade 5	Day 425* ／ Day 450*	該当なし（関連なし）	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、INR = 国際標準比、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 500 mg QD、エタンブトール 1000 mg QD、リファンピシン 600 mg QD、及びクロファジミン 100 mg QD であった。

被験者には喫煙歴があり（19[redacted] 年以降）、肺塞栓症（19[redacted] 年）、深部静脈血栓症（19[redacted] 年及び 19[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、第 V 因子ライデン変異（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、COPD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、及び白内障（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、アレンドロン酸 70 mg（投与頻度不明。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、コデイン 10 mg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、サルメテロールキシナホ酸塩･フルチカゾンプロピオン酸エステル合剤 50 µg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 2017 年 10 月 17 日）、吸入チオトロピウム臭化物 5 µg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、Lekovit（炭酸カルシウム）500 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から継続）、ニコチン局所パッチ 7 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、吸入塩化ナトリウム 4 mL BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、吸入サルブタモール 100 µg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及びカルシトリオール 3 µg 局所クリーム QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、終了日不明）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 425）、被験者の意識が低下した状態となっているのを被験者の妻が発見し、被験者は夜 [redacted] 時に救急外来を受診した。COPD 増悪（Grade 4 の TEAESI）及び高炭酸ガス血性昏睡（Grade 5）のため、被験者は集中治療室に入院した。呼吸不全は肺炎球菌性敗血症によるものであった。

数週間前に、被験者には息切れの増加、咳嗽、胸部圧迫感、及びさらなる体重減少（25 kg）が起こっていたと報告された。被験者の妻によると、被験者は階段を昇ることは可能であるが、昇った後はベッドで横になる必要があったとのことであった。また、睡眠も困難であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 425）の入院時に行われた臨床検査結果は、ヘモグロビン 8.7 mmol/L、ヘマトクリット 0.403 L/L、平均赤血球容積 92 fL、白血球数 15.35 × 10^9/L、血小板数 321 × 10^9/L、活性化部分トロンボプラスチン時間 35.5 秒、プロトロンビン時間 15.5 秒、INR 1.1、ナトリウム 119 mmol/L、カリウム 5.4 mmol/L、尿素 3.5 mmol/L、クレアチニン 28 nmol/L、クロール 80 mmol/L、カルシウム 2.07 mmol/L、マグネシウム 0.63 mmol/L、無機リン 1.04 mmol/L、グルコース 7.6 mmol/L、総ビリルビン 6 mol/L、アルカリホスファターゼ 134 mmol/L、ガンマ・グルタミルトランスフェラーゼ 69 mmol/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 37 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ 22 U/L、乳酸脱水素酵素 243 U/L、クレアチンホスホキナーゼ 188 U/L、トロポニン T

＊新薬承認情報提供時に置き換え

100 ng/L、C 反応性蛋白 39.9 mg/L であった。血液ガス検査では、pH 7.21、pCO_2 11.5 kPa、pO_2 10.1 kPa、炭酸 34 mmol/L、酸素飽和度 94%であった。脳 CT スキャンでは頭蓋内に異常は認められなかった。胸部 CT スキャンでは、肺塞栓、空洞性病変、気管支壁肥厚、細気管支炎の可能性、及び局所浸潤は認められなかった。心電図所見は、洞調律で心拍数 95 拍／分、中間軸、右脚ブロック、V1～V4 で陰性 T 波であった。その他の伝導時間は正常であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 425）、被験者は挿管され、呼吸循環管理に加えセフロキシム及びシプロフロキサシン（いずれも用量及び投与頻度不明）の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 426）、培養検査の結果、インフルエンザ菌が分離された。同日、皮下ナドロパリン 2850 IU QD、ニコチン局所パッチ 14 mg QD、吸入イプラトロピウム臭化物、サルブタモール硫酸塩 5 mL（1 日 8 回）、選択的消化管除菌懸濁液（アンフォテリシン及び塩基性溶液）10 mL QID（経鼻胃チューブより投与）、選択的口腔咽頭除菌用ベンゾカインペースト少量 QID（口腔洗浄薬として）、及びカルシトリオール軟膏 1 g QD（皮膚への塗布）による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 427）、アセトアミノフェン 1000 mg QID を経口又は経鼻胃チューブを介して投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 428）、チアミン塩酸塩 100 mg QD 及び 0.05%リン酸ベタメタゾンナトリウムクリーム BID の投与を開始した。同日、被験者による自己抜管が起きたが、その後非侵襲的持続陽圧換気療法で安定した状態を維持した。喀痰培養検査でインフルエンザ菌が検出され、ライノウイルス培養検査を実施した後、シプロフロキサシンの投与を中止した。プレドニゾロン（用量及び投与頻度不明）及びセフロキシムを 8 日間投与した後、中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 435）、ハロペリドール 2 mg QD を経口又は経鼻胃チューブを介して投与した。翌日、ハロペリドールを 1 mg に減量した。

体液貯留に対する治療としてフロセミド（用量及び投与頻度不明）の点滴を最大限行ったが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 435）には依然として高流量経鼻酸素カニューレを必要とした。可能な限り体を動かすようにしたが体力はあまり回復せず、高流量経鼻酸素カニューレの使用及び体液の除去を継続的に必要とした。低酸素状態が続き、緩和ケアを開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 435）、緩和治療としてモルヒネ（用量及び投与頻度不明）の点滴を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 450）午前[redacted] 時[redacted] 分、被験者は死亡した。死亡時点で、COPD 増悪は未消失であった。剖検は実施されなかった。

報告されたその他の有害事象は、喘鳴（Grade 1 TEAESI、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 182］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 357］消失、治験薬との因果関係は該当なし、治験薬の変更なし）、性器紅斑（Grade 3、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 428］発現、治験薬との因果関係は該当なし、治験薬の変更なし、未消失）、陰部そう痒症（Grade 3、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 428］発現、治験薬との因果関係は該当なし、治験薬の変更なし、未消失）、皮膚反応（Grade 3、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 426］発現、因果関係は該当なし、治験薬の変更なし、未消失）、体重減少（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 259］発現、治験薬との因果関係は該当なし、治験薬の変更なし、未消失）であった。

治験担当医師は、COPD 増悪及び高炭酸ガス血性昏睡と治験薬との因果関係を「該当なし（関連なし）」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
呼吸困難	Grade 3	Day 195* ／ Day 231*	明らかに関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、エタンブトール 400 mg BID、及びリファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、過去の肺 MAC 症（20[redacted] 年から 20[redacted] 年）、COPD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、糖尿病（発現日不明、継続中）、及び両耳の聴力低下（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ホルモテロール、グリメピリド、ピオグリタゾン、インスリンデグルデク、及びインスリンリスプロであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 231）まで、被験者に Grade 2 AESI の咳嗽が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬投与に変更はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 195）、被験者に Grade 3 AESI の呼吸困難が発現した。本事象のため、治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 225）であった。本事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 231）に消失したと報告された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 589）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師は、呼吸困難は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**8[redacted] 歳		**性別：**女性	
投与群：MDR 単独		**INS-212 試験での陰性化：**あり		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
微小血管性冠動脈疾患	Grade 1	Day 341*／ Day 348*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
GERD = 胃食道逆流症、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は 20[redacted] 年[redacted] 月、肺 MAC 症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg QD 及び経口アジスロマイシン 500 mg TIW であった。

被験者には喫煙歴（19[redacted] 年から 19[redacted] 年に 1 日[redacted] 箱、[redacted] pack-years）があり、関連する既往歴として、COPD（発現日：20[redacted] 年、継続中）、脳血管発作（19[redacted] 年）、高血圧（19[redacted] 年、継続中）、GERD、聴覚障害、脂質異常症、B 型肝炎、及び憩室性疾患の既往を有していた。

被験者の併用薬は、インダカテロール／グリコピロニウム、ビソプロロール、クロピドグレル、シンバスタチン、及びエナラプリルであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 346）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から症状を伴う狭心症のエピソードが時折みられたため、待機的冠動脈血管造影のため、被験者は入院した。心エコー検査を実施し、左心室の大きさ、壁厚、及び収縮機能はすべて正常であった。同日の胸部 X 線検査で、びまん性間質性肺疾患及び不明瞭な実質肥厚が特に上肺野内側に認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 347）、冠動脈血管造影が行われたが、その結果は治験実施医療機関に提供されなかった。冠動脈閉塞は認められなかったため、経皮冠動脈形成術は実施されなかった。その後、微小血管性狭心症と確定診断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 348）、被験者は微小血管性狭心症（微小血管性冠動脈疾患）から回復し、退院した。

治験担当医師は、微小血管性冠動脈疾患と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：6[redacted] 歳	性別：女性	
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-212 試験での陰性化：あり	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
聴力低下	Grade 2	Day 88* ／継続中	明らかに関連あり	未回復・未消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のみ）及び 250 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、クラリスロマイシン 1000 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）、レボフロキサシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中断、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同じ用量及び投与頻度で再開し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）、リファブチン 300 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）、及びリファンピシン 600 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）であった。

被験者は、口唇炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、口腔ヘルペス（20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月）、聴力低下（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、視神経炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アジスロマイシン不耐性（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、及び肥大型心筋症（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、カルベジロール及びサルブタモールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 88）、被験者に Grade 2 AESI の聴力悪化（聴力低下）が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106）、本事象のため治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 473）、被験者は治験を完了した。聴力低下は未消失で、治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

治験期間中に発現した AESI は、Grade 1 の咳嗽（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 15］、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬の変更なし）、Grade 1 の無力症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 15］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 19］、治験担当医師は治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断）、Grade 1 の呼吸困難（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 20］に発現し、継続中、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の変更なし）、Grade 1 の咳嗽（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 32］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 134］、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬の変更なし）、及び Grade 2 の咳嗽（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 447］に発現し、継続中、治験薬は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 106］に既に中止されていたため、治験担当医師は治験薬との因果関係を該当なしと判断）であった。

治験期間中に発現し、治験薬との関連があると判断されたその他の有害事象は、Grade 1 の口内乾燥、Grade 1 の味覚異常、及び Grade 1 の流涎過多（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 19］、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験薬の変更なし）、Grade 1 の筋肉痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 1］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 473］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬の変更なし）、Grade 2 の血小板減少症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 9］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 19］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬投与を中断）、Grade 2 の白血球減少症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 9］

＊新薬承認情報提供時に置き換え

から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 88］、治験担当医師は治験薬とおそらく関連ありと判断し、治験薬及び MDR を中断）、及び Grade 1 の疲労（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 15］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 19］、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、治験薬の変更なし）であった。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
そう痒症	Grade 2	Day 176* ／ Day 337*	関連があるかもしれない	回復・消失
マロリー・ワイス症候群	Grade 3	Day 671* ／ Day 672*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 1000 mg（投与頻度「その他」）、エタンブトール 400 mg（投与頻度「その他」）、及びリファブチン 150 mg（投与頻度「その他」）であった。

被験者は、不安（発現日不明、継続中）、裂孔ヘルニア（20[redacted]年発現、継続中）、高血圧症（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）及び軽度聴覚障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、ロサルタン、アムロジピン、ビソプロロール、クロナゼパム、デスロラタジン、及びセチリジンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 229）、そう痒症及び紅斑の有害事象が複数回発現したため（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 8］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 337］）、被験者の治験薬投与が最終となった。治験担当医師は、これらの有害事象は治験薬及び MDR と関連があるかもしれない／おそらく関連ありと判断した。これらの有害事象発現期間中、治験薬及び MDR の投与を断続的に中断した。Grade 2 のそう痒症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 176］発現）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337）に消失した。治験担当医師は、本事象は治験薬、MDR、及びアムロジピンとの関連があるかもしれないと判断し、Day 229 に MDR の投与を中断し、治験薬の投与を中止した。Grade 1 の紅斑（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 232］発現）は、治験担当医師により MDR との関連があるかもしれないと判断され、MDR の投与中止に至った（最終投与日：Day 232）。紅斑は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 671、治験薬最終投与の 443 日後）、被験者は吐血のため救急治療室に入院した。食道胃十二指腸内視鏡検査で、活動性出血を伴うマロリー・ワイス症候群が認められた。注射及びクリップにより止血した。血液検査の結果は正常であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 672、治験薬最終投与から 444 日後）、パントプラゾール 40 mg BID 及びスクラルファート 2 mg 懸濁液 TID［いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 689）まで］の投与を開始した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者は回復したと判断された。マロリー・ワイス症候群は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 711、治験薬最終投与から 483 日後）、被験者は治験を完了した。

その他の有害事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 347）に発現した Grade 1 の難聴（聴覚障害の悪化）（TEAESI）であった。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 229）に治験薬の投与は中止されていたため、治験薬の変更は該当なしであった。治験薬の用量は変更しなかった。本事象は未消失であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師は、Grade 2 のそう痒症は治験薬、エタンブトール、リファブチン、及びアムロジピンと関連があるかもしれないと判断した。治験担当医師は、マロリー・ワイス症候群は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
アルカリゲネス感染	Grade 2	Day 477* ／ Day 508*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CRP = C 反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、SAE = 重篤な有害事象、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の治験薬+MDR 群に無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 750 mg QD、エタンブトール 750 mg QD、及びリファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、右肺上葉及び右肺中葉の肺葉切除（喀血のため、20[redacted]年）、右乳癌及び胸痛（20[redacted]年）、並びに閉経（発現日不明）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、メドロゲストン 5 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、レボフロキサシン 1 g QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、エストラジオール 0.5 外用薬 QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月）、プロゲステロン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月）、及びトラネキサム酸 2 g QID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 146）、被験者に非重篤な Grade 2 の喀血（TEAESI）が発現した。MDR は変更することなく継続された。同日、トラネキサム酸 2 g QID による治療を行った［20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）に中止］。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 147）、Grade 2 の喀血は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は MDR との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 172）、非重篤な Grade 1 の喀血（TEAESI）が発現した。MDR は変更することなく継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）、Grade 1 の喀血は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は MDR との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 244）、治験薬の最終投与が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 477）、気管支拡張症による発熱、悪寒、疲労、及び食欲不振が 3 週間継続し、被験者はかかりつけ医を受診した。同日、プリスチナマイシン（用量不明）の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 484）、プリスチナマイシンは無効と判断され、投与を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 486）、クリンダマイシン（用量不明）の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 493）、被験者は入院した。クリンダマイシンは無効と判断され、投与を中止した。無力症、無食欲症、乾性咳嗽、及び呼吸困難を発現し、被験者はほとんど活動することができなかった。酸素飽和度は 98%、アセトアミノフェンによる治療を行ったものの、体温は 37.7°C であった。胸部 X 線検査で、びまん性の肺異常陰影及び不明瞭な右肺野が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 494）、臨床検査結果は、CRP 61 mg/L、アルブミン 27.9 g/L の低アルブミン血症、ヘモグロビン 12 g/dL、血小板数 453 g/L（炎症性血小板増加症）、ガンマ・グルタミルトランスフェラーゼ上昇<2（基準値はすべて不明）であった。同日の気管支鏡検査で、残存する肺葉の重大な組織破壊及び右気管支樹に中等度の化膿性分泌物が認められた。抗酸菌の塗抹及び

培養検査では、1 顕微鏡視野あたり 10～90 個の抗酸菌（ヒト型結核菌）が認められ、アクロモバクター・キシロソキシダンス数は 10^6 CFU/mL であった。喀痰培養検査で、口腔咽頭に細菌叢が確認された。本事象は、Grade 2 のアルカリゲネス感染（SAE）と報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 495）、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 800 mg BID 及びピペラシリン／タゾバクタム IV 4 g TID の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 500）、胸部 CT で、複数の気管支周囲の結節の退縮とともに右肺下葉尖部の空洞の退縮が認められ、右肺底区の肺凝縮が認められた。翌日、CRP は 34 mg/L であった。

日付不明日に行われた臨床検査で、炎症性症候群の改善が示された（データは提供されていない）。[redacted] 月の日付不明日、気管支ドレナージのため胸部理学療法を開始し、被験者は、徐々に身体活動を増やすことを勧められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 505）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 508）、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を終了した。アルカリゲネス感染は消失したと判断された。本事象の転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、本事象は治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 652）、被験者は治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
呼吸困難	Grade 3	4 MO* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
気管支炎	Grade 2	Day 204* ／ Day 258*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS＝アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID＝1 日 2 回、
BMI＝ボディ・マス・インデックス、COPD＝慢性閉塞性肺疾患、CRP＝C 反応性蛋白、
CT＝コンピュータ断層撮影、FEV_1＝1 秒努力呼気肺活量、
MAC＝マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR＝多剤併用療法、QD＝1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クロファジミン 100 mg QD、経口リファブチン 150 mg QD、及びモキシフロキサシン 400 mg QD であった（いずれも Day 2 に追加）。

関連する既往歴として、被験者は、COPD（20[redacted]年以降）、肺腺がん及び肺葉切除術（それぞれ 20[redacted]年及び 20[redacted]年）、及び発声障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）の既往を有していた。ベースライン時の FEV_1 は予測値の 33%、BMI は 17.7 であった。

被験者の併用薬は、トラマドールであった。

20[redacted]年[redacted]月の日付不明日（治験組み入れから約 4 か月後）、被験者に数週間にわたる呼吸困難が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、呼吸困難の増悪のため、被験者は入院した。また、被験者には、重度の体重減少及び呼吸困難の悪化による横隔膜の衰弱がみられ、リハビリテーションを必要とした。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、経鼻吸入チオトロピウムの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は退院した。被験者の呼吸困難は継続しており、退院後のリハビリテーションが予定された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は呼吸困難を改善するための肺リハビリテーションのため入院し、アルブテロール BID による治療を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、肺機能検査で、FEV_1 は予測値の 35%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は退院した。

本報告時点で呼吸困難は継続しており、被験者は呼吸リハビリテーションを受けていた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）、被験者に気管支重複感染が発現した。20[redacted]年[redacted]月中旬に、発熱及び血痰の症状が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀痰培養検査の結果は、ステノトロフォモナス・マルトフィリア陽性であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 230）、本事象のため治験薬の投与を中止し、吸入アルブテロールによる治療を行った。被験者は、2 種類の吸入薬による治療を望まなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）、被験者は入院し、呼吸運動療法による治療を受けた。CRP は 78.4 UI と上昇した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CT スキャンで、肺胞浸潤及びいくつかの空洞内で鏡面形成が認められた。翌日、サルファメトキサゾール／トリメトプリムによる気管支炎の治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 258）、被験者は気管支炎から回復し、サルファメトキサゾール／トリメトプリムによる治療は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 313）、被験者は退院し、呼吸リハビリテーションを受けた。

治験担当医師は、呼吸困難及び気管支炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**8[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気管支痙攣	Grade 1	Day 3* ／ Day 395*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QD 及びリファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、心房細動（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、良性前立腺肥大（20[redacted] 年発現、継続中）、COPD（発現日不明、継続中）、難聴（発現日不明、継続中）、高血圧（発現日不明、継続中）及び糖尿病（発現日不明、継続）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ワルファリン、スピロノラクトン、アミオダロン、アクリジニウム臭化物、タムスロシン塩酸塩、フルチカゾン、フロセミド、デュタステリド、サルメテロール、アセトアミノフェン及びビルダグリプチンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）、被験者に気管支痙攣（Grade 1 AESI）が発現した。プレドニゾン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、サルブタモール（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、投与終了日不明）、及びイプラトロピウム臭化物（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、投与終了日不明）による治療を行った。本事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に消失した。

被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 395）に治験を終了した。治験終了状況一覧表によると、治験中止の主な理由は「その他」であり、被験者は Month 6 の治験来院を完了しなかったが、安全性追跡来院は完了した。

治験担当医師は、気管支痙攣は治験薬におそらく関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
前立腺炎	Grade 2	Day 537* ／ Day 564*	関連なし	回復・消失

略語：
AE = 有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、BPH = 良性前立腺肥大、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、min = 分、
QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 500 mg BID、エタンブトール 1200 mg（投与頻度不明）、及びリファンピシン 600 mg（投与頻度不明）であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、左下葉の肺扁平上皮癌（20[redacted]年発現、継続中）、並びに良性の前立腺肥大、てんかん、及び老人性難聴（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、デュタステリド／タムスロシン 0.4 mg（投与頻度不明）、コハク酸ソリフェナシン 10 mg（投与頻度不明）、吸入イプラトロピウム臭化物 250 µg TID、吸入サルブタモール 2.5 µg TID、バルプロ酸 500 mg TID、吸入ブデソニド 200 mg BID、及び吸入オロダテロール塩酸塩 2.5 µg BID であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 484）、被験者は 12 ヵ月の治療を問題なく完了し、治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 537、治験薬最終投与から 54 日後）、被験者に 38.6°C の発熱、倦怠感、及び腰痛が発現した。被験者は前立腺炎と診断され、入院した。臨床検査結果は、C 反応性蛋白 46.9 mg/L、白血球数 15,700 個/mm^3、好中球百分率 79.4%であり、尿培養検査の結果は、大腸菌陽性であった。酸素飽和度は 97%、努力肺活量 108 L/min であった（いずれも基準値不明）。

同日、エルタペネム IV 1 g QD による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 539、治験薬最終投与から 56 日後）、エルタペネムの投与を中止した。シプロフロキサシン 750 mg BID の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 564、治験薬最終投与から 81 日後）、シプロフロキサシンの投与を中止し、被験者は前立腺炎から回復した。退院日は不明であった。

治験担当医師は、前立腺炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID： [redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺感染	Grade 5	Day 119* ／ Day 191*	関連があるかもしれない	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = ボディ・マス・インデックス、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、経口リファンピシン 600 mg QD、及び経口エタンブトール 400 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結核（19[redacted]年[redacted]月）、気管支拡張症、及び関節リウマチの既往を有していた。ベースライン時の BMI は 18.1 であった。

被験者の併用薬は、カルボシステインリジン及びチオトロピウム臭化物／オロダテロールであった。

20[redacted]年[redacted]月から、被験者に気分の落ち込み及び不眠がみられるようになり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、エスシタロプラム及びロラゼパムの投与を開始した。また、被験者に進行性の視力低下が発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 32）、視神経症と診断され、エタンブトールによるものと考えられた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）、エタンブトールの投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119）、被験者に肺感染が発現した。本事象は慢性的で、呼吸困難、咳嗽、疲労、及び「喀痰と嘔気」を伴うと報告された。ブデソニド／ホルモテロール、チオトロピウム臭化物／オロダテロール、及び酸素補給療法による治療が行われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 170）、被験者は入院し、治験薬の投与は中断された。その後、治験薬投与は再開されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）、肺感染のため、被験者は病院で死亡した。

治験担当医師は、肺感染は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気道感染	Grade 3	Day 1* ／ Day 9*	関連なし	回復・消失
肺感染	Grade 2	Day 52* ／ Day 64*	関連なし	回復・消失
肺感染	Grade 2	Day 72* ／ Day 86*	関連なし	回復・消失
スケドスポリウム感染	Grade 3	Day 144* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
橈骨骨折	Grade 1	Day 152* ／ Day 162*	関連なし	回復・消失
肺感染	Grade 2	Day 231* ／ Day 242*	関連なし	未回復・未消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、pO_2 = 酸素分圧、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症の治療に対する MDR は、リファブチン 150 mg BID、及びエタンブトール塩酸塩 400 mg BID であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）、エタンブトールの投与を中止し、アジスロマイシン 500 mg QD の投与を開始した。

関連する既往歴として、被験者は、肺結核（19[redacted]年）、気管支拡張症、COPD、気管支反応性亢進、肺塞栓症（20[redacted]年[redacted]月及び 20[redacted]年[redacted]月）、結腸腺癌に対する半結腸切除術（20[redacted]年）、難聴、骨粗鬆症、及びうつ病の既往を有していた。

被験者の併用薬は、気管支拡張剤としてフルチカゾン／サルメテロール、チオトロピウム臭化物、及びプレドニゾン、肺塞栓症に対するエノキサパリン、非特異的疼痛に対するプレガバリン及びブプレノルフィン、並びに骨粗鬆症に対する炭酸カルシウムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1、治験薬初回投与前）、被験者に低酸素症（酸素飽和度 80%）及び精神錯乱を伴う臨床的悪化が認められ、被験者は軽度の発熱（38°C）を伴い入院した。酸素、気管支拡張剤、抗生物質、及び経口メロペネムによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、メロペネムによる治療を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は気道感染から回復して退院し、在宅酸素補給療法（2 L/min）を行った。

治験担当医師は、気道感染は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 52）、咳嗽及び喀痰の増加を伴う、肺感染に続発する進行性呼吸不全のため、被験者は入院した。酸素補給療法を行ったが、酸素飽和度は 86%であった。ヒドロコルチゾン IV 及びアモキシリン／クラブラン酸 IV による治療を行った。本事象発現中、治験薬の変更は行われなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、肺感染は消失したと判断された。

治験担当医師は、肺感染は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）、被験者は「肺重複感染」のため入院した。発熱はなかった。被験者は低酸素状態であり（pO_2：56 mmHg［基準値：60～95 mmHg］）、白血球数は 154,000 個/μL（基準値：4,000～11,000 個/μL）まで増加していた。胸部 X 線検査では、前回の検査時と比較して新たな変化は認められなかった。血液培養検査では細菌感染は示されず、呼吸器検体の培養検査で

＊新薬承認情報提供時に置き換え

は正常な細菌叢が確認された。PCR 検査では、インフルエンザに対し陰性であった。メロペネム IV 及びメチルプレドニゾロン IV による経験的治療が行われた。また、酸素補給療法（1.5 L/min）及び吸入サルブタモールの投与を行った。経験的治療に対する被験者の反応はよく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、メロペネム IV の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は肺感染から回復し、同日退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 144）、臨床症状の悪化及び呼吸不全のため、被験者は入院した。その前の週には、咳嗽及び喀痰の増加が認められていた。細菌感染が疑われたため、メロペネム IV による経験的治療を行った。また、気管支痙攣に対しコルチコステロイド IV による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は入院中に転倒し、橈骨を骨折した。骨折した腕をギプスで固定した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、メチルプレドニゾロン IV 20 mg BID の投与を開始し、治験薬の投与を中断した。入院時に採取した呼吸器検体の培養検査で、ボリコナゾール感受性スケドスポリウム・アピオスペルムムの増殖が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ボリコナゾールの投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、改善の兆候が示され、治験薬の投与を再開した。翌日、メチルプレドニゾロンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ギプスが外され、被験者は橈骨骨折から回復した。治験担当医師は、橈骨骨折は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、スケドスポリウム感染は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 231）、2 日間にわたる呼吸不全の増悪、並びに咳嗽及び喀痰の増加のため、被験者は入院した。酸素飽和度は 84%であった。被験者は重複感染に続発する低酸素血症と診断され、ピペラシリン／タゾバクタム IV、吸入イプラトロピウム、経口プレドニゾン、及びメタミゾール IV による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口ミルタザピン 15 mg/日が投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、アジスロマイシン、ボリコナゾール、及びリファブチンによる治療を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタム、メタミゾール、パラセタモール、及びイプラトロピウムによる治療を中止した。呼吸器検体の細菌及び真菌培養検査の結果は陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は本治験の延長試験である INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺感染は消失した。

本事象による治験薬の変更は行われなかった。

治験担当医師は、肺感染は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の症状が再発したため、経口ボリコナゾールによる治療を再開した。同日、呼吸器検体の培養検査で、糸状菌が検出された。非経口コルチコステロイドによる治療を行い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治療削減努力の一環として、ボリコナゾールの投与を終了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬の投与を中止した。

スケドスポリウム感染は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に被験者が呼吸不全のため死亡するまで継続していた。

治験担当医師は、スケドスポリウム感染は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群：MDR 単独	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺浸潤	Grade 2	Day 209* ／ Day 235*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CRP = C 反応性蛋白（基準値：<5 mg/L）、
CT = コンピュータ断層撮影、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 1000 mg QD、経口リファブチン 300 mg QD、経口モキシフロキサシン 400 mg QD、及び経口クラリスロマイシン 500 mg BID であった。

関連する既往歴として、被験者は、COPD、乳癌及び乳房切除（20[redacted] 年）、MDR による肝機能異常（ベースライン時の肝機能検査結果は正常）、及びうつ病の既往を有していた。

被験者の併用薬は、うつ病に対してミアンセリン、及び肝機能障害に対してオルニチンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 208）、ここ数日間で発現した咳嗽、虚弱、呼吸困難、体重減少、めまい、食欲不振、及び膿性喀痰のため、被験者は外来クリニックを受診した。胸部 X 線検査で、肺の浸潤の進行及びコンソリデーションが認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 209）、被験者は左肺浸潤の進行のため入院した。CRP は 98.5 mg/L に上昇していた。同日、経口リファブチンを経口リファンピシンに変更した。加えて、セフトリアキソン IV、ナドロパリン SC、及び経口メチルプレドニゾロン 40 mg の連日投与、並びに経口レボフロキサシンによる治療を開始した。抗生物質投与後の予防薬としてプロバイオティクスも投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンで、左肺の空洞とともに、両肺に複数の浸潤が認められた。気管支洗浄液の培養検査結果は、MAC 陽性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、睡眠改善のため経口ゾピクロンによる治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、COPD 治療として酸素（2 L/分）の投与を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、FEV_1 は予測値の 41%であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CRP は 67.4 mg/L に改善した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ゾピクロンによる治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 231）、胸部 CT スキャンで、左肺の空洞とともに両側肺に複数の浸潤が認められた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の所見と同様）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、セフトリアキソン、ナドロパリン、メチルプレドニゾロン、及びレボフロキサシンによる治療を中止した。翌日、プロバイオティクスの投与を中止した。同日、サルメテロール及びイプラトロピウム臭化物による治療を開始し、MDR の一部としてモキシフロキサシンの投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 235）、肺浸潤は消失したと判断され、被験者は退院した。

治験担当医師は、肺浸潤と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**女性	
投与群：MDR 単独		**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 2	Day 162* ／ Day 183*	該当なし	回復・消失

略語：
AFB = 抗酸菌、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CRP = C 反応性蛋白（基準値：<5 mg/L）、
CT = コンピュータ断層撮影、IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD 及び経口レボフロキサシン 500 mg BID であった。

関連する既往歴として、被験者は、結核（19[redacted]年[redacted]月以降）、胆石症、COPD、高血圧症（20[redacted]年以降）、心臓弁閉鎖不全（20[redacted]年以降）、甲状腺機能低下（20[redacted]年以降）、脂質障害、肺塞栓症、及び虚血性心疾患／心不整脈の既往を有していた。

被験者の併用薬は、ゾフェノプリル、アピキサバン、アトロバスタチン、フルコナゾール、イプラトロピウム臭化物、レボチロキシン、リシノプリル、パロキセチン、シンバスタチン、ソタロール、及びトラゾドンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162）、数日前（日付不明）に始まった咳嗽及び膿性喀痰を伴う肺 MAC 症増悪、発熱（体温 37.5°C）、及び虚弱のため、被験者は入院した。胸部 CT スキャンで、肺の小結節性浸潤の進行が認められた。CRP は 10.4 mg/L であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支鏡検査で膿性分泌物が検出された。喀痰培養検査の結果は抗酸菌陽性であった。経口レボフロキサシンによる治療を中止し、レボフロキサシン IV 500 mg を単回投与した。被験者にアレルギー反応（前腕の発疹）が発現したため、クレマスチン IM 及びメチルプレドニゾロン IV による治療を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、経口セチリジンとともに経口レボフロキサシンによる治療を再開した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CRP は 7.3 mg/L まで改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、被験者は肺 MAC 症の増悪から回復し、退院した。

治験担当医師は、肺 MAC 症と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 2	Day 20* ／ Day 29*	該当なし	回復・消失
喀血	Grade 2	Day 145*／ Day 155*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、
Hb = ヘモグロビン（基準値：11.9～14.6 g/dL）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 450 mg QD、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、及び経口シプロフロキサシン 500 mg BID であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、COPD、うつ病、高コレステロール血症、高血圧、及び両側性難聴の既往を有していた。喫煙歴はなかった。

被験者の併用薬は、イプラトロピウム臭化物、リシノプリル、シンバスタチン、トラゾドン、及びパロキセチンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 20）、被験者は喀血のため救急治療室を受診し、入院となった。同日実施した胸部 X 線検査で、両肺、特に下肺野に、斑状癒着陰影及び右肋骨横隔膜角の鈍化（胸水の存在を示唆）が認められた。臨床検査で特筆すべき結果は認められず、Hb も 13.2 g/dL と正常であった。

同日、喀血の治療として、経口エタンシラート、経口トラネキサム酸、経口 Ascorutin、セフロキシム IV、及び経口コデインの投与を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、胸部 X 線検査を再度行った。両肺に結節性斑状病変が認められ、左肺周辺領域ではコンソリデーションが認められた。これらの所見は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及びより直近の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した胸部 X 線検査での所見と一致するものであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）、被験者は喀血から回復したと判断された。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 145）、被験者は喀血再発のため入院した。同日、胸部 X 線検査で、両下肺野の気管支紋理及び気管支傍紋理の増強､並びに下肺野及び右上肺野の斑状陰影が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀血に対し、エタンシラレート IV、トラネキサム酸 IV、及び経口コデインによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、胸部の造影 CT スキャン及び単純造影 CT スキャンを実施した結果、MAC 感染及び喀血に一致する所見が認められた。胸膜腔内に体液は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支動脈塞栓術を実施した。この処置による合併症はなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は喀血から回復したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 156）、被験者は退院し、エタンシラート、トラネキサム酸、及びコデインによる治療は中止された。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性	
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-212 試験での陰性化：なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
発声障害	Grade 1	Day 20* ／ Day 29*	明らかに関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID 及びリファブチン 150 mg BID であった。

被験者は、両耳の感音難聴（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）及び結節性肺疾患（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。

本治験への組入れ時に被験者が使用していた併用薬はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）、被験者に Grade 1 AESI の発声障害が発現し、治験担当医師は本事象は治験薬と明らかに関連ありと判断した。治験薬の投与は中断され、本事象は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 18）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 20）、Grade 1 AESI の発声障害が再発した。本事象のため、治験薬投与を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 30）に中止した。本事象は、前日の 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に消失したと報告された。本事象のため、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 65）に被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、発声障害は治験薬と明らかに関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**8[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 95* ／ Day 122*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 600 mg QD、経口リファンピシン 450 mg QD、及び経口エタンブトール 750 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結節性気管支拡張症及び肺空洞形成（いずれも 20[redacted]年以降）、並びに慢性胃炎（20[redacted]年以降）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、レボグルタミド、ジメチコン、ロペラミド、テオフィリン、カルボシステイン、及びピレノキシンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 94）、被験者は農場で燃えた藁からの煙を吸い込み、咳嗽が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95）、被験者に血痰が発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続した。入院は必要としなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は経口カルバゾクロム及び経口トラネキサム酸を服用した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、中程度量の血痰（濃赤色と表現された）が発現し、被験者は来院した。胸部 X 線検査では重大な病変は認められず、被験者の止血治療を継続した。同日、治験薬の投与後、うがいをした際に吐血し（180 cc と報告された）、被験者は入院した。カルバゾクロム IV 及びトラネキサム酸 IV による治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）、アンピシリン／スルバクタム IV による治療を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、カルバゾクロム及びトラネキサム酸の投与経路を IV から経口に変更し、翌日、投与を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 104）、経口デキストロメトルファン臭化水素酸塩による治療を行った。翌日、アンピシリン／スルバクタムの投与を中止し、経口カルバゾクロム及び経口トラネキサム酸を増量した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、経口カルバゾクロム及び経口トラネキサム酸を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 122）、被験者は喀血から回復し、退院した。本事象の発現中、治験薬の投与を継続した。

治験担当医師は、喀血は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺臓炎	Grade2	Day 189* ／ Day 424*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
PET = 陽電子放射断層撮影・コンピューター断層撮影、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 400 mg BID、シタフロキサシン 100 mg BID、及びリファンピシン 450 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結節性気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、黄斑変性、及び不眠症の既往を有していた。

被験者の併用薬は、フェキソフェナジン、ゾルピデム、及びカルボシステインであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 207）、悪寒、咳嗽及び喀痰の増加、並びに息切れの悪化のため、被験者は来院した。胸部 X 線検査では右肺に新たな陰影が認められ、経口ドキシサイクリンの投与を開始した。同日、喀痰培養検査でカンジダ種及び緑膿菌が検出された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンで右肺下葉に非区域性浸潤影が認められた。同日、ドキシサイクリンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 218）、肺 MAC 症の悪化、新たな呼吸器感染及び／又は薬剤性肺炎のため、被験者は入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査で右肺下葉の陰影の増加及び新規空洞形成が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気管支肺胞洗浄液に好酸球は検出されず、末梢好酸球の増加もなかった。気管支肺胞洗浄液のポリメラーゼ連鎖反応検査では、マイコバクテリウム・アビウム陽性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 228）、胸部 X 線検査で陰影に変化は認められなかったが、炎症反応が認められたため、経口メトロニダゾールによる治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、頸部、胸部、腹部・骨盤部の PET/CT スキャンで強度のフルデオキシグルコース集積が認められ、浸潤影が確認された領域での強い局所炎症反応が示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 233）、被験者は退院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 237）、治験薬の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 240）、Month 8 の来院時に、6 ヵ月時点で陰性化が得られていなかったことが確認され、被験者は治験を終了した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺陰影に変化はなく、被験者は安定していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 254）、胸部 CT スキャンで右肺の陰影の縮小が確認され、空洞の拡大及び新たな浸潤影は認められなかった。メトロニダゾールによる治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の検査時と比較して右中肺野の陰影に改善が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、右肺下葉の気管支鏡検査、生検、擦過細胞診、及び洗浄を実施した。肺胞腔は、主にリンパ球からなる炎症性細胞の高密度浸潤のため不明瞭であり、類上皮細胞肉芽腫が

＊新薬承認情報提供時に置き換え

血管壁上に分散していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 282）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンで両側肺の陰影に改善が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月の胸部 X 線検査では、20[redacted] 年[redacted] 月の検査結果と比較して右中肺野の陰影にさらに改善が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肺 CT スキャンで薬剤性肺臓炎を示す陰影に改善が認められたが、消失はしていなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 424、治験薬最終投与から 191 日後）、被験者は肺臓炎から回復した。

治験担当医師は、肺臓炎は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺臓炎	Grade 3	Day 3*　／　Day 125*	おそらく関連あり	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 400 mg BID、経口エタンブトール 250 mg BID、経口シタフロキサシン 100 mg BID、経口カルボシステイン 1000 mg BID、及び経口トラネキサム酸 450 mg BID であった。

被験者は、不眠症（20[redacted] 年発現、継続中）、味覚障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、リファンピシンに対する薬物過敏症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、及び結節性気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ブロチゾラムであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 3）、治験薬投与後に、被験者に咳嗽、嗄声、及び喀痰の増加が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、被験者は咳嗽、嗄声及び発熱のため来院し、ツロブテロールによる治療が開始された。臨床検査の結果、白血球数 9.7 × 10^3/μL（基準値：3.5～8.5 × 10^3/μL）、C-反応性蛋白（CRP）13.03 mg/dL（基準値 : 0～0.35 mg/dL）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、治験担当医師は肺臓炎のため治験薬投与を中断することとしたが、その後、肺臓炎のため治験薬投与が再開されることはなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）、治験担当医師は治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26、治験薬最終投与から 7 日後）、継続する咳嗽、嗄声、及び発熱のため、被験者は再度来院した。肺の CT スキャンで上肺野にすりガラス状陰影が認められ、薬剤性の肺臓炎の可能性が示唆された。ツロブテロールの投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、被験者は入院したが、この時点で被験者の状態は既に改善し始めていた。被験者の咳嗽及び喀痰は減少していた。同日、経口コデインリン酸塩 1 袋の頓用を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）、再度実施した胸部 CT スキャンで、すりガラス状陰影に改善が認められたが、原因不明のはっきりとした影がまだ残っていた。臨床検査の結果、白血球数 6.2 × 10^3/μL、CRP 2.07 mg/dL、乳酸脱水素酵素（LDH）229 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）、気管支肺胞洗浄液細胞診の結果は、赤血球（2+）、好中球（1+）、リンパ球（1+）、好酸球（2+）、マクロファージ（3+）、真菌（-）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の経気管支的肺生検では、病原菌又はシデロフォア・マクロファージは検出されなかった。臨床検査の結果は、白血球数 6.2 × 10^3/μL、CRP 0.81 mg/dL、シアル化糖鎖抗原 KL-6 819 IU/L、LDH 189 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 40）、再度実施した肺 CT スキャンで、すりガラス状陰影にさらなる改善が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾロン 30 mg QD 及び Bactrim 1 錠 QD による治療を開始した。嗄声はほぼ消失していたが、咳嗽及び喀痰は継続していた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 46）、臨床検査の結果、白血球数は 9.0 × 10^3/μL、CRP は 0.68 mg/dL、シアル化糖鎖抗原 KL-6 は 811 IU/L、LDH は 181 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）、再度実施した肺 CT スキャンで、すりガラス状陰影は軽快していたが、左肺上・下葉に空洞が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）、プレドニゾロンの用量を 15 mg QD 及び 10 mg QD へ調整した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）、被験者の状態は改善し、嗄声、咳嗽、喀痰等の呼吸器症状はほぼ消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 53）、臨床検査の結果、白血球数は 13.7 × 10^3/μL、CRP は 1.67 mg/dL、シアル化糖鎖抗原 KL-6 は 808 IU/L、LDH は 141 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 54）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 55）、プレドニゾロン 15 mg QD による治療を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始したプレドニゾロン 10 mg QD による治療は継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開始したプレドニゾロン 10 mg QD に追加して、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 62）までプレドニゾロン 10 mg QD を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 61、治験薬最終投与から 43 日後）、被験者の咳嗽が悪化した。肺 CT スキャンで、左肺葉に新たな陰影が認められた。すりガラス状陰影に変化は認められなかった。治験担当医師は、新たな陰影は肺 MAC 症（Grade 1 AESI）の悪化の疑いがあると考えた。Bactrim の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、プレドニゾロン 5 mg QD を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）、咳嗽及び喀痰は継続していた。アスペルギルス検査結果は陰性であった。臨床検査の結果、白血球数は 9.8 × 10^3/μL、CRP は 2.09 mg/dL、シアル化糖鎖抗原 KL-6 は 553 IU/L、LDH は 190 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）、プレドニゾロン 10 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）による治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 125）、臨床検査の結果、白血球数は 8.4 × 10^3/μL、CRP は 0.44 mg/dL、シアル化糖鎖抗原 KL-6 は 436 IU/L、LDH は 183 IU/L であった。肺 CT スキャンで左肺に異常陰影が認められたが、すりガラス状陰影は消失していた。同日、Grade 3 AESI の肺臓炎及び Grade 1 の肺 MAC 症の悪化は消失したと判断された。

治験担当医師は、Grade 3 AESI の肺臓炎は治験薬とおそらく関連ありと判断した。治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）に中止されていることから、治験担当医師は、Grade 1 AESI の肺 MAC 症の悪化は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 398）、被験者の治験を中止した（中止理由：「その他」。被験者は Month 6 の治験来院を完了しなかったが、安全性追跡来院は完了した）。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 53* ／ Day 75*	関連なし	回復・消失
喀血	Grade 3	Day 93* ／ Day 137*	関連なし	回復・消失
喀血	Grade 3	Day 193* ／ Day 202*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口シタフロキサシン 100 mg QD、経口アジスロマイシン 500 mg QD、経口エタンブトール 500 mg QD 及び経口リファンピシン 300 mg QD であった。

被験者は、高安動脈炎（19[redacted]年以降）、線維空洞症（19[redacted]年以降）、肺葉切除術（20[redacted]年）、高血圧、不整脈、慢性胃炎、胃ポリープ、背部痛、及び不安の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、喀血予防のためのカルバゾクロム及びトラネキサム酸、並びにビソプロロール、ジアゼパム、及びパラキシレンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）、被験者は吐血し、病院を受診して、喀血のため入院した。胸部 X 線検査で右肺野に高密度のコンソリデーション及び左肺野にわずかにコンソリデーションが認められた。カルバゾクロム IV 及びトラネキサム酸 IV による治療を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支炎のためビアペネム IV による治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、「計 14 個の金属コイル」を用いて、右気管支動脈、上肋間動脈、及び右胸背動脈の気管支動脈塞栓術を実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、カルバゾクロム IV 及びトラネキサム酸 IV による治療を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ビアペネムによる治療を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 75）、被験者は喀血から回復し、退院した。

本事象による治験薬の変更はなかった。

治験担当医師は、喀血は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）、被験者は吐血し、再入院した。胸部 X 線検査では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の検査時と比較して顕著な変化は示されなかった。カルバゾクロム IV 及びトラネキサム酸 IV による治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 95）、被験者は喀血が継続したため病院を再受診し、入院した。同日、セフトリアキソン IV による治療を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CT スキャンで右肺野に複数のシャントが認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、セフトリアキソン IV による治療を中止し、セフメタゾール IV による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）、吐血が再発した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、計 9 個の金属コイルを用いて、外側胸動脈、最上肋間動脈、及び肋間動脈の気管支動脈塞栓術を実施した。翌日、カルバゾクロム及びトラネキサム酸による治療を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、造影 CT スキャンで塞栓術が奏功していることを確認した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）、セフメタゾールによる治療を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 137）、被験者は喀血から回復し、退院した。本事象のため、治験薬の投与は中断された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師は、喀血は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 140）、被験者は喀血のため再入院した。CT スキャンで、右肺上葉の空洞病変周囲に陰影が認められた。カルバゾクロム IV、トラネキサム酸 IV、及びセフメタゾール IV による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、カルバゾクロム、トラネキサム酸、及びセフメタゾールによる治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 151）、被験者は喀血から回復し、退院した。

本事象による治験薬の変更はなかった。

治験担当医師は、喀血は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：無作為割付されず	**INS-212 試験での陰性化：**該当なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 5	投与前* ／ 投与前*	該当なし	死亡
腎不全	Grade 5	不明／投与前*	該当なし	死亡
呼吸不全	Grade 5	投与前* ／ 投与前*	該当なし	死亡

略語：
BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験への参加に同意した。被験者はスクリーニングされたが、本治験での無作為割付はされなかった。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 400 mg BID、経口エタンブトール 750 mg QD、及び経口リファンピシン 400 mg BID 及び 150 mg TID であった。

関連する既往歴として、被験者は、頻尿及び不眠症の既往を有していた。

被験者の併用薬は、頻尿のための苓姜朮甘湯であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（スクリーニングから 7 日後）、被験者は夜間に大量に吐血した。翌日、被験者は大量の喀血のため入院した。喀血に至るまでに起こった出来事は不明であった。CT スキャン及び気管支動脈血管造影で、右上葉に出血部位が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀血の治療としてカルバゾクロム IV 及びトラネキサム酸 IV、鎮静のためミダゾラム IV、臭化ロクロニウム IV、及びフェンタニル IV を投与した。同日、気管支動脈塞栓術が行われ、喀血が止まった。その後、被験者にたこつぼ心筋症及び血小板減少症が発現した。これらの事象の発現は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験コーディネーターに報告され、その後治験担当医師に報告された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、リファンピシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀血に対し経口カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、詳細不明の疾患に対し経口ビソプロロールフマル酸塩及び局所アズレンスルホン酸ナトリウム 0.033%の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は ICU で意識不明であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経鼻ラコール NF（栄養剤）の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、詳細不明の疾患に対し、局所酸化亜鉛 10%及び局所オリーブオイルの連日投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの投与を中止し、不眠症に対し経口リルマザホン塩酸塩の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ラコール NF（栄養剤）を増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は呼吸不全のため死亡した。

治験担当医師は、喀血、腎不全、及び呼吸不全と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day -27* ／ Day -15*	該当なし	回復・消失
気胸	Grade 4	Day 198* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
肺炎	Grade 4	Day 198* ／ Day 248*	関連なし	回復・消失
感染性胸水	Grade 4	Day 198*／継続中	関連なし	未回復・未消失
肝機能異常	Grade 4	Day 204* ／ Day 235*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、ALP = アルカリホスファターゼ、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、BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、GGT = ガンマ・グルタミルトランスフェラーゼ、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、ALIS の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 600 mg/日、経口エタンブトール 500 mg、経口リファンピシン 450 mg（週 3 回）、及び経口レボフロキサシン 500 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、肺結核（19[redacted]年[redacted]月）、空洞形成型疾患（19[redacted]年[redacted]月以降）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月以降）、及び気管支動脈塞栓術施行歴のある喀血（20[redacted]年[redacted]月）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、ポラプレジンク、コデイン、エチゾラム、カルバゾクロム、トラネキサム酸、及び補中益気湯（漢方薬）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −27）、被験者は吐血し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀血のため入院した。CT スキャンで、右上葉及び右下葉にそれぞれ 3 ヵ所の空洞、右上葉及び中葉に気管支拡張及び結節影、右肺下葉にまばらなコンソリデーション、並びに左肺野の小舌区に小葉中心性陰影及び気管支拡張が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、喀血に対し、トラネキサム酸 IV 及びカルバゾクロムによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −23）、喀血が再発した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支動脈塞栓術を実施した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −15）、被験者は喀血から回復し、退院した。

治験担当医師は、喀血と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は本治験で無作為割り付けされ、ALIS の初回投与を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、気管支動脈塞栓術を実施した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）、胸痛、発熱、及び呼吸困難のため、被験者は入院した。胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンで、気胸及び右肺浸潤が認められ、被験者は気胸及び肺炎と診断された。トシル酸スルタミシリン水和物及びスルバクタムナトリウムによる治療を行い、ドレナージチューブを挿入した。メロペネム IV 及びクリンダマイシン IV による治療を開始し、治験薬の投与を保留した。発熱は持続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199）、胸腔ドレナージを行った後、胸膜癒着術を実施し、その後、ドレナージチューブを抜去した。胸水は感染性と考えられ、被験者は膿胸と診断された。空気漏れ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

があったため、同日、ドレナージチューブを再挿入した。胸水培養検査の結果は、マイコバクテリウム・アビウム陽性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 204）、被験者に肝機能障害が発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、関連する臨床検査の結果は、AST 451 IU/L 及び ALT 302 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、アミノグリコシドによるレスキュー治療を必要としたため、被験者の治験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気胸発現後に実施した胸膜癒着術のため胸膜内ストレプトマイシン 1 g、及び食欲不振に対して Neoparen IV（グルコース、ビタミン、アミノ酸、電解質）1000 mg QD による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 208）、非重篤で中等度の薬疹のため、メロペネム及びクリンダマイシンによる治療を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気胸による疼痛治療として、経口ナプロキセン 100 mg TID による治療を行った。同日の喀痰及び血液培養検査の結果は陰性であり、Neoparen を 1500 mg/日に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 212）、被験者は別の病院に転院し、肺炎治療のためピペラシリン／タゾバクタム IV を投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ナプロキセンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 223）、臨床検査の結果、ALP 543 IU/L 及び GGT 172 IU/L であり、AST 及び ALT は基準値範囲内であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタムによる治療を中止し、肺炎の治療としてセフェピム塩酸塩 IV、肺 MAC 症の治療としてアミカシン硫酸塩 IV 400 mg の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンで気胸の改善が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月、肝機能障害の治療として、経口ウルソデオキシコール酸 200 mg TID、経口グリシルリジン酸、ラセメチオニン 2 錠 TID の投与を開始した。気胸による疼痛の治療として、経口プレガバリン 25 mg BID 及び経口アセトアミノフェン 200 mg QID の投与を継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 230）、アミカシン硫酸塩を 600 mg に増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 235）、肝機能検査を再実施した結果、肝機能障害の消失が確認された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 238）、被験者の体に広範な発疹が発現したため、MDR を除くすべての抗生物質の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 248）、肺炎は消失したと判断された。治験担当医師は、気胸、肺炎、感染性胸水、及び肝機能障害はいずれも治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 1* ／ Day 35*	該当なし	回復・消失
気胸	Grade 3	Day 27* ／ Day 35*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CRP = C 反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に登録され、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 400 mg BID、経口リファンピシン 450 mg QD、及び経口エタンブトール 750 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、線維空洞症（20[redacted] 年以降）、肺アスペルギルス症（20[redacted] 年[redacted] 月）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）、糖尿病（20[redacted] 年以降）、及び乾癬の既往を有していた。

被験者の併用薬は、グリメピリド、シタグリプチン、及びオロパタジンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、治験実施計画書に従って実施した胸部 CT スキャンで、複数の空洞病変及び気管支拡張が認められた。C 反応性蛋白が 4.42～8.24 mg/dL（基準値：0.0～0.3 mg/dL）に上昇していた。翌日、被験者は気管支拡張症の悪化のため入院し、CRP 上昇の治療としてセフメタゾール IV 1 g TID の投与を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CRP は 3.9 mg/dL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、症状が改善し、被験者は退院した。セフメタゾール IV の投与を中止した。退院時、気管支拡張症の悪化は軽快していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）、被験者は呼吸困難のため入院した。胸部 CT スキャンで左肺の気胸が認められた。気胸は、ドレナージチューブを使用することなく自然に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は気胸から回復し、退院した。同日、気管支拡張症の悪化は消失したと判断された。

治験担当医師は、気管支拡張症の悪化及び気胸と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	INS-212 試験での陰性化：あり	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
腸壁気腫症	Grade 3	Day 327* ／ Day 721*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、EOS = 治験終了、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の治験薬+MDR 群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 450 mg QD、クラリスロマイシン 400 mg BID、及びエタンブトール 500 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結節性気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、食欲不振（20[redacted]年発現、継続中）、乳房障害（20[redacted]年から 20[redacted]年）、肺炎（20[redacted]年及び 20[redacted]年）、発疹（20[redacted]年[redacted]月）、及び膀胱炎（20[redacted]年）の既往を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、胃粘膜保護のためグルタミン酸 0.5 g BID、皮膚発疹・乾皮症の治療としてフェキソフェナジン 60 mg BID、局所吉草酸ベタメタゾン液（用量不明）、局所酪酸ヒドロコルチゾン軟膏 QD（用量不明）、局所フルオシノニド QD（用量不明）及び局所白色ソフトパラフィン軟膏 QD（用量不明）、食欲不振の治療としてツムラ十全大補湯（漢方薬）2.5 g QD、並びに整腸のためエンテロコッカス・フェカリス 1 錠 TID であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 301）、Month 10 の来院時に被験者が軟便を報告したため、消化器内科を受診させた（Grade 1 の軟便、20[redacted]年[redacted]月発現、治験薬との関連なし、治験薬の変更なし）。同日の糞便培養検査結果は、サルモネラ菌、赤痢菌、ビブリオ菌、及びカンピロバクター菌陰性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 327）、大腸内視鏡検査の結果、腸管気腫症と診断された。本所見は稀であるため、重要と判断された。この腸管気腫症が特発性であるか続発性であるかは不明であった。同日、本事象のため治験薬の投与を中断した（その後、再開されることはなかった）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 336、治験薬投与中断から 9 日後）、CT スキャンにより、粘膜下結腸嚢胞が特に S 状結腸に認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337）、被験者は経過観察のため入院し、補液療法を開始した。被験者に Grade 1 の左室肥大が発現し、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。治験薬の投与は変更されず、本事象は未消失であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 342）、再度実施した CT スキャンでは、前回の CT スキャン時（日付不明）と比較して顕著な変化は認められなかった。同日、軟便はわずかに改善していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 343）、腸管気腫の治療として経鼻酸素補給療法（1 L/時間）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 344）、被験者は経口摂取を再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 345）、補液療法を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 353）、酸素補給療法を終了し、被験者は退院した。治験薬投与は再開されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 363）、軟便は消失した。治験担当医師は、治験薬投与を再開しないこ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

とを決定した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 455）、CT スキャンで上行結腸から S 状結腸までの広範囲にわたる腸管気腫が認められ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の CT スキャン時と比較して病変は拡大していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 721）、CT スキャンで空気嚢胞の消失が確認され、腸壁気腫症は消失したと判断された。被験者は治験を完了した。

被験者に発現したその他の有害事象は、Grade 2 の喘息（TEAESI）及び Grade 1 の発声困難（TEAESI）（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 8］発現）であった。これらの事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断され、治験薬の投与は中断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 434）、両事象とも消失した。治験担当医師は、腸壁気腫症は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 179* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に登録され、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 500 mg QD、経口リファンピシン 450 mg QD、経口クラリスロマイシン 800 mg QD 及び経口シタフロキサシン 50 mg（2 週間ごと）であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、空洞形成性疾患、耳鳴（20[redacted] 年以降）、及び枯草熱（20[redacted] 年以降）の既往歴を有していた。

本治験中に被験者が使用した併用薬はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 179）、被験者は治験実施計画書規定の来院を行った。治験実施計画書規定の胸部 CT スキャンが行われ、左下葉にコンソリデーション及び空洞の悪化が認められた。被験者には特に症状はなかったが、この CT スキャン所見に基づいて、被験者は肺 MAC 症の増悪と診断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、レスキュー薬（アミカシン IV 及び経口イソニアジド 200 mg QD）を必要としたため、治験薬の投与を中止した。経口シタフロキサシンを 100 mg QD に増量した。経口レバミピド 100 mg TID 及び経口ウルソデオキシコール酸 100 mg TID による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、再度実施した胸部 CT スキャンで、前回の CT スキャンからの変化は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、アミカシン溶液（700 mg）の吸入投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンで左肺の空洞性病変にわずかな改善が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に喀血が発現し、カルバゾクロム IV 及びトラネキサム酸 IV による止血を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、再度実施した胸部 X 線検査の結果は前回の結果と同様であった。カルバゾクロム及びトラネキサム酸は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、喀血の症状は再発していなかった。被験者は MAC の増悪から回復に向かっていたため、退院した。治験薬は変更することなく、本事象発現中、投与は継続された。

治験担当医師は、MAC の増悪は治験薬と関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
胸部コンピュータ断層撮影異常	Grade 2	Day 64* ／ Day 151*	おそらく関連あり	回復・消失
ショック	Grade 2	Day 68* ／ Day 68*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、
IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に登録され、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 800 mg QD、経口エタンブトール 750 mg QD 及び経口リファンピシン 450 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結節性気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月以降）、正常眼圧緑内障、胆石症（20[redacted]年以降）、湿疹、及び花粉症の既往を有していた。

被験者の併用薬は、ウルソデオキシコール酸、d-クロルフェニラミンマレイン酸塩、ブリンゾラミド、チモロール、Azarga、及びタフルプロストであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）、被験者は規定の来院を行った。同日行われた CT スキャンで、両肺にすりガラス状陰影が認められ、間質性肺臓炎が疑われた。本事象発現前に、被験者に発疹又はその他の皮膚の変化はなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は入院し、治験薬の投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CT スキャンで新たな変化は認められなかった。同日、気管支鏡検査の準備中、前投薬のひとつとしてキシロカインビスカスを投与（局所麻酔）したところ、血圧 99/54 mmHg、心拍数 45 bpm に低下した。下肢挙上及び IV 輸液蘇生による治療を行い、被験者はショックから回復した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）、被験者は退院した。

治験担当医師は、ショックは治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の CT スキャンでは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の検査時と比較して顕著な変化は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は受診のため来院し、症状はないと報告した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CT スキャンにより、すりガラス状陰影はほぼ消失していることが確認された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、被験者は左耳の不快感のため耳鼻科を受診し、急性低音障害型感音難聴と診断された。経口アデノシン三リン酸二ナトリウム及び経口シアノコバラミンによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 151）、胸部 X 線検査ですりガラス状陰影の消失が確認された。同日、胸部コンピュータ断層撮影異常は消失したと判断された。本事象後、治験薬の投与を再開した。

治験担当医師は、胸部コンピュータ断層撮影異常は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 4	Day 8* ／ Day 72*	関連があるかもしれない	回復・消失
活動状態低下	Grade 2	Day 21* ／継続中	関連なし	軽快
誤嚥性肺炎	Grade 4	Day 109*／継続中	関連なし	軽快

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、
IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 150 mg QD、クラリスロマイシン 600 mg QD、及びシタフロキサシン 100 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、腺腫様甲状腺腫（19[redacted]年以降）、空洞形成（20[redacted]年[redacted]月以降）、アレルギー性結膜炎（20[redacted]年[redacted]月以降）、及び貧血（20[redacted]年[redacted]月以降）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、白内障に対する局所ヒアルロン酸ナトリウム、アレルギー性結膜炎に対する局所オロパタジン及び局所フルオロメトロンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 8）、被験者に喀痰の増加が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から、全身倦怠感、頭痛、及び疲労（食事後）が発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、肺炎の懸念のため治験薬の投与を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）、被験者は頭痛及び呼吸困難のため入院した。同日、胸部 CT スキャンで急性肺炎が認められた。ピペラシリン／タゾバクタム IV、メチルプレドニゾロン IV、及びオメプラゾール IV による治療を行った。治験薬の投与は中止された。肺炎に続発する活動状態低下（体力低下及び生活の質低下）のため、MDR も中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）、ピペラシリン／タゾバクタム IV を増量した。再度実施した胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンで急性肺炎が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）、再度実施した胸部 X 線検査では、依然として急性肺炎が認められた。非侵襲的換気補助を取り外し（開始日不明）、嚥下障害用の食事を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、メチルプレドニゾロン IV を減量し、オメプラゾールによる治療を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、MDR を以前と同じ用量で再開し、経口ランソプラゾールによる治療を開始した。治験薬投与は再開されなかった。再度実施した胸部 X 線検査の結果は、以前の検査結果と同様であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ランソプラゾールによる治療を中止した。翌日、ラベプラゾールによる治療を開始し、非侵襲的換気補助を取り外した（開始日不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者の酸素飽和度が低かった（92%）ため、最大 1.5 L/分の酸素補給を行った。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、再度実施した胸部 X 線検査及び胸部 CT スキャンでは依然として急性肺炎が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 60）、メチルプレドニゾロンによる治療を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、プレドニゾロン IV による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、再度実施した胸部 CT スキャンでは、依然として急性肺炎が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、プレドニゾロン、ピペラシリン／タゾバクタム及びラベプラゾールによる治療を中止した。同日採取した喀痰の培養検査の結果は、MAC 陽性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に胸部 X 線検査を再度行ったが、依然として急性肺炎が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンでは急性肺炎は認められず、肺炎は消失したと判断された。被験者は活動状態低下のため引き続き入院していたが、本事象は軽快していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は治験終了時来院を行い、被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、肺炎は治験薬と関連があるかもしれない、活動状態低下は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬最終投与から 89 日後）、被験者の状態が悪化し、食欲減退が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンが行われ、細菌性肺炎のため被験者は入院した（酸素飽和度 84%）。酸素補給及びピペラシリン／タゾバクタム IV による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に呼吸不全が発現し、非侵襲的換気療法を開始したが、被験者の状態は不安定になり意識が低下したため、気管支鏡検査及び人工呼吸のための気管挿管を実施した。胸部 X 線検査で誤嚥性肺炎が認められた。引き続き、抗生物質 IV、ミダゾラム IV、コルチコステロイド、及び非経口栄養による管理が行われ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経鼻胃栄養法が導入された。った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、誤嚥性肺炎の悪化が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、気管切開を実施した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの胸部 X 線検査で、誤嚥性肺炎及び肺 MAC 症の増悪が継続して認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの胸部 X 線検査では、両事象の状態に改善が示され始めた。

本報告時点で、誤嚥性肺炎は消失したと判断された。

治験担当医師は、誤嚥性肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
アレルギー性胞隔炎	Grade 3	Day 30* ／ Day 212*	おそらく関連あり	回復・消失
気管支肺アスペルギルス症	Grade 3	Day 121* ／ Day 212*	関連なし	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
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、
BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 400 mg BID、経口リファンピシン 450 mg QD、経口エタンブトール 750 mg QD、及び経口シタフロキサシン 100 mg BID であった。

被験者は、急性気管支炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、アレルギー性鼻炎（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、回転性めまい（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、手首関節骨折（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右肺中葉切除術（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、眼精疲労（20[redacted]年発現、継続中）結節性気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、及び片頭痛（発現日不明、継続）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、急性気管支炎に対するプランルカスト、小青竜湯、アンブロキソール塩酸塩、エピナスチン塩酸塩、バゼドキシフェン酢酸塩、アルジオキサ、マイオピン、グロリアミン、及びカルボシステインであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 11）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）まで、Grade 1 AESI の発声障害が発現していた。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した（治験薬の投与は変更されなかった）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）、被験者に過敏症による薬物誘発性肺臓炎（Grade 3 AESI のアレルギー性胞隔炎）が発現した。体温は 38℃であった。胸部 CT スキャン及び胸部 X 線検査ですりガラス状陰影の悪化が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）、喀痰培養検査で連鎖球菌種及びカンジダ・アルビカンスの増殖が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、体温が 38.5°C であったため、Excedrin（アセトアミノフェン・アスピリン・カフェイン配合剤）による治療を行った。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 34］）、過敏症による薬物誘発性肺臓炎（Grade 3 AESI のアレルギー性胞隔炎）により治験薬の投与を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 35）、咳嗽及び血痰の増加が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）、胸部 X 線検査で陰影の悪化が認められた。また、胸部 CT スキャンでは主に両肺に汎小葉性すりガラス状陰影が認められた。被験者は入院し、経口ロキソプロフェンによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 38）、気管支肺胞洗浄液の鑑別細胞診の結果は、好中球 4%、リンパ球 38%、肺胞マクロファージ 58%、及び総細胞数 3.5×10^5 個/mL であった。経気管支肺生検では、肺胞内泡沫マクロファージの蓄積、II 型肺胞細胞の過形成、及び炎症性細胞の軽度の間質浸潤が認められた。カルバゾクロム IV、トラネキサム酸 IV、ヒドロキシジン IM、アトロピン IM、及びミダゾラム IV による治療を行った。気管支鏡検査で、肺間質に軽度の炎症細胞浸潤が認められ、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師は、間質性肺炎の可能性があると考えた。同日、メチルプレドニゾロン IV の投与を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 41）、メチルプレドニゾロンによる治療を中止した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 42）に実施した胸部 X 線検査及び血液検査では、改善が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、Grade 1 AESI の喀血が発現した。スルファメトキサゾール／トリメトプリム（Bactrim）による治療を開始したが、薬疹（Grade 1）が手足に発現したため、翌日中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、経口オロパタジン塩酸塩及び経皮ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）による治療を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、ロキソプロフェンによる治療を中止し、ジフェンヒドラミンクリーム（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）、経皮ハッカ葉油（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）、及び経口ジフェンヒドラミン（30 mg QD、1 日のみ投与）による治療を開始した。体温は 38.4°C であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 46）、胸部 X 線検査で悪化は認められなかったが、「血液検査」（検査項目は特定されず）で炎症の再発が示された。治験担当医師は、炎症再発は間質性肺疾患に起因するものであるが、薬疹ともおそらく関連があると判断した。同日、メチルプレドニゾロン IV 40 mg QD による治療を再開し、ジフェンヒドラミンは用量を増加（30 mg BID）して投与した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 49）、胸部 X 線検査で改善が認められ、メチルプレドニゾロンによる治療は中止された。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、経口プレドニゾロン 15 mg QD による治療を開始した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで、経口プレドニゾロン 20 mg QD 及び 10 mg QD を投与した。また、経口 15%アトバコン 10 mL の連日投与を開始した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで投与）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 56）、被験者の薬疹は消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 57）、胸部 X 線検査結果は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）の検査結果と同様であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、経口プレドニゾロン 25 mg QD を投与し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで継続した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 63）、胸部 CT スキャンで両肺のびまん性すりガラス状陰影の悪化が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで、経口プレドニゾロン 20 mg QD による治療を行った。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、経口セネガシロップ、経口オピセゾールコデイン、及び経口アンズ核油の投与を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、経口 L-カルボシステイン 250 mg TID による治療を開始した。同日の喀痰培養検査で、セラチア菌及びカンジダ・アルビカンスが検出された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 81）、胸部 X 線検査で悪化は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 86）、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 98）、胸部 X 線検査で右肺下部に陰影が認められた。

0[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 105）、経過観察中に、被験者に発熱、咳嗽、及び咽頭痛が発現した。15%アトバコン、L-カルボシステイン、オピセゾール A、セネガシロップ、及びキョウニン水による治療を継続しており、間質性肺疾患事象は軽快していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 106）、被験者は上気道の炎症と診断された（Grade 1 AESI、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現）。胸部 X 線検査では、前回の検査時と比較して悪化は認められなかった。治験担当医師

は、上気道の炎症と間質性肺炎との合理的な関連はないと判断した。喀痰培養検査で、連鎖球菌種及びカンジダ・アルビカンスが検出された。経口トラネキサム酸、経口サリチルアミド、経口アセトアミノフェン、経口無水カフェイン、及び経口プロメタジンによる治療を行い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで継続した。発熱及び咳嗽は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 111）に消失したが、喀痰は増加した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 121、治験薬の最終投与から 88 日後）、肺アスペルギルス症が発現し、被験者は入院した。胸部 CT スキャンで、右肺周囲の空洞内浸潤、及び左下葉に新たな浸潤影が認められた。同日実施された喀痰培養検査で、連鎖球菌バチルス、カンジダ・アルビカンス及びアスペルギルス・フミガーツスが検出された。治験担当医師は、間質性肺疾患に対するステロイド治療による免疫不全状態が肺アスペルギルス症の原因と判断した。ピペラシリン／タゾバクタム IV による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 122）、喀痰の微生物学的検査でアスペルギルス・フミガーツスが確認され、リファンピシンによる治療が中止された。上気道の炎症は消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタム IV による治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ボリコナゾール IV による治療を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ボリコナゾール IV を経口ボリコナゾール（200 mg BID）に変更した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、経口プレドニゾロン 10 mg QD が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 156）、胸部 X 線検査では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）の検査時と比較して改善はみられなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 158）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）、胸部 X 線検査では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 156）の検査時と比較して改善はみられなかった。被験者に症状はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口ボリコナゾールの用量を 200 mg BID から 300 mg BID へ増加した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 192）、被験者に薬物性肝障害（Grade 1）が発現した。肝トランスアミナーゼの上昇が認められ、AST は 110 U/L（基準値：13～33 U/L）、ALT は 72 U/L（基準値：6～27 U/L）であった。非重篤な薬剤性肝傷害のため、経口ボリコナゾールによる治療を中止し、経口ウルソデオキシコール酸による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、エタンブトール（MDR）の用量を 750 mg QD から 500 mg QD へ減量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 212）、肝トランスアミナーゼは正常範囲まで回復し、ALT は 25 U/L、AST は 19 U/L であった。胸部 CT スキャンでは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 121）の胸部 CT スキャンで認められた両肺のすりガラス状陰影はほぼ消失しており、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）の CT スキャンで認められた左下葉の斑状のコンソリデーションは大幅に縮小していることが示された。肺 MAC 症を示す陰影は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）の所見と同様であった。同日、経口ウルソデオキシコール酸による治療を終了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 212）、過敏反応による薬剤性肺臓炎及び気管支肺アスペルギルス症は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、経口プレドニゾロン 5 mg QD による治療を行った。

治験担当医師は、アレルギー性胞隔炎（過敏反応による薬剤性肺臓炎）は治験薬とおそらく関連ありと判断し（本事象が治験薬投与開始後に発現したため）、気管支肺アスペルギルス症は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 422）、被験者の治験を中止した（理由「その他」、被験者は Month 6 の治験来院を完了しなかったが、安全性追跡来院は完了した）。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性	
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
上顎洞仮性嚢胞	Grade 2	Day 36* ／ Day 234*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の 20[redacted]年以降の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン、経口リファンピシン、及び経口エタンブトールであった。治験登録時の MDR は、経口リファンピシン 300 mg QD、エタンブトール 750 mg QD、経口アジスロマイシン 500 mg 週 3 回、及び経口モキシフロキサシン 400 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結節性気管支拡張症、高血圧、高脂血症、及び上顎洞嚢胞の既往を有していた。

被験者の併用薬は、ペリンドプリル、アムロジピン、アトルバスタチン、及びファモチジン等であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）、右鼻孔底のしびれのため、被験者は耳鼻咽喉科を受診した。被験者の基礎疾患である上顎洞嚢胞の状態に変化が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）、被験者は上顎洞仮性嚢胞手術のため入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで治験薬の投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は Month 3 の来院を行い、右鼻孔底のしびれは手術後に消失したと報告した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 234）、被験者は Month 8 の来院を行い、右術後上顎洞嚢胞から回復したと報告した。

治験担当医師は、上顎洞嚢胞は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**4[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
薬物過敏症	Grade 1	Day 157* ／ Day 164*	該当なし	回復・消失

略語：
CT = コンピュータ断層撮影、IM = 筋肉内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg QD、経口クラリスロマイシン 500 mg QD、経口モキシフロキサシン 400 mg QD、経口エタンブトール 400 mg TID、及び経口シクロセリン 250 mg TID であった。

被験者には喫煙歴（[redacted]pack-years）があり、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、ジピロンによるばち状指及びスティーヴンス・ジョンソン症候群（[redacted]）、及び皮膚扁平上皮癌（20[redacted]年）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、ホルモテロールフマル酸塩、フルチカゾン／サルメテロー、及びチオトロピウム臭化物であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、MAC の治療としてトリメトプリム・スルファメトキサゾールを追加した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）、被験者は 38.8°C の高熱及び衰弱のため入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、腹部及び四肢の広範囲に痒みを伴う紅斑性発疹が発現し、その後全身に広がった。トリメトプリム・スルファメトキサゾールの投与を中止し（最終投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、抗ヒスタミン薬による治療を行った。被験者に呼吸困難が発現し、酸素飽和度は室内気で 86%であった（被験者の通常の酸素飽和度は 92%～93%の範囲であった）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者の状態は悪化し、発熱、脱力、及び多形性紅斑様発疹が認められ、「軽度の内臓病変が存在する可能性」が報告された。同日、クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、及びエタンブトールによる治療を中断した。メチルプレドニゾロン IM 125 mg 単回、経口プレドニゾン 40 mg QD、及び経口抗ヒスタミン剤（プロメタジン、ラニチジン、及びフェキソフェナジン）による治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、クラリスロマイシン、モキシフロキサシン、及びエタンブトールによる治療を再開した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、胸部高解像度 CT スキャンで、両側肺尖部瘢痕、右肺尖後部の空洞病変（直径 36 mm）、胸膜下小葉結節、及び気管支拡張変化が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164）、被験者は薬物過敏症から回復し、プレドニゾン及び抗ヒスタミン剤の用量を漸減して退院した。

治験担当医師は、薬物過敏症と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群：MDR 単独	INS-212 試験での陰性化：なし	

有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
一過性脳虚血発作	Grade 2	Day -20* ／Day -18*	該当なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 1	Day 111*／ Day 115*	該当なし	回復・消失
急性心筋梗塞	Grade 2	Day 123*／ Day 124*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、ECG = 心電図、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QID = 1 日 4 回、
TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 250 mg QID、エタンブトール 400 mg TIW、及び経口リファンピシン 300 mg BID であった（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に投与再開）。

関連する既往歴として、被験者は、COPD（20[redacted]年の発症以来、継続）、過去の大量喫煙（[redacted] pack-years）、脂質異常症、血管形成術を伴う複数の急性心筋梗塞、ステント挿入、心室性頻脈、ペースメーカー留置及び心不全（20[redacted]年から 20[redacted]年）、2 型糖尿病、甲状腺機能低下症、及び欠神発作（20[redacted]年）、脳血管発作（20[redacted]年）、出血性脳卒中（20[redacted]年）、並びに一過性脳虚血発作（20[redacted]年）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、フルチカゾン／サルメテロール、オメプラゾール、スピロノラクトン、カルベジロール、フェニトイン、アトルバスタチン、クロピドグレル、及びアセチルサリチル酸であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -20）、被験者は一過性脳虚血発作のため入院した。神経学的検査では特筆すべき所見は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、脳 CT スキャンで陳旧性梗塞が認められたが、出血や急性発作は認められなかった。同日、エノキサパリンナトリウムによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day -18）、一過性脳虚血発作は消失したと判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は退院した。

治験担当医師は、一過性脳虚血発作と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 111）、被験者に息切れ及び咳嗽の増加が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は COPD 増悪のため入院した。酸素飽和度は 91%であった。胸部 X 線検査では浸潤は認められず、培養検査結果は陰性であった。セフトリアキソン IV、経口レボフロキサシン、フロセミド IV、吸入サルブタモール／イプラトロピウム臭化物、経口オセルタミビル、及び経口プレドニゾンによる治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）、被験者は COPD から回復した。

治験担当医師は、COPD と治験薬との因果関係は「該当なし」と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 123）、被験者は急性心筋梗塞のため入院した。ECG で正常な洞律動が認められ、左室駆出率は 25%であった。トロポニン値は 3,400 ng/L（基準値：0～14 ng/L）に上昇した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は急性心筋梗塞から回復し、退院した。

治験担当医師は、急性心筋梗塞と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**あり	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
細菌重複感染	Grade 2	Day 120* ／Day 230*	関連なし	後遺症を残して回復・消失
呼吸困難	Grade 2	Day 267*／ Day 273*	関連なし	後遺症を残して回復・消失
呼吸困難	Grade 2	Day 301*／ Day 308*	関連なし	後遺症を残して回復・消失
体重減少	Grade 2	Day 356*／継続中	関連なし	未回復・未消失
肺炎	Grade 3	Day 398*／Day 400*	該当なし	後遺症を残して回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 5	Day 459*／ Day 471*	該当なし	死亡

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、CO_2 = 炭酸ガス、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、HCO_3 = 重炭酸、IM = 筋肉内（投与）、IU = 国際単位、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
pCO_2 = 二酸化炭素分圧、PEG = 経皮的内視鏡下胃瘻造設術、PO_2 = 酸素分圧、RBC = 赤血球、
QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、RBC = 赤血球、SAE = 重篤な有害事象、SC = 皮下（投与）、
TEAE = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の治験薬+MDR 群に無作為割り付けされ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者は、ベースライン時、肺 MAC 症の治療のための MDR を受けていなかった。

被験者は喫煙者（19[redacted]年以降）であり、アレルギー性皮膚炎（20[redacted]年）、COPD 及び体重減少（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、皮膚カンジダ、背部痛、筋骨格系胸痛、及び手白癬（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、足白癬（20[redacted]年発現、継続中）、血中クレアチン増加、好中球数増加、白血球減少症、及び血中尿酸減少（いずれも 20[redacted]年）、並びに無力症、リンパ球数減少、尿中赤血球陽性、低リン酸血症、低アルブミン血症、蛋白尿、及び血尿（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。被験者は肺移植候補者であった。

被験者の併用薬は、クラリスロマイシン 250 mg（投与頻度不明）、吸入ホルモテロールフマル酸塩 12 mg（投与頻度不明）、エトリコキシブ（用量及び投与頻度不明）、及びオメプラゾール 20 mg（投与頻度不明）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）、被験者に非重篤な Grade 1 のニューロパチー（TEAESI）が発現した。治験薬は変更することなく投与を継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）、本事象は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、ニューロパチーは治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 120）、被験者に重篤な Grade 2 の細菌重複感染（TEAE）が発現した。クラリスロマイシン 250 mg（投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 120］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 458］）、エタンブトール及びリファンピシン QD（用量不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 189］から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 190］）、リネゾリド 600 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 189］）、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

クロファジミン 100 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 190］より継続）、アミカシン IV 1 g（投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 190］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 230］）、及びアミカシン IM 1 g（投与頻度不明、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 231］開始）による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 187）、治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 189）、治験実施計画書違反（入院中のアミカシン IV 使用）のため被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 230）、細菌重複感染事象は消失し、転帰は後遺症を残して回復・消失と報告された。治験担当医師は、細菌重複感染は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 267）、被験者に重篤な Grade 2 の呼吸困難（AESI）が発現した。ナプロキセン 500 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 267］）、アセチルシステイン 200 mg TID 及び吸入塩化ナトリウム 2 mL QID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 267］）、並びに吸入フルチカゾンプロピオン酸エステル 0.5 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 270］）による治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）、呼吸困難は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、呼吸困難は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 301）、被験者に重篤な Grade 2 の呼吸困難（AESI）が再発した。シプロフロキサシン 750 mg BID による治療を行った（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 301］から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 308］）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 308）、呼吸困難は消失し、転帰は後遺症を残して回復・消失と報告された。治験担当医師は、呼吸困難は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 356）、被験者に Grade 2 の体重減少（SAE）が発現した。PEG チューブを挿管し（使用日は不明）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 357）よりアスコルビン酸及びビオチン／カゼインカルシウム 250 mL BID による治療を行った。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 459）、グルコース IV 500 mL、グルコース IV 100 mg、及びデキストロース／塩化カリウム 20 mEq（投与頻度不明）による治療を行った。さらに、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 459）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 471）までデキストロース／塩化カリウム IV1000 mL（投与頻度不明）による治療を行った。本報告時点で、体重減少は継続中と判断され、転帰は未回復・未消失と報告された。治験担当医師は、体重減少は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 398）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 400）まで、被験者は Grade 3 SAE の肺炎のため入院した。ピペラシリン／タゾバクタム IV（用量不明）による治療を行った。この入院に関する追加情報は得られていない。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 400）、肺炎は消失し、転帰は後遺症を残して回復・消失と報告された。治験担当医師は、肺炎と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 441）、被験者は呼吸困難、悪液質、全身状態の悪化、及び呼吸機能の悪化のため入院した。胸部 X 線検査で、人工呼吸器チューブ及び経鼻胃チューブが適切に挿入されていることが確認された。その他の所見として、横隔膜の平坦化、両側膜洞の閉塞、肺野の重度線維化（1 年前の CT スキャンで確認）、及び右上葉の大きな嚢胞が認められた。この入院に関するその他の情報は得られていない。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 459）、被験者は Grade 5 SAE の COPD のため入院した。その他の入院時診断は、肺 MAC 症による肺疾患、慢性閉塞性気管支炎の急性増悪（重度の嚢胞性肺気腫及び空洞形成）、並びに急性及び慢性呼吸不全（人工呼吸）であった。胸部 X 線検査で、右横隔膜の不明瞭化、少量の滲出液を示唆する右肋骨横隔膜角の閉塞、重度の慢性肺変化、及び右肺下葉に炎症進行に伴う大きな肺胞のコンソリデーションが認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS から 279 日後）、臨床検査結果は、アルブミン 1.73 g/dL（基準値 : 3.97～

4.94 g/dL)、アルブミン／グロブリン比 0.7 g/dL（基準値：1.2～2.6 g/dL)、カルシウム 7.8 mg/dL（基準値：8.6～10.3 mg/dL)、アルカリホスファターゼ 153 IU/L（基準値：30～120 IU/L)、リン酸 1.9 mg/dL（基準値：2.7～4.5 mg/dL)、総蛋白 4.4 g/dL（基準値：6.4～8.3 g/dL)、血中尿素 88 mg/dL（基準値：18～50 mg/dL)、血中尿酸 1.9 mg/dL（基準値：4.4～7.6 mg/dL）であった。入院中、高用量ノルアドレナリン及び IV 輸液による治療を行ったが､被験者の血行動態は不安定であった。また、至適量での人工呼吸を行ったが CO_2 貯留が増加した。入院中、ノルアドレナリンとともに投与したその他の薬剤は、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、パラセタモール、セフトリアキソン、メチルプレドニゾロン、フルチカゾン、インスリングルリシン、エノキサパリン、トリメトプリム、アミカシン硫酸塩、クラリスロマイシン、リネゾリド、ラニチジン、メトクロプラミド、ブロムヘキシン、イプラトロピウム臭化物、アセチルシステイン、及びフェンタニルであった。入院中に実施した喀痰培養検査でセラチア菌の増殖が認められ、ピペラシリン（用量及び投与頻度不明）による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS から 284 日後)、静脈血ガス分析結果は pH 7.013、pCO_2 182.1 mmHg、pO_2 39.3 mmHg、HCO_3 45.2mEq/L、酸素飽和度 47.6%であった。同日のその他の重要な臨床検査値は、グルコース 33 mg/dL（基準値：65～110 mg/dL)、ヘマトクリット 27.5%（基準値：38.0%～52.0%)、ヘモグロビン 8.2 g/dL（基準値：13.5～17.5 g/dL)、RBC 数 2.9×10^{12}/L（基準値：4.4～6.0×10^{12}/L)、好中球百分率 92.7%（基準値：42.0%～72.0%)、リンパ球百分率 4.6%（基準値：20.0%～45.0%)、リンパ球数 0.3×10^9/L（基準値：1.5～4.0×10^9/L)、血小板数 11×10^9/L（基準値：150～400×10^9/L）であった。同日、全身状態悪化及び低血圧の発現後、被験者は死亡した。COPD の転帰は死亡と報告された。治験担当医師は、本事象と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 21* ／ Day 62*	関連なし	回復・消失
肺炎	Grade 3	Day 66* ／ Day 93*	関連なし	回復・消失
喘鳴	Grade 1	Day 162* ／継続中	関連なし	不明

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、FEV_1 = 1 秒努力呼気肺活量、FVC = 努力肺活量、
IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
PRN = 必要に応じて投与、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回投与、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 500 mg BID、モキシフロキサシン 400 mg QD、及びリファンピシン 600 mg QD 等であった。

被験者には喫煙歴（19[redacted]年に喫煙開始、[redacted] pack-years［前喫煙者］）があり、良性前立腺肥大（20[redacted]年発現、継続中）、肺炎（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、COPD（20[redacted]年発現、継続中）、不特定胃・十二指腸障害（20[redacted]年発現、継続中）、及び不安（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、アセチルシステイン、フェノテロール臭化水素酸塩、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩、スクラルファート、チオトロピウム臭化物、アミノフィリン、エソメプラゾール、アンブロキソール、吸入イプラトロピウム臭化物、プロクロルペラジンメシル酸塩、マレイン酸プロクロルペラジン、臭化水素酸デキストロメトルファン、ジメチコン、及びテルブタリン硫酸塩であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）、被験者は Grade 3 の COPD（TEAESI）増悪のため入院した。入院中、レボフロキサシン IV 750 mg（投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、メチルプレドニゾロン IV 40 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び 10 mg（投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、硫酸マグネシウム IV 16 mEq（投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ファモチジン 20 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、クエン酸モサプリド 5 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入 Combivent 2.5 mL PRN（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、グルコン酸カリウム 1785 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、塩酸プロカテロール 25 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン 10 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び 15 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、並びに吸入 Ultibro 1 カプセル QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、終了日不明）による治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 62）、被験者は COPD から回復したと判断された。本事象による治験薬の変更はなく、治験薬投与は継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、不安の治療として、アルプラゾラム 0.5 mg PRN の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 66）、胸部 X 線検査で Grade 3 の肺炎の悪化が確認され、被験者は入院した。約 2 週間前の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 51）の肺機能検査では、FVC が 55.1%、FEV_1 は予測値の 21.8%及び 31.1%であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、胸部 X 線検査で気腫性変化、右上葉に空洞形成、及び両側肺浸潤の増加が認められた。

入院中及びその後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで、メチルプレドニゾロン IV 40 mg QD 及び 10 mg（投与頻度不明）、セフェピム IV 2000 mg QD、レボフロキサシン IV 750 mg QD、モキシフロキサシン IV 400 mg（投与頻度不明）、吸入インダカテロールマイレン酸塩 150 µg QD、レボフロキサシン 500 mg QD 及び 750 mg QD、ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩 1 噴霧 QD、ビソプロロールフマル酸塩 1.25 mg QD、アセトアミノフェン 500 mg QID 及び 500 mg TID、ナプロキセン 250 mg BID、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg QD 及び 0.4 mg QD、吸入ブデソニド 200 µg BID、並びにプレドニゾロン 10 mg BID 及び 5 mg TID による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 93）、被験者は肺炎から回復し、退院した。治験薬の投与は継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者に Grade 1 の喘鳴（TEAESI）が発現し、本事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 161）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 181）、喘鳴のため被験者の治験を中止した。本事象は治験中止時点で継続しており、転帰は不明であった。本事象は治験薬との関連はないと判断された。

被験者に発現したその他の有害事象は、Grade 2 の体重減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 21］発現、継続中、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更なし）、Grade 1 の低マグネシウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 27］に発現、同日消失、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更なし）、Grade 1 の低カリウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 30］に発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 33］消失、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更なし）、Grade 1 TEAESI の喘息（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 71］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 117］消失、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、治験薬の投与は中断したが、MDR は変更なし）、Grade 1 の高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 72］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 99］消失、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更なし）、Grade 1 TEAESI の口腔咽頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 79］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 120］消失、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更なし）、及び Grade 1 TEAESI の鼻漏（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 99］発現、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 120］消失、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与に変更なし）であった。

治験担当医師は、COPD 及び肺炎は治験薬との関連はないと判断した。また、治験担当医師は、TEAESI の喘鳴は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：MDR 単独		**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
心不全	Grade 4	Day 141*／継続中	該当なし	未回復・未消失
誤嚥	Grade 3	Day 154*／継続中	該当なし	未回復・未消失
気管支瘻	Grade 2	Day 154*／継続中	該当なし	未回復・未消失
呼吸不全	Grade 5	Day 141*／ Day 174*	該当なし	死亡

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、ICU = 集中治療室、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
pro BNP = プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（基準値：<125 pg/mL）、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口シプロフロキサシン 500 mg BID 及び経口クラリスロマイシン 500 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、右心室肥大、拡大及び右脚ブロック（いずれも 20[redacted]年以降）、脊椎圧迫骨折・骨粗しょう症・脊椎変形性関節症、頭痛、感音性難聴、及び不眠症の既往を有していた。

被験者の併用薬は、N-アセチルシステイン、ドキソフィリン、及びクロナゼパムであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 141）、呼吸困難、体重増加、起座呼吸、発作性夜間呼吸困難、足腫脹増悪、及び尿量減少のため、被験者は入院した。入院時のバイタルサインは、血圧 127/84 mmHg、心拍数 85 bpm、呼吸数 24 回/分、体温 37°C、室内気での酸素飽和度 86%であった。臨床検査の結果は、トロポニン 70.56 ng/L（基準値：<14 ng/L）、proBNP 11,907 pg/mL、pH 7.09（重度のアシドーシス）であった。胸部 X 線検査で、心肥大、両側胸水、及び肺うっ血が認められた。フロセミド IV による治療を行った。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、うっ血性心不全及び炭酸ガスナルコーシスが発現したため、被験者を ICU に搬送し、人工呼吸器を装着した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、proBNP は 3,163 pg/mL に改善した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、いずれかの MDR（シプロフロキサシン又はクラリスロマイシン）が原因と考えられる QTc 延長が認められたため、MDR を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は抜管され、非侵襲的換気補助を受けて病棟に移された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は流動食を経口摂取して誤嚥し、傾眠及び呼吸困難に陥った。被験者を ICU に再度搬送し、再挿管した。呼吸不全と考えられた。胸部 X 線検査で、左肺及び縦隔気胸が認められた。同日、気胸の吸引処置中、気管支瘻と診断された。この治療のため、長期の胸部ドレーン挿入が必要となった。メロペネム IV による治療が開始され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続した。被験者は呼吸不全から回復せず、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、呼吸不全のため病院で死亡した。

治験担当医師は、心不全、誤嚥、気管支瘻、及び呼吸不全と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群：MDR 単独	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 462* ／ Day 476*	関連なし	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 482* ／ Day 484*	関連なし	回復・消失

略語：
AE = 有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、BIW = 週 2 回、IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、min = 分、
QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 500 mg BID、アジスロマイシン 500 mg QD、レボフロキサシン 500 mg QD、モキシフロキサシン 400 mg QD、及びアミカシン IM 500 mg BIW であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）及び肺塞栓（20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、プロカテロール 25 µg BID、肺塞栓に対するワルファリン 2 mg QD、気管支拡張症に対する吸入イプラトロピウム臭化物／フェノテロール臭化水素酸塩（用量不明）の頓服、吸入フルチカゾンプロピオン酸エステル 50 µg／サルメテロール 250 µg BID、シプロヘプタジン 4 mg QD、並びに brown tussis mixture 15 mL QID であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 462）、呼吸困難及び湿性咳嗽が 3 日間継続したため、被験者は入院した。発熱は報告されなかった。身体検査では、右肺の呼吸音減少が認められた。その他の機能は正常範囲内であった。被験者は Grade 2 の感染による気管支拡張症の増悪（TEAESI）と診断され、同日、フェノテロール／イプラトロピウム噴霧剤（4～6 時間ごとに投与）及びアミカシン IV 500 mg による治療を行った。併用薬は継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 476）被験者に炭酸アンモニウム 15 mg TID の投与を 1 日行った。同日、被験者は退院した。被験者は回復したと判断され、感染による気管支拡張症の増悪は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 476）に消失したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 482）、呼吸困難及び湿性咳嗽が 2 日間にわたって悪化したため、被験者は入院した。身体検査で、両側ラ音及び喘鳴、並びに右肺の呼吸音減少が認められた。その他の所見は正常範囲内であった。被験者は感染による気管支拡張症の増悪（Grade 2 TEASI）と診断され、フェノテロール／イプラトロピウム噴霧剤（4～6 時間ごと）による治療が行われた。さらに、治験開始時に、ワルファリンを 2 mg QD から 3 mg QD に増量した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 483）、ワルファリンを 2 mg QD に減量した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 484）、臨床症状が改善し、被験者は退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 484）時点で、感染による気管支拡張症の増悪は消失したと判断された。

治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪の 2 つの事象は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
血小板減少症	Grade 4	Day 45* ／ Day 71*	関連なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、同日、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 250 mg QD 及びモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg QD 等であった。

関連する既往歴として、被験者は、線維空洞症（2012 年以降）、高血圧、及び血小板減少症（ベースライン時に診断）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、漢方薬であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（無作為割付前）、血小板数は $316 \times 10^3/\mu L$ であった。また、治験薬投与前のベースライン時の血小板数は $45 \times 10^3/\mu L$ であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、血小板数はさらに $26 \times 10^3/\mu L$ まで減少した。同日、治験薬投与及び MDR は中断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、血小板数が $91 \times 10^3/\mu L$ となったため、治験薬の投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）の臨床検査結果で、血小板減少症の悪化（血小板数 $15 \times 10^3/\mu L$）が示された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口ダナゾール 200 mg QD による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）、血小板数は $137 \times 10^3/\mu L$ であった。同日、血小板減少症は消失したと判断された。

治験薬及び MDR の投与は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで中断された。治験薬投与及び MDR 療法の再開後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 178）の血小板数は $367 \times 10^3/\mu L$ であった。

治験担当医師は、血小板減少症は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg) QD + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**なし	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 473* ／ Day 483*	関連なし	回復・消失
脊髄梗塞	Grade 3	Day 476* ／継続中	関連なし	軽快
肺炎	Grade 1	Day 484* ／ Day 493*	関連なし	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、hs-CRP = 高感度 C 反応性蛋白、
Hb = ヘモグロビン、IV = 静脈内（投与）、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、
MDR = 多剤併用療法、MRI = 磁気共鳴映像法、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、
SAE = 重篤な有害事象、T2 = 第 2 胸椎、T2-3 = 第 2～3 胸椎、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回、WBC = 白血球

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で治験薬+MDR 群に無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 500 mg 及びリファンピシン 600 mg（投与頻度不明）であった。

被験者は、鼓室形成及び乳突削開術（いずれも 20[redacted]年）、肺悪性新生物及び肺葉切除術（いずれも 20[redacted]年）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、大動脈瘤及び胸部大動脈瘤修復（いずれも 20[redacted]年）、脊柱狭窄（20[redacted]年発現、継続中）、上気道感染（20[redacted]年）、並びに鼻漏（20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg 頓服（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、エソメプラゾールストロンチウム・ナプロキセン 1 錠 BID（用量不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、デキサメタゾン液 5 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、オキシコドン 10 mg／ナロキソン 5 mg 1 錠 BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及び硬膜外デキサメタゾン 5 mg（投与頻度不明、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）、被験者に非重篤な Grade 1 TEAESI の発声障害が発現した。治験薬は変更することなく投与を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 171）、被験者は治験薬の効果がないと考え、治験薬の投与は最終となった。同日、被験者の治験を中止したが、INS-212 試験の安全性評価のための追跡調査は継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 174）、発声障害は消失し、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、発声障害は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 473）、被験者に喀血を伴う咳嗽の悪化が発現した。本事象は、重篤な Grade 3 AESI の喀血と報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 476）、被験者は大量の喀血のため入院した。入院時の臨床検査結果は、フィブリノゲン 540 mg/dL（基準値：192～411 mg/dL）、hs-CRP 4.30 mg/dL（基準値：0～0.5 mg/dL）、Hb 12.5 g/dL（基準値：13～17 g/dL）、WBC8.07 × 10^3/μL（基準値：4～10 × 10^3/μL）であった。同日、胸部 CT スキャンで右上葉の尖部分節肺動脈に限局性の嚢状隆起が認められ、出血源であると考えられた。気管支動脈塞栓術を実施したが、断続的な喀血が持続した。被験者のバイタルサインが安定していたため、血漿液 A IV 1000 mL QD、コデイン 20 mg QD、及びセフトリアキソン IV 2 g QD による投薬治療を行った。同日の夜（午後[redacted]）、被験者に脊髄梗塞による下肢脱力が発現した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 477）、MRI で T2-3 に原因不明の脊髄 T2 高信号が認められ、脊髄梗塞が示唆された。本事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 476）に発現した Grade 3 SAE 脊髄梗塞と報告された。被験者にリハビリテーションを提案し、同日、開始された。さらに、被験者は肛門の随意収縮を示し始め、尿意も感じなかった。コデイン 20 mg の投与頻度を 1 日のみ QD から TID に変更した。さらに、プロペタモール IV 1 g を必要に応じて投与し、生理食塩水 IV 1000 mL QD 及びフェキソフェナジン 120 mg QD の投与も行った。臨床検査結果は、hs-CRP 4.30 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）、Hb 10.9 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）であった。本報告時点で、本事象は継続中と判断され、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、脊髄梗塞は治験薬との関連はないと判断し、気管支動脈塞栓術との関連が疑われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 478）の臨床検査結果は、Hb 11.4 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）及び hs-CRP 5.90 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）であった。同日、コデイン 20 mg QD、吸引アセチルシステイン 1 mL QD、生理食塩水 IV 1000 mL QD、アンブロキソール塩酸塩 IV 15 mg TID、及びトラネキサム酸 IV 500 mg QD を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 479）の臨床検査結果は、Hb 10.3 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）及び hs-CRP 6.75 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）であった。漢方咳止めシロップ（有効成分不明）15 mL TID、吸入フルチカゾンフランカルボン酸エステル 1 瓶 QD、及びエバスチン 10 mg／プソイドエフェドリン 120 mg による治療を開始した。コデイン 20 mg の投与頻度を QID に変更した。同日、トラネキサム酸の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 480）の臨床検査結果は、Hb 10.5 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）及び hs-CRP 5.72 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）であった。同日、トラネキサム酸 IV 500 mg BID による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 482、治験薬最終投与から 312 日後）の HB は 11.1 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 483）、Hb 10.8 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）であった。喀血は消失したと判断され、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、喀血は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 484）、被験者に発熱及び呼吸困難が発現した。臨床検査の結果は、WBC11.99 × 10^3/μL（基準値 : 4～10 × 10^3/μL ）、hs-CRP 7.74 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）、Hb 12.1 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）であった。被験者は肺炎と診断され、本事象は Grade 1 SAE の肺炎と報告された。シメトロピウム臭化物 IV 5 mg QD、フルマゼニル IV 0.3 g QD、ミダゾラム IV 5 mg QD、シメチコン 10 mL QD、及び 2%リドカイン 15 mL QD の投与を行った。同日、胃腸内視鏡検査を実施した（理由及び結果は不明）。トラネキサム酸の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 485）の臨床検査の結果は、WBC12.77 × 10^3/μL（基準値 : 4～10 × 10^3/μL）、hs-CRP 11.20 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）、Hb 10.9 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）であった。同日、プロペタモール IV 1 g（必要に応じて投与）、トラネキサム酸 500 mg TID、ピペラシリン／タゾバクタム IV 4.5 g TID、アンブロキソール塩酸塩 30 mg TID、及び生理食塩水 IV 1000 mL QD による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 486）、発熱は消失した。臨床検査結果は、WBC 11.78 × 10^3/μL（基準値 : 4～10 × 10^3/μL）、hs-CRP 20.40 mg/dL（基準値 : 0～0.5 mg/dL）、Hb 10.5 g/dL（基準値 : 13～17 g/dL）であった。同日、アセチルシステイン 200 mg BID、ビサコジル 10 mg 頓用、及びフロセミド IV 20 mg による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 488）、アセチルシステインの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 489）の臨床検査結果は、Hb 11.3 g/dL（基準値：13～17 g/dL）、hs-CRP 10.80 mg/dL（基準値：0～0.5 mg/dL）であった。同日、アセチルシステイン 200 mg の投与を再開し、投与頻度を TID に変更した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 491）、トラネキサム酸の投与を中止した。翌日の臨床検査結果は、hs-CRP 6.00 mg/dL（基準値：0～0.5 mg/dL）及び Hb 11.1 g/dL（基準値：13～17 g/dL）、であった。同日、塩化ナトリウム IV 500 mL QD を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 493）、呼吸困難が消失した。SAE の肺炎も消失したと判断され、転帰は回復・消失と報告された。治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 495）、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 496）の臨床検査結果は、Hb 11.5 g/dL（基準値：13～17 g/dL）、hs-CRP 2.93 mg/dL（基準値：0～0.5 mg/dL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 506）の臨床検査結果は、Hb 11.3 g/dL（基準値：13～17 g/dL）、hs-CRP 3.34 mg/dL（基準値：0～0.5 mg/dL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 507）、被験者は退院し、リハビリテーション施設に転院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 539）、被験者は安全性評価のための追跡調査を完了した。

被験者 ID：[redacted]		年齢：5[redacted] 歳		性別：女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-212 試験での陰性化：なし		
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
聴力低下	Grade 1	Day 140* ／ Day 225*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口モキシフロキサシン 400 mg QD、エタンブトール 800 mg QD、リファンピシン 600 mg QD、アジスロマイシン 250 mg QD、及びエルドステイン 300 mg TID 等であった。

被験者は、気胸（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）及び気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

本治験への組入れ時に被験者が併用していた薬剤はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）、Grade 2 AESI の発声障害が発現した。治験担当医師は、治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断した。本事象は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 29）に消失した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 16）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 21）まで、被験者に Grade 2 の上気道感染が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。クラリスロマイシン、メチルプレドニゾロン、アセチルシステイン、及びアセトアミノフェンによる治療を、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日まで行った。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 101）から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 104）まで、被験者に Grade 1 の上気道感染が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断したが、治験薬の投与は中断された。治療は行われなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 140）、被験者に Grade 1 AESI の聴力低下が発現した。治験担当医師は、アジスロマイシンによる治療及び治験薬とおそらく関連ありと判断した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 14）、本事象のため治験薬の投与を中止した。MDR の投与に変更はなかった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 225）、本事象は回復した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 520）、被験者の治験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-212 試験での陰性化：**なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気胸	Grade 3	Day 97* ／ Day 110*	関連なし	消失・回復

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、TID = 1 日 3 回、
TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 1000 mg TIW、経口リファンピシン 600 mg TIW、及び経口モキシフロキサシン 400 mg TIW 等あった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）及び骨粗鬆症の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、モサプリド、モンテルカスト、及びリセドロネートであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 97）、被験者に呼吸困難の悪化及び胸部不快感が発現し、治験薬の投与を中断した。本事象発現前、被験者は咳嗽が数日間継続していたと報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は来院した。胸部 X 線検査で右気胸が認められ、被験者は入院した。同日、輸液 IV 及びビタミン剤 IV による治療が行われた。また、同日に閉鎖式開胸術を実施した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシリン／タゾバクタム IV 4.5 g TID による治療を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106）、肺 CT スキャンで肺 MAC 症の進行（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の胸部 CT スキャンと比較して）、及び胸膜下嚢状気管支拡張症の破裂に起因すると考えられる右気胸の継続が認められた。同日、胸膜癒着術を実施し、その後気胸は改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、タゾバクタムによる治療は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted]6 日、パミドロン酸二ナトリウム IV の単回投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 110）、右気胸は消失したと判断され、被験者は退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、治験薬の漸減投与（隔日投与）を再開した。

治験担当医師は、気胸は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**5[redacted] 歳		**性別：**男性	
投与群：MDR 単独		**INS-212 試験での陰性化：**なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 2	Day 141* ／ Day 143*	該当なし	回復・消失

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。被験者の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 450 mg QD、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口エタンブトール 800 mg QD、及び経口モキシフロキサシン 400 mg QD であった。

関連する既往歴として、被験者は、結核（20[redacted] 年）、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、COPD（20[redacted] 年以降）、喫煙（[redacted]pack-years）、肺炎（20[redacted] 年）、及び視神経症（20[redacted] 年[redacted] 月以降）の既往を有していた。

被験者の併用薬は、COPD に対するヒドロキシジン塩酸塩及びレボセチリジン二塩酸塩、テオブロミン、インダカテロール／グリコピロニウム臭化物合剤、並びにサルブタモールであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 141）、被験者は呼吸困難のため入院した。また、被験者は全身虚弱も訴えた。Perikabiven IV（非経口栄養）による治療を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院し、Perikabiven による治療は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 144）、同じ症状で被験者は再度来院した。同日、胸部 X 線検査で右下葉のコンソリデーションが認められた。治験担当医師により、肺炎と診断された。被験者は入院せず、さらなる治療も受けなかった。

治験担当医師は、肺炎と治験薬との因果関係を「該当なし」と判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**男性	
投与群：ALIS (590 mg) QD + MDR		**INS-212 試験での陰性化：**あり		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
脳動脈瘤	Grade 3	Day 638* ／継続中	関連なし	軽快

略語：
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、HCL = 塩酸塩、IM = 筋肉内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、
MRI = 磁気共鳴映像法、QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、ストレプトマイシン IM 1 g QD、リファンピシン 450 mg QD、エタンブトール 800 mg QD、及びアジスロマイシン 250 mg QD であった。

被験者は、大動脈解離、COPD、高血圧、及び脂質異常症（いずれも発現日不明、継続中）、並びに便秘（20[redacted] 年以降）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、便秘に対するポリカルボフィルカルシウム 1300 mg BID、食欲減退に対するカルニチン HCL／シアノコバラミン（用量不明）1 カプセル BID、大動脈解離に対するビソプロロールフマル酸塩 2.5 mg BID、COPD に対するエルドステイン 300 mg BID、胃炎予防のためのラフチジン 10 mg BID、脂質異常症に対するアトルバスタチンカルシウム／エゼチミブ 10 mg BID、COPD に対する吸入フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ビランテロール 1 回 1 吸入 QD 及びオロダテロール塩酸塩／チオトロピウム 1 回 2 吸入 QD、胃炎予防のためのチョウセンヨモギ 1 錠 BID、並びに肺 MAC 症に対する Codenong 2 錠 BID 及びテオブロミン 300 mg BID（ベースライン MDR には含まれていない）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 638、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の治験薬最終投与から 165 日後）、被験者は頭痛及び脱力のため来院した。MRI で脳動脈瘤が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 639、治験薬最終投与から 166 日後）、被験者は入院し、脳動脈瘤の治療を受けた。処置及び治療に関する詳細は不明であった。治療後、被験者の状態は改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 643、治験薬最終投与から 170 日後）、本事象は軽快し、被験者は退院した。

被験者に発現したその他の有害事象は、Grade 2 の食欲減退（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 25］発現、治験薬との関連なし、軽快、治験薬の投与に変更なし）、及び Grade 1 TEAESI の呼吸困難（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 25）発現、治験薬と関連があるかもしれない、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 122］に回復・消失し、治験薬の変更はなし）。

治験担当医師は、脳動脈瘤は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]	**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群：ALIS (590 mg QD) + MDR	**INS-212 試験での陰性化：**該当しない	

有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
呼吸困難	Grade 1	Day 91*／継続中	関連があるかもしれない	未回復・未消失
気胸	Grade 3	Day 103*／継続中	関連なし	未回復・未消失
膿胸	Grade 5	Day 186*／ Day 202*	関連なし	死亡

略語：
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CRP = C 反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、
FEV_1 = 1 秒努力呼気肺活量、FVC = 努力肺活量、IM =筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
SAE = 重篤な有害事象、TID = 1 日 3 回、WBC = 白血球数

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 450 mg QD、経口アジスロマイシン 250 mg QD、経口エタンブトール 800 mg QD であった。

被験者は、軽度認知障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、うつ病（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、左肺下葉の空洞塊（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、白内障（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、脳梗塞（20[redacted]年）、及び気管支拡張症（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者の併用薬は、エスシタロプラム、ドキソフィリン、Codenong、及びラフチジンであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、ミルタザピンの投与を開始した（うつ病のため）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）まで、被験者に非重篤な治験薬投与下で発現した AESI で Grade 2 の肺炎が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更は行われなかった。被験者に肺炎に伴う呼吸困難の症状が認められた。経口セフジトレンピボキシル（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び経口ラフチジンの投与を行った。

肺炎に伴う呼吸困難の症状のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）の治験薬投与が最終となった。被験者の治験での評価は継続したが、治験薬投与は再開されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）、被験者に Grade 1 AESI の呼吸困難が発現した。肺機能検査の結果、FEV_1/FEVC 比による閉塞性障害は認められなかった。気管支拡張薬使用前の FEV_1 は 1.54 L（予測値の 66%）、FVC は 1.59 L（予測値の 45%）、FEV_1/FVC 比は 97%であった。気管支拡張薬使用後の FEV_1 は 1.56 L（予測値の 66%）、FVC は 1.56 L（予測値の 45%）、FEV_1/FVC 比は 100%であった。このことから、気管支拡張薬に対する反応は低いと考えられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106）、被験者に Grade 2 の胸痛が発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119）、被験者は Grade 2 の COPD と診断された。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。吸入オロダテロール塩酸塩及びチオトロピウムの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164、治験薬投与中断から 73 日後）、被験者は呼吸困難増悪のため救急治療室を受診した。被験者は気胸と診断され、入院した。胸部 CT スキャンでは、右肺下野のすりガラス状陰影の増加及び右気胸が認められた。CRP は 12.4 mg/dL に上昇していた。被験者は A

型及び B 型インフルエンザ検査を受けたが、いずれも陰性であった。セフトリアキソン IV 2 g QD、鼻カニューレによる 3 L/分の酸素療法、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、ジクロフェナク／デアノール IV 及びトラマドール塩酸塩 IV による治療を開始した。MDR が疑わしいと考えられたため、MDR を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 165）、被験者の酸素飽和度は 99%及び 98.8%であり、CRP 値は上昇を続け、22.95 mg/dL であった。吸入アセチルシステイン及び吸入イプラトロピウム臭化物一水和物を投与し、ジクロフェナク／デアノールによる治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、セフトリアキソン及びクラリスロマイシンによる治療を中止した。ピペラシリン IV 及びレボフロキサシン IV による治療を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のみプロパセタモール塩酸塩 IV 及びフロセミド IV を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口ラクツロース及び経口クロピドグレルレジネートを投与した。同日、フロセミド IV を増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、フロセミド IV 及び経口クロピドグレルレジネートの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、胸部右側のチューブから 100 cc の液体を排出した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、レボフロキサシン IV 投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口ジヒドロコデイン酒石酸水素塩の投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口クロピドグレルレジネートの投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 174）被験者に Grade 2 の尿道損傷が発現した。経口タムスロシン塩酸塩及びトラマドール IV を投与した。アセチルシステイン及びイプラトロピウム臭化物一水和物の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口アセトアミノフェンの投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口及びトラマドール塩酸塩 IV の投与を行い、ジヒドロコデイン酒石酸水素塩、アセトアミノフェン及びタムスロシン塩酸塩による治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 181）、被験者に薬疹が発現した。経口ベポタスチンベシル酸塩、経口エバスチン、クロルフェナミンマレイン酸塩 IV 及び経皮デキサメタゾンの投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、クロルフェナミンマレイン酸塩 IV の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、被験者に Grade 2 の譫妄が発現した。ハロペリドール IM、経口アセチルカルニチン塩酸塩、経口レバミピド、経口イトプリド塩酸塩、ファモチジン IV、及び吸入アセチルシステインの投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）、プロパセタモール IV 及びセフェピム IV の投与を行った。被験者の尿道損傷は消失した。ハロペリドール IM 及びロラゼパム IM の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 185）、被験者に Grade 2 の洞性頻脈が発現した。被験者の WBC 及び好中球百分率は増加し、それぞれ 21.0 × 10^3/μL 及び 86.1%であった。CRP は 14.2 mg/dL と上昇した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186、治験薬投与中断から 95 日後）、被験者は膿胸と診断され、メトロニダゾール IV 及び経口アセチルカルニチンの投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口クロルヘキシジングルコン酸塩の投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 188）、経口ハロペリドール、経口ロラゼパム、メチルプレドニゾロン IV、及びアルブミン IV の投与を行った。被験者の薬疹は消失した。ベポタスチンベシル酸塩及びエバスチンによる治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、リン酸カリウム IV の投与を行い、ファモチジン IV による治療を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼは 172 U/L（基準値：10～37 U/L）、アラニンアミノトランスフェラーゼは 102 U/L（基準値 : 10～37 U/L）に上昇した。同日、経口デキサランソプラゾール、経口 Godex、及びオルニチン IV の投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、メトロニダゾール IV 及びメチルプレドニゾロン IV の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、経口アセトアミノフェンの投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、CT スキャンで右肺に中程度～大量の水気胸、気管支周囲のコンソリデーションの増悪、及び右肺底部に軽度の気管支壁肥厚を伴う斑状のすりガラス状陰影が認められ、肺誤嚥に伴う気管支肺炎の悪化が疑われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、トラマドール塩酸塩 IV の投与を行い、アセチルカルニチン塩酸塩の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、バンコマイシン IV 及び経口ビソプロロール、及び高用量のアセチルカルニチン塩酸塩の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 199）、被験者に Grade 2 のクロストリジウム・ディフィシレ感染が発現し、経口ロペラミドの投与を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 200）、乳酸脱水素酵素が 786 U/L（基準値 : 218～472 U/L）に上昇した。同日、アルブミン IV の投与を行い、バンコマイシン IV を増量した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）、胸部 X 線検査で気胸の継続が確認された。クロストリジウム・ディフィシレ感染に対し経口ニトロフラールの投与を開始し、オルニチン IV 及びアルブミン IV の投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 202）、WBC 及び好中球百分率は増加しており、それぞれ $19.3 \times 10^3/mm^3$、92.4%であった。CRP は 24.06 mg/dL に上昇していた。バンコマイシンの投与経路を IV から経口に変更し、酸素療法及びハロペリドールの投与を中止した。同日、被験者は死亡した。死因は膿胸であった。死亡の時点で、呼吸困難、右気胸、胸痛、及び COPD は未消失であった。

治験担当医師及び治験依頼者は、呼吸困難、気胸、及び膿胸は治験薬との関連はないと判断した。

2.7.6.13 INS-312 試験（評価資料）

添付資料：5.3.5.2

2.7.6.13.1 試験の概要

治験の標題	*Mycobacterium avium* cmplex（MAC）による難治性肺非結核性抗酸菌（NTM）症の成人患者を対象としたアミカシンリポソーム吸入用懸濁液（LAI）の多施設共同、安全性延長、非盲検試験
治験実施施設数及び実施国	77 施設（アメリカ、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、オーストリア、ドイツ、イギリス、オランダ、イタリア、フランス、スペイン、ポーランド、日本、イスラエル、タイ、韓国）
治験期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
開発の相	第 III 相
目的	主要目的： 標準的な多剤併用療法（MDR）を用いても難治性であり、INS-212 試験で培養陰性化しなかった被験者を対象に、アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS 590 mg）を 1 日 1 回（QD）、最長 12 ヵ月間投与したときの長期安全性及び忍容性を評価する。 副次目的： • 投与 12 ヵ月目（投与終了時［EOT］）までに培養陰性化（1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 回連続で陰性）を達成した被験者数を評価する。 • 投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者数を評価する。 • 培養陰性化までの時間を評価する。 • 投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目（EOT）の 6 分間歩行テスト（6MWT）の歩行距離の変化量を評価する。 探索的目的： • 投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目（EOT）に患者報告による NTM の症状を評価し、セントジョージの呼吸器質問票（SGRQ）及び SGRQ Part II（活動）の生活の質スコアのベースライン（Day 1）からの変化量を評価する。 • 投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目（EOT）に、3 水準の EuroQoL 5-dimensional 質問票（EQ-5D-3L）のベースライン（Day 1）からの変化を評価する。 コンピュータ断層撮影（CT）スキャンサブスタディ： 被験者のサブセットを対象に、訓練を受けた医療専門家の読影によるベースライン（Day 1）から EOT までの CT スキャンの評価を比較する。 CT スキャンサブスタディ（日本）： • 日本の治験実施医療機関で、日本人被験者を対象に、訓練を受けた医療専門家の読影によるベースライン（Day 1）から EOT までの CT スキャンの評価を比較する。 • 日本の治験実施医療機関の被験者を対象に、CT スキャン（6 ヵ月間隔で実施）により ALIS の安全性を評価する。
治験方法	本治験は、INS-212 試験で培養陰性化しなかった MAC による難治性肺 NTM 症患者を対象に、MDR に ALIS 590 mg QD を追加投与したときの安全性及び忍容性を評価する非盲検安全性延長試験であった。 INS-212 試験に参加し、投与 1 日目から投与 6 ヵ月目までの喀痰培養結果を投与 8 ヵ月目の規定来院時に確認し、INS-212 試験の治験実施計画書で規定する培養陰性化（1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が

	3 ヵ月連続で陰性）を達成しなかった、又は投与 6 ヵ月目までに再燃又は再発（培養陰性化後に寒天培地で陽性又は液体培地で 2 回連続して陽性）した被験者を、INS-312 試験に参加する被験者として適格とした。INS-312 試験への参加を選択した被験者については、INS-212 試験の投与 8 ヵ月目の来院が最終来院となり、INS-312 試験への参加に対する書面による同意を取得し、すべての適格基準を満たしたことを確認した後、INS-312 試験に直接組み入れられた。 INS-212 試験の被験者は、ALIS 590 mg と MDR（ALIS + MDR 群）、又は MDR のみ（MDR 単独群）のいずれかを受けていた。この安全性延長試験では、すべての被験者に対して INS-212 試験で投与された MDR を継続し、ALIS 590 mg QD を最長 12 ヵ月間投与した。被験者は、最長で計 13 ヵ月間（最長 12 ヵ月の治験薬投与期間及び ALIS 投与終了後 1 ヵ月間の安全性追跡調査期間）、治験に参加した。
被験者数	計画時：本治験は INS-212 試験の安全性延長試験であるため、事前に被験者の目標登録数は設定しなかった。 解析時：163 名（安全性解析対象集団）
診断及び主要な組入れ基準	診断： 胸部 X 線撮影又は胸部 CT により結節・気管支拡張型及び／又は線維空洞型などの肺疾患が明らかな MAC による肺 NTM 症と診断された患者 主要な組入れ基準： 1. INS-212 試験の投与 6 ヵ月目及び EOT 来院を完了した被験者 2. INS-212 試験の投与 6 ヵ月目までに INS-212 試験の治験実施計画書で規定する培養陰性化（1 ヵ月ごとに採取された喀痰培養が 3 ヵ月連続して培養陰性）を達成しなかった、又は再発もしくは再燃（培養陰性化後に寒天培地で培養陽性又は液体培地を用いた喀痰培養で 2 回以上連続陽性）が認められた被験者 3. INS-212 試験の投与計画を遵守した被験者（ALIS + MDR 群の場合、ALIS を含む） 4. 治験期間中、MDR の投与計画を遵守する意思がある被験者
被験薬、用量及び投与方法	ALIS は、ジパルミトイルホスファチジルコリン及びコレステロール（脂質の[redacted]）で構成されるリポソームにカプセル化されたアミカシン硫酸塩で、注射用水 10 mL 中のアミカシン濃度 70 mg/mL とした懸濁液として製剤化したものである。ALIS は、1 日 1 回、空腹時又は食後のなるべく同時刻に PARI eFlow®ネブライザーを用いて吸入投与した。
治療期間	すべての被験者に対し、ALIS 590 mg QD 及び MDR を 12 ヵ月間投与した。
対照薬、用量及び投与方法	対照薬は用いなかった。 本治験は単一群非盲検試験であり、すべての被験者に対し、2007 年の米国胸部学会／米国感染症学会ガイドライン、又は各国／地域のガイドラインに基づく、2 剤以上の抗生物質による抗マイコバクテリア療法による MDR を行った。
評価項目	有効性： 治験期間を通して、各来院時の治験薬投与前に、自力又は誘発による喀痰（約 3 mL）を採取した。また、6MWT、SGRQ のパート I 及び II、EQ-5D-3L 及び医療資源の利用状況を評価した。胸部 CT スキャンサブスタディに組み入れられた被験者については、CT を行った。 安全性：

	治験期間中の各来院時に、有害事象（AE）、併用薬の確認、臨床検査値の評価（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、バイオマーカー評価、及び妊娠検査）、バイタルサイン、酸素飽和度、身体所見（体重を含む）、及び聴力検査を実施した。
統計手法	特に明記しない限り、すべての有効性及び安全性解析は、安全性解析対象集団で実施した。 有効性： 有効性データ（喀痰培養陰性化、6MWT 歩行距離、SGRQ、EQ-5D-3L）は、連続変数の実測値及びベースラインからの変化量、カテゴリカル測定値の絶対及び相対頻度、及びベースラインから最終観察時点までのシフトテーブルを、記述統計量を用いて、全体及び INS-212 試験での投与別に要約した。 安全性： すべての AE は、国際医薬用語集（MedDRA）を用いてコード化した。初回の治験薬投与から最終治験薬投与の 1 か月後まで発現した AE を、治験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）とした。 TEAE、治験中止に至った TEAE、及び治験薬投与下で発現した重篤な有害事象（SAE）が認められた被験者数及び割合を、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、並びに INS-212 試験での投与群別で集計した。さらに、最も悪い重症度別の TEAE の発現頻度を、SOC 及び PT 別、並びに INS-212 試験での投与群別に集計した。 TEAE 以外の AE は、一覧表で示した。 その他の安全性データ（バイタルサイン、臨床検査値、及び身体検査所見）は、連続変数の実測値及びベースライン（Day 1）からの変化量、カテゴリカル測定値の絶対及び相対頻度、及びベースライン（Day 1）から最終観察時点までのシフトテーブルを、記述統計量を用いて、全体及び INS-212 試験での投与群別に要約した。 なお、日本人サブグループの解析は、安全性に関する結果を除き本資料中には含めず、Module 5.3.5.2 に添付した。
報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.13.2　試験の結果

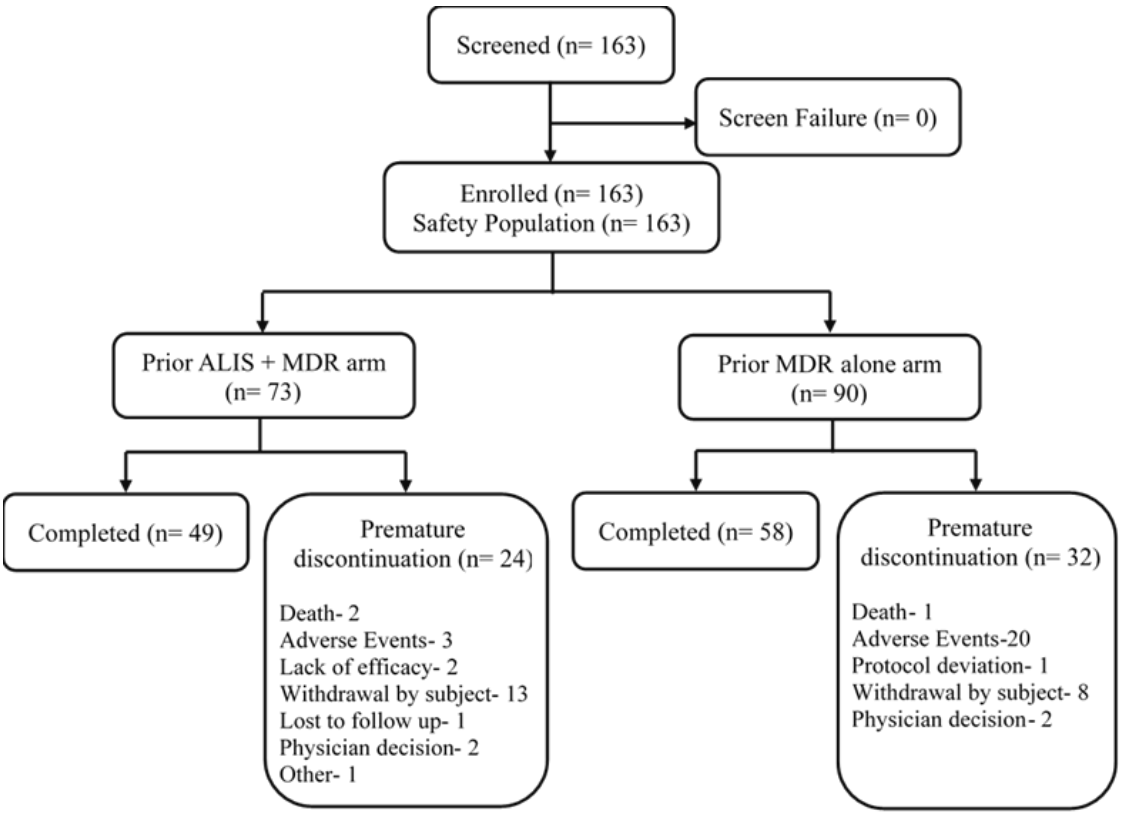
2.7.6.13.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

163 名の被験者が INS-312 試験に組み入れられ、すべての被験者が 1 回以上 ALIS の投与を受けた。これらの被験者の INS-212 試験での投与群は、73 名が ALIS＋MDR 群、90 名は MDR 単独群であった（図 2.7.6.13-1）。

被験者 104 名（63.8%）が治験実施計画書で規定された治験薬投与を完了した（前 ALIS＋MDR 群：48 名［65.8%］、前 MDR 単独群：56 名［62.2%］）。59 名［36.2%］は、治験完了前に治験薬の投与を中止した（前 ALIS＋MDR 群：25 名［34.2%］、前 MDR 単独群：34 名［37.8%］）。治験薬投与中止理由で最も多かったのは、前 ALIS＋MDR 群の被験者による中止（11 名［15.1%］）、及び前 MDR 単独群の AE（22 名［24.4%］）であった。

全体として、被験者 107 名（65.6%）が治験実施計画書で規定された治験を完了した（前 ALIS＋MDR 群：49 名［67.1%］、前 MDR 単独群：58 名［64.4%］）。56 名（34.4%）は、治験完了前に治験を中止した（前 ALIS＋MDR 群：24 名［32.9%］、前 MDR 単独群：32 名［35.6%］）。治験中止理由で最も多かったのは、前 ALIS＋MDR 群の被験者による同意撤回（13 名［17.8%］、及び前 MDR 単独群の AE による中止（20 名［22.2%］）であった。

図 2.7.6.13-1　被験者の内訳（INS-312 試験）



Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Figure 2
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MDR = multidrug regimen; n = number of subjects

安全性解析対象集団は、INS-312 試験での ALIS + MDR 群の被験者のうち、1 回以上 ALIS の投与を受けたすべての被験者と定義した。特に明記しない限り、すべての有効性解析は、安全性解析対象集団で実施した。安全性解析対象集団には 163 名の被験者を含めた。

CT スキャンサブスタディの解析対象集団には、計 101 名の被験者を含めた。このうち 26 名が、日本の CT スキャンサブスタディの解析対象集団に含められた。

2.7.6.13.2.2　人口統計学的特性

全体として、被験者の平均年齢は 64.8 歳であった。被験者の大半は女性（105 名［64.4%］）、白人（101 名［62.0%］）、及び非ヒスパニック系又はラテン系（148 名［90.8%］）であった。被験者の割合が最も高かったのは、北米であった（77 名［47.2%］）。INS-312 試験の被験者のその他の人口統計学的特性は、前 ALIS + MDR 群及び前 MDR 単独群でおおむね同様であった（表 2.7.6.13-1）。

表 2.7.6.13-1　人口統計学的データ（INS-312 試験）

	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
Age (Years)			
n	73	90	163
Mean (SD)	64.9 (9.12)	64.8 (10.33)	64.8 (9.78)
Median	64.0	67.0	65.0
Min, Max	41, 86	33, 83	33, 86
Region			
North America	31 (42.5%)	46 (51.1%)	77 (47.2%)
Asia (Excluding Japan)	6 (8.2%)	3 (3.3%)	9 (5.5%)
Japan	17 (23.3%)	13 (14.4%)	30 (18.4%)
Europe	13 (17.8%)	21 (23.3%)	34 (20.9%)
Oceania	6 (8.2%)	7 (7.8%)	13 (8.0%)
Sex			
Male	22 (30.1%)	36 (40.0%)	58 (35.6%)
Female	51 (69.9%)	54 (60.0%)	105 (64.4%)
Race[a]			
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian: Japanese	17 (23.3%)	14 (15.6%)	31 (19.0%)
Asian: Other	11 (15.1%)	8 (8.9%)	19 (11.7%)
Black	2 (2.7%)	3 (3.3%)	5 (3.1%)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0	0	0
White	41 (56.2%)	60 (66.7%)	101 (62.0%)
Multiracial	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
Not Recorded	1 (1.4%)	5 (5.6%)	6 (3.7%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	6 (8.2%)	4 (4.4%)	10 (6.1%)
Not Hispanic or Latino	66 (90.4%)	82 (91.1%)	148 (90.8%)
Not Recorded	0	4 (4.4%)	4 (2.5%)
Unknown	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)

[a] Subjects who marked more than 1 race were classified as multiracial and counted only once. One subject reporting multiple races as White and American Indian/Alaska Native.

Note: Unless otherwise mentioned, for percentage calculations, the number of Safety subjects is used as the denominator.

Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 7

ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); Max = maximum; Min = minimum; N / n = number of subjects; SD = standard deviation

被験者のほとんど（全体で 89.6%）は非喫煙者で、INS-212 試験への参加前に IV アミカシンのネブライザーによる投与を受けたことのある被験者はほとんどいなかった（全体で 11.7%）。女性被験者の過半数は、妊娠可能な女性ではなかった（60.1%）。NTM 症の平均罹患期間は、全体で 6.3 年であり、前 MDR 単独群の被験者（5.2 年）よりも、前 ALIS + MDR 群の被験者（7.6 年）の方が長かった。ベースライン特性は、前 ALIS + MDR 群と前 MDR 単独群でおおむね同様であった（表 2.7.6.13-2）。

表 2.7.6.13-2　ベースライン特性（INS-312 試験：全被験者）

	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
Smoking Status (Includes E-Cigarettes)			
Current Smoker	9 (12.3%)	8 (8.9%)	17 (10.4%)
Not a Current Smoker	64 (87.7%)	82 (91.1%)	146 (89.6%)
Duration of NTM Disease (Years)			
n	73	88	161
Mean (SD)	7.6 (6.62)	5.2 (3.84)	6.3 (5.40)
Median	5.4	3.7	4.6
Min, Max	0.8, 33.2	0.8, 19.6	0.8, 33.2
Prior Nebulized IV Amikacin[a]			
Yes	7 (9.6%)	12 (13.3%)	19 (11.7%)
No	66 (90.4%)	78 (86.7%)	144 (88.3%)

[a] This data is from Study INS-212 Baseline prior medications, carried forward to Study INS-312.
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 8
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); E = electronic; IV = intravenous; Max = maximum; Min = minimum; N / n = number of subjects; NTM = nontuberculous mycobacterial; SD = standard deviation

2.7.6.13.2.3　薬物動態

該当なし

2.7.6.13.2.4　薬力学的特性

該当なし

2.7.6.13.2.5　有効性

全体として、31 名の被験者（19.0%）が投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成し、40 名の被験者（24.5%）が投与 12 ヵ月目までに培養陰性化を達成した。培養陰性化を達成した被験者の割合は、前 MDR 単独群のほうが前 ALIS + MDR 群よりも高かった（投与 6 ヵ月目まで：前 MDR 単独群 24 名［26.7%］、前 ALIS + MDR 群 7 名［9.6%］、投与 12 ヵ月目まで：前 MDR 単独群 30 名［33.3%］、前 ALIS + MDR 群 10 名［13.7%］）。培養陰性化を達成した被験者のほとんどは、投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成していたが、投与 6 ヵ月目以降及び投与 12 ヵ月目までの間にも培養陰性化を達成することができた。ただし、これらのコホート間の差は、INS-212 試験ですでに認められた有効性と比較して、INS-312 試験のベースラインでのリスクの差を反映しているのみであり、他に意味があると解釈するべきではない。間接的な比較により、前 MDR 単独群（INS-312 試験で ALIS の投与を開始）で投与 6 ヵ月目までに培養陰性化を達成した被験者の割合は、INS-212 試験での ALIS + MDR 群の被験者の割合と同様であった（26.7%対 29.0%）。

6MWT では、投与 12 ヵ月目のデータを有する被験者が、投与 6 ヵ月目のデータを有する被験者より少なかった（中止及び欠測データのため）。INS-212 試験で ALIS の投与を受け、INS-312 試験で治験を継続した前 ALIS + MDR 群の被験者は、投与 6 ヵ月目及び投与 12 ヵ月目のいずれの時点でも、前 MDR 単独群の被験者と比較して、6MWT 歩行距離のベースラインからの減少が小さかった。注目すべきこととして、前 ALIS + MDR 群では、投与 6 ヵ月目（−10.4 メートル）と投与 12 ヵ月目（−10.1 メートル）の間で 6MWT 歩行距離の減少は認められなかったが、前 MDR 単

独群では、ベースラインからの減少が継続した（投与 6 ヵ月目：−20.8 メートル、投与 12 ヵ月目：−42.2 メートル）。

SGRQ 総スコアでは、投与 12 ヵ月目に前 ALIS + MDR 群で 4.119 のスコアの変化が認められ、他の呼吸器疾患で検証され、確立されている最小重要差 4.0 を満たした。難治性肺 MAC 症では、SGRQ スコアの変化の有意性は確立されていなかった。

2.7.6.13.2.6　安全性

2.7.6.13.2.6.1　治験薬の曝露状況

ベースラインから EOT までの投与期間の中央値は 11.6 ヵ月で、全体での平均投与期間は 9.4 ヵ月であった（表 2.7.6.13-3）。治験薬の平均投与期間は、前 ALIS + MDR 群では 9.5 ヵ月、前 MDR 単独群では 9.3 ヵ月であった。

表 2.7.6.13-3　ベースラインから投与 12 ヵ月目／治験薬投与完了までの治験薬投与期間
（INS-312 試験：全被験者）

	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	**Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)**	**Total (N = 163)**
Duration of Treatment (Months)[a]			
n	73	90	163
Mean (SD)	9.5 (3.51)	9.3 (3.84)	9.4 (3.69)
Median	11.6	11.6	11.6
Min, Max	0, 13	0, 13	0, 13

[a] Duration of treatment (months) is defined as (last dose – first dose date + 1 [in days]/30.4).
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 16
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); Max = maximum; Min = minimum; N / n = number of subjects; SD = standard deviation

日本人被験者のベースラインから EOT までの治験薬投与期間を表 2.7.6.13-4 に示す。

表 2.7.6.13-4　ベースラインから投与 12 ヵ月目／治験薬投与完了までの治験薬投与期間
（INS-312 試験：日本人被験者）

	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 17)	**Prior Multidrug Regimen Alone (N = 13)**	**Total (N = 30)**
Duration of Treatment (Months)[a]			
n	17	13	30
Mean (SD)	10.2 (2.99)	8.8 (4.82)	9.6 (3.88)
Median	11.6	11.6	11.6
Min, Max	3, 12	0, 12	0, 12

[a] Duration of treatment (months) is defined as (last dose – first dose date + 1 [in days]/30.4).
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.1.9
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); Max = maximum; Min = minimum; N / n = number of subjects; SD = standard deviation

2.7.6.13.2.6.2　有害事象

AE とは、医薬品を投与された被験者に発生した好ましくないあらゆる医療上の出来事のことで、必ずしも当該治療との間に因果関係が存在するものではない。すなわち AE とは、因果関係を問わず、医薬品の使用に時間的に関連するあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床

検査値の異常を含む)、症状又は疾患と定義した。また、TEAE は、本治験の ALIS の初回投与日又はそれ以降、及び ALIS の最終投与から 28 日以内に発現した AE と定義した。

本治験で認められた TEAE の性質及び重症度は、INS-212 試験で認められた安全性プロファイルと一致しており、肺 MAC 症及び基礎疾患として併存する疾患、並びに吸入薬剤の投与とも一致するものであった。

治験期間中、全被験者のうち 158 名（96.9%）で TEAE が発現した（前 ALIS + MDR 群：68 名［93.2%］、前 MDR 単独群：90 名［100%］)。TEAE の重症度は、ほとんどがグレード 1 又はグレード 2 であった（表 2.7.6.13-5)。日本人被験者では、28 名（93.3%）で TEAE が報告された（表 2.7.6.13-6)。

被験者全体で最も多く報告された TEAE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（被験者全体 : 109 名［66.9%］、前 ALIS + MDR 群 : 34 名［46.6%］、前 MDR 単独群 : 75 名［83.3%］）（付録［2.7.6.13.4 項］表 2.7.6.13-12。日本人被験者で最も多く報告された TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」であった（日本人被験者全体:19 名［63.3%］、前 ALIS + MDR 群:11 名［64.7%］、前 MDR 単独群：8 名［61.5%］）（付録［2.7.6.13.4 項］表 2.7.6.13-13)。

前 ALIS + MDR 群の被験者には、INS-212 試験で、最長 8 ヵ月間 ALIS が投与された。INS-212 試験で報告された TEAE は、既往歴として記録された。これらの被験者は、INS-212 試験で ALIS の投与に対する忍容性を示し、ALIS 投与を継続するために INS-312 試験に組み入れられた。したがって、INS-312 試験での前 ALIS + MDR 群の被験者で報告された TEAE のパターンは、本治験で初めて ALIS の投与を受けた前 MDR 単独群の被験者とは異なるものと考えられる。前 MDR 単独群の被験者で報告された TEAE は、吸入薬の投与を新たに開始したときに予想されるものであった。

ALIS の投与中断に至った TEAE が報告された被験者の割合は、前 MDR 単独群（42 名［46.7%］）よりも前 ALIS + MDR 群（19 名［26.0%］）の方が低かった。前述のとおり、前 ALIS + MDR 群の被験者は、以前に ALIS の投与を受けていた（INS-312 試験への組入れ前の最長 8 ヵ月間)。したがって、これらの被験者が以前に ALIS の投与を受けていたことが、ALIS の投与中断に至った TEAE の発現頻度がより低かったことにつながった可能性があると考えられた。

全体として、被験者 28 名（17.2%）で ALIS の投与中止に至った TEAE が発現した（前 ALIS + MDR 群 : 6 名［8.2%］、前 MDR 単独群 : 22 名［24.4%］)。SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の TEAE により ALIS 投与を中止した被験者が最も多かった（全体：14 名［8.6%］、前 ALIS + MDR 群：2 名［2.7%］、前 MDR 単独群：12 名［13.3%］)。

表 2.7.6.13-5　有害事象の要約（INS-312 試験：全被験者）

	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
Subjects reporting at least 1 TEAE	68 (93.2%)	90 (100%)	158 (96.9%)
Subjects reporting at least 1 serious TEAE	20 (27.4%)	32 (35.6%)	52 (31.9%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to the study drug withdrawn	8 (11.0%)	24 (26.7%)	32 (19.6%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS withdrawn	6 (8.2%)	22 (24.4%)	28 (17.2%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to MDR for NTM withdrawn	4 (5.5%)	8 (8.9%)	12 (7.4%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS and MDR for NTM withdrawn	1 (1.4%)	5 (5.6%)	6 (3.7%)
Subjects reporting at least 1 serious TEAE leading to ALIS withdrawn	3 (4.1%)	9 (10.0%)	12 (7.4%)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to death	2 (2.7%)	4 (4.4%)	6 (3.7%)
Maximum Reported Severity[a]			
Grade 1 (Mild)	22 (30.1%)	21 (23.3%)	43 (26.4%)
Grade 2 (Moderate)	30 (41.1%)	33 (36.7%)	63 (38.7%)
Grade 3 (Severe)	13 (17.8%)	29 (32.2%)	42 (25.8%)
Grade 4 (Life Threatening)	1 (1.4%)	3 (3.3%)	4 (2.5%)
Grade 5 (Death)	2 (2.7%)	4 (4.4%)	6 (3.7%)
Closest Relationship to ALIS[b]			
Related (Definitely, Possibly, or Probably Related)	31 (42.5%)	74 (82.2%)	105 (64.4%)
Not related	37 (50.7%)	16 (17.8%)	53 (32.5%)

[a] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once at the highest severity reported. AEs with missing severity are counted as severe.

[b] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once using the closest relationship.

Note: The number (N) in the Safety population is used as the denominator for calculating the percentages.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 17
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MDR = multidrug regimen; NTM = non-tubercular mycobacterial; TEAE = treatment-emergent adverse event

表 2.7.6.13-6　有害事象の要約（INS-312 試験：日本人被験者）

	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 17)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 13)	Total (N = 30)
Subjects reporting at least 1 TEAE	15 (88.2)	13 (100)	28 (93.3)
Subjects reporting at least 1 serious TEAE	5 (29.4)	5 (38.5)	10 (33.3)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to the study drug withdrawn	0	3 (23.1)	3 (10.0)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS withdrawn	0	2 (15.4)	2 (6.7)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to MDR for NTM withdrawn	0	1 (7.7)	1 (3.3)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to ALIS and MDR for NTM withdrawn	0	0	0
Subjects reporting at least 1 serious TEAE leading to ALIS withdrawn	0	1 (7.7)	1 (3.3)
Subjects reporting at least 1 TEAE leading to death	0	0	0
Maximum Reported Severity[a]			
Grade 1 (Mild)	5 (29.4)	4 (30.8)	9 (30.0)
Grade 2 (Moderate)	5 (29.4)	4 (30.8)	9 (30.0)
Grade 3 (Severe)	5 (29.4)	4 (30.8)	9 (30.0)
Grade 4 (Life Threatening)	0	1 (7.7)	1 (3.3)
Grade 5 (Death)	0	0	0
Closest Relationship to ALIS[b]			
Related (Definitely, Possibly, or Probably Related)	7 (41.2)	10 (76.9)	17 (56.7)
Not related	8 (47.1)	3 (23.1)	11 (36.7)

[a] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once at the highest severity reported. AEs with missing severity are counted as severe.
[b] Subjects reporting more than 1 TEAE are counted only once using the closest relationship.
Note: The number (N) in the Safety population is used as the denominator for calculating the percentages.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.3.1.1
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); MDR = multidrug regimen; NTM = non-tubercular mycobacterial; TEAE = treatment-emergent adverse event

被験者全体で、105 名（64.4%）で ALIS との因果関係が否定できない TEAE が報告された（前 ALIS + MDR 群：31 名［42.5%］、前 MDR 単独群：74 名［82.2%］）。ALIS との因果関係が否定できない TEAE で最も発現頻度の高かったのは、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（全体：81 名［49.7%］、前 ALIS + MDR 群：15 名［20.5%］、前 MDR 単独群：66 名［73.3%］）、及び「耳および迷路障害」（被験者全体：19 名［11.7%］、前 ALIS + MDR 群：7 名［9.6%］、前 MDR 単独群：12 名［13.3%］）であった（付録［2.7.6.13.4 項］表 2.7.6.13-14）。日本人被験者では、ALIS との因果関係が否定できない TEAE は 17 名（56.7%）で報告された（前 ALIS + MDR 群 : 7 名［41.2%］、前 MDR 単独群：10 名［76.9%］）。ALIS との因果関係が否定できない TEAE で最も発現頻度の高かったのは、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（日本人被験者全体 : 12 名［40.0%］、前 ALIS + MDR 群 : 3 名［17.6%］、前 MDR 単独群 : 9 名［69.2%］）であった（付録［2.7.6.13.4 項］表 2.7.6.13-15）。

2.7.6.13.2.6.3　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡に至った TEAE が 6 名の被験者で報告された（前 ALIS + MDR 群 : 2 名、前 MDR 単独群 :

4 名）。これらの TEAE はいずれも ALIS との因果関係が否定された。前 ALIS + MDR 群で 2 名が死亡に至った TEAE は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）及び下気道感染（いずれも PT）であった。前 MDR 単独群で 4 名が死亡に至った TEAE は、COPD、急性呼吸不全、気胸、及び肺線維症（いずれも PT）であった（表 2.7.6.13-7）。日本人被験者の死亡例はなかった。

表 2.7.6.13-7　死亡に至った TEAE（INS-312 試験：全被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
Subjects reporting a fatal TEAE	2 (2.7%)	4 (4.4%)	6 (3.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.4%)	4 (4.4%)	5 (3.1%)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
急性呼吸不全	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
気胸	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
肺線維症	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
下気道感染	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N). Subjects counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 22
MedDRA/J version 19.1
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); TEAE = treatment-emergent adverse event

重篤な TEAE が 52 名（31.9%）で報告された（前 ALIS + MDR 群：20 名［27.4%］、前 MDR 単独群：32 名［35.6%］）。最も多く報告された重篤な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった（表 2.7.6.13-8）。日本人被験者では、重篤な TEAE が 10 名（33.3%）で報告された（前 ALIS + MDR 群：5 名［29.4%］、前 MDR 単独群：5 名［38.5%］）。最も多く報告された重篤な TEAE は、SOC「感染症および寄生虫症」であった（表 2.7.6.13-9）。

表 2.7.6.13-8　重篤な有害事象（INS-312 試験：全被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
At least 1 adverse event	20 (27.4%)	32 (35.6%)	52 (31.9%)
感染症および寄生虫症	10 (13.7%)	13 (14.4%)	23 (14.1%)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	2 (2.7%)	5 (5.6%)	7 (4.3%)
肺炎	3 (4.1%)	4 (4.4%)	7 (4.3%)
感染による気管支拡張症の増悪	1 (1.4%)	3 (3.3%)	4 (2.5%)
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
喉頭炎	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
下気道感染	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
マイコバクテリウム・アブセサス感染	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
真菌性肺炎	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
処置後肺炎	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
気道感染	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
副鼻腔気管支炎	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.5%)	13 (14.4%)	17 (10.4%)
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.7%)	4 (4.4%)	6 (3.7%)
喀血	1 (1.4%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
気胸	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
肺塞栓症	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
呼吸不全	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
急性呼吸不全	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
アレルギー性胞隔炎	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
呼吸困難	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
安静時呼吸困難	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
低酸素症	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
間質性肺疾患	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
肺浸潤	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
肺線維症	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (4.1%)	1 (1.1%)	4 (2.5%)
股関節部骨折	2 (2.7%)	0	2 (1.2%)
骨盤骨折	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
橈骨骨折	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
心臓障害	1 (1.4%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
心房細動	1 (1.4%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
眼障害	2 (2.7%)	1 (1.1%)	3 (1.8%)
白内障	2 (2.7%)	0	2 (1.2%)
霧視	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7%)	1 (1.1%)	3 (1.8%)
無力症	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
胸痛	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
活動状態低下	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)

System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
神経系障害	1 (1.4%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
脳梗塞	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
一過性脳虚血発作	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
腹水	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
胃炎	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
脱水	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
背部痛	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
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）	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
乳癌	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N). Subjects counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 24
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg)

表 2.7.6.13-9　重篤な有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）

System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 17%)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 13%)	Total (N = 30%)
At least 1 adverse event	5 (29.4%)	5 (38.5%)	10 (33.3%)
感染症および寄生虫症	3 (17.6%)	2 (15.4%)	5 (16.7%)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (5.9%)	2 (15.4%)	3 (10.0%)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
肺炎	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9%)	1 (7.7%)	2 (6.7%)
無力症	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
活動状態低下	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
眼障害	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
白内障	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
胃腸障害	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
胃炎	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
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）	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
乳癌	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
間質性肺疾患	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)

Note: Percentages are based on the number of subjects (N). Subjects counted only once within each System Organ Class or Preferred Term.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after the date of first visit and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.3.2.1.2
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg).

2.7.6.13.2.6.4　その他の重要な有害事象

特に注目すべき TEAE（TEAESI）は、呼吸器系の TEAE（気管支痙攣、アレルギー性胞隔炎、喀血、基礎疾患の感染性増悪、COPD 増悪）及びアミカシンの非経口投与に関連する TEAE（腎毒性、聴器毒性、神経筋疾患）であった。

気管支痙攣に関連する TEAESI として、前 ALIS + MDR 群の 9 名（12.3%）及び前 MDR 単独群の 23 名（25.6%）で気管支痙攣が発現した。アレルギー性胞隔炎に関連する TEAESI では、前 ALIS + MDR 群の 2 名（2.7%）でアレルギー性胞隔炎、前 MDR 単独群の 1 名（1.1%）で間質性肺疾患が発現した。喀血に関連する TEAESI では、前 ALIS + MDR 群の 11 名（15.1%）及び前 MDR 単独群の 11 名（12.2%）で喀血が報告された。

また、10 名（6.1%）で COPD 増悪が認められた。前 ALIS + MDR 群の 4 名（5.5%）及び前 MDR 単独群の 6 名（6.7%）で COPD 増悪が発現した。

腎毒性に関連する TEAESI として、前 ALIS + MDR 群の 7 名（9.6%）及び前 MDR 単独群の 9 名（10.0%）に腎毒性が認められた。また、前 ALIS + MDR 群の 9 名（12.3%）及び前 MDR 単独群の 17 名（18.9%）で、聴器毒性に関連する TEAESI が認められた。耳鳴を発現した 7 名（4.3%）

のうち、1 名を除く全員が前 MDR 単独群であった。神経筋疾患に関連する TEAESI では、前 ALIS + MDR 群の 1 名（1.4%）及び前 MDR 単独群の 2 名（2.2%）に神経筋疾患が発現した。また、前 ALIS + MDR 群の 1 名に、末梢性ニューロパチーが発現した。前 MDR 単独群の 1 名で末梢性ニューロパチーが発現し、1 名で平衡障害が発現した。

被験者全体で認められた TEAESI を表 2.7.6.13-10 に示す。また、日本人被験者で発現した TEAESI を表 2.7.6.13-11 に示す。

表 2.7.6.13-10 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-312 試験：全被験者）

Category of Special Interest/ System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
Subjects reporting at least 1 TEAESI	46 (63.0%)	78 (86.7%)	124 (76.1%)
気管支痙攣	9 (12.3%)	23 (25.6%)	32 (19.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (12.3%)	23 (25.6%)	32 (19.6%)
呼吸困難	9 (12.3%)	16 (17.8%)	25 (15.3%)
喘鳴	1 (1.4%)	5 (5.6%)	6 (3.7%)
気管支痙攣	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
労作性呼吸困難	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
感染による基礎疾患の増悪	9 (12.3%)	17 (18.9%)	26 (16.0%)
感染症および寄生虫症	7 (9.6%)	11 (12.2%)	18 (11.0%)
感染による気管支拡張症の増悪	7 (9.6%)	11 (12.2%)	18 (11.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.5%)	6 (6.7%)	10 (6.1%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (5.5%)	6 (6.7%)	10 (6.1%)
聴器毒性	9 (12.3%)	17 (18.9%)	26 (16.0%)
耳および迷路障害	8 (11.0%)	14 (15.6%)	22 (13.5%)
耳鳴	1 (1.4%)	6 (6.7%)	7 (4.3%)
難聴	3 (4.1%)	3 (3.3%)	6 (3.7%)
聴力低下	2 (2.7%)	2 (2.2%)	4 (2.5%)
感音性難聴	1 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
片耳難聴	1 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
回転性めまい	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
神経系障害	2 (2.7%)	6 (6.7%)	8 (4.9%)
浮動性めまい	2 (2.7%)	5 (5.6%)	7 (4.3%)
平衡障害	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
喀血	11 (15.1%)	11 (12.2%)	22 (13.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (15.1%)	11 (12.2%)	22 (13.5%)
喀血	11 (15.1%)	11 (12.2%)	22 (13.5%)
腎毒性	7 (9.6%)	9 (10.0%)	16 (9.8%)
腎および尿路障害	5 (6.8%)	7 (7.8%)	12 (7.4%)
血尿	4 (5.5%)	5 (5.6%)	9 (5.5%)
腎機能障害	0	3 (3.3%)	3 (1.8%)
白血球尿	1 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
蛋白尿	1 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
高窒素血症	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
腎不全	1 (1.4%)	0	1 (0.6%)
臨床検査	2 (2.7%)	2 (2.2%)	4 (2.5%)
血中クレアチニン増加	0	2 (2.2%)	2 (1.2%)
糸球体濾過率減少	2 (2.7%)	0	2 (1.2%)
慢性閉塞性肺疾患の増悪	4 (5.5%)	6 (6.7%)	10 (6.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (5.5%)	6 (6.7%)	10 (6.1%)
慢性閉塞性肺疾患	4 (5.5%)	6 (6.7%)	10 (6.1%)
アレルギー性胞隔炎	2 (2.7%)	1 (1.1%)	3 (1.8%)

Category of Special Interest/ System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 73)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 90)	Total (N = 163)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.7%)	1 (1.1%)	3 (1.8%)
アレルギー性胞隔炎	2 (2.7%)	0	2 (1.2%)
間質性肺疾患	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)
神経筋毒性	1 (1.4%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
神経系障害	1 (1.4%)	2 (2.2%)	3 (1.8%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.4%)	1 (1.1%)	2 (1.2%)
平衡障害	0	1 (1.1%)	1 (0.6%)

Note: The number (N) in the Safety population is used as the denominator for calculating the percentages.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after Study Day 1 and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Note: At each level of summation (Category of special interest, System Organ Class, Preferred Term), subjects reporting more than 1 TEAE are counted at most once.
Note: Categories of special interest are not mutually exclusive.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-232 CSR Table 21
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); TEAESI = treatment-emergent adverse event of special interest.

表 2.7.6.13-11 治験薬投与下で発現した特に注目すべき有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）

Category of Special Interest/ System Organ Class/ Preferred Term	Prior ALIS Plus Multidrug Regimen (N = 17)	Prior Multidrug Regimen Alone (N = 13)	Total (N = 30)
Subjects reporting at least 1 TEAESI	8 (47.1%)	11 (84.6%)	19 (63.3%)
喀血	4 (23.5%)	2 (15.4%)	6 (20.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (23.5%)	2 (15.4%)	6 (20.0%)
喀血	4 (23.5%)	2 (15.4%)	6 (20.0%)
腎毒性	1 (5.9%)	2 (15.4%)	3 (10.0%)
腎および尿路障害	0	2 (15.4%)	2 (6.7%)
腎機能障害	0	2 (15.4%)	2 (6.7%)
臨床検査	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
糸球体濾過率減少	1 (5.9%)	0	1 (3.3%)
聴器毒性	2 (11.8%)	1 (7.7%)	3 (10.0%)
耳および迷路障害	2 (11.8%)	1 (7.7%)	3 (10.0%)
聴力低下	2 (11.8%)	1 (7.7%)	3 (10.0%)
気管支痙攣	1 (5.9%)	1 (7.7%)	2 (6.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9%)	1 (7.7%)	2 (6.7%)
呼吸困難	1 (5.9%)	1 (7.7%)	2 (6.7%)
アレルギー性胞隔炎	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
間質性肺疾患	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
感染による基礎疾患の増悪	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (7.7%)	1 (3.3%)

Note: The number (N) in the Safety population is used as the denominator for calculating the percentages.
Note: Only TEAEs are summarized in this table. AEs that occurred on or after Study Day 1 and within 28 days after the last dose are considered TEAEs.
Note: At each level of summation (Category of special interest, System Organ Class, Preferred Term), subjects reporting more than 1 TEAE are counted at most once.
Note: Categories of special interest are not mutually exclusive.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-232 CSR Table 14.3.2.4.2.3
AE = adverse event; ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg); TEAESI = treatment-emergent adverse event of special interest.

2.7.6.13.2.6.5　　臨床検査値

血液学的検査及び血液生化学検査項目の平均値に、ベースラインからの著しい変動はみられなかった。

2.7.6.13.2.6.6　　バイタルサイン

バイタルサインに、注目すべき傾向やベースラインからの変化はみられなかった。

2.7.6.13.2.6.7　　心電図

該当なし

2.7.6.13.2.6.8　　その他の安全性評価項目

バイオマーカーでは、重要なベースラインからの変化はみられなかった。

ボディ・マス・インデックス（BMI）に、注目すべき傾向やベースラインからの変化はみられなかった。

SOC「耳および迷路障害」として報告された TEAE について、聴力検査結果を評価したところ、観察された聴力変化のパターンと報告された TEAE との間に相関関係は認められなかった。

2.7.6.13.3　　結論

本治験の結果により、MDR に追加した ALIS 投与の長期的な安全性及び忍容性が示され、難治性肺 MAC 症患者での喀痰培養陰性化によって評価される微生物学的効果が支持された。

2.7.6.13.4 付録

2.7.6.13.4.1 治験薬投与下で発現した有害事象の集計表

表 2.7.6.13-12 治験薬投与下で発現した有害事象（INS-312 試験：全被験者）

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	68 (93.2) [314]	90 (100) [545]	158 (96.9) [859]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	34 (46.6) [69]	75 (83.3) [199]	109 (66.9) [268]
発声障害	5 (6.8) [6]	39 (43.3) [54]	44 (27.0) [60]
咳嗽	9 (12.3) [10]	32 (35.6) [37]	41 (25.2) [47]
呼吸困難	9 (12.3) [10]	16 (17.8) [18]	25 (15.3) [28]
喀血	11 (15.1) [11]	11 (12.2) [12]	22 (13.5) [23]
慢性閉塞性肺疾患	4 (5.5) [4]	6 (6.7) [9]	10 (6.1) [13]
湿性咳嗽	4 (5.5) [5]	6 (6.7) [6]	10 (6.1) [11]
口腔咽頭痛	2 (2.7) [2]	7 (7.8) [8]	9 (5.5) [10]
喀痰増加	1 (1.4) [2]	6 (6.7) [6]	7 (4.3) [8]
喘鳴	1 (1.4) [1]	5 (5.6) [5]	6 (3.7) [6]
呼吸不全	0	4 (4.4) [5]	4 (2.5) [5]
鼻閉	2 (2.7) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [3]
肺高血圧症	0	3 (3.3) [3]	3 (1.8) [3]
鼻漏	2 (2.7) [3]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [4]
変色痰	2 (2.7) [4]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [5]
上気道うっ血	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
アレルギー性胞隔炎	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
気管支痙攣	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
労作性呼吸困難	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
咽頭紅斑	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
胸水	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
気胸	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
肺空洞形成	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
肺塞栓症	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
声帯の炎症	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
急性呼吸不全	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
慢性的咳払い	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
安静時呼吸困難	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
鼻出血	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
過換気	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
低酸素症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
間質性肺疾患	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
喉頭肉芽腫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
喉頭刺激感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
下気道うっ血	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
肺浸潤	0	1 (1.1) [2]	1 (0.6) [2]
口腔咽頭不快感	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
胸膜痛	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
肺線維症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
呼吸窮迫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
低音性連続性ラ音	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
副鼻腔うっ血	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
睡眠時無呼吸症候群	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
咽喉刺激感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
感染症および寄生虫症	39 (53.4) [59]	48 (53.3) [88]	87 (53.4) [147]
感染による気管支拡張症の増悪	7 (9.6) [8]	11 (12.2) [13]	18 (11.0) [21]
鼻咽頭炎	10 (13.7) [11]	7 (7.8) [10]	17 (10.4) [21]
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	5 (6.8) [5]	6 (6.7) [6]	11 (6.7) [11]
肺炎	3 (4.1) [3]	7 (7.8) [9]	10 (6.1) [12]
上気道感染	2 (2.7) [3]	6 (6.7) [8]	8 (4.9) [11]
口腔カンジダ症	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [4]
鼻炎	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [4]
尿路感染	2 (2.7) [3]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [5]
ウイルス性胃腸炎	2 (2.7) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [3]
喉頭炎	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [4]	3 (1.8) [5]
ウイルス性上気道感染	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [3]	3 (1.8) [4]
気管支炎	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
胃腸炎	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
インフルエンザ	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
口腔真菌感染	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
シュードモナス感染	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
呼吸器モニリア症	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
歯感染	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
顎膿瘍	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
急性副鼻腔炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
アルカリゲネス感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
ウイルス性気管支炎	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
慢性副鼻腔炎	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
結膜炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
膀胱炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
真菌性耳感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
真菌感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
ウイルス性消化管感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
帯状疱疹	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
クレブシエラ感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
下気道感染	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
ウイルス性下気道感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
マイコバクテリウム・アブセサス感染	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
爪真菌症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
真菌性肺炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
処置後肺炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
歯髄炎	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
気道感染	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
副鼻腔気管支炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
ステノトロフォモナス感染	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
足部白癬	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
真菌性舌感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (1.4) [4]	0	1 (0.6) [4]
外陰腟真菌感染	0	1 (1.1) [2]	1 (0.6) [2]
創傷感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
胃腸障害	18 (24.7) [31]	29 (32.2) [55]	47 (28.8) [86]
悪心	5 (6.8) [6]	9 (10.0) [10]	14 (8.6) [16]
下痢	4 (5.5) [5]	9 (10.0) [11]	13 (8.0) [16]
腹痛	3 (4.1) [3]	4 (4.4) [4]	7 (4.3) [7]
嘔吐	2 (2.7) [3]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [5]
便秘	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
齲歯	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
口内乾燥	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
消化不良	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
胃炎	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
痔核	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
レッチング	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
口内炎	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
腹部不快感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
下腹部痛	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
上腹部痛	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
腹水	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
便意切迫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
歯不快感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
腸憩室	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
嚥下障害	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
食中毒	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
胃腸粘膜障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
消化器痛	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
舌炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血便排泄	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
痔出血	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
過敏性腸症候群	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
大腸ポリープ	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
食道閉塞症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
食道炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
口腔粘膜紅斑	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
咳嗽後嘔吐	0	1 (1.1) [4]	1 (0.6) [4]
直腸出血	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
唾液腺結石	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
舌変色	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (17.8) [19]	32 (35.6) [36]	45 (27.6) [55]
疲労	3 (4.1) [3]	13 (14.4) [13]	16 (9.8) [16]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
発熱	4 (5.5) [5]	4 (4.4) [5]	8 (4.9) [10]
無力症	2 (2.7) [2]	3 (3.3) [3]	5 (3.1) [5]
胸部不快感	0	5 (5.6) [5]	5 (3.1) [5]
非心臓性胸痛	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
胸痛	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
インフルエンザ様疾患	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
末梢性浮腫	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
腋窩痛	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
悪寒	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
運動耐性低下	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
注射部位紅斑	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
倦怠感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
浮腫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
疼痛	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
活動状態低下	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
末梢腫脹	1 (1.4) [2]	0	1 (0.6) [2]
神経系障害	14 (19.2) [16]	19 (21.1) [24]	33 (20.2) [40]
浮動性めまい	2 (2.7) [2]	5 (5.6) [5]	7 (4.3) [7]
頭痛	1 (1.4) [1]	4 (4.4) [4]	5 (3.1) [5]
失声症	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
健忘	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
味覚異常	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
嗜眠	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
末梢性ニューロパチー	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
失神	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
一過性脳虚血発作	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
味覚消失	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
平衡障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
脳梗塞	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
認知障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
アルツハイマー型認知症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
両麻痺	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
構語障害	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
味覚減退	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
錯感覚	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
下肢静止不能症候群	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
傾眠	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
一過性全健忘	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
視野欠損	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
臨床検査	14 (19.2) [21]	15 (16.7) [19]	29 (17.8) [40]
体重減少	7 (9.6) [7]	8 (8.9) [8]	15 (9.2) [15]
C-反応性蛋白増加	2 (2.7) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [3]
血中クレアチニン増加	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
胸部コンピュータ断層撮影異常	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
糸球体濾過率減少	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中アルブミン減少	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中ブドウ糖減少	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中カリウム減少	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中ナトリウム異常	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中尿素増加	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
呼吸音異常	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
頚動脈雑音	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
心電図 QT 延長	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
肝機能検査値上昇	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血小板数減少	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血小板数増加	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
呼吸数増加	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
喀痰異常	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
トロポニン増加	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
耳および迷路障害	10 (13.7) [12]	17 (18.9) [19]	27 (16.6) [31]
耳鳴	1 (1.4) [1]	6 (6.7) [7]	7 (4.3) [8]
難聴	3 (4.1) [3]	3 (3.3) [3]	6 (3.7) [6]
聴力低下	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [4]
感音性難聴	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
片耳難聴	1 (1.4) [2]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [3]
耳不快感	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
回転性めまい	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
耳閉	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
耳出血	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
耳痛	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
鼓膜障害	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
筋骨格系および結合組織障害	16 (21.9) [22]	9 (10.0) [16]	25 (15.3) [38]
筋骨格系胸痛	5 (6.8) [5]	2 (2.2) [2]	7 (4.3) [7]
背部痛	6 (8.2) [6]	0	6 (3.7) [6]
筋骨格痛	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [4]
四肢痛	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [4]
頚部痛	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
関節痛	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
側腹部痛	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
腱炎	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
関節炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
椎間板変性症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
筋肉疲労	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
筋痙縮	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
変形性関節症	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
骨減少症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
関節リウマチ	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
変形性脊椎症	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
皮膚および皮下組織障害	13 (17.8) [15]	12 (13.3) [13]	25 (15.3) [28]
発疹	3 (4.1) [3]	2 (2.2) [2]	5 (3.1) [5]
湿疹	2 (2.7) [3]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [4]
寝汗	2 (2.7) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [3]
そう痒症	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
皮膚色素過剰	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
蕁麻疹	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
血管浮腫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚嚢腫	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
接触皮膚炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
間擦疹	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
爪変色	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
全身性そう痒症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚変色	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚腫瘤	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
傷害、中毒および処置合併症	12 (16.4) [15]	7 (7.8) [7]	19 (11.7) [22]
挫傷	1 (1.4) [2]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [3]
頭部損傷	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
股関節部骨折	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
靭帯捻挫	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
脊椎圧迫骨折	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
鎖骨骨折	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
転倒	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
裂傷	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
半月板損傷	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
骨盤骨折	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
処置後出血	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
処置による気胸	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
橈骨骨折	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
肋骨骨折	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚擦過傷	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
表在性異物	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
代謝および栄養障害	6 (8.2) [7]	10 (11.1) [12]	16 (9.8) [19]
食欲減退	2 (2.7) [2]	4 (4.4) [4]	6 (3.7) [6]
低ナトリウム血症	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
栄養障害	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
悪液質	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
脱水	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
体液貯留	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
高血糖	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
低クロール血症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
低血糖	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
乳酸アシドーシス	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
ビタミン B12 欠乏	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
ビタミン D 欠乏	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
腎および尿路障害	6 (8.2) [10]	8 (8.9) [14]	14 (8.6) [24]
血尿	4 (5.5) [4]	5 (5.6) [6]	9 (5.5) [10]
腎機能障害	0	3 (3.3) [3]	3 (1.8) [3]
糖尿	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
白血球尿	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
蛋白尿	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
高窒素血症	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
膀胱結石	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
頻尿	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
腎不全	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
外尿道口狭窄	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
眼障害	6 (8.2) [7]	7 (7.8) [8]	13 (8.0) [15]
白内障	2 (2.7) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [3]
霧視	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
視力低下	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
アレルギー性結膜炎	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
複視	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
眼乾燥	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
眼脂	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
眼刺激	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
緑内障	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
流涙増加	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
眼毒性	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
精神障害	3 (4.1) [3]	8 (8.9) [11]	11 (6.7) [14]
うつ病	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
不眠症	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
不安	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
抑うつ気分	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
失見当識	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
初期不眠症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
パニック障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
身体症状症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血液およびリンパ系障害	4 (5.5) [4]	3 (3.3) [3]	7 (4.3) [7]
貧血	2 (2.7) [2]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [3]
白血球増加症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
白血球減少症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
悪性貧血	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血小板減少症	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
心臓障害	1 (1.4) [1]	5 (5.6) [7]	6 (3.7) [8]
心房細動	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
狭心症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
うっ血性心不全	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
上室性頻脈	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
心室性不整脈	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血管障害	1 (1.4) [1]	5 (5.6) [5]	6 (3.7) [6]
低血圧	0	4 (4.4) [4]	4 (2.5) [4]
高血圧	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [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）	0	4 (4.4) [4]	4 (2.5) [4]
脂肪腫	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
乳癌	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚有棘細胞癌	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
生殖系および乳房障害	1 (1.4) [1]	3 (3.3) [3]	4 (2.5) [4]
萎縮性外陰腟炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
良性前立腺肥大症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
乳房腫瘤	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
尿生殖器萎縮	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
心房中隔欠損症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
肝胆道系障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
胆石症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
免疫系障害	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
季節性アレルギー	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.3.1.2
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg)

表 2.7.6.13-13 治験薬投与下で発現した有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=17] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=13] n(%)[no. events]	Total [N=30] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	15 (88.2) [61]	13 (100) [60]	28 (93.3) [121]
感染症および寄生虫症	11 (64.7) [18]	8 (61.5) [13]	19 (63.3) [31]
鼻咽頭炎	6 (35.3) [7]	5 (38.5) [8]	11 (36.7) [15]
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	2 (11.8) [2]	3 (23.1) [3]	5 (16.7) [5]
胃腸炎	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
顎膿瘍	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
慢性副鼻腔炎	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
ウイルス性胃腸炎	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
感染による気管支拡張症の増悪	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
肺炎	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
歯髄炎	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
鼻炎	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
上気道感染	1 (5.9) [2]	0	1 (3.3) [2]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (35.3) [10]	10 (76.9) [16]	16 (53.3) [26]
発声障害	2 (11.8) [3]	6 (46.2) [7]	8 (26.7) [10]
喀血	4 (23.5) [4]	2 (15.4) [2]	6 (20.0) [6]
呼吸困難	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [2]	2 (6.7) [3]
声帯の炎症	0	2 (15.4) [2]	2 (6.7) [2]
間質性肺疾患	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
喉頭肉芽腫	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
口腔咽頭不快感	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
胸水	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
アレルギー性鼻炎	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
胃腸障害	2 (11.8) [2]	5 (38.5) [8]	7 (23.3) [10]
口内炎	0	2 (15.4) [2]	2 (6.7) [2]
齲歯	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
下痢	0	1 (7.7) [2]	1 (3.3) [2]
胃炎	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
胃腸粘膜障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
舌炎	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
悪心	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
嘔吐	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8) [2]	4 (30.8) [5]	6 (20.0) [7]
発熱	1 (5.9) [1]	2 (15.4) [2]	3 (10.0) [3]
無力症	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
疲労	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
浮腫	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
活動状態低下	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
臨床検査	4 (23.5) [5]	2 (15.4) [4]	6 (20.0) [9]
体重減少	3 (17.6) [3]	1 (7.7) [1]	4 (13.3) [4]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=17] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=13] n(%)[no. events]	Total [N=30] n(%)[no. events]
血中尿素増加	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
糸球体濾過率減少	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
肝機能検査値上昇	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
呼吸数増加	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5) [4]	1 (7.7) [1]	5 (16.7) [5]
湿疹	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
爪変色	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
発疹	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
皮膚腫瘤	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
眼障害	3 (17.6) [3]	1 (7.7) [2]	4 (13.3) [5]
白内障	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
アレルギー性結膜炎	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
眼乾燥	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
緑内障	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
筋骨格系および結合組織障害	4 (23.5) [6]	0	4 (13.3) [6]
背部痛	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
筋骨格系胸痛	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
筋骨格痛	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
変形性関節症	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
関節リウマチ	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
変形性脊椎症	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
耳および迷路障害	2 (11.8) [2]	1 (7.7) [1]	3 (10.0) [3]
聴力低下	2 (11.8) [2]	1 (7.7) [1]	3 (10.0) [3]
傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6) [5]	0	3 (10.0) [5]
挫傷	1 (5.9) [2]	0	1 (3.3) [2]
頭部損傷	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
処置後出血	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
脊椎圧迫骨折	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
代謝および栄養障害	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
高血糖	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
栄養障害	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
神経系障害	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
味覚消失	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
味覚異常	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
精神障害	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
不眠症	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
身体症状症	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
腎および尿路障害	0	2 (15.4) [2]	2 (6.7) [2]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=17] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=13] n(%)[no. events]	Total [N=30] n(%)[no. events]
腎機能障害	0	2 (15.4) [2]	2 (6.7) [2]
生殖系および乳房障害	0	2 (15.4) [2]	2 (6.7) [2]
良性前立腺肥大症	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
乳房腫瘤	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
悪性貧血	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
肝胆道系障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
胆石症	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [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）	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
乳癌	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
血管障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
高血圧	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.3.1.2
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg)

2.7.6.13.4.2 ALIS に関連する有害事象の集計表

表 2.7.6.13-14 ALIS に関連する有害事象（INS-312 試験：全被験者）

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	31 (42.5) [61]	74 (82.2) [228]	105 (64.4) [289]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15 (20.5) [25]	66 (73.3) [149]	81 (49.7) [174]
発声障害	4 (5.5) [5]	39 (43.3) [54]	43 (26.4) [59]
咳嗽	3 (4.1) [3]	29 (32.2) [34]	32 (19.6) [37]
呼吸困難	5 (6.8) [5]	11 (12.2) [12]	16 (9.8) [17]
喀血	4 (5.5) [4]	5 (5.6) [5]	9 (5.5) [9]
湿性咳嗽	1 (1.4) [1]	5 (5.6) [5]	6 (3.7) [6]
口腔咽頭痛	1 (1.4) [1]	4 (4.4) [5]	5 (3.1) [6]
喘鳴	1 (1.4) [1]	4 (4.4) [4]	5 (3.1) [5]
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.4) [1]	3 (3.3) [5]	4 (2.5) [6]
喀痰増加	0	4 (4.4) [4]	4 (2.5) [4]
アレルギー性胞隔炎	2 (2.7) [2]	0	2 (1.2) [2]
気管支痙攣	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
咽頭紅斑	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
呼吸不全	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
上気道うっ血	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
声帯の炎症	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
慢性的咳払い	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
安静時呼吸困難	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
労作性呼吸困難	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
低酸素症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
間質性肺疾患	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
喉頭肉芽腫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
喉頭刺激感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
胸水	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
呼吸窮迫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
鼻漏	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
低音性連続性ラ音	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
変色痰	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
咽喉刺激感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
耳および迷路障害	7 (9.6) [8]	12 (13.3) [13]	19 (11.7) [21]
難聴	3 (4.1) [3]	3 (3.3) [3]	6 (3.7) [6]
耳鳴	1 (1.4) [1]	4 (4.4) [4]	5 (3.1) [5]
聴力低下	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
感音性難聴	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
片耳難聴	1 (1.4) [2]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [3]
回転性めまい	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.7) [2]	13 (14.4) [13]	15 (9.2) [15]
疲労	1 (1.4) [1]	5 (5.6) [5]	6 (3.7) [6]
胸部不快感	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
発熱	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
無力症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
胸痛	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
悪寒	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
倦怠感	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
非心臓性胸痛	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
胃腸障害	2 (2.7) [2]	12 (13.3) [14]	14 (8.6) [16]
下痢	1 (1.4) [1]	4 (4.4) [4]	5 (3.1) [5]
悪心	1 (1.4) [1]	2 (2.2) [2]	3 (1.8) [3]
口内乾燥	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
舌炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
食道炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
口腔粘膜紅斑	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
口内炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
舌変色	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
嘔吐	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
感染症および寄生虫症	6 (8.2) [11]	6 (6.7) [9]	12 (7.4) [20]
口腔カンジダ症	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [2]	4 (2.5) [4]
感染による気管支拡張症の増悪	2 (2.7) [3]	1 (1.1) [1]	3 (1.8) [4]
喉頭炎	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [3]	2 (1.2) [4]
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
口腔真菌感染	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
真菌性舌感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
上気道感染	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
外陰部腟カンジダ症	1 (1.4) [4]	0	1 (0.6) [4]
神経系障害	0	8 (8.9) [9]	8 (4.9) [9]
失声症	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
頭痛	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
平衡障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
浮動性めまい	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
味覚異常	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
味覚減退	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
錯感覚	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
腎および尿路障害	2 (2.7) [3]	4 (4.4) [8]	6 (3.7) [11]
血尿	2 (2.7) [2]	2 (2.2) [3]	4 (2.5) [5]
白血球尿	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
腎機能障害	0	2 (2.2) [2]	2 (1.2) [2]
糖尿	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
蛋白尿	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=73] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=90] n(%)[no. events]	Total [N=163] n(%)[no. events]
臨床検査	4 (5.5) [5]	1 (1.1) [1]	5 (3.1) [6]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
呼吸音異常	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
血小板数増加	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
体重減少	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
皮膚および皮下組織障害	2 (2.7) [2]	3 (3.3) [3]	5 (3.1) [5]
血管浮腫	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
寝汗	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
そう痒症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
発疹	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
脂漏性皮膚炎	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
精神障害	0	4 (4.4) [4]	4 (2.5) [4]
抑うつ気分	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
初期不眠症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
不眠症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
身体症状症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
白血球増加症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
悪性貧血	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
眼障害	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
流涙増加	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
視力低下	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
代謝および栄養障害	1 (1.4) [1]	1 (1.1) [1]	2 (1.2) [2]
食欲減退	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
栄養障害	1 (1.4) [1]	0	1 (0.6) [1]
心臓障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
狭心症	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]
側腹部痛	0	1 (1.1) [1]	1 (0.6) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.3.1.4.2
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg)

表 2.7.6.13-15 ALIS に関連する有害事象（INS-312 試験：日本人被験者）

System Organ Class / Preferred Term	Prior ALIS Plus Multi-Drug Regimen [N=17] n(%)[no. events]	Prior Multi-Drug Regimen Alone [N=13] n(%)[no. events]	Total [N=30] n(%)[no. events]
At least 1 adverse event	7 (41.2) [10]	10 (76.9) [24]	17 (56.7) [34]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6) [5]	9 (69.2) [15]	12 (40.0) [20]
発声障害	1 (5.9) [2]	6 (46.2) [7]	7 (23.3) [9]
喀血	2 (11.8) [2]	2 (15.4) [2]	4 (13.3) [4]
声帯の炎症	0	2 (15.4) [2]	2 (6.7) [2]
呼吸困難	0	1 (7.7) [2]	1 (3.3) [2]
間質性肺疾患	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
喉頭肉芽腫	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
胸水	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
胃腸障害	0	4 (30.8) [4]	4 (13.3) [4]
下痢	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
舌炎	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
悪心	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
口内炎	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
耳および迷路障害	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
聴力低下	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
発熱	1 (5.9) [1]	1 (7.7) [1]	2 (6.7) [2]
血液およびリンパ系障害	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
悪性貧血	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
臨床検査	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
胸部コンピュータ断層撮影異常	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
代謝および栄養障害	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
栄養障害	1 (5.9) [1]	0	1 (3.3) [1]
神経系障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
味覚異常	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
精神障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
身体症状症	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
腎および尿路障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]
腎機能障害	0	1 (7.7) [1]	1 (3.3) [1]

Percentages are based on the number of subjects (N) within the specified region. Subjects counted only once within each system organ class or preferred term.
MedDRA/J version 19.1
Source: Module 5.3.5.2 Study INS-312 CSR Table 14.3.1.4.2
ALIS = amikacin liposome inhalation suspension (590 mg)

2.7.6.13.4.3 重篤な有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、及び死亡例の叙述

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 2	Day 173* ／ Day 175*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、IV = 静脈内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 400 mg TID 及び経口リファンピシン 300 mg QD、並びに経口クロファジミン 100 mg QD 及び経口アジスロマイシン 500 mg QD であった。

被験者は、喘息、気管支拡張症、肺線維症（20[redacted]年[redacted]月以降）、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、真菌菌腫、疲労、高脂血症、高血圧、両側性感音性難聴、及びバランス障害の既往歴を有していた。

被験者は、アルブテロール、ベンゾナテート、オンダンセトロン、レボチロキシン、クロニジン、シタグリプチン／メトホルミン配合剤、及びオメプラゾールを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（INS-312 試験の Day 173）、被験者は喀血を伴う咳嗽を 3 回発現した後、救急治療室に搬送され、翌日入院した。セフトリアキソン IV、メロペネム IV、及びバンコマイシン IV による治療が開始された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 175）、喀血は消失したと判断され、被験者は経口ドキシサイクリンを処方され退院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 182）、ドキシサイクリンの投与は中止された。本事象発現中も治験薬投与は継続された。

治験担当医師は、喀血は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID： [redacted]		**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 90* ／ Day 100*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = ボディ・マス・インデックス、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、
GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、MRSA = メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、NTM = 非結核性抗酸菌、
QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に参加し、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。

被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 400 mg BID 及び経口リファンピシン 150 mg BID、並びに経口クロファジミン 100 mg QD 及び経口アジスロマイシン 500 mg QD であった。

被験者は、ラ音（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、平均赤血球容積増加（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、食欲減退（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、血中コレステロール減少（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、疲労（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、両耳耳鳴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、真菌性足菌腫（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、間欠性耳閉感（20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、肺腔病変（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、COPD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、及び GERD（継続［発現日不明］）の既往歴を有していた。

被験者は、アルブテロール、ブデソニド／ホルモテロール、モンテルカスト、フェキソフェナジン、オメプラゾール、セレタイド、酢酸メゲストロール、塩化ナトリウム吸入、ブデソニド、ロペラミド、マルチビタミン、アスピリン／カフェイン、及びコレカルシフェロールを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された、TEAESI Grade 1 の呼吸困難が報告された。本事象は、未消失であった。また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断された Grade 1 の発声障害が報告され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）、治験薬投与を変更することなく被験者は回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 88）、MAC の悪化のため、被験者は治験薬投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、被験者は息切れの増加、疲労を発現し、酸素飽和度は 83%に低下した。被験者は同日入院し、メロペネム IV、セフトリアキソン IV、バンコマイシン IV、及び経口プレドニゾンの投与を受けた。胸部 X 線で右肺全体に広範囲に及ぶ小結節形成及び瘢痕がみられ、被験者の既知の NTM 症と一致した。これらの所見は以前の胸部 X 線検査時に比べ著しく増大しており、NTM 症の急性増悪と診断された。ステロイドによる治療の方が抗生物質 IV による治療よりも効果的であったことから、治験担当医師は、被験者の症状は気道感染又は特発性器質

＊新薬承認情報提供時に置き換え

化肺炎のいずれかによる疑いがあると考えた。生検は実施されず、これを確認することはできなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の INS-312 試験開始以降、臨床的な改善がみられないため、同日、治験担当医師の判断により治験薬投与は中止された。被験者は、治験の継続を希望した

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）、胸部 CT で、右肺の末梢部全体の浸潤影の増加に加え、右肺基底部に新たに胸水も認められた。これらの所見から、混合型感染又は NTM 感染増悪の疑いがあると考えられた。また、CT スキャンでも重度の肺気腫の既往が示された。同日、MRSA 培養検査の結果は陰性であった。被験者はステロイド療法を継続し、改善を示し始めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）、セフトリアキソンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 93）、バンコマイシンの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 95）、被験者の酸素飽和度は 90%に改善した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）、アミカシン IV の投与を開始し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 152）まで継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）、メロペネムの投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 100）、被験者の NTM（*Mycobacterium avium* complex）感染症の増悪は消失したと判断され、被験者は退院した。プレドニゾロンの投与は、漸減用量で継続した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 101）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 97）に採取した呼吸器からのサンプルにアスペルギルス・ニガーを認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124）、真菌培養では中等度の酵母増殖を示したが、クリプトコッカスの増殖はなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）の抗酸性染色は陰性であったが、抗酸菌培養でマイコバクテリウム・イントラセルラーエの増殖がみられた。

治験担当医師は、NTM（*Mycobacterium avium* complex）感染増悪は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）、被験者は、Month 1 及び Month 2 での治験薬投与に関連する治験実施計画書からの逸脱のため治験を中止した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
股関節部骨折	Grade 2	Day 343* ／ Day 391*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
EOS = 治験終了、EOT = 投与終了、MAC = *Mycobacterium avium* complex、IV = 静脈内（投与）、
MDR = 多剤併用療法、NOS = 詳細不明、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、ALIS（590 mg）+ MDR 投与群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 300 mg BID、経口アジスロマイシン 250 mg QD、及びエタンブトール 400 mg BID であった。

被験者は、関節リウマチ（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、ビタミン D 欠乏（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、咳嗽（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、平均赤血球容積増加（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及び関節腫脹（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、メトトレキサート 205 mg（頻度不明）（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ヒドロキシクロロキン硫酸塩 200 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及びアバタセプト 125 mg SC（頻度不明）（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日再開、継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 343）、被験者はレストランで滑って転倒し、股関節部を骨折した。臨床検査の結果、白血球数 9.2×10^3/μL（基準値：4.8-10.8×10^3/μL）、ヘモグロビン 13.4 g/dL（基準値：12.0-16.0 g/dL）であり、カルシウムは 8.6 mg/dL（基準値：8.9-10.3 mg/dL）で境界値を下回った。股関節の X 線検査が行われ、骨折片の重なる右大腿骨頚部の骨頭下骨折が認められた。右大腿骨頭頚部関節に 1.9 cm の低吸収域があり、骨折片の重なりのため、十分に評価できなかった。これは軟骨下嚢胞を示しており、他の病変が病的骨折の原因である可能性があった。同日、股関節部骨折に対し、経口ヒドロコドン／アセトアミノフェンを頓用し、1 日 1 回 325 mg の経口アスピリンによる治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 344）、右股関節全置換術が行われた。合併症はなかった。ビタミン D 欠乏症が、股関節部の骨折につながる可能性のある危険因子として報告された。25-ヒドロキシビタミン D は 31.1 ng/mL（基準値：30.0–100.0 ng/mL）で、被験者は、ビタミン D 欠乏症に対し、1 週間に 1 カプセルの経口ビタミン D_3 による治療を開始した。胸部 X 線では、肺の右中葉、下葉、及び左中葉に多発性の気腔陰影が認められた。これらの症状から、感染症を発現する懸念があった。同日、股関節の X 線撮影も行われ、右股関節全置換術後の状態は、期待される術後変化を示していた。翌日の臨床検査結果は、白血球 10.6 × 10^3/μL、カルシウム 8.6 mg/dL、及びヘモグロビン 12.8 g/dL であった。被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 351）、外科の病理報告書によると、骨折部位に出血を認めたが、悪性ではなく、顕著な変形性関節症は認められなかった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 359）、治験薬の最後の投与が行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 362）、被験者は治験薬投与終了時来院（EOT）を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 390）、被験者は治験終了時来院（EOS）を行った。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 391）、被験者は、整形外科での追跡調査のため来院した。整形外科医は、被験者は回復し、何ら制限や制約もないと判断した。したがって、股関節部骨折の事象は回復と判断された。本事象に関して、ALIS 投与の変更は行われなかった。

被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）に鼻閉（Grade 1）の TEAESI を 1 件発現したが、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）に回復した。本事象は治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与量は変更されなかった。治験担当医師は、股関節部骨折は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
気胸	Grade 5	Day 259* ／ Day 293*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CRP = C-反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、NTM = 非結核性抗酸菌、pCO_2 = 二酸化炭素分圧、pO_2 = 酸素分圧、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、WBC = 白血球

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に参加し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 450 mg QD、エタンブトール塩酸塩 600 mg QD、アジスロマイシン 500 mg QD、及びクロファジミン 100 mg QD であった。

被験者は、呼吸音異常（20[redacted] 年発現、継続中）、偶発的な喘鳴及びラ音（20[redacted] 年発現、継続中）、慢性腰痛、うつ病、裂孔ヘルニア、低ガンマグロブリン血症、及び関節痛（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、耳鳴（左耳、20[redacted] 年発現、継続中）、慢性疲労及び気管支拡張症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、GERD（20[redacted] 年発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted] 年発現、継続中）、及び左耳の慢性難聴（20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、マルチビタミン、グルコサミン硫酸塩 500 mg、カルシウム 1000 mg、ピリドキシン 50 mg QD、ビタミン D 2000 IU、フルチカゾンプロピオン酸エステル 100 µg、葉酸 1 mg、シアノコバラミン 1000 µg、パントプラゾール 40 mg、サルブタモール 1 回 2 吸入、デノスマブ 60 mg、ガバペンチン 400 mg QD、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩 160/4.5 µg、及びドクサートナトリウム 100 mg を併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 258）、被験者は右半胸郭に胸膜炎性胸痛及び呼吸困難増悪を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 259）、被験者は実施医療機関に連絡を取り、息切れの増加、咳嗽の増加、胸部の圧迫感、及び疲労を訴えた。被験者は、できるだけ早く救急外来へ報告するよう指示された。同日、被験者は右胸部気胸（TEAESI）と診断され入院した。胸部 X 線検査及び CT 検査の結果、右側に大きな気胸（外側底部）、両側胸水（痕跡）、複数の両側性嚢胞性変化を伴う広範囲の両側性実質性肺疾患、左肺尖部に大きな空洞病変、両側上葉の石灰化を伴う胸膜肥厚、及び左縦郭移動を認めた。縦郭移動は慢性的で、以前の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の CT スキャンでも認められていた。入院時の臨床検査値は、WBC $16.2 \times 10^3/\mu L$、好中球 89.2%、及びリンパ球 5.4%であった（基準値不明）。

胸部に挿管され、被験者は IV セフトリアキソン 1 g QD による治療を開始した。被験者が治験薬を持参しなかったため、治験薬投与は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 260）、胸部 X 線の追跡検査（午前[redacted] 時[redacted] 分）で安定した外観並びに中等度の大きさの右被包化気胸、両肺の気腫／気管支拡張症、及び気管の安定左偏位の所見を認めた。同日、胸部 X 線検査が繰り返され（午前[redacted] 時[redacted] 分）、胸膜外気の貯留を伴うものの右底部気胸に改善がみられた。被験者は鼻酸素療法及びレボフロキサシン 500 mg IV（頻度不明）の治療

＊新薬承認情報提供時に置き換え

を開始した。午前[redacted]時[redacted]分に行った別の胸部 X 線検査で、右基底部へのデジタル式（ピッグテール）カテーテル留置によって中等度の大きさの一部被包化した右気胸を認めた。治験薬投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再開された（Day 261）。被験者は、Duonebs（Combivent）の投与を開始した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。同日、胸部 X 線で右基底部に微小の気胸、右肺に比べ左肺の容積減少、及び前のフィルムに比べ間質の線維性変化を伴う上葉に対する広範囲の変化を認めた。ピッグテールカテーテルは留置されたままであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 265）、臨床検査の結果、WBC 上昇（$10.4\times10^3/\mu L$）、好中球（77.1%）、及び好酸球（6.4%）の上昇が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 267）、胸部 X 線検査で広範囲の両側性浸潤又は小さな右気胸に顕著な経時的変化は認められなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の臨床検査では、WBC 12.8×1000/μL 及び好中球 84%であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、WBC は $79.6\times10^3/\mu L$ であり、好中球は 79.6%であった（いずれも基準値報告なし）。被験者は同日、退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は、重度の息切れのため、退院後数時間で再入院した。胸部 CT スキャンでは、右下前方胸郭空隙に右胸腔チューブの先端が示され、右気胸の容積は 5%であった。また、気管支拡張症、嚢胞性病変、真菌性感染又はサルコイドーシス、及び全体に非特異性のすりガラス状陰影が認められた。胸部 X 線検査でも同じ結果であった。被験者はバンコマイシン 500 mg IV BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降、継続中）、バンコマイシン 1000 mg IV BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 1 回）、イオパミドール 100 mL IV（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 1 回）、ピペラシン／タゾバクタム 3.375 g TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降、継続中）、ヘパリン 5000 unit/mL BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ファモチジン 20 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降、継続中）、オンダンセトロン 4 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アセトアミノフェン 650 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、シメチコン懸濁液 80 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アルプラゾラム 0.125 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ラクツロース 10 g 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、モルヒネ 2 mg IV 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 273）、胸部 X 線検査で、前のフィルムと比較して右気胸の拡大、縦郭の左方向への移動を伴う半横隔膜の平坦化、及びピッグテールカテーテルの残存を認めた。びまん性の実質病変に変化は認められなかった。超音波検査では、左に少量の胸水を認めた。臨床検査で、pCO_2（49 mmHg）及び pO_2（123 mmHg）の増加を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）、臨床検査で、pCO_2（51 mmHg）、pO_2（181 mmHg）、好中球（85.4%）、血小板（$500\times10^3/\mu L$）、及び白血球（$11.9\times10^3/\mu L$）の上昇を認めた（すべて基準値報告なし）。胸部 X 線検査の結果、以前に確認された気胸はほぼ消失しており、後方に少量の気胸の残存及び基礎疾患の浸潤を含む気管支拡張性変化を認めた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 277）、治験薬がなくなったため、被験者は再び投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 279）、被験者は軽度の改善を報告した。翌日、胸部のチューブは抜管され、抜管後の胸部 X 線で右背部及び基底部に気胸を認めた。被験者は肺炎と診断された。同日、アミカシンの IV 投与が開始された（用量不明）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 282）、胸部 X 線検査の結果、顕著な気胸はみられず、広範囲な間質性変化がみられ、左肺尖部で最も顕著であり、少量の左胸水の可能性が考えられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 283）、被験者はホスピスに移され、被験者の要望ですべての NTM 治療薬を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 290）、被験者の容態は悪化し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

（Day 293）、被験者は死亡した。右側の気胸（TEAESI）の事象がおそらく死亡原因であると考えられた。

報告されたその他の有害事象を次に示す：味覚障害（Grade 1）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）に発現し、治験担当医師は治験薬に関連するかもしれないと判定したが、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 12）に被験者は回復した。喘鳴（Grade 1、TEAESI）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）に発現し、治験担当医師は治験薬に関連するかもしれないと判断したが、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 109）に被験者は回復した。悪心（Grade 1）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）に被験者は回復した。疲労（Grade 1）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）に被験者は回復した。咳嗽（Grade 1）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）に発現し、治験担当医師は治験薬に関連するかもしれないと判断したが、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）に被験者は回復した。右耳の耳鳴（Grade 1、TEAESI）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断したが、回復せず、投与用量の変更は行われなかった。左耳の耳鳴（Grade 1、TEAESI）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく軽快した。レッチング（Grade 1）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連なしと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく軽快した。喀血（Grade 2、TEAESI）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）に消失した。ウイルス性下気道感染（Grade 2）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 164）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 170）に消失した。肺炎（Grade 2）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 269）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断したが、回復せず、治験薬の用量変更は行われなかった。腹痛（Grade 1）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 66）に発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量変更を行うことなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 126）に消失した。

治験担当医師は、気胸は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
気管支痙攣	Grade 1	Day 5* ／ Day 31*	おそらく関連あり	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、IM = 筋肉内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、 TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象				

被験者番号 [redacted] は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、INS-312 延長試験に参加し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg、エタンブトール 1600 mg、及びリファンピシン 600 mg（いずれも投与頻度不明）であった。

被験者は、喘鳴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、遠隔転移を伴う乳癌（20[redacted] 年発現、継続中）、疲労、悪心、MAC、気管支拡張症、及び細気管支炎（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、副腎摘除（20[redacted] 年発現）、乳房再建（20[redacted] 年）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年発現、継続中）、喘息及び咳嗽（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、閉経後（19[redacted] 年以降）、アレルギー性鼻炎（19[redacted] 年発現、継続中）、及び大球性貧血（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、フェキソフェナジン、イプラトロピウム、サルブタモール、レボチロキシン、モンテルカスト、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、オンダンセトロン、硫酸鉄、ビタミン D、アナストロゾール、デノスマブ、及びレボサルブタモールを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）、被験者は気管支痙攣（Grade 1、TEAESI）を発現した。本事象のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）に治験薬投与を中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）、気管支痙攣は消失したと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）、被験者は、気管支痙攣の事象のため治験を中止した。治験担当医師は、気管支痙攣の事象は治験薬におそらく関連ありと判断した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）に発現し、治験担当医師が明らかに治験薬に関連していると判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）に消失した発声障害（Grade 1、TEAESI）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）に発現し、治験担当医師が治験薬におそらく関連ありと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）に消失した湿性咳嗽（Grade 1、TEAESI）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
喀血	Grade 3	Day 220* ／ Day 222*	関連があるかもしれない	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、 CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、 MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシンを隔日 500 mg 及び 250 mg、経口エタンブトール 1000 mg QD、及び経口リファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、喫煙歴があり（19[redacted] 年以降、[redacted] pack-years）、慢性気管支炎（19[redacted] 年以降）、COPD 及び肺気腫（19[redacted] 年以降）、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、呼吸困難、低酸素症、気管支肺アスペルギルス症、真菌性真菌腫、骨粗鬆症、不安、うつ病、バレット食道、裂孔ヘルニア、嚥下障害、及び難聴の既往歴を有していた。

被験者は、フルチカゾン、ブデソニド／ホルモテロール、モンテルカスト、アルブテロール、チオトロピウム、フルコナゾール、オメプラゾール、ナイスタチン、ゾレドロン酸、アセチルサリチル酸、ヒドロクロロチアジド、バイコディン、フルオキセチン、及びジクロフェナクを併用していた。被験者は、日中に持続的経鼻酸素療法（2–3 L/分）、夜間には持続的気道圧法（20[redacted] 年以降）を受けていた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220）、被験者は夜間に喀血を発現した。また、本事象発現前の 1 ヵ月間に、酸素必要量の増加、及び喘鳴、咳嗽、倦怠感、筋肉痛、及び胸部うっ血を伴うインフルエンザ様症状を発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 221）、被験者は喀血、咳嗽、及び呼吸困難のため救急治療室を訪れ、同日入院した。胸部 CT 検査の結果、右下葉内に 1.9 cm の新規空洞病変を含む、複数の新規両側性肺結節を認めた。これは、マイコバクテリア感染症の可能性を含む、慢性の感染性又は炎症性疾患の進行を示唆するものであった。酸素流量 3 L/分での酸素飽和濃度は 97%であった。被験者は肺炎に対する経験的治療として、吸入アルブテロール／イプラトロピウム、メチルプレドニゾロン IV、吸入サルブタモール、及びバンコマイシン IV による治療を受けた。本事象発現中、治験薬は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 222）、喀血は消失したと判断され、被験者は退院した。

治験担当医師は、喀血は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
アレルギー性胞隔炎	Grade 2	Day 99* ／ Day 198*	関連があるかもしれない	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 190*／ Day 248*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、INS-212 試験の ALIS+ MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に参加し、治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、「その他」の頻度での経口アジスロマイシン 500 mg/250 mg、経口エタンブトール 800 mg BID、経口リファンピシン 600 mg QD、及びクロファジミン 100 mg QD であった。

被験者は、間欠性下肢痙攣及び胃炎（いずれも 20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、背部痛の悪化、咳嗽の悪化、呼吸困難、及びうつ病（いずれも 20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、骨減少症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、乳癌及びラ音（いずれも 20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、甲状腺機能低下症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、背部痛（20[redacted]年発現、継続中）、閉経後（19[redacted]年以降）、咳嗽（19[redacted]年発現、継続中）、及び頭痛（継続［発現日不明］）の既往歴を有していた。

被験者は、アナストロゾール、ブデソニド／ホルモテロール、ホルモテロール／モメタゾン、オメプラゾール、レボチロキシン、アシドフィルス菌、コレカルシフェロール、カルシウム、ピリドキシン、アセトアミノフェン、及びイブプロフェンを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した呼吸困難増悪（Grade 2 の呼吸困難）のため、治験薬は一時的に中止された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）、胸部 CT 検査の結果、マイコバクテリア感染症に一致する中等度から重度の変化を認め、すりガラス状陰影を伴い、急性気管支炎／ウイルス感染症を合併している可能性があった。治験担当医師は Grade 2 で中等度の TEAESI のアレルギー性胞隔炎（過敏性肺炎）と診断した。MDR による治療は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）に中止され、治験薬投与の中断は延長された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）、気管支肺胞洗浄を伴う気管支鏡検査を実施した結果、決定的な所見はなく、化膿、紅斑、又は気管支内病変のエビデンスも認められなかった。この検査の間に投与された薬剤は、フェンタニル、リドカイン、及びミダゾラムであった。経口プレドニゾロンの投与が 1 日 40 mg の用量で開始され、中止された 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 135）まで継続した。被験者は本事象によって入院することはなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）に再度実施した CT 検査の結果、慢性マイコバクテリア感染の所見に変化は認められなかったが、以前の検査で肺下葉の小葉中心に主にみられたすりガラス状様陰影には、感染又は薬物毒性の消散を示唆する改善が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 190）、被験者に Grade 3 の感染による気管支拡張症の増悪が認められた。被験者には、呼吸困難増悪、緑色痰を伴う咳嗽、羞明を伴う頭痛、悪心、嘔吐、倦怠感、及び疲労の症状が認められた。実施医療機関は、スケジュール設定が困難なため、Month 6 時点での肺活量測定結果を収集できなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、被験者は、治験終了時来院のため実施医療機関を訪れ、上記の症状を訴えた。被験者はレボフロキサシン 750 mg QD を処方され、症状が悪化した場合は救急科（ED）を受診するよう助言を受けた。同日（Day 196）、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月に発現し、治験担当医師が治験薬、MDR 治療薬のすべての抗生物質（アジスロマイシン、エタンブトール、リファンピシン、及びクロファジミン）、及びオメプラゾールと関連があるかもしれないと判断したアレルギー性胞隔炎の事象のため治験を中止した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）であり、その後アレルギー性胞隔炎（過敏性肺炎）の事象により中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 197）、喀痰培養を実施した（結果は保留と記載）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）、アレルギー性胞隔炎は消失したと判断された。同日（Day 198）、症状の悪化により、被験者はEDを受診した。被験者のバイタルサインは安定しており、体温36.7℃、脈拍数 79、呼吸数 18、血圧 111/70、酸素飽和度 95%であった。身体検査の結果、被験者に左側の低音性連続性ラ音が認められた。ED で精密検査を開始した。白血球増加症や貧血は認められず、軽度の低ナトリウム血症が認められた（132 mmol/L［基準値：136-145］）。この値は、被験者のベースライン値に近かった。電解質及び腎機能に特筆すべき所見は認められず、乳酸は 1.0 mmol/L（基準値：0.5-2.2）、トロポニンは<0.02 ng/mL（基準値：0.0-0.49）であった。心電図（ECG）の結果、急性虚血性変化は認められなかったが、右室肥大の可能性が認められた。頭部 CT 検査の結果、頭蓋内異常は認められなかった。同日の胸部 CT 検査の結果、前回の検査と比較して、右肺下葉の tree-in-bud を呈する小結節の増加が認められ、急性気道感染／気管支炎又は進行性疾患のいずれかが原因の可能性があると考えられた。

状態が安定したため、被験者は ED 観察ユニットに移され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 199）に入院し、急性ウイルス性気管支炎又は早期肺炎の診断で、注意深く観察を行った。ED 観察ユニットに入院中、被験者は血行動態的に安定しており、発熱は認められなかった。被験者にそれ以上の感染の兆候は認められなかった。

感染による気管支拡張症の増悪の経過中に被験者に投与された薬剤は、レボフロキサシン、デキサメタゾン、リドカイン、サルブタモール、グアイフェネシン、ドキシサイクリン、及びプレドニゾンであった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 200）、被験者に白血球増加症が認められ、白血球数は $14.49 \times 10^3/mm^2$（基準値：3.50-10.80）であり、ステロイド投与に最も一致する事象であると考えられた。被験者は気分が良くなったと報告したが、苦痛や不安を感じているようであった。同日、被験者の状態は安定しており、退院した。退院時の被験者のバイタルサインは、血圧 111/70、脈拍数 82、体温 36.9℃、呼吸数 25、及び酸素飽和度 96%であった。被験者は、症状の再評価のため、1 週間以内にかかりつけ医を受診するよう指示された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 248）、治験担当医師は、感染による気管支拡張症の増悪は消失し、本事象は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
アレルギー性胞隔炎	Grade 2	投与前* ／ Day 63*	おそらく関連あり	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、IU = 国際単位
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500mg QD、経口クロファジミン 100mg QD、経口エタンブトール 1200mg QD、及び経口リファンピシン 300mg QD であった。

被験者の既往歴は、MAC 感染の悪化（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、感音性難聴（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、寝汗（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、耳鳴の悪化（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、マイコバクテリウム・アブセサス感染（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、鼻出血（20[redacted]年発現、継続中）、胃食道逆流症疾患（20[redacted]年発現、継続中）、呼吸困難（20[redacted]年発現、継続中）、喀血（20[redacted]年発現、継続中）、耳鳴（20[redacted]年発現、継続中）、腎結石症（20[redacted]年発現、継続中）、耐糖能障害（19[redacted]年発現、継続中）、鼻漏（19[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（19[redacted]年発現、継続中）、及び MAC 感染（19[redacted]年発現、継続中）であった。

被験者は、臭化イプラトロピウム、サルブタモール、メトホルミン、ラニチジン、ビタミン D、フルチカゾン／サルメテロール、及びドキシサイクリンを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 229）に、被験者は肺胞炎アレルギー（Grade 2、TEAESI）を発現し、本事象のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 334）に治験薬が中止された。被験者は、プレドニゾン 60 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン 40 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン 20 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、およびプレドニゾン 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を投与された。肺胞炎アレルギーは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 360）に消失したと判断された。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の投与量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（270 日目）に消失した C-反応性蛋白増加（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 100）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の投与量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 361）に消失した喀血（Grade 1、TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 106）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の投与量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 116）に消失した気管支拡張症（Grade 1、TEAESI）の肺増悪、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 80）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の投与量を変更せず、未消失であった両側感音難聴（Grade 2、TEAESI）の悪化、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 78）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の投与量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 379）に消失した咳嗽（Grade 1、TEAESI）の悪化、20[redacted]年[redacted]月

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted] 日（Day 78）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の投与量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 379）に消失した呼吸困難（Grade 1、TEAESI）の悪化であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 394）、被験者は治験を完了した。

治験担当医師は、アレルギー性胞隔炎は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
発声障害	Grade 1	Day 91* ／ Day 183*	おそらく関連あり	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に参加し、MDR に加え、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 800 mg QD、リファンピシン 600 mg QD、及びモキシフロキサシン 400 mg QD であった。

被験者は、気管支拡張症、閉経後、原因不明の難聴、及びビタミン D 欠乏（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、マルチビタミン、ピリドキシン塩酸塩、コレカルシフェロール、及びエルゴカルシフェロールを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）、被験者は、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した Grade 1 の咳嗽、治験担当医師が明らかに治験薬に関連していると判断した Grade 1（中等度）の発声障害、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した Grade 1 の鼻漏、治験担当医師が明らかに治験薬に関連していると判断した Grade 1 の咽喉刺激感、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した Grade 1 の慢性的咳払い、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した Grade 1 の頭痛、及び治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した Grade 1 の流涙増加を発現した。これらの事象のため、治験薬の投与は中断され、いずれの事象も 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）、被験者は発声障害を発現した。本事象のため、治験薬投与を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）に中止した。本事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）に消失したが、被験者は本事象のため治験を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 119）、被験者は Grade 1 の咳嗽を発現した。治験担当医師は、治験薬とおそらく関連ありと判断した。本事象は、治験薬投与を変更することなく、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）に消失した。

治験担当医師は、発声障害は治験薬とおそらく関連ありと判断した。

被験者 ID： [redacted]			**年齢：**8[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
発声障害	Grade 2	Day 4* ／継続中	おそらく関連あり	軽快
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 GERD = 胃食道逆流症、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、 QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象				

被験者番号[redacted]は、2008 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、INS-312 延長試験に参加し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 250 mg BID 及びレボフロキサシン 500 mg QD であった。

被験者は、感音性難聴（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、肺気腫（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、MAC 感染症（20[redacted] 年発現、継続中）、GERD、緑内障（罹患眼不明）、ヘルペス感染、甲状腺機能低下症、変形性関節症、関節周囲炎、不眠症、下肢静止不能症候群、便秘、閉経後、及び非定型 MAC 感染症（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、アシクロビル、セレコキシブ、カルシウム／ビタミン D、ブリモニジン／チモロール、メラトニン、マルチビタミン、レボチロキシン、タフルプロスト、ドクサートナトリウム、食物繊維、コレカルシフェロール、フェソテロジンフマル酸塩、及びトラマドールを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）、被験者は発声障害（Grade 2、TEAESI）を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した。発声障害は持続し、本事象のため、治験薬投与を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 227）に中止した。被験者は、発声障害により 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 281）に治験を中止した。治験中止の時点で、発声障害は継続（軽快）していた。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 16）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった頻尿（Grade 1）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 235）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく軽快した鎖骨骨折（Grade 2）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 3	Day 183* ／ Day 197*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
BMI = ボディ・マス・インデックス、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、
GERD = 胃食道逆流症、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、
SIADH = 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、WBC = 白血球（範囲 4.5–11.0×10^9/L）

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に参加し、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 900 mg QD、経口リファンピシン 300 mg QD、及び経口アジスロマイシン 250 mg QD であった。

被験者は、COPD（ステージ 3）、肺気腫、気管支拡張症、進行性空洞形成による肺上葉切除術（20[redacted] 年）、電子タバコを含むタバコの使用（過去[redacted] 年で[redacted] パック、[redacted] pack-years）、マイコバクテリウム・カンサシ感染症（19[redacted]–19[redacted] 年）、SIADH、GERD、悪液質、呼吸困難、喀血、末梢神経障害、不安、関節炎、不眠症、急性うっ血性心不全及び心房細動、並びに低アルブミン血症の既往歴を有していた。被験者の BMI は、INS-212 試験のベースライン時点で 18.5 であった。

被験者は、ナプロキセン、モンテルカスト、フルチカゾン、テオフィリン、チオトロピウム、アルブテロール、イプラトロピウム、ミルタザピン、シプロヘプタジン、クロナゼパム、ヒドロコドン、ブプロピオン、アセチルサリチル酸、プレドニゾン、及びオメプラゾールを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、被験者は咳嗽の悪化、灰色喀痰、疲労、及び体重減少を報告し、肺炎のため入院した。バンコマイシン IV、ピペラシン／タゾバクタム IV、及びメチルプレドニゾロン IV による治療が開始された。フロセミド IV 及びエノキサパリン SC も投与された。胸部 CT 検査で、気管支拡張症に伴う右上葉の浸潤物の進行、空洞性肺疾患、及び肺気腫を認めた。被験者は衰弱しており、治験薬の投与を継続できなかったため、被験者の要請により治験薬は中断された。同日の臨床検査で、WBC のわずかな上昇（11.9 × 10^9/L）、並びに喀痰中シトロバクター・フロインデイ、蛍光菌、及び緑膿菌の増殖が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）の胸部 X 線検査では、部分的肺葉切除に一致する安定した左側への移動並びに瘢痕及び／又は無気肺に一致する両側性の間質性及び線状の陰影を認めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）、吸入アルホルモテロール、吸入ブデソニド、経口パントプラゾール、及び経口マグネシウムの投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 197）、胸部 X 線検査で両側に進行した肺上葉胸膜実質性疾患を認めた。同日、肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 212）、被験者の治験薬投与を再開した。

治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID： [redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 3	Day 76* ／ Day 79*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 5	Day 124*／ Day 124*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IgE = 免疫グロブリン E、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、min = 分、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（頻度不明）、経口エタンブトール 800 mg（頻度不明）、及び経口リファンピシン 600 mg（頻度不明）であった。

被験者は、気管支拡張症及び肺気腫（発現日不明）、閉経（20[redacted] 年発現、継続中）、不安（20[redacted] 年発現、継続中）、うつ病（20[redacted] 年発現、継続中）、変形性関節症（20[redacted] 年発現、継続中）、高血圧（20[redacted] 年発現、継続中）、不眠症、副鼻腔炎性頭痛、及び胃酸逆流（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted] 年発現、継続中）、アスペルギルス感染症（20[redacted] 年）、慢性呼吸不全、難聴、IgE 上昇、体重減少、並びに再発性低カリウム（20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、プロプラノロール 10 mg BID（20[redacted] 年開始、継続中）、co-advil 1 錠頓用（20[redacted] 年開始、継続中）、高張食塩水 4 mL BID（20[redacted] 年開始、継続中）、アセトアミノフェン 650 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、サルブタモール 1 回 2 吸入頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、酸素 2 L/鼻カニューレ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、ボリコナゾール 200 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、マルチビタミン 1 錠 QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、頻度不明のプラゾシン 8 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、スピロノラクトン 12.5 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、及びプレドニゾロン 20 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 76）、被験者は息切れと湿性咳嗽の増加のため入院し、気管支拡張症の増悪（Grade 3、TEAESI）と診断された。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、増悪した状態の治療のため、レボフロキサシン IV 150 mg QD、経口スルファメトキサゾール／トリメトプリム 1 錠 BID（用量不明）、及びメチルプレドニゾロン IV 40 mg QID の投与を開始した。治験薬は中断されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、被験者の息切れと咳嗽（喀痰減少）は改善した。気管支拡張症の増悪は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に消失したと判断され、被験者は退院した。治験薬の用量は変更されなかった。入院日に採取した喀痰の培養検査の結果、細菌叢は正常であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 81）に末梢性浮腫（Grade 1）の有害事象を発現したが、本事象は治験薬との関連なしと判断され、被験者は、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）に回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 121）、在宅ケアのスタッフが被験者を訪問し、被験者は活動しており、全般的に改善していると報告された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124）、被験者は治験薬の最終投与を受けた。その夜、被験者は死亡した。死亡は「突然死で目撃者なし」と報告された。剖検は実施されなかった。

死亡証明書によれば、死亡の直接の原因は COPD（Grade 5、TEAESI）であった。

被験者が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）に入院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124）に死亡するまでの期間中の追加の併用薬は、フルオキセチン 20 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メチルプレドニゾロン 40 mg QID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、テマゼパム 15mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Duoneb（Combivent）3 mL QID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、エノキサパリン 30 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、パントプラゾール 40 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、頻度不明の塩化カリウム 40 mEq（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、頻度不明のフロセミド 20 mg（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、頻度不明のインフルエンザワクチン 0.5 mL（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、レボフロキサシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、頻度不明の漸減プレドニゾン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、コハク酸ドキシラミン 1 回頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、イブプロフェン 400 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、ブスピロン 10 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、カフェイン／硫酸マグネシウム 50 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、Thomapyrin N 1 錠頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、セルトラリン 100 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、並びにセチリジン 10 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）であった。

治験担当医師は、気管支拡張症増悪は治験薬との関連はないと判断した。また、治験担当医師は、COPD は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：4[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 217* ／ Day 219*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、FVC = 努力肺活量、
IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、MCH = 平均赤血球ヘモグロビン、NOS = 詳細不明、PRN = 頓用、
QD = 1 日 1 回、SAE = 重篤な有害事象、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 1200 mg QD、ベダキリンフマル酸塩 200 mg（頻度不明）、及びリファンピシン 300 mg QD であった。

被験者は、季節性アレルギー（19[redacted]年発現、継続中）、良性唾液腺腫瘍（20[redacted]年発現、継続中）、喫煙経験（19[redacted]年から 20[redacted]年まで[redacted] pack-years）、Eagle 症候群（20[redacted]年発現、継続中）、滑液嚢腫、寝汗、及び三叉神経痛（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、喘息、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、及び胃食道逆流性疾患（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、睡眠時無呼吸症候群（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、不安及びうつ病（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症及び喀血（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、右上葉切除術（20[redacted]年[redacted]月）、並びに間欠性胸壁痛（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、フルチカゾン点鼻液 200 µg QD（20[redacted]年から 20[redacted]年[redacted]月）、エスシタロプラム 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月）、吸入サルブタモール硫酸塩 1 回 2 吸入頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、炭酸リチウム 300 mg BID（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）、ベラパミル 40 mg TID（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）、ジアゼパム 5 mg BID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、ヒドロコドン（用量不明、頓用）（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、スマトリプタン 50 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、セルトラリン塩酸塩 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、ドキセピン 25 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、吸入ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩 1 回 2 吸入頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、プレドニゾン 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［減量］、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入グリコピロニウム臭化物・ホルモテロールフマル酸塩 10.7 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、レボフロキサシン 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入セレタイド 1 回 2 吸入 BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、レボフロキサシン 750 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、パラセタモール 500 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入ウメクリジニウム臭化物・ビランテロールトリフェニル酢酸塩 1 回 1 吸入 BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月

[redacted]日）、モルヒネ硫酸塩 15 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、ノルトリプチリン 50 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、プレドニゾン 30 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン 20 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、プレドニゾン 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及びプレドニゾン 10 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 217）[redacted]時[redacted]分、被験者は息切れが徐々に悪化したため入院した。被験者は、黄色喀痰を伴う慢性湿性咳嗽により、わずかな程度の労作でも息切れがあると報告した。被験者は発熱、悪寒、寝汗、胸痛、起坐呼吸、発作性夜間呼吸困難、又は下肢の浮腫をいずれも否定した。臨床検査の結果は、白血球数 10.82 × 10^3/μL（基準値：4.1-9.5 × 10^3/μL）、ヘマトクリット 42.7%（基準値：44-53%）、平均赤血球ヘモグロビン 31.5 pg（基準値：27.0-31.0 pg）、未熟顆粒球 0.90%（基準値：0.00-0.6%）、好中球 81.3%（基準値：42.4-72.6%）、リンパ球 12.3%（基準値：20.5-51.1%）、好中球数 8.80×10^3/μL（基準値：1.90-6.00×10^3/μL）、及び未熟顆粒球数 0.10×10^3/μL（基準値：0.00-0.05×10^3/μL）であった。その他の臨床検査値は、いずれも基準値内であった。12 時 12 分のバイタルサインは、体温 97.0 度（華氏）、心拍数 76 回／分、呼吸数 18 回／分、血圧 114/76 mmHg であり、室内気での酸素飽和度は 100%であった。身体検査では、被験者の意識ははっきりしており、見当識も保たれており、急迫症状はなく、心拍数及び心調律も正常であり、雑音、摩擦音、及びギャロップ音は認められなかった。肺の聴診でも両側に喘鳴を認めず、浮腫もなかった。肺機能検査の結果、FVC = 87%、FEV_1 70%、及び FEV_1/FVC = 63%であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の検査時と比較して減少していた。胸部 X 線検査では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 159）の検査時と比較して、胸水又は腔内腫瘤はなく、両側の網状結節性疾患及び右根尖腔に変化はなく、新たな所見はなかった。胸部 CT スキャンでは、散在する粘液嵌入、散在する気管支末梢血管陰影、及び、変化のない右肺尖部の厚壁空洞（約 6.2 cm）を伴う気管支拡張症が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）の検査時と比較して、特に右下葉内の粘液嵌入に軽度の進行がみられ、散在性の石灰化縦隔及び肺門リンパ節、並びに右側に非閉塞性の腎結石症が認められた。同日、被験者は、息切れに対してピペラシリンナトリウム及びタゾバクタム 3.375g IV TID、並びに疼痛（三叉神経痛）に対して経口アセトアミノフェン 500 mg 頓用を開始し、予防のためニューモバックス（肺炎球菌多糖ワクチン）25 mcg の筋肉内投与を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）、被験者のヘモグロビンは 13.7 g/dL（基準値：14.0-18.0 g/dL）、ヘマトクリットは 38.1%、MCH は 31.4 pg、未熟顆粒球率は 0.70%であった。心エコーの結果、全般的な左心室収縮機能は正常であり、駆出率は 60～65%であった。右心室は、大きさ、機能ともに正常であった。大動脈弁は三葉で、構造的には正常に見えた。大動脈弁狭窄又は血液の逆流は観察されなかった。僧帽弁は正常に見えた。三尖弁は構造的に正常に見えた。右心室収縮期血圧は 35 mmHg 未満で、正常であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 219）、臨床検査の結果、血中尿素窒素／クレアチニン比は 18.6（基準値：7.5-15.8）であった。被験者は気管支鏡検査のため、エピネフリン IV 1 mg、フェンタニルクエン酸塩 IV 100 μg、プロポフォール IV 200 mg、フェニレフリン塩酸塩 IV 10 mg、及びオンダンセトロン IV 4 mg の単回投与を受けた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、アセトアミノフェン及びピペラシン／タゾバクタムによる治療は中止され、被験者は空洞性気管支拡張症の増悪から回復した。同日、被験者は退院し、外来の肺機能リハビリテーションで追跡することとなった。感染による気管支拡張症の増悪（Grade 2、TEASI）による治験薬の変更はなく、治験薬投与は継続された。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に発現し、治験薬におそらく関連ありと判断され、治験薬を中断したが未消失であった発声障害（Grade 2、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に発現し、治験薬におそらく関連ありと判断され、治験薬を中断したが未消失であった咳嗽（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更せず、未消失であった呼吸困難（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更せず、未消失であった喀痰増加（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）に消失した喀血（Grade 2、TEAESI）、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 317）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 339）に消失した感染による気管支拡張症の増悪（Grade 1、TEAESI）であった。

治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 362）に行われ、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 400）に治験を完了した。

治験担当医師及び治験依頼者は、感染による気管支拡張症の増悪は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： あり	
有害事象 （基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
霧視	Grade 3	Day 298* ／継続中	関連なし	未回復・ 未消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、EOS = 治験終了、GERD = 胃食道逆流症、
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の MDR は、エタンブトール 800 mg QD、リファンピシン 300 mg QD、及びクラリスロマイシン 500 mg BID であった。

被験者は、骨粗鬆症（20[redacted]年発現、継続中）、背部痛（20[redacted]年発現、継続中）、COPD（20[redacted]年発現、継続中）、湿疹（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、GERD（発現日不明、継続中）、食物アレルギー（20[redacted]年発現、継続中）、間欠性咳嗽、両側性硝子体分離、右眼後部硝子体剥離、及び右眼網膜上膜（20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、オメプラゾール 40 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、エピネフリン 0.3 mg/3 mL SC 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、吸入ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩 1 回 2 吸入 BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、クロベタゾール 0.05% QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、アセチルサリチル酸 81 mg BID（開始日不明、継続中）、アスコルビン酸 500 mg QD（開始日不明、継続中）、及びビタミン D 1000 NOS IU QD（開始日不明、継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 298）、被験者は遠近の霧視（Grade 3）を発現した。色覚も影響を受け、赤い物がオレンジに、他の物は黒に見えていた。また、被験者は、1 日の終わりには両眼に疲労を覚えた。これらの視力の問題のため、被験者は運転を止めた。

ある日付不明日に、被験者に散瞳検査及び網膜光干渉断層撮影を行った。左眼に白内障が認められたが、その他の所見は正常であり霧視の原因はわからなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 318）、被験者はチオトロピウム臭化物（開始日不明）を開始してから霧視に気がついたと述べた。治験担当医師は、チオトロピウム臭化物が霧視に関連している可能性は低いと考えたが、被験者に投与を 2～3 週間止めるよう助言した。また、治験薬は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 322）に中止され、エタンブトールも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 323）に中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 325）、被験者は霧視の有害事象のため治験を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与後 19 日、EOS 後 16 日）まで、被験者には視力の回復が認められなかった。チオトロピウム臭化物は同日再開された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬最終投与後 32 日、EOS 後 29 日）、被験者の両目の視力低下は継続していたが、一過性の視覚障害、眼痛、又は頭痛などは認められなかった。視野検査でいくつかの間隔での改善がみられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（治験薬最終投与後 61 日、EOS 後 58 日）、被験者はハンフリー視野検査を受けた。右眼に中心／傍中心沈下を認め、fixation losses 0/15、false positive errors 0%、false negative errors 0%であり、右眼の MD 値は–3.14 dB であった。左眼では準最適信頼性パラメータによる信頼性の減少があったが、中心／傍中心及び眼底下鼻側に斑状の沈下を認め、fixation losses 5/16、false positive errors 4%、false negative errors 5%であり、MD 値は–4.41 dB であった。

ある日付不明日に、被験者は神経眼科検査を受け、右眼 20/60+1（ph 20/50-2）、左眼 20/70-1（ph 20/50-1）の補正視力を示し、石原色覚検査では、右眼 6/11、左眼 9/11 であり、対面検査による完全な視野、及び緩やかな瞳孔反応を示した。

霧視の有害事象に対する治療は行われず、入手できた最新の情報によると、本事象は未消失であった。

治験担当医師は、霧視の有害事象は治験薬との関連はないと判断した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）に発現し、治験担当医師がおそらく治験薬に関連ありと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった咳嗽（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 96）に発現し、治験担当医師が治験薬に関連あるかもしれないと判定し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった疲労（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）に発現し、治験担当医師が治験薬に関連あるかもしれないと判定し、治験薬の用量を変更することなく消失した発声障害（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）に消失した悪心（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）に発現し、治験担当医師が治験薬に関連あるかもしれないと判定し、治験薬の用量を変更することなく消失した口腔咽頭痛、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 240）に発現し、治験担当医師が治験薬に関連あるかもしれないと判定し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった喘鳴（Grade 1、TEAESI）であった。

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** あり	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
心房細動	Grade 3	Day 83* ／ Day 100*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の MDR は、経口エタンブトール 1600 mg QD、経口リファンピシン 600 mg QD、及び経口アジスロマイシン 250 mg QD であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、洞性徐脈、動悸、線維筋痛、及びうつ病の既往歴を有していた。

被験者は、エスシタロプラム及びアトルバスタチンを併用していた。

被験者は、INS-212 試験期間中に動悸が悪化し、INS-312 試験のベースライン来院時に動悸を調べるため侵襲的心臓モニタリングを実施した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は心房細動と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に経口 Coumadin による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（INS-312 試験の Day 100）、動悸の再発により胸部不快感が発現したため、被験者は入院し、心房細動の治療として心臓アブレーションを行った。心房細動は、同日に軽快したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 102）、被験者は退院した。治験薬の投与は、本事象発現中も継続された。

治験担当医師は、心房細動は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：8[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
心房細動	Grade 3	Day 67* ／ Day 69*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
bmp = 1 分当たりの心拍数、CRP = C-反応性蛋白、ECG = 心電図、GERD = 胃食道逆流症、
IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
RVR = 頻拍性心房細動

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の MDR は、経口リファンピシン 300 mg QD 及び経口クラリスロマイシン 500 mg BID であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、胸膜癒着術を要する多発性気胸（20[redacted]年）、心房細動（20[redacted]年以降）、高血圧、高脂血症、貧血、多発性血管炎を伴う肉芽腫症、体重減少、無力症、及び歩行障害の既往歴を有していた。被験者には喫煙歴があった（19[redacted]年に禁煙、[redacted] pack-years）。

被験者は、アスピリン、アトルバスタチン、硫酸第一鉄、及びメトプロロールを併用していた。

被験者には INS-212 試験期間中に脱力の悪化、食欲不振、歩行の減少（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）が認められ、これらは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の INS-312 試験のベースライン来院時にも継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（INS-312 試験の Day 67）、被験者はかかりつけ医を受診し、低血圧（67/48 mmHg の）及び心拍数の増加（160 bpm）が認められた。急性代償不全、RVR を伴う心房細動、及び低血圧症のため、被験者は直ちに救急部門へ回された。救急部門での入院時の血圧は 102/52 mmHg、呼吸数は 31 回／分へ上昇し、酸素飽和度は 95%であった。被験者の CRP は 149.0 mg/L と高く、ナトリウムは 129 mmol/L（基準値：133-144 mmol/L）と低かった。被験者は、RVR を伴う心房細動、トロポニン上昇を伴う全身性炎症反応症候群、及び詳細不明の低血圧症と診断された。塩化ナトリウム IV、ピペラシン／タゾバクタム IV、及び経口アスピリンによる治療を開始した。

ECG で、心拍数 147 bpm、心房粗動（2：1 伝導）、及び非特異的な ST 異常を示した。その直後に実施した別の ECG では心拍数 91 bpm 及び正常洞調律であり、自然消失した。胸部 X 線検査では、前回の検査時から悪化した気管支拡張症を伴う両側のびまん性斑状陰影が認められ、線維化変化の悪化又は多発感染と考えられた。その後、被験者の状態は安定しており、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 69）に退院した。心房細動は、同日消失した。本事象発現中、治験薬の投与は継続された。

治験担当医師は、心房細動は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺炎	Grade 3	Day 276* ／ Day 279*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、 IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月に非結核性抗酸菌肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。

被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 400 mg QD、経口リファブチン 150 mg BID、及び経口エチオナミド 250 mg BID であった。

被験者は、[redacted] 歳から現在まで喫煙歴（[redacted] pack-years）があり、肺気腫、COPD、気管支拡張症、気管支肺アスペルギルス症、左脚ブロック、高血圧、高コレステロール血症、体重減少、食欲減退、GERD、疲労、変形性脊椎症、不眠症、及びうつ病の既往歴を有していた。

被験者は、フルチカゾン及びビランテロール、イプラトロピウム／アルブテロール、チオトロピウム、リシノプリル、低用量アスピリン、エソメプラゾール、及びオキシコドンを併用していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 276）、被験者は湿性咳嗽を伴う息切れの増加を発現し、救急治療室を受診した。胸部 X 線検査では、左肺門周囲領域及び左下葉領域に瘢痕及び肺炎を認め、胸水又は瘢痕の可能性を示す胸膜反応、並びに膿瘍の可能性のある胸水を含む左肺上葉の収縮性空洞病変を伴っていた。経口レボフロキサシン、経口フルコナゾール、吸入イプラトロピウム／サルブタモール、経口プレドニゾン、及び皮下エノキサパリンによる治療が開始された。被験者の入院期間中、治験薬投与は変更されなかった。

被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 277）にメチルプレドニゾロン IV による治療を開始した。同日実施した胸部 CT スキャンでは、左上葉に空洞性の空気及び胸水が充満した腫瘤が認められ、膿瘍に一致した。さらに、肺尖部の胸膜瘢痕を伴う肉芽腫の遠隔病変、並びに両肺に多発性実質性結節のエビデンスが認められ、転移性疾患が疑われた。

肺炎は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 279）に消失したと判断され、被験者は同日退院した。

治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
股関節部骨折	Grade 3	Day 79* ／ Day 84*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、 GERD = 胃食道逆流症、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の ALIS+ MDR 投与群に無作為割り付けされ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に参加し、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 750 mg QD 及び経口リファブチン 600 mg QD であった。

被験者には、便秘（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、口腔カンジダ症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、ラ音（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、骨減少症（20[redacted]年発現、継続中）、気道分泌物除去療法（20[redacted]年発現、継続中）、閉経後（20[redacted]年以降）、痔核及び変形性関節症（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、GERD（20[redacted]年発現、継続中）、高血糖（19[redacted]年発現、継続中）、喀血（19[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症及び側彎症（いずれも 19[redacted]年発現、継続中）、不安及びうつ病（いずれも 19[redacted]年発現、継続中）、季節性アレルギー（19[redacted]年発現、継続中）、並びに右脚ブロック、そう痒症、感音性難聴、及び声帯障害（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

無作為割付後の被験者の既往歴は、発声障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、並びに咳嗽及び喀痰増加（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）であった。

被験者は、セチリジン、オメプラゾール、フルオキセチン、イプラトロピウム／アルブテロール、アスコルビン酸、乳酸菌プロバイオティクス、フルオキセチン塩酸塩、局所クロトリマゾール、ドクサートナトリウム、局所ヒドロコルチゾン、エストロゲン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、及びコレカルシフェロールを併用しており、胸ベストを使用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 79）、被験者は、ラケットボールをしていた際に左股関節の大腿骨頭部を骨折した。被験者は同日手術のために入院し、脊椎ブロック麻酔をして左股関節の外科手術を受けた。被験者は術後経口ワルファリンを投与され、疼痛緩和のため、まず経口オキシコドンを投与され、続いて経口アセトアミノフェンを投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）、股関節部骨折のため、治験薬投与を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 82）、被験者は治験を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 84）、被験者は退院し、理学療法を開始した。左股関節部骨折は消失したと判断された。

治験担当医師は、左股関節部骨折は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
胸痛	Grade 3	Day 82* ／ Day 84*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 COPD = 慢性閉塞性肺疾患、GERD = 胃食道逆流症、ECG = 心電図、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、経口エタンブトール 400 mg BID、及び経口リファブチン 300 mg QD であった。

被験者は、結核（19[redacted] 年）、タバコ使用（[redacted] pack-years）、COPD、慢性気管支炎、GERD、下痢、及び変形性関節症の既往歴を有していた。

被験者は、ブデソニド／ホルモテロール及びロペラミドを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 82）、被験者は 2～3 日前に始まり、この日に悪化した胸痛のため、救急治療室を受診した。被験者は、左側の鋭い胸の痛みが左腕及び顔の左側に広がっていると述べた。被験者は、息を吸い込むことで悪化するが、座位になると軽減するような痛みと報告した。被験者は、胸痛に伴う息切れ、発汗、悪心又は嘔吐を否定した。被験者の末梢脈拍数は 180 回／分に上昇し、収縮期血圧は 106 mmHg と低かった。ECG では異常は認められなかった。トロポニン値は正常であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した胸部 X 線検査では、右尖部に、以前に認められていた空洞性病変が示された。胸部 CT 血管造影では、肺塞栓症は陰性であったが、右上葉に、おそらく炎症性で悪性の可能性があると考えられる新規病変が認められた。

胸痛の心臓の原因を除外し、肺病変の可能性を調べるため、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）に入院した。経口アジスロマイシン、経口アシドフィルス菌、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、及び皮下エノキサパリンによる治療が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）、胸痛は消失し、被験者は退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 280）、追跡調査での気管支鏡検査の結果、悪性腫瘍ではないことが確認された。

治験担当医師は、胸痛は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			年齢：8[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 20* ／ Day 74*	関連があるかもしれない	回復・消失
咳嗽	Grade 2	Day 8* ／ Day 176*	関連があるかもしれない	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、 GERD = 胃食道逆流症、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD 及び経口シプロフロキサシン 500 mg QD であった。

被験者は、疲労（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、大腸炎及び心房細動（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年発現、継続中）、季節性アレルギー（20[redacted] 年発現、継続中）、不安及び高血圧（20[redacted] 年発現、継続中）、うつ病（20[redacted] 年発現、継続中）、GERD 及び変形性関節症（20[redacted] 年発現、継続中）、裂孔ヘルニア（19[redacted] 年発現、継続中）、COPD（19[redacted] 年発現、継続中）、並びに血中コレステロール増加及び末梢性ニューロパチー（発現日不明、継続中）及の既往歴を有していた。

被験者は、アトルバスタチン、ガバペンチン、アムロジピン、アスピリン、ブプロピオン、パロキセチン、ジシクロミン、スクラルファート、モンテルカスト、チオトロピウム、フルチカゾン、アピキサバン、魚油、マルチビタミン、トコフェロール、マクロゴール、ファモチジン、硫酸鉄、及びラニチジンを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）、被験者は Grade 2 で中等度の咳嗽を発現し、治験担当医師は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、被験者は息切れ、喘鳴、及び疲労を発現した。被験者は、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した Grade 3 の COPD 増悪のため入院し、アルブテロール／イプラトロピウム、吸入ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩、経口プレドニゾロン、リバーロキサバン、ファモチジン、ヒドロコドン／アセトアミノフェン、ゾルピデム酒石酸塩、ブデソニド、酸素、及びメトホルミンを投与された。CIOMS によると、治験薬投与は中断された。

20[redacted]年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者は COPD 増悪から回復しつつあった。CIOMS によると、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 22）に治験薬投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 37）、COPD 増悪はさらに悪化した。CIOMS によると、治験薬投与は20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）に中断された。入院中、被験者には、クロニジン、エナラプリラート、アセトアミノフェン、アルプラゾラム、カルシウム及びマグネシウム化合物、セフトリアキソン、オキシコドン、モルヒネ、オンダンセトロン、生理食塩水、ドクサートナトリウム、グルカゴン、ブドウ糖ゲル、インスリン、及びレガデノソンが投与された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 74）、被験者は COPD 増悪の事象から回復した。

治験担当医師は、Grade 3 の COPD 増悪は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

治験薬投与は、忍容性に応じて用量を漸増するという指示の下、週 3 回投与として、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）に再開された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 157）、被験者は治験薬投与に耐えられないと判定され、Grade 2 の咳嗽（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現）のため、治験薬は永久に中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 176）、Grade 2 の咳嗽は消失し、同日、Grade 2 の咳嗽のため、被験者の治験を中止した。

治験担当医師は、Grade 2 の咳嗽は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： あり	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day 228* ／ Day 239*	関連なし	回復・消失
肺炎	Grade 2	Day 228* ／ Day 239*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、TID = 1 日 3 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に同じ治験薬の投与を継続した。被験者の肺 MAC 症に対するベースライン時の MDR は、エタンブトール 400 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 600 mg に増量）、リファンピシン 600 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 450 mg に減量）、及びアジスロマイシン 250 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止）であった。アジスロマイシンを中止した 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、モキシフロキサシン 400 mg QD が MDR に追加された。

被験者には、COPD（20[redacted] 年発現、継続中）、悪液質（20[redacted] 年発現、継続中）、アレルギー性鼻炎、高血圧、心室肥大の可能性、左右心房肥大の可能性、洞性頻脈（すべて 20[redacted] 年発現、継続中）、及び現在タバコ使用（[redacted] pack-years）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、吸入サルブタモール 90 µg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、ロラタジン 10 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、メトプロロール 25 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、酢酸メゲストロール 5 mL QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、アゼラスチン塩酸塩点鼻薬 137 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、フルチカゾン点鼻薬 50 µg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及び吸入ウメクリジニウム臭化物 62.5 µg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 228）、咳嗽の悪化、喀痰増加、呼吸困難、寝汗、悪寒、疲労のため入院した。入院時、被験者の血圧は正常で、熱はなく、頻脈であった。呼吸困難はなく、酸素飽和度は 100%であった。入院時の胸部 X 線検査では、左上葉門部に慢性の増加する線状陰影を伴う肺過膨脹、及び左下葉に肋骨横隔膜角鈍化を伴う新規の不明瞭な陰影が認められた。被験者の気道培養の結果、グラム陽性及びグラム陰性桿菌、グラム陽性球菌、並びにグラム陰性双球菌が認められた。入院時の臨床検査結果は、アルブミン 3.2 g/L（基準値 : 3.4-5.0 g/L）、赤血球分布幅 16.4%（基準値：11.5-14.5%）、及び血小板数 536 × 10^3/µL（基準値：130-400 × 10^3/µL）であった。被験者は、肺炎及び慢性閉塞性肺疾患増悪（Grade 2、TEAESI）と診断された。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者はバンコマイシン IV 750 mg QD、ピペラシン／タゾバクタム IV 4.5 g（頻度不明）、イプラトロピウム臭化物／アルブテロール硫酸塩 0.5 mg（頻度不明）、ベンゾナテート 200 mg TID、シプロヘプタジン 4 mg TID、グアイフェネシン 600 mg BID、及びアセトアミノフェン 650 mg 頓用を開始した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 229）、被験者はブデソニド点鼻薬 32 µg QD、エノキサパリンナトリウム SC 40 mg QD、プレドニゾン 40 mg QD、及びセチリジン 10 mg QD を開始した。同日、バンコマイシン、ピペラシン／タゾバクタム、グアイフェネシン、及びベンゾナテートを中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 230）、被験者の臨床検査値は、クレアチニン 0.43 mg/dL（基準値：0.50-1.10 mg/dL）、赤血球数 3.66 × 10^6/µL（基準値 : 4.00-5.20 × 10^6/µL）、ヘモグロビン 10.6 g/dL（基準値：12.0-16.0 g/dL）、ヘマトクリット 31.3%（基準値：35.0-46.0%）、赤血球分布幅 16.2%（基準値：11.5-14.5%）、血小板数 484 × 10^3/µL（基準値：130-400 × 10^3/µL）、及び平均血小板容積 7.3 fL（基準値 : 7.4-10.4 fL）であった。抗酸菌塗抹は陽性であった。同日、被験者の身体検査では、呼吸音の減少が確認され、喘鳴又はラ音はなく、咳嗽の改善が示された。イプラトロピウム臭化物／アルブテロール、シプロヘプタジン、エノキサパリン、及びブデソニドは中止され、被験者は退院した。退院時に使用していた薬剤は、アモキシシリン／クラブラン酸 875 mg BID 及びプレドニゾン 40 mg QD であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 237）、アモキシシリン／クラブラン酸及びプレドニゾンは中止された。被験者は、体調が改善したと報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 239）に、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎は回復したと判断された。これらの事象による治験薬の投与量の変更は行われなかった。

治験担当医師は、慢性閉塞性肺疾患及び肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
心房細動	Grade 2	Day 120* ／ Day 310*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、ECG = 心電図、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、ALIS (590 mg QD）+ MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者の肺 MAC 症に対するベースライン時の MDR は、経口リファンピシン 600 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から）、クロファジミン 100 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に 50 mg に減量）、及びエタンブトール 1000 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

被験者は、習慣的ではない喫煙、うつ病、及び神経痛（いずれも発現日不明、継続中）、心房細動及び COPD（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、心筋症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、副鼻腔うっ血（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、咳嗽（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、呼吸困難（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、腹痛（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、筋骨格痛及び錯感覚（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、並びに霧視（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、吸入サルブタモール硫酸塩 180 µg（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、ソタロール 80 mg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、フルチカゾン点鼻薬 50 µg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、ブデソニド／ホルモテロール 160/4.5 µg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、セルトラリン 100 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、ガバペンチン 300 mg TID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、ブプロピオン 100 mg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日以降、継続中）、吸入 Combivent 3 mL 頓用（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、ワルファリン 5 mg 及び 7.5 mg（頻度不明）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、並びにプレドニゾン 40 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 117）、顕著な QT 延長が認められたため、経口ソタロールの投与を中止した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 120）[redacted] 時 [redacted] 分、被験者は持続的心房細動を発現し、管理のため入院した。ECG の記録では、20[redacted] 年 [redacted] 月以来、被験者には間欠性の心房細動が認められていた。被験者は、いつから心房細動が始まったのか分からず、症状もなかったため、治療薬の副作用の可能性を調べるため心臓専門医を定期的に受診していただけであった。被験者には心臓専門医の診察の予約があり、心房細動の治療薬に切り替えられる予定であった（この切り替えのため、被験者は 3～4 日間入院することとなっていた）。ECG で急速な心室反応を伴う心房細動が認められた。心臓専門医は、被験者が服用していた薬剤はもはや有効ではないと判断した。被験者は、12 時間ごとの経口ドフェチリド 500 µg による治療を開始した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 121）、被験者は経口ドフェチリド 250 μg を単回投与され、経口メトプロロール 25 mg Q12h、塩化カリウム 40 mEq 錠（頻度不明）、及びエノキサパリン SC 90 mg BID による治療を受けた。ECG は前日と同じ結果であった。被験者は計画されていた治療には適していないと考えられた。被験者は[redacted] 時[redacted] 分に退院した。被験者が退院したため、同日、本事象は非重篤となった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）、神経痛に対しガバペンチン 600 mg TID が処方された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 162）、被験者にメトプロロール 50 mg（頻度不明）が処方され、同日 100 mg に増量された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）、クロファジミンが 100 mg QD（ベースラインの用量）から 50 mg QD に減量され、MAC 症の治療のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 240）まで投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 237）、被験者は治験薬の最終投与を受けた。治験薬投与中止理由は「治験担当医師の判断」であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 240）、被験者は治験薬投与終了時来院を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 270）、被験者は治験終了時来院を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 310）、持続性心房細動は消失したと判断された。治験担当医師は、心房細動は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺臓炎	Grade 3	Day 145* ／ Day 150*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬＋MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 600 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、リファブチン 150 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及びクロファジミン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリファブチン 150 mg QD が中止された後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にリファンピシン 450 mg QD が MDR に加えられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで投与された。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、アスペルギルス感染、悪心、及び上腹部痛（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で MAC 症治療のため被験者が使用した併用薬は、吸入サルブタモール硫酸塩 2.5 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、吸入レボサルブタモール酒石酸 90 µg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、及びリファンピシン 450mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 103）、被験者は非重篤で Grade 2 の TEAESI である呼吸困難及び非重篤で Grade 2 の悪心を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 104）、被験者は MDR 治療薬による悪心に耐えられなくなったため、すべての MDR の薬剤（エタンブトール及びリファンピシン）及び吸入アミカシンは中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115）、被験者は悪心から回復した。本事象の転帰は回復と報告された。治験担当医師は、悪心は治験薬との関連はなく、リファンピシンに関連すると判断した。本事象発現中、治験薬の投与量は変更されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 117）、被験者は、呼吸困難の治療のため、アルブテロール硫酸塩及び 0.02%イプラトロピウムを投与された。本報告時点で呼吸困難の事象は継続中と考えられ、転帰は未消失と報告された。治験担当医師は、呼吸困難は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 118）、被験者は治験薬を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 145）、治験薬の最終投与から 5 週後に、被験者は呼吸困難の増加を発現し、地元の救急治療室を受診した。CT スキャンが行われ、右下葉に肺炎を認めた。被験者はこの医療機関の担当医師によって肺臓炎と診断され、同日入院した。本事象発現中、被験者は実施医療機関に来院せず、「肺臓炎」の事象名は担当医師による記録に基づくものであった。低酸素状態の治療のため、被験者は経鼻カニューレで 2 L/分の酸素吸入を受けた。臨床検査の結果、トロポニン陰性であった。同日の血液培養の結果は陰性であった。被験者は頻脈であった。被験者は

＊新薬承認情報提供時に置き換え

肺臓炎に対し、セフェピム IV 2 g BID、アジスロマイシン IV 500 mg QD、及びバンコマイシン IV 750 mg BID による治療を開始した。入院期間中、喀痰培養及び抗酸性染色の結果は MAC 陽性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 146）、胸部 X 線検査で、両肺に気管支拡張症の特徴を認め、肺容積低下の兆候がみられた。肺臓炎の治療のため、バンコマイシン IV 1000 mg BID 投与が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147）、バンコマイシンは中止された。気管支鏡検査のため、フェンタニル IV 25 μg 及びミダゾラム IV 1 mg が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 148）、好中球絶対数は 10.37（基準値：1.7-7）であった。アジスロマイシンは中止された。便秘予防のため、ドクサートナトリウム 100 mg 頓用が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、肺臓炎の治療のため、メチルプレドニゾロン IV 40 mg の投与を開始した。アジスロマイシン 500 mg QD が投与された。ドクサートナトリウムは中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 150）、被験者は肺臓炎から回復し、退院した。レボサルブタモール、セフェピム、及びバンコマイシンは中止された。メチルプレドニゾロン 25 mg QD が投与された。肺臓炎に対し、レボフロキサシン 750 mg QD の投与が開始された。肺臓炎の転帰は回復と報告された。治験担当医師は、肺臓炎は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 153）、治験最終来院が行われた。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
骨盤骨折	Grade 2	Day 218* ／ Day 220*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、
MDR = 多剤併用療法、NOS = 詳細不明、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エアジスロマイシン 500 mg QD、モキシフロキサシン 400 mg QD、及びリファブチン 300 mg QD であった。

被験者は、乱視（19[redacted]年発現、継続中）、推定眼ヒストプラスマ症候群（19[redacted]年発現、継続中）、緑内障（19[redacted]年発現、継続中）、高血圧（19[redacted]年発現、継続中）、頭部損傷（19[redacted]年発現、継続中）、片頭痛（19[redacted]年発現、継続中）、胃食道逆流症（19[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症及び呼吸困難（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、閉経後（20[redacted]年以降）、骨減少症（20[redacted]年発現、継続中）、外陰腟乾燥（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、関節炎及び末梢関節炎（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、うつ病（20[redacted]年発現、継続中）、季節性アレルギー（20[redacted]年発現、継続中）、喘鳴（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、白内障（20[redacted]年発現、継続中）、並びに末梢性ニューロパチー（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、ビタミン剤 NOS 1 錠 QD 及びトコフェロール 400 IU QD（19[redacted]年開始、継続中）、インダパミド 1.25 mg QD 及びベラパミル 280 mg QD（19[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、Axotal 1 カプセル頓用（19[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、ミネラル NOS・ビタミン NOS 1 錠 BID 及び魚油 1000 mg QD（20[redacted]年開始、継続中）、ビマトプロスト 0.1 mg 点眼液（頻度不明）（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、アマニ油 1200 mg BID（20[redacted]年開始、継続中）、エストラジオール 1 g 膣用クリーム（頻度不明）（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、ドルゾラミド・チモロールマレイン酸塩 0.5 mg 点眼液 BID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、エスシタロプラムシュウ酸塩 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、吸入用サルブタモール 90 μg 頓用（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、グアイフェネシン 600 mg BID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、ガバペンチン 100 mg TID（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）、パントプラゾールナトリウムセスキ水和物 40 mg QD、並びにコレカルシフェロール 2000 IU QD（20[redacted]年[redacted]月開始、継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 4）に発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）に消失し、治験薬と関連があるかもしれないと判断された発声障害（Grade 1、TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）に発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 25）に消失し、治験薬と関連があるかもしれないと判断された Grade 1 TEAESI の発声障害、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 34）に発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 40）に消失し、治験薬と関連があるかもしれないと判断された Grade 1 TEAESI の発声障害、並びに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 19）に発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 36）に消失し、治験薬と関連があるかもしれないと判断された湿性咳嗽（Grade 1、TEAESI）の有害事象のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

（Day 40）、メディカルモニター及び治験担当医師は、治験薬の投与を隔日投与に変更した。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 206）に治験参加の同意を撤回し治験薬投与を中止するまで、治験薬の隔日投与を継続した。治験終了は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 215）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 217）、治験薬の最終投与（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）から 11 日後、及び治験終了時来院から 2 日後に、被験者は自宅で転倒し、骨盤を負傷した。被験者は胸痛、頭部外傷、しびれ／ピリピリ感、失神、頭痛、悪心又は嘔吐をいずれも否定した。転倒時、被験者は飲酒していなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 218）[redacted] 時[redacted] 分、治験薬の最終投与から 12 日後及び治験終了時来院から 3 日後に、被験者は、前日の転倒による右下肢痛及び右股関節痛の診察のため、救急外来を受診した。身体検査で、痛みのため被験者の可動域が制限されていることが示された。被験者は入院し、オンダンセトロン IV 4 mg 及びモルヒネ IV 2 mg を投与された。両側の股関節及び骨盤の X 線検査が行われ、右上下恥骨枝及び恥骨の軽度の粉砕転位骨折を認めた。さらに、筋骨格骨盤の CT スキャンで、右上下恥骨枝の軽度の急性嵌入転位骨折、並びに右仙骨翼に急性非転位骨折を認めた。同日の臨床検査の結果は、白血球 $14.11\times10^3/\mu L$、好中球絶対数 $12.43\times10^3/\mu L$、リンパ球絶対数 $0.47\times10^3/\mu L$、カリウム 3.3 mmol/L、及びグルコース 133 mg/dL であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 220）[redacted] 時[redacted] 分、治験薬最終投与から 14 日後及び治験終了時来院から 5 日後に被験者は退院し、本事象は消失したと判断された。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）に発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）に消失し、治験薬及び MDR に関連があるかもしれないと判断され、いずれも投与が中断された発声障害（Grade 1、TEAESI）、並びに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 207）に発現し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 212）に消失し、治験薬とおそらく関連ありと判断された発声障害（Grade 1、TEAESI）（治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）などであった。

治験担当医師及び治験依頼者は、骨盤骨折（Grade 2）は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
胸痛	Grade 2	Day 1* ／ Day 1*	関連があるかもしれない	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、GERD = 胃食道逆流症、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 400 mg（投与頻度「その他」）、アジスロマイシン 250 mg（投与頻度「その他」）、及びレボフロキサシン 250 mg QD であった。

被験者の既往歴は、咳嗽の増加及び呼吸困難（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、心雑音（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、皮膚炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、頭痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、肺空洞形成（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、栄養失調（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、腎機能障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、不眠症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、副鼻腔うっ血（20[redacted] 年発現、継続中）、眼乾燥（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、核性白内障（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、上腹部痛（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、高血圧（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、高カリウム血症及び低ナトリウム血症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、悪心及び下痢（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、甲状腺機能亢進症及び脊髄圧迫骨折（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、高脂血症（20[redacted] 年発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、筋骨格痛及び心房細動（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、咳嗽及び GERD（20[redacted] 年発現、継続中）、並びに腰痛（20[redacted] 年発現、継続中）であった。

被験者は、メトプロロール、アスピリン、コレカルシフェロールカルシウム、ジゴキシン、アレンドロン酸ナトリウム、硫酸サルブタモール、イプラトロピウム／アルブテロール、アセトアミノフェン、メゲストロール、塩化ナトリウム吸入薬、及びフルチカゾンを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、被験者は Grade 2 の中等度の胸痛を発現した。この胸痛の有害事象のため、治験薬の投与を中止し、本事象のため被験者の治験を中止した。同日、胸痛は消失した。

治験担当医師は、胸痛は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気管支痙攣	Grade 2	Day 18* ／ Day 42*	関連があるかもしれない	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、GERD = 胃食道逆流症、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、 TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg（頻度：「その他」）及びリファンピシン 600 mg QD であった。

被験者は、GERD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、ラ音（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、ニューロパチー（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、喘息（20[redacted]年発現、継続中）、不眠症（20[redacted]年発現、継続中）、閉経後（20[redacted]年発現、継続中）、不妊手術（20[redacted]年発現、継続中）、うつ病及び脊椎関節障害（19[redacted]年発現、継続中）、及びクローン病（19[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、メサラジン、サルブタモール、シクレソニド、セルトラリン、ヒドロコルチゾン、及びミルタザピンを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）、被験者は、Grade 3 の湿性咳嗽を発現した。治験担当医師は、本事象は TEAESI であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断した。本事象のため、治験薬の投与を中断した。本事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18）、被験者は以下の有害事象を発現した：Grade 1 TEAESI の発声障害（治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、治験薬の投与を中断した。治験担当医師は MDR との関連も疑われると判断したが、MDR の投与変更は行わなかった）、Grade 1 の疲労（治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、治験薬の投与を中断した）、Grade 2 の錯感覚（治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、治験薬の投与を中断し、MDR 投与を中止した）、及び Grade 2 TEAESI の気管支痙攣（治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の投与を中止した）。いずれの事象も、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 42）に消失した。

被験者は、治験終了状況一覧表によると、「重大な気管支痙攣」のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 157）に治験を中止した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 70* ／ Day 79*	関連なし	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	Day 8* ／ Day 13*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、IM = 筋肉内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、NTM = 非結核性抗酸菌、
QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、WBC = 白血球

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の MDR は、経口エタンブトール 800 mg、リファンピシン 600 mg、及びアジスロマイシン 250 mg（いずれも頻度不明）であった。

被験者は、肺気腫（19[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、COPD（20[redacted] 年発現、継続中）、[redacted] pack-years の喫煙歴（20[redacted] 年終了）、及び胆石症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、吸入サルブタモール 100 mg（20[redacted] 年開始、継続中）、吸入オルダテロール塩酸塩 5 µg QD（20[redacted] 年[redacted] 月開始、継続中）、及びアセチルサリチル酸 81 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）であった。

被験者は、INS-212 試験期間中に脱力の悪化、食欲不振、歩行の減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）が認められ、これらは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の INS-312 試験のベースライン来院時にも継続していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）、慢性閉塞性肺疾患の症状を認めたため、被験者は ALIS 投与を自主的に中断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）[redacted] 時[redacted] 分、被験者は、軽度の呼吸困難を発現した後、救急外来を受診し、呼吸ができないと訴えた。被験者は、31 分を超える ALIS 投与の完了後、一時的な湿性咳嗽を発現した。治験担当医師は、治験担当医師は、被験者が NTM 症の悪化による呼吸困難、喘鳴、及び膿性痰（緑色）を伴う肺疾患の増悪も発現したと報告した。入院時、被験者は軽度のうつ状態であった。バイタルサインは体温 36.7°C、心拍数 102 回／分、血圧 108/75 mmHg、呼吸数 21 回／分であり、酸素飽和度は 94%であった。臨床検査の結果、WBC は 5.69×10^9/L（基準値：$4.5\text{-}11\times10^9$/L）であった。被験者は、息切れのため、ネブライザーを用いてサルブタモール 100 µg 頓用による治療を受けた。また、被験者は、経口セフロキシム 500 mg BID を 10 日間、ネブライザーを用いたベントリン 2.5–5 mg QID、及び吸入オルダテロール／チオトロピウム 2.5 mg QD も開始した。重複感染の可能性があったため、抗生物質治療が開始された。気管支拡張薬を数回投与した後、被験者の容態は改善した。

その後、被験者は COPD 増悪と診断された（Grade 2、TEASI）。日付不明の日に実施した胸部 X 線検査では、前回の画像から変化はなく、CT スキャンでは胸膜肥厚とより広範な空洞性変化を認めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 9）、被験者は、感染の可能性があったため、経口レボフロキサシン 750 mg QD、並びに皮下ダルテパリン 5000 単位 QD 及びセフトリアキソンナトリウム 2 g QD による治療

＊新薬承認情報提供時に置き換え

を開始した。同日、動脈血ガス検査の結果、動脈血酸素分圧 63 mmHg（基準値：80-105 mmHg）、動脈血重炭酸濃度 29 mmol/L（基準値：22-26 mmol/L）、動脈血二酸化炭素濃度 30 mmol/L（基準値：23-27 mmol/L）、動脈血塩基過剰濃度 4 mmol/L（基準値–2 から+3 mmol/L）、動脈血酸素飽和濃度 92%（基準値：96-98%）、及び動脈血乳酸濃度 1.46 mmol/L（基準値：0.36-1.25 mmol/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 10）、WBC 7.15×10^9/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 12）、発熱時、必要に応じて 4～6 時間ごとに経口イブプロフェンの投与が開始された。また、同日、必要に応じて 4～6 時間ごとに経口アセトアミノフェンの投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）10 時 30 分、被験者は退院し、COPD 増悪から回復した。ベントリン及びイブプロフェンの投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）、レボフロキサシンの投与も中止された。抗生物質投与後、感染は消失したため、ALIS 投与との関連はないと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）、治験薬 ALIS が再開された。ALIS 投与再開後、本事象の再燃はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）、被験者は、息切れが増加し ALIS 吸入の妨げとなったため、被験者自身で ALIS 投与を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 70）、被験者はわずかな動きによる呼吸困難、膿性喀痰、及び持続性の咳嗽を含む COPD 増悪（Grade 3、TEASI）の症状を発現し、入院した。緑色の喀痰を伴う咳嗽が 1～10 分間持続し、投与完了後にも発現することがあった。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）以降治験薬を服用しておらず、ALIS 投与を 7 回行っていなかったため、本事象と ALIS 吸入との関連はないと判断された。被験者は、経口レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回及び経口プレドニゾン 50 mg 1 日 1 回の投与を受けた。MDR に変更はなかった。被験者から喀痰培養が得られたが、上気道汚染のため、この喀痰サンプルは培養に適さなかった（多数の上皮細胞あり）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）に実施された胸部 X 線で、両側性の慢性瘢痕を伴う COPD を認めたが、これは前回の検査から変化がなかった。被験者の入院中に、治験薬投与が再開された。同日、被験者の白血球は 4.7×10^9/L（基準値：4.5-11×10^9/L）であり、赤血球 5.33×10^{12}/L（基準値：4.4-5.8×10^{12}/L）、ヘモグロビン 137 g/L（基準値：140-180 g/L)、平均赤血球容積 82.2 fl（基準値：80-96 fl）、平均赤血球ヘモグロビン 25.7 pg（基準値：25-34 pg）、平均赤血球ヘモグロビン濃度 313 g/L（基準値：320-385 g/L）、赤血球分布幅 15.7%（基準値：11.4-14.4%）、好中球数 3.28×10^9/L（基準値：1.8-5.4×10^9/L）、リンパ球数 1.07×10^9/L（基準値：1.3-3.2×10^9/L）、単球数 0.47×10^9/L（基準値：0.3-0.8×10^9/L）、好酸球数 0.13×10^9/L（基準値：0-0.4×10^9/L）、好塩基球数 0.04×10^9/L（基準値：0.0-0.1×10^9/L）、血中ナトリウム 144 mmol/L（基準値：135-147 mmol/L）、カリウム 4.4 mmol/L（基準値：3.5-5.1 mmol/L）、クロール 100 mmol/L（基準値：97-106 mmol/L）、二酸化炭素 34 mmol/L（基準値：22-30 mmol/L）、及びアニオンギャップ 10 mmol/L（基準値：8-16 mmol/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 73）、被験者の血中ナトリウムは 142 mmol/L、カリウム 4.1 mmol/L、塩素 100 mmol/L、二酸化炭素 32 mmol/L、アニオンギャップ 11 mmol/L であった。喀痰検査結果は得られなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 77）、レボフロキサシン及びプレドニゾンが中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 79）、COPD 増悪は消失し、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）、喀痰培養検査の結果は、抗酸菌陰性、MAC 陽性であった。

治験薬の最終投与は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 92）に行われ、被験者は治験薬投与を中止し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 195）に治験を完了した。

治験担当医師及び治験依頼者は、いずれの慢性閉塞性肺疾患（Grade 2／3、TEAESI）も治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
マイコバクテリウム・アブセサス感染	Grade 3	Day 250* ／ Day 301*	関連なし	回復・消失
脱水	Grade 3	Day 293* ／ Day 296*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、 Hb = ヘモグロビン（基準値：11.9-14.6 g/dL）、IV = 静脈内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、経口エタンブトール 400 mg QD、及び経口クロファジミン 50 mg QD であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年以降）、GERD、難聴、末梢神経障害、及び骨粗鬆症の既往歴を有していた。

被験者は、パントプラゾール、ビタミン D サプリメント、低用量アスピリン、プレガバリン、及びデノスマブを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 5）、被験者は入院し、マイコバクテリウム・アブセサス感染の治療のため、チゲサイクリン、セフォキシチン、リネゾリド、及びイミペネムの抗生物質の IV 投与を受けた。同日、胸部 CT 検査で肺 NTM 症に一致する所見を認めたが、新たな所見はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）、抗生物質の静脈内投与による治療を完了し、被験者は退院した。退院時、クロファジミンは 100 mg QD に増量された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）、以前のマイコバクテリウム・アブセサス感染治療後の経口摂取不良及び悪心に続発する脱水症のため、被験者は入院した。生理食塩水 IV による治療が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の Hb は 7.9 g/dL と低く、被験者は濃厚赤血球輸血を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 51）、脱水症は消失し、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の喀痰検査の結果から、マイコバクテリウム・アブセサス感染は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に消失したと判断された。

治験担当医師は、マイコバクテリウム・アブセサス感染及び脱水は、いずれも治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係（治験担当医師及び治験依頼者）	転帰
マイコバクテリウム･アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 78* ／ Day 194*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、EOS = 治験終了、EOT = 投与終了、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、NOS = 詳細不明、
NTM = 非結核性抗酸菌、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、WBC = 白血球

被験者番号[redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の ALIS（590 mg QD）+ MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に参加し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、リファンピシン 600 mg QD、エタンブトール 400 mg（頻度不明）、及びクロファジミン 100 mg QD であった。

被験者は、体重減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、下痢（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、発声障害（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、糸球体濾過率、咳嗽、及び C-反応性蛋白増加（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、呼吸困難（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、間質性肺疾患（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、脂質異常症、骨粗鬆症、及び変形性関節症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、過敏性腸症候群（20[redacted] 年発現、継続中）、ビタミン B12 欠乏（20[redacted] 年発現、継続中）、緑内障（19[redacted] 年発現、継続中）、及び機能性単腎（19[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、ブリモニジン酒石酸塩点眼液、ビマトプロスト点眼液、炭酸カルシウム、セイヨウワサビとニンニクのサプリメント、グルコサミン、マグネシウム、マルチビタミン剤、リセドロネート、アトルバスタチン、チオクト酸、イチョウ、ハーブ系サプリメント、セレニウム、ウルティブロ吸入用カプセル、シアノコバラミン、トコフェロール、サルブタモール、及びパントプラゾールナトリウムセスキ水和物であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）、息切れの増加と息切れの悪化によるパニック発作のため、被験者は入院した。胸痛、異常な痰の分泌、又はその他の感染症の症状はなかった。被験者は入院時食事を摂っていなかった。救急車到着時点では、パニック発作は落ち着いていたが、救急隊員は被験者を病院へ搬送することを強く求めた。被験者は、被験者の呼吸器関連の既往や NTM 感染に詳しくない一般医の下で入院した。治験担当医師は、被験者はおそらく入院する必要はなかったと考えた。酸素飽和濃度は正常（室内気で 93%）であり、被験者には軽度の頻脈がみられた。診察で散在性の軽度領域吸気ラ音を認めたが、浮腫、リンパ節腫脹、バチ指、又は明らかな深部静脈血栓症は認められなかった。同日の臨床検査の結果は、ヘモグロビン 107 g/L（基準値：110-165 g/L）、ヘマトクリット 0.32（基準値：0.34-0.47）、リンパ球 0.84×10^9/L（基準値：1.00-4.00×10^9/L）、国際標準化比 1.1（基準値：0.9-1.2）、活性部分トロンボプラスチン時間 41 秒（基準値：24-39 秒）、フィブリノーゲン 7.8 g/L（基準値：1.7-4.5 g/L）、アルブミン 29 g/L（基準

＊新薬承認情報提供時に置き換え

値：35-50 g/L）、及び C-反応性蛋白 85 mg/L（基準値<5.0 mg/L）であった。その他の結果は基準値範囲内であった。被験者は、吸入イプラトロピウム臭化物 0.5 mg QID 及びセフトリアキソン IV 1 g QD による治療を開始した。高解像度 CT で広範囲の線維性空洞疾患を認め、特に右上葉と中葉領域では 20[redacted] 年[redacted] 月の肺 CT 血管造影から著しく進行していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 80）、胸部 CT 検査で気管支拡張を伴う進行した空洞を認め、周辺には機能性肺実質の減少（20[redacted] 年との比較）を伴う両上葉の線維化、過膨張した下葉、及び異なるパターンの下葉にも進行性の線維性変化（上葉ほど進行していない）を認めた。上葉線維症の合併症の結果、両側の中葉／尖部に小さな気胸を認めたが、相当量の肺虚脱を引き起こしてはいなかった。上葉の進行性の変化は、以前の結核菌感染に関連している可能性があると考えられた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 81）、被験者は経口プレドニゾン 25 mg QD を開始した。甲状腺の超音波検査の結果は正常であった。脳 CT スキャンでは、高密度で広範囲の大脳基底核の石灰化を認めたが、大きな梗塞、出血、又は腫瘤効果は特定されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 83）、医師が臨床的必要が認められないとのことでプレドニゾンは中止されたが、疾患進行の懸念があった。被験者に息切れはなく、状態は良好であった。同日、被験者は治験薬投与を拒否した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 84）、脳の核磁気共鳴画像では急性の頭蓋内病変、加齢に伴う退縮のびまん性変化、右脳室周辺領域の小血管虚血は認められず、急性又は皮質の梗塞もなく、血液産生物又は腫瘤もなかった。スパイラル CT 血管造影で、MAC 感染症による右上葉で最大となる両肺に及ぶ既知の広範囲な線維性空洞変化、二次性気管支拡張症（主に右上葉）、右上葉の退縮による二次性と思われる右尖部の小さな進行性と思われる気胸が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、被験者は貧血を発現した。クォンティフェロン検査では結核菌への曝露のエビデンスは示されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）、バリウム嚥下検査では、嚥下障害はなかったものの嚥下蹉躓がみられ、合併症の兆候はなかったが重度の逆流を認めた。同日、全ての神経抗体検査で血清は陰性であった。また、被験者は、脳炎、筋無力症、及び筋特異的チロシンキナーゼ抗体にも陰性であった。同日、被験者は再び治験薬投与を拒んだ。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 89）、培養のため喀痰が採取され、喀痰グラム染色で白血球、上皮細胞、グラム陽性球菌が検出されたが、病原菌の増殖はなかった。この培養は、特異的培地を用いたノカルジアにも陰性であった。喀痰も結核菌培養検査用に提出され、喀痰グラム染色で抗酸性菌を認めた。

MAC 感染のため治験薬投与は中止され、治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）に行われた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 95）、胸部 X 線検査が行われ、大きな空洞性病変の両側の上葉、中葉、下葉領域への浸潤、両側肋骨横隔膜角の鈍化、及び胸郭肋骨の全般的骨粗鬆性変化を認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 78）付の前の X 線検査時に比べ、著明な時間的変化はなかった。血清学的検査で、アスペルギルス・フミガーツス及びクリプトコッカス抗体の検出について陰性であった。3 回の入院中、被験者は治験薬投与をやめたいと訴えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS 後 4 日）、被験者はアミカシン IV 500 mg を 1 回投与された。C-反応性蛋白は入院中に上昇し、臨床検査の結果、130 mg/L（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、177 mg/L（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、111 mg/L（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及び 147 mg/L（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 104、EOT 後 14 日）、MAC 感染のため、被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS 後 16 日）、培養のため喀痰が採取され、喀痰グラム染色で白血球、上皮細胞、グラム陽性球菌が検出されたが、病原菌の増殖はなかった。

入院期間中、被験者は、モビコール、プレドニゾン、ハイドロコルチゾン IV、アミカシン IV、クレキサン、水酸化アルミニウム、三ケイ酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、シメチコン懸濁液、アセトアミノフェン、局所ブリモニジン、眼科用チモロール、局所ドルゾラミド、サルブタモール、Ensure、Sustagen、ビタミン B 配合錠、ビタミン C、アジスロマイシン、ラニチジン、ドンペリドン、チアミン、メロペネム IV、アスピリン、経口線維芽細胞増殖因子、及びモルヒネ塩酸塩による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS 後 18 日）、被験者は退院し、看護記録によると、新たな懸念事項はなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS 後 34 日）、発声障害が発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（EOS 後 96 日）、被験者は衰弱していたが、体調がよくないわけではないと医師は判断していた。バチ状指、頚部リンパ節腫脹、末梢浮腫はなかった。血圧 110/70、心拍数 88 回／分の正常リズムであり、酸素飽和濃度は室内気で 96%であった。呼吸器検査で両側の中葉領域に粗いラ音を認めた。心肥大、可聴雑音、又は心不全は認められなかった。腹部も正常であった。*Mycobacterium intracellular* による進行性感染症は消失したと判断された。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 0）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の体重減少（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月に消失した背部痛（Grade 2）及び肋骨痛（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の視野障害（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の貧血（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 93）に消失した便秘（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の C-反応性蛋白増加（Grade 2）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の嚥下障害（Grade 1）であった。

治験担当医師又は治験依頼者は、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染（Grade 3）は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
脳梗塞	Grade 4	Day 359* ／ Day 371*	関連なし	後遺症を残して回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、HbA1c = ヘモグロビン A1c、
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、MRA = 核磁気共鳴血管造影、
MRI = 核磁気共鳴画像、QD = 1 日 1 回、SAE = 重篤な有害事象、SC = 皮下（投与）、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 600 mg QD（20[redacted]年開始）、クラリスロマイシン 500 mg BID（20[redacted]年開始）、エタンブトール 1100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、及びクロファジミン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）であった。

被験者は、COPD（20[redacted]年発現、継続中）、現喫煙者（[redacted]年間超）、糖尿病（非インシュリン依存性、[redacted]年発現、継続中）、腎症（20[redacted]年発現、継続中）、小脳性運動失調、尿沈渣中の円柱、尿糖、血尿、低ナトリウム、並びに尿蛋白及び聴力低下（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、セレタイド、ペリンドプリル、アモキシシリン／クラブラン酸、プレドニゾン、Ultibro Breezhaler、インダカテロールマレイン酸塩、局所ポビドンヨード、インスリン／イソフェンインスリン、及びインスリンアスパルトであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）、被験者に体重減少（Grade 1、有害事象）が発現し、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、本事象は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 120）に消失し、治験薬の用量は変更されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 63）、被験者は右下葉に肺空洞形成（Grade 1、TEAESI）を発現し、治験担当医師により治験薬との関連はないと判断されたが、本事象は回復せず、治験薬の用量は変更されなかった

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 110）、被験者は呼吸困難（Grade 2、TEAESI）及び胸部不快感（Grade 2、有害事象）を発現した。治験担当医師は、両事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。治験薬の用量を変更することなく、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 125）に両事象は消失した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 358）、治験薬の最終投与（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 355］）から 3 日後に、被験者は難聴（Grade 1、TEAESI）を発現した。この Grade 1 の事象は、治験担当医師により治験薬と関連があるかもしれないと判断され、未消失であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 359）、治験薬の最終投与から 4 日後に被験者は体調不良を訴え、転倒した。意識を失ったかどうかは不明であったが、被験者は転倒後コミュニケーションが困難になった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 360）、被験者は読むことができなくなり、救急治療室に搬送された。脳 CT スキャンで、慢性の小血管虚血性変化、慢性様の右頭頂脳血管障害、並びに発現時期不明の右大脳基底核及び左頭頂葉の梗塞と思われる病変を認めた。被験者の HbA1c は 8.3%であった。被験者は脳梗塞（Grade 4）と診断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 362）、治験薬の最終投与から 7 日後に実施した頸動脈超音波検査では、顕著な狭窄は認められなかった。同日、被験者はアトルバスタチン 40 mg QD を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 363）、治験薬の最終投与から 8 日後に、脳の MRI 及び MRA 検査を実施した。MRI で、左側の側頭葉に楔状虚血性領域を認めた。MRA では著明な変化は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 364）、治験薬の最終投与から 9 日後に実施した経胸壁の心エコー検査で、駆出率 60%から 65%、grade II の拡張機能障害（偽正常型）、及びタンポナーデを伴わない前右心室心膜液貯留を認めた。被験者は低ナトリウム血症（ナトリウム 124 mmol/L、基準値：135-145 mmol/L）のため水分制限を受けたが、低ナトリウム血症は以前からあり、治験担当医師はこれを SAE と判断しなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 369）、治験薬の最終投与から 14 日後、入院中に血糖値が変動したため（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に 14.5 mmol/L の報告）、被験者のインスリンの用法・用量が調整された（用法・用量の詳細は得られていない）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 371）、治験薬の最終投与から 16 日後、被験者のナトリウムは 128 mmol/L、グルコースは 6.3 mmol/L であり、脳梗塞は後遺症を残して消失した。脳血管発作に関連する障害として、軽度の表出性及び受容性の失語症、並びに視覚障害が継続していた。被験者は同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）退院した。被験者は日常生活活動において自立していた。

本事象の経過中に使用された併用薬は、アトルバスタチン、ジピリダモール・アスピリン徐放剤、ニコチンパッチ、ラミプリル、ロブスタチン、及び Ultibro Breezhaler であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 387）、治験薬の最終投与から 32 日後、脳梗塞（脳血管障害）のため被験者の治験を中止した。

治験担当医師及び治験依頼者は、脳梗塞は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]		**年齢：**4[redacted] 歳		**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** あり		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	Grade 2	Day 246* ／ Day 256*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
IgE = 免疫グロブリン E、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に登録され、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の MDR は、エタンブトール 800 mg QD、リファンピシン 600 mg QD、及びクラリスロマイシン 500 mg BID であった。

被験者は、心雑音（19[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、喘息及び間欠性喀血（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、並びに好酸球増加（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、吸入フルチカゾンプロピオン酸塩／サルブタモール 250 µg BID（20[redacted]年開始、継続中）及び経口エチニルエストラジオール／レボノルゲストレル経口避妊薬 1 錠 QD（期間の情報は提供されていない）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240）、被験者は実施医療機関を訪れた。被験者には息切れがあり、過去 2 回の来院で体重が 5 kg 減少した。注目すべき臨床検査値は、血清 IgE の上昇 8000 IU/mL であり、アスペルギルス・フミガーツスに対する血清アレルゲン特異的 IgE は強陽性で 70 kU/L、好酸球は 0.64×10^9/L（基準値：0.045-0.5 × 10^9/L）であった。被験者の肺機能は 23%であり、被験者は入院を検討するよう勧められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 241）、喀痰培養検査の結果は抗酸性菌陰性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 246）、被験者はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症であることが確認され、入院した。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者はセフタジジム IV 2 g TID を開始し、この投与は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで続いた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）、臨床検査の結果、C-反応性蛋白 17 mg/L（基準値：<6 mg/L）、白血球 11.8×10^9/L（基準値：4.0-11.0 × 10^9/L）、好中球 10.41×10^9/L（基準値：1.8-7.7 × 10^9/L）、及びリンパ球 0.71×10^9/L（基準値：1.0-4.0 × 10^9/L）であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、被験者はプレドニゾン 25 mg QD を開始した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで処方、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 12.5 mg QD に減量）（投与期間は報告なし）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は吸入高張食塩水（0.6%及び 0.3%）頓用（同日に中止）、並びに吸入サルブタモール 5 mg 頓用を処方され、サルブタモールは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）、被験者はアズトレオナム IV 6 g QD を開始したが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 255）に中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 256）、被験者は退院し、同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は、治験薬の用量を変更することなく消失したと判断された。

治験薬の最終投与は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 269）に行われた。

被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 158）に咽頭痛を発現したが、本事象は治験薬との関連はないと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 159）に治験薬の用量を変更することなく消失した。

治験担当医師は、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
悪心	Grade 1	1 MO* ／ 6 MO*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、 MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 1400 mg、リファンピシン 600 mg、及びアジスロマイシン 250 mg であった（頻度はいずれも「その他」）。

被験者は、一般的な嗜眠及び食欲不振（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、咳嗽（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、高血圧（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、メニエール病（20[redacted]年発現、継続中）、耳鳴り（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、アスピリン及びサルブタモールを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 23）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）まで、被験者に食欲減退（Grade 1）が認められた。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、おそらくアジスロマイシンによるものであると考えた。この食欲減退による治験薬及び MDR の変更はなかった。被験者は、パントプラゾール 40 mg（頻度不明）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びチラクターゼ 3 錠 QD（20[redacted]年[redacted]月以降）を投与された。

また、被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）まで、Grade 1 の無気力を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断したが、治験薬の投与を中断した。本事象はおそらくアジスロマイシンによるものであると考えられ、アジスロマイシンも中断した。被験者は、プロポリス 2 カプセルの投与を受けた（20[redacted]年[redacted]月以降）。

20[redacted]年[redacted]月の日付不明日に、被験者は Grade 1 の悪心を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、おそらくアジスロマイシンによるものであると考えた。治験薬は中止された（治験薬の最終投与：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 88］）。治験薬投与中止理由は悪心と報告された。本事象のため、MDR も中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）、被験者の治験を中止した。治験中止理由は、被験者による中止としか報告されなかった。

悪心は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 187）に消失した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]		年齢：5[redacted] 歳		性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-312 試験での陰性化： 不明		
有害事象 （基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
難聴	Grade 1	Day 183* ／ Day 274*	関連があるかもしれない	後遺症を残して回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の MDR は、クロファジミン 100 mg QD、リファンピシン 600 mg QD、クラリスロマイシン 500 mg QD であった。

被験者は、錯感覚（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、耳鳴（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、並びに肺空洞形成及び鼻炎（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、魚油、ビタミン B 複合体、マグネシウム／カルシウム／ビタミン D3 サプリメントを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）、被験者は難聴を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。同日（Day 183）、治験薬は中止された。その他の関連が疑われる薬剤は、MDR（クロファジミン、リファンピシン、クラリスロマイシン）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）、難聴は後遺症を残して消失したと判断された。被験者は治験薬を再開しなかった。MDR は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 358）に中止され、被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 391）に INS-312 試験を完了した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の上気道感染（Grade 1 TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく消失した咳嗽（Grade 1 TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 2）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）に消失した喀痰増加（Grade 1 TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の下痢（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 39）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）に消失した真菌性耳感染（Grade 2）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 97）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 120）に消失した尿路感染症（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 153）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の便意切迫（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 153）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）に消失した悪心（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 153）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の皮膚変色（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）に発現し、治験担当医師が治験薬と関

＊新薬承認情報提供時に置き換え

連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）に消失した耳鳴（Grade 1 TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 239）に消失した浮動性めまい（Grade 1 TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失の前立腺特異性抗原増加（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 316）に消失した尿路感染症（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 291）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 296）に消失した挫傷（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 291）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 298）に消失した鼻咽頭炎（Grade 1）であった。

被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 391）に治験を完了した。

被験者 ID： [redacted]		**年齢：7[redacted] 歳**	**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
食欲不振	Grade 3	Day 54* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
体重減少	Grade 2	Day 85* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験で MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 800 mg QD 及び 200 mg 1 日 4 回、リファンピシン 600 mg QD、クラリスロマイシン 500 mg BID であった。ベースライン後に追加された肺 MAC 症の治療薬は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始されたアジスロマイシン 250 mg QD、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始されたモキシフロキサシン 400 mg QD、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に開始されたクロファジミン 100 mg QD であった。

被験者は、脚ブロック（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、喀血（20[redacted] 年 [redacted] 月発現、継続中）、気管支拡張症及び COPD（20[redacted] 年発現、継続中）湿性咳嗽（20[redacted] 年発現、継続中）、心房細動及び高血圧（20[redacted] 年発現、継続中）、慢性副鼻腔炎（19[redacted] 年発現、継続中）、並びに脱毛症（19[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、ソタロール、カンデサルタン、ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩、クリンダマイシン、サルブタモールを併用していた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54）、被験者に食欲減退（食欲不振）が認められた。直近の来院時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 29］）に実施した臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）では、臨床的に重要な所見はみられなかった。治験薬の投与は中断され、その後、再開された（日付不明）。本事象発現中、MDR は中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 85）、被験者に体重の減少が認められた。治験薬の投与は中断され、その後、再開された（日付不明）。本事象発現中、MDR は中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 99）、被験者に呼吸困難の増加が認められた。直近の来院時（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［Day 92］）に実施した臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）では、臨床的に重要な所見はみられなかった。本事象発現当日、サルブタモール 100 μg 頓用の吸入を開始した。本事象は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 153）に消失したと判断された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 175）、食欲減退の有害事象のため、治験薬の投与を中止した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 212）、継続する食欲減退の有害事象のため、被験者の治験を中止した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（治験薬開始前）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 24）に消失した胸部不快感（Grade 1）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 54）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連がないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった嗜眠（Grade 3）、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 72）に消失した歯感染（Grade 2）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 185）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった C-反応性蛋白増加（Grade 3）であった。

治験担当医師は、継続中（未消失）の食欲減退及び体重減少は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]		**年齢：7[redacted] 歳**	**性別：女性**
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 2	Day 58* ／ Day 92*	関連なし	回復・消失
副鼻腔気管支炎	Grade 2	Day 108* ／ Day 117*	関連なし	回復・消失
肺炎	Grade 2	Day 134* ／ Day 145*	関連なし	回復・消失
肺炎	Grade 3	Day 191* ／ Day 199*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
CRP = C-反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、
IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に追加して治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 500 mg TID 及び経口クラリスロマイシン 500 mg QD であった。

被験者は、COPD、緑膿菌による多重感染、FEV_1 低下、骨粗鬆症、副鼻腔炎、及び両側の聴覚障害の既往歴を有していた。被験者は非喫煙者であった。

被験者は、インダカテロール／グリコピロニウム、イプラトロピウム／フェノテロール、及びシクレソニド（いずれも吸入薬）を併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 17）、喀痰培養検査の結果、緑膿菌陽性であり、被験者は、経口シプロフロキサシンを 10 日間投与された。被験者は回復し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降の喀痰培養検査では、緑膿菌陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、被験者は感冒に罹患した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 58）の臨床検査の結果、CRP が 17.5 mg/dL に上昇しており、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）、被験者は急性肺炎を示唆する発熱及び咳嗽の症状を示した。胸部X線検査では新たな所見を認めず、感冒の治療のため、被験者は経口シプロフロキサシンを投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）、CRP が上昇し、咳嗽や鼻炎等の症状が悪化したため、被験者は入院した。シプロフロキサシンの静脈内投与が開始され、喀痰培養検査の結果は緑膿菌陰性であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 60）、胸部 CT スキャンで、左下葉に新規の炎症性浸潤を認めた。入院期間中、被験者の治験薬投与は継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）に被験者は退院し、急性肺炎は消失したと判断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 108）の追跡調査で実施した喀痰培養検査結果は、緑膿菌陰性であった。しかしながら、被験者の状態は悪化し、同日、副鼻腔気管支症候群のため被験者は入院した。臨床検査の結果、CRP は 1.3 mg/dL と正常であり、被験者は、イミペネム／シラスタチン IV、吸入アルブテロール、イプラトロピウム、及びプレドニゾロン IV による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 114）、被験者の FEV_1 予測値は 74%であり、吸入アクリジニウム／ホルモテロールの投与を開始した。入院期間中、被験者の治験薬投与は継続された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 117）、副鼻腔気管支症候群は消失したと判断され、被験者は退院した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 134）、発熱、呼吸困難、及び CRP 上昇が再発し、被験者は気管支肺炎のため入院した。被験者はイミペネム／シラスタチン IV 及び吸入アルブテロール／イプラトロピウムを投与された。入院期間中、被験者の治験薬投与は継続された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者の CRP は 6 mg/dL と上昇したままであり、被験者はレボフロキサシン IV を投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、CRP が低下し（3.6 mg/dL）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 145）、気管支肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、CRP 値は 3.1 mg/dL と正常であったが、体温が 40°C に上昇したため、被験者は入院した。被験者は、イミペネム／シラスタチン IV、吸入用アルブテロール／イプラトロピウム、及びジピロン IV による治療を受けた。入院期間中、被験者の治験薬投与は継続された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 192）の胸部 CT スキャンで、左肺の背部基底領域に浸潤を認めた。抗生物質、吸入、及び鎮痛剤による治療で被験者の状態は改善し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 199）に左肺背部基底領域の肺炎は消失したと判断され、被験者は退院した。

治験担当医師は、肺炎及び副鼻腔気管支炎のいずれの事象も治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
聴力低下	Grade 3	9 MO* ／継続中	関連があるかもしれない	未回復・未消失

略語
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 250 mg、クロファジミン 100 mg、及びリファンピシン 300 mg（いずれも頻度不明）であった。

被験者は、インターロイキン濃度増加（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、鼓腸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、咳嗽（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、便秘および嚥下障害（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、呼吸異常音（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）、聴力低下（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、食欲不振および上腹部痛（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、冠動脈疾患及び冠動脈ステント挿入（20[redacted]年発現／実施、継続中）、並びに気管支拡張症、COPD、下痢、咳嗽、甲状腺機能亢進症、副腎腫瘍、悪心、閉経後、動脈硬化症、及び口内乾燥（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、クロピドグレル硫酸塩、カルベジロール、アセチルサリチル酸、アトルバスタチン、プロバイオティクス、コレカルシフェロール、イチョウ葉エキス、オメプラゾール、クラテグスエキス、及び Iberogast を併用していた。

20[redacted]年[redacted]月の日付不明日に、被験者は聴力低下を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 309）、継続中の聴力低下のため、治験薬の投与を中止した。治療の記録はない。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 413）、継続中の聴力低下のため、被験者の治験を中止した。治験担当医師は、聴力低下は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）に発現し、治験担当医師が治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断して 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）に消失した失声症（Grade 3）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく消失した（消失日不明）見当識障害（Grade 3）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）に発現し、治験担当医師が治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断して 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）に消失した嗄声（Grade 2）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 93）に発現し、治験担当医師が治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断して 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）に消失した発声障害（Grade 1 TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 128）に再度発現し、治験担当医師が治験薬と明らかに関連ありと判断し、治験薬投与を中断して 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 134）に消失した発声障害、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 122）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 124）に消失した咳嗽後嘔吐（Grade 2）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）に再度発現し（2 回目）、治験担当

＊新薬承認情報提供時に置き換え

医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 209）に消失した咳嗽後嘔吐（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 250）に再度発現し（3 回目）、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 251）に消失した咳嗽後嘔吐（Grade 3）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 277）に再度発現し（4 回目）、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく同日に消失した咳嗽後嘔吐（Grade 3）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 131）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更せず、未消失であった認知障害（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 192）に消失した鼻咽頭炎（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 274）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を中断したが未消失であった無力症（Grade 3）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 295）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更せず、未消失であった低血圧（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 307）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 314）に消失した膀胱炎（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 311）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬投与を変更することなく消失した（消失日不明）両麻痺（Grade 3）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 370）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の投与を変更することなく消失した（消失日不明）循環虚脱（Grade 1）であった。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
平衡障害	Grade 1	Day 48* ／ Day 121*	関連があるかもしれない	回復・消失

略語
AESI = 重要な有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
BID = 1 日 2 回、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 600 mg QD、リファンピシン 450 mg QD、及びアジスロマイシン 250 mg QD であった。

被験者は、呼吸困難（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、食欲減退、抑うつ気分、視力低下、及び白内障（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、体位性めまい、耳感染、聴力低下、免疫系障害、ラ音、及び胸部コンピュータ断層撮影異常（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、頭痛、嗜眠、倦怠感、及び食欲減退（いずれも 20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、聴力低下及び耳鳴（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、骨減少症（20[redacted]年発現、継続中）、腰痛（20[redacted]年発現、継続中）、低体重（20[redacted]年発現、継続中）、並びに気管支拡張症、末梢性ニューロパチー、高血圧、側彎症、及び骨粗鬆症（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、サルブタモール、カルボシステイン、アムロジピン、オメプラゾール、アミトリプチリン、ナプロキセン、ガバペンチン、及び炭水化物のサプリメントを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）、被験者は平衡障害（Grade 1、TEAESI）を発現した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）、本事象により治験薬の投与を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）、本事象のため被験者の治験を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）、被験者は回復し、同日に平衡障害の事象は消失したと判断された。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更せず未消失（日付不明）であった発声障害（Grade 1、TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 31）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更せず未消失（日付不明）であった耳鳴（Grade 1、TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 90）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）に消失した喀痰増加（Grade 1、TEAESI）、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 121）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 192）に消失した呼吸困難（Grade 1、TEAESI）であった。

治験担当医師は、平衡障害は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID：[redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺塞栓症	Grade 3	Day 85*／継続中	関連なし	未回復・未消失
肺線維症	Grade 5	Day 167* ／ Day 171*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CRP = C-反応性蛋白、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、
MDR = 多剤併用療法、PPFE：実質線維線維症、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、
TID = 1 日 3 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に登録され、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 600 mg QD、エタンブトール 1000 mg QD、及びクラリスロマイシン 500 mg BID であった。

被験者は、肺線維症（特に PPFE）及び節足動物刺傷アレルギー（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、骨粗鬆症及び骨減少症（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、疲労、胸部圧迫感、並びに呼吸困難（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、プレドニゾロン 10 mg QD（20[redacted]年開始、継続中）及びカルボシステイン 750 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 57）、被験者は、咳嗽（Grade 1、TEAESI、治験薬と関連があるかもしれない、治験薬の変更なし、未消失）、糖尿（Grade 1、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬と関連があるかもしれない、治験薬の変更なし）、喀痰増加（Grade 1、TEAESI、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、未消失、治験薬と関連があるかもしれない、治験薬の変更なし）、白血球尿（Grade 1、TEAESI、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、治験薬に関連があるかもしれない、治験薬の変更なし）、及び蛋白尿（Grade 1、TEAESI、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、未消失、治験薬に関連があるかもしれない、治験薬の変更なし）を発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 70）、事前に予定されていたメロペネム IV 1 g（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のサイクル投与による経験的抗生物質投与を受けるため、被験者は入院した。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、カスポファンギン IV 50 mg QD を投与された。いずれの投与も肺線維症の治療のためであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 85）、被験者は肺塞栓症（Grade 3、TEAESI）と診断された。本事象は治験薬との関連はないと判断され、治験薬投与を変更せず、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 91）に被験者が退院した時点で未消失であった。被験者はエノキサパリン SC 85 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）及びワルファリン 5 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）を投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は Grade 3、TEAESI の肺高血圧と診断されたが、本事象は治験薬との関連はなく、治験薬の変更も行われなかった。転帰は「不明」と判断され、消失日は不明であった。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、Month 3 の尿検査の結果、血尿（Grade 1、TEAESI）陽性であ

り、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断され、未消失で、治験薬の変更は行われなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 122）（Month 5）、被験者の呼吸数は 42 回／分で、軽度の TEAESI である過換気を発現した。本事象は治験薬との関連はないと判断され、未消失で、治験薬の変更はなかった。また、被験者は疲労（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、治験薬との関連なし、未消失、治験薬の変更なし）及び体重減少（Grade 1、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、治験薬との関連なし、未消失、治験薬の変更なし）を発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 161）、被験者は、経験的抗生物質サイクル IV 投与のため、緊急を要さず入院した。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、入院時の胸部 X 線検査で 20[redacted] 年[redacted] 月以降の PPFE の進行を認めたため、被験者はカスポファンギン IV 70 mg QD（継続中）の経験的治療を開始した。また、この X 線検査では、PPFE に伴う真菌感染症も示唆された。喀痰及び血清学的検査では、いずれもアスペルギルス陰性であった。被験者の CRP は、その時点で 125 mg/L（基準値：0-10 mg/L）であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 166）、被験者はエノキサパリン SC 85 mg 投与を再開した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、追跡調査の胸部 X 線検査で、下葉に炎症性変化の増加を認めたが、胸水又は気胸は認められなかった。被験者は、肺線維症（Grade 5、TEAESI）と診断された。追跡検査での CRP は 172 mg/L（基準値：0-10 mg/L）であった。

改善が認められなかったため、治験薬は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 166）に中止され、翌日、被験者の治験を中止した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 167）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、被験者の低酸素状態は進行し、被験者は、酸素吸入、メロペネム IV 2 g TID（継続中）、シプロフロキサシン IV 40 mg TID（継続中）、及びアミカシン IV 860 mg QD による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 171）、継続する PPFE の進行のため被験者は死亡した。

治験担当医師は、肺塞栓症及び肺線維症（PPFE の進行性増悪）は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
背部痛	Grade 2	Day 3* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
下気道感染	Grade 5	Day 64* ／ Day 112*	関連なし	死亡
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、 BMI = ボディ・マス・インデックス、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬による投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 700 mg QD、経口リファブチン 450 mg QD、及び経口モキシフロキサシン 400 mg QD であった。

被験者は、COPD、気管支拡張症、現喫煙者（[redacted] pack-years）、軽度から中等度の難聴、線維筋痛、虚血性心疾患、甲状腺機能低下症、及び INS-212 試験中に始まった下痢の既往歴を有していた。被験者の BMI は 17 であり、INS-212 試験のベースライン来院時の室内気での酸素飽和度は 95%であった。INS-312 試験のベースライン来院時点で、BMI は 14.6 に低下し、酸素飽和度も 93%に低下していた。

被験者は、サルブタモール、チオトロピウム臭化物、アセチルサリチル酸、ランソプラゾール、レボチロキシン、ニトログリセリン、パラセタモール／コデイン、ロペラミド、及び吸入ウメクリジニウム（INS-212 試験期間中に開始）を併用していた。

被験者は、INS-212 試験期間中に 2 件の COPD 増悪及びスクリーニング期の 1 件の下気道感染を含む 12 件の重篤な有害事象を発現し、本治験（INS-312 試験）ではさらに 6 件の COPD を発現したが、治験薬を中断することなく、いずれの事象も 1 日から 12 日の間に消失した。被験者は 2 件の下痢（2 件目は INS-312 試験のベースライン来院時点で継続中）、1 件の腹痛、1 件の脊椎痛を発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（INS-312 試験の Day 3）、被験者は突然の胸背部痛のため、入院した。検査時に、被験者は胸椎下部の圧痛を訴えた。脊椎 X 線検査で胸椎後彎を認めたが、骨折はなかった。同日実施した胸部 X 線検査で、右下葉に進行性の陰影を認め、これは基礎疾患である COPD の進行による感染の過程に一致した。被験者の MDR にリファンピシンが追加された。被験者は、背部痛の治療を受けなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）、背部痛が継続していたが、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）、下気道感染のため被験者は入院した。抗生物質を投与しているにもかかわらず、入院前に被験者は息切れの増加を発現していた。被験者は経口モルヒネ、経口ドキシサイクリン、ダルテパリン SC、及び経口プレドニゾロンによる治療を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の胸部 X 線検査では、疾患の進行が認められた。被験者の入院中、リネゾリド IV、チゲサイクリン IV、及びデキサメタゾン IV による治療が開始され、経口エタンブトール及びリファブチンの投与は中止された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 87）、臨床検査の結果、被験者は低ナトリウム血症（117 mmol/L、基準値：135-145 mmol/L）及び血小板減少症（血小板数 39 × 10^9/L、基準値：150-400 × 10^9/L）を発現していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、治験薬投与は中止され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 109）に治験も中止され、緩和ケアが開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 112、治験薬投与中止から 22 日後）、被験者は死亡した。剖検は行われなかったが、死因は COPD 及び気管支拡張症であった。

被験者の死亡時、背部痛は慢性化しており、未消失と判断された。

治験担当医師は、背部痛及び下気道感染は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： 報告なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
腹水	Grade 3	Day 273* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、RBC：赤血球、WBC = 白血球

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験で無作為割り付けされ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 600 mg QD、エタンブトール 1200 mg QD、及びクラリスロマイシ 250 mg BID であった。

被験者は、腹水（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、汎血球減少症（20[redacted]年発現、継続中）、好中球減少症、肝硬変、及び非アルコール性脂肪肝疾患（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted]年発現、継続中）、2 型糖尿病（20[redacted]年発現、継続中）、喘息（19[redacted]年発現、継続中）、うつ病及び関節リウマチ（いずれも 19[redacted]年発現、継続中）、並びに胆石（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、メトホルミン、ミノサイクリン、カルベジロール、オメプラゾール、モルヒネ硫酸塩、アセトアミノフェン、アレンドロン酸、フルチカゾンフロ酸エステル／ビランテロール、サルブタモール、フルオキセチン、ヒドロキシクロロキン、スピロノラクトン、及びフロセミドであった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 273）、被験者は腹水の増悪を発現し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断した。それにもかかわらず、治験薬の投与は中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 276）、被験者は倦怠感、低血圧、及び呼吸困難の症状のため入院した。被験者は腹水の増悪と診断された。メトホルミン及びスピロノラクトンは同日中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 277）、腹水液の顕微鏡検査では微生物を認めなかった。その他の臨床検査結果は、WBC 2.4 × 10^9/L（基準値：4-11 × 10^9/L）、国際標準比 1.1、プロトロンビン時間 13 秒（基準値：10.5-13.5 秒）、ヘモグロビン 130 g/L（基準値：115-160 g/L）、RBC 4.13 × 10^{12}/L（基準値：3.8-5.8 × 10^{12}/L）、及びアルブミン 21 g/L（基準値：36-47 g/L）であった。被験者は、低分子量ヘパリン 5000 IU QD、ラクツロース 10 mL BID、及びスピロノラクトン 100 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 279）の臨床検査結果は、ヘモグロビン 107 g/L（基準値：115-160 g/L）及び RBC 3.39 × 10^{12}/L（基準値：3.8-5.8 × 10^{12}/L）であった。低分子量ヘパリンは中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 281）、被験者はブメタニド 1 mg BID を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 284）、ブメタニドは中止され、被験者はスピロノラクトン 200 mg BID 及びアルブミン IV 20% 100 mL QID を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 287）、アルブミン IV は BID に減量され、スピロノラクトンも 100 mg BID に減量され、フロセミド 50 mg QID を開始した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 288）、アルブミン IV 及びフロセミドは中止され、被験者はブメタニド 1 mg BID を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 295）の臨床検査結果は、ヘモグロビン 92 g/L（基準値：115-160 g/L）、血小板数 55 × 10^9/L（基準値不明）、WBC 1.7 × 10^9/L（基準値：4-11 × 10^9/L）、及び RBC 2.93 × 10^{12}/L（基準値：3.8-5.8 × 10^{12}/L）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 296）、被験者は退院した。腹水の事象は継続中であり、治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断した。しかし、治験薬は再開されず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 317）、本事象のため被験者の治験を中止した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 23* ／ Day 33*	関連があるかもしれない	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 41*／Day 50*	関連があるかもしれない	回復・消失
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	Day 65* ／ Day 86*	おそらく関連あり	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
CT = コンピュータ断層撮影、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
PCR = ポリメラーゼ連鎖反応

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 1200 mg QD、経口リファンピシン 600 mg、及び経口アジスロマイシン 500 mg であった。

被験者は、喫煙歴（19[redacted] 年以降、[redacted] pack-years）があり、COPD（INS-212 試験のベースラインでの FEV_1 予測値 35%）、肺左上葉の空洞病変、INS-212 試験での Grade 1 の COPD 増悪、糖尿病（20[redacted] 年以降）、高血圧、良性前立腺肥大、耳鳴（20[redacted] 年以降）、及び難聴の既往歴を有していた。

被験者は、チオトロピウム、ブデソニド／ホルモテロール、サルブタモール、メトホルミン及びトルブタミド、インスリングラルギン、アセチルサリチル酸、バルサルタン、パントプラゾール、並びにフィナステリドを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者は通常より痰の少ない咳嗽を伴う呼吸困難の増加を発現した。被験者は全般的に体調が悪く、食欲を失っていた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 23）、被験者は呼吸困難のため入院し、COPD 増悪と診断された。被験者の血圧は 170/72 mmHg と高く、心拍数は 57 回／分、体温は 36.8°C と正常で、呼吸数は 24 回／分、酸素飽和度は 97%であった。入院時、被験者は呼吸に補助呼吸筋を使用しており、きちんと話すことができなかった。胸部 CT スキャンで、以前の CT で観察された両側尖部領域、左肝門部領域、及び左基底領域の陰影を認めたが、これらは肺 MAC 症に一致するもので、新たな所見は認められなかった。ネブライザーを用いたイプラトロピウム、サルブタモール、及びヒドロコルチゾン IV による治療が開始され、入院期間中、治験薬の投与は変更されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 24）、被験者は体調が良くなったと報告した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 33）、COPD 増悪は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 41）、被験者は COPD 増悪のため再入院した。被験者は、前回の入院以降の呼吸困難の増加、浮動性めまい、悪心、体重減少、及び労作時虚脱を発現した。被験者の心拍数は 101 回／分、血圧は 170/85 mmHg であり、体温は 36.4°C であった。被験者の室内気での酸素飽和度は 96%であった。治験薬は中断された。胸部 X 線検査では COPD に一致する肺画像が

＊新薬承認情報提供時に置き換え

示されたが、新たな所見はなかった。PCR は、ニューモシスチス、オウム病クラミジア、レジオネラ肺炎、Q 熱、パラインフルエンザ 1/2/3/4、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス、インフルエンザ A/B、肺炎マイコプラズマ、及び RS ウイルスに対し陰性であった。被験者は、プレドニゾロン及び気管支拡張薬による治療を受けた。治験薬は 3 日後の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 44）に再開された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は退院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）に COPD 増悪は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 65）、被験者は COPD 増悪のため入院した。前回の入院以来、咳は多くなっていないが、呼吸困難はひどくなっていた。咳嗽は乾性であり、発熱もなかったが、被験者は努力性呼吸及び労作時虚脱を発現した。室内気での酸素飽和度は 96%であった。胸部 CT スキャンでは前回のスキャンと一致する所見が認められたが、新たな所見はなかった。被験者は、ネブライザーを用いたイプラトロピウム及びアルブテロールによる治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 69）、スピロメータ検査で被験者の FEV_1 は 27.0%予測であった。これは INS-212 試験のベースライン FEV_1 から減少していたため、治験薬投与は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 71）、被験者の FEV_1 はわずかに改善し、予測値は 29.0%であった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 72）の胸部 X 線検査では、以前の X 線検査結果と一致する所見を認めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 76）、被験者は退院し、経口プレドニゾロン及び経口ヒドロクロロチアジドによる治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）に COPD 増悪は消失したと判断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 91）に治験薬投与が再開され、それ以上の発現はなかった。

治験担当医師は、最初の 2 件の COPD 増悪（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現）は治験薬と関連があるかもしれないと判断したが、3 件目の COPD 増悪は、治験薬とおそらく関連ありと判断した。

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
白内障	Grade 2	Day 336* ／ Day 337*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
IM = 筋肉内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
Q8h = 8 時間ごと、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に登録され、ALIS（590 mg）+ MDR 群に無作為割り付けされた。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 500 mg 及び 250 mg、エタンブトール 400 mg 及び 800 mg、並びにリファンピシン 450 mg（頻度不明）であった。

被験者は、喫煙歴があり（開始日／終了日不明）、慢性閉塞性肺疾患（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、うつ病（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、及び上腹部痛（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、パントプラゾール 40 mg 及び吸入チオトロピウム臭化物 2.5 µg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、吸入インダカテロールマレイン酸塩 300 µg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、経口デロラゼパム 7 滴 QD 及び塩酸セルトラリン 50 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、並びにブロムフェナク 33 µg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 149）、被験者は眼科検査を受け、両眼の白内障と診断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 335）、被験者は治験スタッフに、硝子体切除及び右眼の白内障の手術のため 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 336）に入院予定であると伝えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 336）、ALIS は中断された。同日、黄斑パッカーの硝子体切除術が行われ、被験者は入院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 337）、右眼の白内障は消失したと判断された、退院時点で、被験者の右眼の視力は補助なしで 2/10 であり、右眼（眼内レンズ）は所定の位置にあり、眼は正常圧で、網膜は平らであり、被験者は同日退院した。検査来院は 10 日後に予定され、被験者は、退院後の投薬治療として、1%シクロペントラート QD、デキサメタゾン及びネチルマイシン TID、並びに鎮痛に対しパラセタモール 1g Q8h を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 338）、同じ用量と頻度で治験薬の投与が再開された。治験担当医師及び治験依頼者は、白内障（Grade 2）は治験薬との関連はないと判断した。治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 355）であり、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 391）に治験を完了した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： あり	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺炎	Grade 3	Day 280* ／ Day 325*	関連なし	後遺症を残して回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、GERD = 胃食道逆流症、IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、SC = 皮下（投与）、
TID = 1 日 3 回、TIW = 1 週 3 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最初の投与を受けた。被験者のベースライン時の MDR は、アジスロマイシン 500 mg TIW（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）、リファンピシン 450 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、及びエタンブトール 400 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）であった。治験期間中、次のようにリファンピシン及びエタンブトールの調整が行われた：リファンピシン 450 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及びエタンブトール（BID = 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、QD = 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、BID = 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、QD = 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、BID = 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

被験者は、GERD 及び低体重（いずれも発現日不明、継続中）、慢性膵炎（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症及び呼吸不全（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、並びに聴覚障害及び咳嗽（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、吸入チオトロピウム臭化物 18 µg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入サルブタモール／ベクロメタゾン 250 µg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入サルブタモール 24 µg 頓用、パンクレリパーゼ 150 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、並びにペンテトラゾール／ジヒドロコデイン 10／12 滴 QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 279）、被験者の体調不良のため、MDR のリファンピシンが中断された。同日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、エソメプラゾール 40 mg QD が中止された（開始日不明）。サルブタモール／ベクロメタゾンも中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 280）、呼吸困難、発熱、及び咳嗽のため、被験者は救急外来を受診した。肺炎の疑いで被験者は入院した。胸部 X 線検査が行われた（結果は報告されていない）。同日、頭部 CT 検査も実施されたが、急性の変化は認められなかった。エタンブトールの投与頻度が BID から QD に調整された（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）。また、チオトロピウム臭化物、サルブタモール、及びペンテトラゾール／ジヒドロコデインが中止された。被験者は、デロラゼパム 0.2 mg QD（1 日）、レボスルピリド 25 mg QD（1 日）、吸入サルブタモール／ベクロメタゾン 2 mL QD（1 日）、吸入アセチルシステイン 300 mg QD（2 日）、及びウルソデオキシコール酸 450 mg QD（終了日不明）を投与された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 281）、被験者はセフトリアキソン IV 1 g QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）を投与された。血液培養の結果は陰性であった。被験者は、アセチルシステイン IV 300 mg QD（1 日）、水酸化マグネシウム／algeldrato 2.15 mL QD（1 日）、パラセタモール IV 1000 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、塩化ナトリウム IV 500 mL BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、グルコース一水和物 IV 500 mL QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、オメプラゾール 20 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、アセチルサリチル酸 100 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、吸入サルブタモール／ベクロメタゾン 2 mL BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、カルシトリオール 0.5 µg QD（継続中）、デロラゼパム 0.2 mg TID（継続中）、レボスルピリド 25 mg BID（継続中）、及びパンクレリパーゼ 150 mg QD を投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 282）、被験者は、アセチルシステイン IV 300 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）及び水酸化マグネシウム／algeldrato 2.15 mL TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）を投与された。エタンブトールの投与頻度が QD から BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）に調整され、リファンピシンが 450 mg QD で再開された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで投与）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 283）、被験者はレボフロキサシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）、ビタミン B NOS 115.16 mg QD（1 日）、及びデキストロメトルファン 20 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）の投与を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 284）、被験者は、ビタミン B NOS 115.16 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）を投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 285）、被験者の喀痰培養検査の結果、カンジダ・アルビカンス及び肺炎クラミジア陽性であった。血清学的検査の結果、マイコプラズマ陽性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 288）、エタンブトールの投与頻度が BID から QD に調整された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。塩化ナトリウム IV 500 mL QD が投与された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 289）、胸部 X 線検査の結果、左基底部に気管支含気像を伴う持続性の肥厚領域を認め、心臓の影と同側の半横隔膜に広がっているように見えた。左側の肋骨横隔膜角の評価は困難であった。両尖部の胸膜肥厚は右側の方が大きく、右下肺野に高密度の偽結節様相が認められた。同日の臨床検査の結果は、赤血球数 3.24×10^6/L（基準値：4-5.2 $\times 10^6$/L）、ヘモグロビン 10.7 g/dL（基準値：12-16 g/dL）、ヘマトクリット 30.7%（基準値：36-46%）、リンパ球数 0.71×10^3/L（基準値：1.1-4 $\times 10^3$/L）、白血球数 3.27×10^3/L（基準値：3.6-10.5 $\times 10^3$/L）、及び単球 11.9%（基準値：2-9.5%）であった。同日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アセチルシステイン IV 300 mg QD が投与され（1 日）、エタンブトールの投与頻度が QD から BID に調整された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 290）、被験者はアセチルシステイン IV 600 mg QD を投与された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 294）、胸部 X 線検査が実施され、右中肺野上部及び左中肺野上部並びに左鎖骨下に明らかな肺肥厚が認められた。残存する実質の高い透明性が観察され、中等度の両側肺門うっ血及び細長い硬化性大動脈も認められた。被験者は、エノキサパリン SC 0.4 mL QD を投与された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 297）、セフトリアキソンが中止され、被験者は退院した。退院時の処方薬は、アセチルシステイン 600 mg QD 15 日間、レボフロキサシン 500 mg QD 5 日間、ウルソデオキシコール酸 450 mg QD、パンクレリパーゼ 450 mg QD、カルシトリオール 0.5 mg QD、デロ

ラゼパム 5 滴 TID、レボスルピリド 25 mg TID、エノキサパリン SC 4000 IU QD 15 日間、並びにアセチルサリチル酸 100 mg QD であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 325）、被験者の健康状態が衰弱していたため、肺炎は後遺症を残して消失したと判断された。本事象発現中、治験薬（ALIS）は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 353）、被験者は治験薬の最終投与を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 389）、被験者は治験を完了した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、投与量を変更せず、未消失であった咳嗽（Grade 2、TEAESI）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月に発現し、治験薬との関連はないと判断され、投与量を変更せず、未消失であった構語障害（Grade 1）であった。

治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
呼吸不全	Grade 3	Day 92* ／ Day 139*	関連なし	後遺症を残して回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、DVT = 深部静脈血栓症、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、同日、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口モキシフロキサシン 400 mg QD、アジスロマイシン 250 mg（頻度不明）、及びリファブチン 300 mg QD であった。

被験者は、無力症及び低体重（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）、胃食道逆流症及び裂孔ヘルニア（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月発現、継続中）、並びに聴力低下及び深部静脈血栓症（いずれも 20[redacted] 年 [redacted] 月発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、パントプラゾール 40 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、吸入サルブタモール 8 滴 BID（20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、マガルドレート 800 mg QID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、及びチオトロピウム臭化物 5 μg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 92）、被験者は咳嗽の悪化、運動耐性の低下、及び呼吸不全を発現し、呼吸不全の増悪（Grade 3、TEAESI）のため入院した。同日、被験者は、通常の MAC 治療の MDR に加え、アミカシン IV 500 mg/日を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 98）、ALIS 投与は中断された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 103）、CT スキャンが実施され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 6）に実施したものと比較された。肺疾患の全体的な進行は依然としてみられ、末梢気管支拡張症の分布を伴う右側肺硬化領域がさらに増加し、主に右下葉に気管支及び隣接する空洞領域の拡張の程度の明らかな増加が認められた。気管支に粘液貯留の兆候もみられた。右下葉の後肺底部及び外側肺底部に、31 × 23 mm のより大きな硬化の発現が認められた。左肺に tree-in-bud を呈する領域の増加及び結節性硬化も認められ、所々で収束していた。びまん性気管気管支微小憩室又は肥大した縦隔リンパ節に変化は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 105）、被験者に腹部超音波検査を実施した。セグメント IV に、約 1 cm の単純性肝嚢胞を認めた。また、軽度の肝内胆管の拡張が認められた。前立腺が肥大し、左の外尿道口に最大約 8 mm の尿管瘤の疑いのある仮性嚢胞が示唆された。翌日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、Day 106）、被験者は経口リネゾリド 600 mg/日による治療を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 112）、食道胃十二指腸内視鏡検査で、幽門付近に浮腫を伴う胃粘膜の軽度の前庭部充血を認めた。裂孔ヘルニアによる後方へのわずかな滑りが認められた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 116）、脚のカラードプラでは下大静脈がはっきりと見え、開存していることが確認された。下大静脈フィルターは所定の位置にあり、明らかな血栓はみられなかった。両側の腸骨血管は開存していた。両側の深部及び可視できる表在静脈に、直接的又は間接的に活動性の静脈血栓を示す兆候は認められなかった。左側では、膝窩及び膝下領域に部分的な血流再開を伴った、大腿膝窩部の DVT 後の状態がみられた。右側では、腓骨部に DVT 後の堆積の状態がみられた。大腿膝窩血管は開存していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118）にリネゾリドは中止されたが、同じ用量で 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 137）に再開された。被験者の回復は遅かった。被験者はまだ咳をしており、運動耐性も低下していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 137）、被験者はリネゾリド 600 mg QD を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139）、呼吸不全の増悪は後遺症を残して消失したと判断され、モキシフロキサシン、アジスロマイシン、アミカシン、及びリネゾリドの投与が中止された。被験者の病状は入院前よりさらに悪く、入院以前よりも多くの薬剤を投与されていた。被験者が入院していた診療科で、しばらくの間、被験者を追跡することとした。同日、被験者はスルピリド 25 mg BID を開始し（終了日不明）、退院して、吸入用 ALIS の投与を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 140）、被験者はリネゾリド 600 mg QD（終了日不明）、チアミン 300 mg QD（終了日不明）、皮下エノキサパリン 6000 IU QD（終了日不明）、コレカルシフェロール 10000 IU 毎月 1 回（終了日不明）、及び Meritene TID 3 さじ（終了日不明）を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、被験者は治験参加への同意を撤回し、最終の治験薬投与を行った。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 99）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の投与量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 286）に消失したビタミン D 欠乏（Grade 2）であった。

治験担当医師は、呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
一過性脳虚血発作	Grade 2	Day 263* ／ Day 267*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、ECG = 心電図、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、
MDR = 多剤併用療法、MRI = 核磁気共鳴画像、NTM = 非結核性抗酸菌、QD = 1 日 1 回、
QID = 1 日 4 回、SAE = 重篤な有害事象、SAT = 大動脈上幹部、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、ALIS（590 mg）QD + MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、同日、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg QD、クラリスロマイシン 1 g QD、及びエタンブトール 500 mg QD であった。

被験者は、聴力低下及び骨粗鬆症（発現日不明、継続中）、感覚鈍麻（19[redacted] 年発現、継続中）、血中コレステロール増加（19[redacted] 年発現、継続中）、白内障（20[redacted] 年発現、継続中）、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、ビタミン D 欠乏（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、失明（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、下痢（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、及び呼吸困難（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、バラシクロビル 500 mg TID（19[redacted] 年開始、継続中）、レボチロキシン 75 µg QD（20[redacted] 年開始、継続中）、経口コレカルシフェロール液 1 アンプル（20[redacted] 年[redacted] 月開始、継続中）、経口ロペラミド（用量及び頻度不明）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、吸入サルブタモール 100 µg 頓用及び吸入ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩 400 µg BID（20[redacted] 年[redacted] 月開始、継続中）、プラバスタチン 20 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、レチノール眼内クリーム 2500 IU TID（日付不明）、経口イブプロフェン頓用（用量不明）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、経口アセトアミノフェン頓用（用量不明）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、眼内アフリベルセプト（用量及び頻度不明）（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及びアモキシシリン／クラブラン酸カリウム 500 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 263）[redacted] 時[redacted] 分、被験者に単発の一過性の障害（言語障害）が 30 分間発現した。被験者は、生命を脅かす脳卒中と診断された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 265）、被験者はその症状から完全に回復したが、検査のため入院した。National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）スコアは 0 であり、何の障害もなかった。頭蓋及び SAT の CT 検査では、虚血性の非一過性脳血管障害はなく、SAT の狭窄又は解離も認めなかった。ECG で、洞調律を認めた。入院中、被験者は、抗凝固薬としてアセチルサリチル酸 250 mg QD を投与された。臨床検査の結果、総コレステロール 2.23 g/L、トリグリセリド 0.87 g/L、高密度リポ蛋白質 0.79 g/L、低密度リポ蛋白質 1.27 g/L、空腹時グルコース 0.81 g/L であり、甲状腺刺激ホルモンは正常値であった。閉所恐怖症のため、被験者は MRI 検査を拒否した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 266）、被験者は一過性脳虚血発作（Grade 2）と最終的に診断され、退院した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 267）、一過性脳虚血発作は脳卒中後の障害を残して消失したと判断された。

退院後、被験者は、事象発現前に使用していた併用薬とともに、アセチルサリチル酸 1 袋 QD、マルチビタミン 1 錠 QD（用量不明）、テルブタリン 500 µg パフ BID、アルブテロール 100 µg/パフ頓用、クロベタゾール 0.05%隔日投与を開始した。

治験担当医師及び治験依頼者は、一過性脳虚血発作（Grade 2）は治験薬との関連はないと判断した。

治験薬の最終投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 258）に行われ、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 294）に治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
心電図 QT 延長	Grade 2	Day 214* ／ Day 235*	関連なし	回復・消失

略語
AE = 有害事象、ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QTc = 補正 QT 間隔、TID = 1 日 3 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の MDR は、クロファジミン 100 mg QD、リネゾリド 450 mg QD、リファンピシン 300 mg カプセル QD 及び 150 mg 溶液 QD、エタンブトール 500 mg QD であった。

被験者は、老人性難聴及び耳鳴（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、血中コレステロール減少及び骨粗鬆症（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、炭酸カルシウム、アトルバスタチン、テルブタリン、ヘキセチジン、アンホテリシン、アモキシシリン／クラブラン酸、及びモメタゾンフランカルボン酸エステルを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 214）、被験者に 494 msec（≥450）の QTc 延長が認められた。治療は行われなかった。同日、被験者の MDR を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）に、QTc 延長の AE のため、治験薬投与を中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 235）、QTc 延長は消失したと判断されたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）、QTc 延長の AE のため、被験者の治験を中止した。治験担当医師は、心電図の QT 延長は治験薬との関連はないと判断した。

その他の報告された AE は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連ありと判断し、治験薬を変更せず、未消失であった下痢（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 13）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）に消失した口腔真菌感染（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失した咽頭浮腫（Grade 1、TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失であったドライマウス（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 24）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月（日付不明）に消失した舌変色（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）に消失した咳嗽（Grade 1、TEAESI）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）に消失したアルカリゲネス感染（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 53）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）に消失した真菌症（Grade 1）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 81）に発現し、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験担当医師が治験薬との関連があるかもしれないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 235）に消失した発声障害（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 233）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）に消失した鼻炎（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 235）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 274）に消失した四肢痛（Grade 1）であった。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象 （基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
低酸素症	Grade 3	Day 1* ／継続中	治験担当医師： おそらく関連あり 治験依頼者： 関連があるかもしれない	軽快
安静時呼吸困難	Grade 2	Day 1* ／継続中	治験担当医師： おそらく関連あり 治験依頼者： 関連があるかもしれない	軽快
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、bpm = 回／分、 CRP = C-反応性蛋白、EOS = 治験終了、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、 MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、 SC = 皮下（投与）、TID = 1 日 3 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 250 mg QID、リファンピシン 900 mg QD、及びエタンブトール 1500 mg QD であった。

被験者には、肺気腫（20[redacted]年発現、継続中）、難聴（20[redacted]年発現、継続中）、呼吸困難（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、睡眠時無呼吸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、及び肥満（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。INS-212 試験期間中、被験者に呼吸困難の増加及び喀血の増加がそれぞれ発現したが、入院はしなかった。呼吸困難は継続していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、吸入用イプラトロピウム臭化物／フェノテロール臭化水素酸塩 50 µg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、モメタゾンフランカルボン酸エステル 100 µg 鼻スプレー頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、吸入用インダカテロール／グリコピロニウム 85 µg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、及びアセトアミノフェン 1000 mg QD 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）であった。

INS-212 試験期間中の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、努力時呼吸困難の一部がここ数ヵ月悪化してきたため、被験者はリハビリテーションセンターで呼吸器リハビリテーション療法を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、治験薬投与後 2 時間に被験者は安静時に息切れを覚えた。Grade 2 の TEAESI である呼吸困難は継続しており、安静時に悪化した。本事象発現時、被験者は運動を行うため呼吸器リハビリテーションセンターにいた。6 分間歩行テスト前、被験者は、呼吸困難、疲労、酸素飽和度 92%、心拍数 77 bpm、血圧 157/82 mmHg の兆候を示した。6 分間歩行テスト後、被験者は著しい酸素飽和度低下（Grade 3 の低酸素症、TEAESI）を発現し、呼吸困難及び疲労はやや悪化し、酸素飽和度 83%、心拍数 98 bpm、血圧 163/88 mmHg を伴って、6 L/分の酸素吸入を受けた（期間不明）。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）、治験薬の 2 回目の投与後、被験者は自転車に乗るのがより困難になり、酸素飽和濃度は 90%まで低下し、FEV_1 予測値は 84%であった。被験者の CRP は 16.9 mg/dL（基準値<8.0 mg/dL）に上昇した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 4）、被験者は呼吸器リハビリテーションを中止し、β2 模倣薬（イプラトロピウム 0.5 mg BID 及びサルブタモール 5 mg BID）の投与及び医学的管理のため呼吸器科に入院した。動脈血ガスは、pH 7.47（基準値：7.35-7.45）、pCO_2 32 mmHg（基準値：35-48 mmHg）、及び pO_2 72 mmHg（基準値：83-108 mmHg）であった。その他の結果は基準値範囲内であった。治験薬の投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）まで中断された。MDR は、用量を変更することなく継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）まで、被験者はメチルプレドニゾロン 40 mg QD の投与を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）、被験者はモビコール QD（用量不明）を 1 日処方され、エノキサパリン SC 4000 IU QD も処方された（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 8）、被験者の状態が改善していたため、治験薬吸入前後にネブライザーによるイプラトロピウム 0.5 mg 及びサルブタモール 5 mg の投与を行い、治験薬の投与を再開した。この吸入用β2 模倣薬の使用にもかかわらず、被験者は再び息切れを起こし、同日、治験薬の投与は永久に中止された。その後、被験者の状態は 24 時間以内に改善し、悪化を示す所見はなかった。被験者は、安静時には呼吸困難はなく、肺聴診は正常であった。被験者の呼吸困難は、治験薬投与後 2 時間以内に再発しているようであった。MDR は、用量を変更することなく継続された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 10）、低酸素症及び安静時呼吸困難の事象は軽快したと判断され、被験者は退院した。エノキサパリンは中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）、安静時呼吸困難の事象のため、被験者の治験を中止した。低酸素症及び安静時呼吸困難の事象は軽快と判断されたが、EOS 時点では継続していた。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）に消失した喀血（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更せず未消失であった中隔欠損（Grade 2）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 5）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）に消失した便秘（Grade 2）であった。

治験担当医師は、低酸素症及び安静時呼吸困難の事象は治験薬とおそらく関連ありと判断した。治験担当医師は両事象を治験薬とおそらく関連ありと判断したが、治験依頼者の評価では、被験者は ALIS 投与開始前に呼吸器リハビリテーションセンターに至った呼吸困難をすでに発現しており、両事象はリハビリテーション中にも発現していることから、因果関係の評価を複雑にした。被験者の年齢、基礎疾患である MAC 症、拡散障害を伴う肺気腫、及び睡眠時無呼吸症候群が、治験薬とは別の、妥当な両事象発現の原因と考えられた。時間的関連及び治験薬中止後に状態が改善したことを考慮した結果、治験依頼者は、両事象は治験薬（ALIS）と関連があるかもしれないと判断した。

被験者 ID： [redacted]			**年齢：**7[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
呼吸器感染	Grade 4	Day 13* ／ Day 30*	関連なし	回復・消失
橈骨骨折	Grade 1	Day 18* ／ Day 54*	関連なし	回復・消失
呼吸不全	Grade 5	Day 56* ／ Day 59*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、
IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、
$PaCO_2$ = 二酸化炭素分圧、PaO_2 = 酸素分圧、QD = 1 日 1 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は経口リネゾリド 600 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降）で、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 2）に経口モキシフロキサシン 400 mg QD の投与を開始した。

被験者は、肺結核（19[redacted] 年[redacted] 月発現）、気管支拡張症、COPD、気管支反応性亢進、肺塞栓症（20[redacted] 年[redacted] 月及び 20[redacted] 年[redacted] 月発現）、結腸腺癌の半結腸切除術（20[redacted] 年）、難聴、及びうつ病の既往歴を有していた。INS-212 試験で、被験者は呼吸器／肺感染、橈骨骨折、及びスケドスポリウム感染の 4 件の事象を発現したが、この内、スケドスポリウム感染は INS-312 試験でも継続していた。

被験者は、フルチカゾン／サルメテロール、チオトロピウム、オメプラゾール、エノキサパリン、プレガバリン、ブロマゼパム、及びブプレノルフィンを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 13）、被験者は鼻カニューレによる酸素吸入に反応しない呼吸不全、進行性呼吸困難、及び低酸素血症のため入院した。多重感染の可能性があるため、ピペラシン／タゾバクタム IV、アミカシン IV、メロペネム IV、及び経口ポサコナゾールによる治療が開始された。被験者には熱はなく、喀痰の増加もなかったが、動脈血ガス検査の結果、酸素化の減少（PaO_2 45 mmHg）及び二酸化炭素貯留の増加（$PaCO_2$ 66 mmHg）を認め、血液 pH 7.42 であった。同日の胸部 X 線検査の結果は以前の胸部 X 線検査結果と一致しており、両側の破壊的肺疾患を示していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 14）、ブデソニド IV、吸入イプラトロピウム、ペンテトラゾール IV、経口ナイスタチン、フロセミド IV、モルヒネ、及び非経口メチルプレドニゾロンによる治療が開始された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）、喀痰染色の結果、真菌感染（スケドスポリウム）及び MAC 感染の持続を認めた。被験者は、真菌感染の治療のため、吸入フルチカゾン／サルメテロール、アルブテロール、及び経口ボリコナゾールを投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）、呼吸器感染で入院中、被験者は転倒し、橈骨を骨折した。被験者はギブスで固定された。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）、被験者は治験薬の中止を決定した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、呼吸器感染は消失したと判断され、被験者はその日に退院した。橈骨骨折は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 54）に消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）、被験者は重度の呼吸不全、気管支痙攣、呼吸性アシドーシス、低酸素血症、及び高炭酸ガス血症のため再入院した。動脈血ガス検査の結果、血液 pH 7.20、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

PaO_2 65 mmHg であり、$PaCO_2$ は 95 mmHg と非常に高かった。被験者の状態が悪化したため、被験者の家族は、集中治療に代わって緩和ケアを行うことに同意した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）、被験者は死亡した。剖検は実施されず、死因は呼吸不全の増悪及び右心不全と判断された。

治験担当医師は、呼吸器感染、橈骨骨折、及び呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
気胸	Grade 3	1 MO* ／ Day 67*	関連なし	回復・消失
肺塞栓症	Grade 3	3 MO* ／ Day 113*	関連なし	回復・消失
肺浸潤	Grade 4	4 MO* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
急性呼吸不全	Grade 5	Day 184* ／ Day 184*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CRP = C-反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、NOS = 詳細不明、
pCO_2 = 二酸化炭素分圧、pO_2 = 酸素分圧、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、SC = 皮下（投与）、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、同日、初回の治験薬 + MDR の投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 1000 mg QD、リファンピシン 600 mg QD、クラリスロマイシン 500 mg BID、及びモキシフロキサシン 400 mg QD であった。

被験者は、うつ病（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、ミアンセリン、ゾピクロン、サルブタモール硫酸塩、フルコナゾール、イプラトロピウム臭化物、ナドロパリンカルシウム、塩化カリウム、フロセミド、パントプラゾール、オルニチンアスパラギン酸、ホルモテロールフマル酸塩、サルメテロール、メチルプレドニゾロン、セフタジジム、ブデソニド、イトラコナゾール、メロペネム、サッカロマイセス・ブラウディ II、栄養素 NOS、インスリン／ラクトバチルス、アセチルシステイン、レボフロキサシン、メトクロプラミド、ドロタベリン塩酸塩、アトロピン、エピネフリン、及びリドカインを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月（試験日不明）、被験者は右肺に気胸（Grade 3、TEAESI）を発現し、治療のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 29）に入院した。胸部 X 線検査が実施され、右肺上部に部分気胸を認め、浸潤の進行も認められた。経鼻酸素吸入（1.5 L/分から 15 L/分に増量した後、2 L/分に減量）、ヒドロキシジン 10 mg（頻度不明）、静脈内イソライト 500 mL BID、コレカルシフェロール 2000 IU QD、炭酸カルシウム 2000 mg QD、及びデキストロメトルファン 15 mg BID による治療が行われた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 30）、気管支鏡検査が実施され、膿性分泌物と 10000 cfu/mL のカンジダ種を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 48）、被験者は胸部 X 線検査を受け、気胸の吸収が認められた。肺への浸潤は依然として存在し、改善は認められなかった。治験担当医師は、気胸の事象は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量又は MDR を変更することなく、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 67）に消失し、同日、被験者は退院した。

被験者は 20[redacted]年[redacted]月（試験日不明）、被験者は肺塞栓症（Grade 3、TEAESI）を発現し、治療のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 87）に入院した。ナドロパリンカルシウム 0.6 mL BID、静脈内塩化ナトリウム 500 mL BID、イオプロミド造影剤 60 mL QD、マグネシウム／ビタミン B6 1000 + 5 BID、吸入用 duovent 2 mL QID、ラクトバチルス・ラムノサス 10 CFU BID による治療が行われた。20[redacted]年

＊新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]月[redacted]日（Day 113）、被験者は退院した。治験担当医師は、肺塞栓症は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113）に消失した。

20[redacted]年[redacted]月（試験日不明）、被験者は呼吸困難、咳嗽、衰弱、体重減少、緑色喀痰、及び両肢の浮腫を発現した。被験者は以前にカンジダ感染症と診断されていたが、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 114）に両肺への進行性の浸潤（Grade 4、TEAESI）が疑われ、治験担当医師は本事象は治験薬との関連はないと判断した。被験者はサルメテロール 50 μg BID を投与され、フルコナゾールは 100 mg QD から 200 mg QD に増量された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 148）、被験者は両肺への進行性の浸潤及び末梢浮腫のため緊急入院した。経鼻酸素吸入 2 L、メチルプレドニゾロン IV 20 mg BID、メロペネム IV 1 g TID、吸入フェノテロール臭化水素酸塩／イプラトロピウム臭化物 2 mL 1 日 5 回、フロセミド IV 20 mg BID、ナドロパリンカルシウム SC 0.4 mL BID、塩化カリウム 391 mg BID、オメプラゾール 20 mg BID、及び塩化ナトリウム IV 500 mg QD による治療が行われた。同日、MDR の投与を変更することなく、治験薬は中断された。CT スキャンで両肺に浸潤の進行が認められ、左肺では悪化し、壊死も認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 149）、被験者は光ファイバー気管支鏡検査を受けた。膿性分泌物は特に左肺気管支樹で認められた。カンジダ・アルビカンスの真菌検査は、陽性であった。臨床検査の重要な結果として、pH 7.418、pCO_2 75.4 mmHg、及び pO_2 37 mmHg であれ、並びに酸素飽和度は 69.7%であった（基準値は報告されていない）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 150）、被験者は肺リハビリテーションを開始した。被験者の pH は 7.376、pCO_2 は 80.6 mmHg、pO_2 は 72 mmHg であり、酸素飽和度は 94.4%であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 161）、心エコー検査及びドップラー検査で、肺動脈収縮期血圧 52 mmHg 及び左室拡張機能障害の兆候が認められた。同日、被験者は退院し、肺リハビリテーションは中止された。肺浸潤は未消失と判断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162）、被験者は治験薬を再開し、被験者が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）に死亡するまで治験参加を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、被験者は、二酸化炭素の貯留と代償性アシドーシスを伴う急性呼吸不全（Grade 5、TEAESI）のため外来クリニックから入院してきた。入院時の被験者の一般状態は中等度から重度であった。被験者は、呼吸困難の増悪、湿性咳嗽、及び下肢の浮腫を報告した。聴診では、両側に断続性ラ音及び低調性連続性ラ音を認めた。被験者の pCO_2 は 74.8 mmHg、pO_2 は 112 mmHg であり、酸素飽和度は 98.8%であった。非侵襲的換気が開始された。被験者は、メロペネム IV 1 g BID、フルコナゾール IV 200 mg QD、フロセミド IV 2 mL QD、ラクトバチルス・ラムノサス 10^7 CFU BID（抗生物質に対する予防薬）、及びイプラトロピウム臭化物／フェノテロール臭化水素酸塩 30 滴 BID の投与を受けた。胸部 X 線検査では、左肺の病変及び浸潤の進行、並びに右肺の陰影の進行が認められた。被験者は気管支鏡検査を受け、気管支管腔に大量の膿性分泌物が認められたため、吸引して、培養した。放射線検査では、炎症状態の進行が認められた。その後、同日に測定した動脈血ガス値は、pH 7.264、pCO_2 103 mmHg、pO_2 73 mmHg、CRP 63.4 mg/L、酸素飽和度は 91.9%であった。被験者は心停止となり、蘇生できなかった。入院当日、被験者は、進行性肺浸潤、肺マイコバクテリア感染症、及び心停止に続発する急性混合型呼吸不全のため、死亡した。

剖検の結果は進行性の末期肺 NTM 感染に一致するものであり、肉芽腫肺炎、右肺の中葉及び下葉の肺気腫、両肺の充血及び浮腫、胸膜心膜及び胸膜の大動脈病変を伴う内臓及び頭頂胸膜の

癒着、前壁及び右心室の新たな心筋虚血病巣、並びに少数の心筋瘢痕の小さなびまん性領域を認めた。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月（試験日不明）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず、未消失であった悪液質（Grade 2）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 29）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく軽快した呼吸不全（Grade 3、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく軽快した呼吸器モニリア症（Grade 1）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 31）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量をせず未消失であった肺浸潤（Grade 1、TEAESI）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 52）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連すると判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 107）に消失したクレブシエラ感染（Grade 3）、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 57）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更せず未消失であった肺高血圧（Grade 2、TEAESI）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 97）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 113）に消失した低血圧（Grade 1）であった。

治験担当医師及び治験依頼者は、気胸、肺塞栓症、肺浸潤、及び急性呼吸不全は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
真菌性肺炎	Grade 2	1 MO* / Day 93*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、IV = 静脈内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口アジスロマイシン 500 mg QD 及び経口レボフロキサシン 500 mg QD であった。

被験者は、結核（19[redacted]年）、COPD、高血圧（20[redacted]年以降）、甲状腺機能低下症（20[redacted]年以降）、脂質異常、肺塞栓症、虚血性心疾患／心不整脈、及びうつ病（20[redacted]年[redacted]月以降）の既往歴を有していた。被験者は、INS-212 試験期間中に、肺 MAC 症増悪の重篤な有害事象を発現した。

被験者は、ソタロール、アピキサバン、ジクロフェナク、エトフェナマート、スピロノラクトン、ゾフェノプリル、フラゾリドン、レボサイロキシン、フルルビプロフェン、トラゾドン、ナイスタチン、コレカルシフェロール、及びパントプラゾールを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 58）、被験者は 20[redacted]年[redacted]月の不明日から発現していた咳嗽、呼吸困難、及び膿性喀痰を報告した。胸部 X 線検査では、上肺野、特に右側で顕著な斑状病変の進行を認めた。被験者はその日、呼吸困難のため、サルブタモール及び吸入イプラトロピウムによる治療を受けた。喀痰培養の結果、酵母のような真菌の存在を認め、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）、真菌感染に対してフルコナゾールによる治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 71）、喀痰培養の結果、カンジダ・デュブリニエンシス、カンジダ・グラブラータ、及びカンジダ・アルビカンスの存在を認めた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 72）、被験者は肺炎のため入院し、原因として、カンジダ・グラブラータ、カンジダ・アルビカンス、及びカンジダ・デュブリニエンシスが疑われた。ボリコナゾール IV による治療が開始された。本事象発現中、治験薬の投与は変更されなかった。

真菌性肺炎は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に消失した。

治験担当医師は、真菌性肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： あり	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
喉頭炎	Grade 2	Day 202* ／継続中	関連があるかもしれない	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 COPD = 慢性閉塞性肺疾患、EOS = 治験終了、MAC = *Mycobacterium avium* complex、 MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回				

被験者番号[redacted]は、19[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で ALIS + MDR 投与群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 1250 mg、リファンピシン／イソニアジド 600 mg、及びアジスロマイシン 500 mg（いずれも投与頻度「その他」）であった。

被験者は、嗄声（20[redacted]年発現、継続中）、COPD、気管支拡張症、骨粗鬆症、うつ病、及び難聴（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、ホルモテロール、リン脂質、アレンドロン酸、炭酸カルシウム、ミアンセリン、チオトロピウム、及びサルブタモールを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 202）、被験者は Grade 2 の喉頭炎を発現した。喉頭炎のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 211）に治験薬の投与を中止した。アジスロマイシンとの関連が疑われたが、MDR の投与は変更されなかった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）まで追跡を続け、同日、喉頭炎のため被験者の治験を中止した。本報告時点で、喉頭炎は継続中であった。

報告されたその他の有害事象は、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した口腔真菌感染症であった（Grade 1、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 44］発現）。治験薬の投与は中断され、本事象は、軽快と判断された。アジスロマイシンとの関連が疑われたが、MDR の投与は変更されなかった。

嗄声に対しフルコナゾール 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、真菌感染症に対し 100 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）がそれぞれ投与された。

治験担当医師は、喉頭炎は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： あり	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
喉頭炎	Grade 3	Day 7* ／ Day 9*	明らかに関連あり	回復・消失
喀血	Grade 2	Day 10* ／ Day 19*	関連なし	回復・消失
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 167*／ Day 195*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 COPD = 慢性閉塞性肺疾患、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 500 mg BID、経口シプロフロキサシン 500 mg BID、及び経口リファンピシン 450 mg QD であった。

被験者には、COPD、気管支拡張症（20[redacted]年以降）、両側難聴、高血圧、高コレステロール血症、及びうつ病の既往歴を有していた。被験者には喫煙歴はなかった。INS-212 試験で、被験者は、重篤な有害事象である喀血を 2 件発現した。

被験者は、吸入ブデソニド、リシノプリル、パロキセチン、イプラトロピウム、トラゾドン、及びチオトロピウム／オロダテロール（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降）を併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（INS-312 試験の Day 3）、治験薬の 3 回目の投薬中及び投与後に、被験者は咽喉痛と嗄声を訴えた。また、被験者は、失声症、気管支痙攣、及び咳嗽の増加を訴えた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 6）、治験薬の吸入中及び吸入後に、被験者は重度の疼痛、息切れ、及び咳嗽を発現した。同日、治験薬を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 7）、被験者は経過観察のため入院した。胸部 X 線検査では、両側の網状病変を伴う播種性小結節性病変を認めたが、前回の胸部 X 線検査結果と比べ安定していた。被験者は喉頭炎と診断され、メチルプレドニゾロン IV による治療を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 9）、被験者には症状がみられず、被験者は退院した。喉頭炎は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に消失したと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 10）、被験者は喀血のため入院した。被験者は、自宅で喀血していた。耳、鼻、喉の検査では、口腔内は正常であり、咽頭粘膜に中等度の充血を認めたが、出血を示す明らかな異常は認められなかった。胸部 X 線検査では、前回の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に行った胸部 X 線検査結果との明らかな違いはみられなかったが、間質性陰影を伴う肺実質のより顕著な異常曝気の兆候、並びに炎症及び無気肺が疑われる兆候が認められた。Cyclonamine IV、オーグメンチン IV、トラネキサム酸 IV、及び経口コデインによる治療が開始された。入院期間中も被験者の喀血は続いた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 12）、胸部 CT スキャンが緊急に実施された。その結果、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された前回の CT スキャンからのわずかな変化を認めた。これらの所見は、一部の気

＊新薬承認情報提供時に置き換え

管支気道のサイズの増加、管腔の粘膜量の増加、及び隣接する肺実質の硬化であった。縦隔リンパ節には病理学的に重要な変化は認められなかった。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 13）、局所麻酔下で、左右の気管支動脈の選択的カテーテル法による気管支動脈塞栓術が実施された。処置中に、異常な血管のネットワークが認められた。追跡調査で、左右気管支動脈の正常な閉塞が確認された。この処置以降、喀血はみられなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 19）、被験者は喀血から回復したと判断され、退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）、治験薬の投与が漸増により再開された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで 1 日おきに投与し、その後は連日投与した。治験薬再開後、以前の喉頭炎の事象は再燃しなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 167）、被験者は、発熱、安静時呼吸困難、及び喀痰増加のため入院した。X 線検査が行われ、前回の X 線検査結果と比較して、右側にわずかな変化の進行が、左側には一部退行がみられ、下肺野の気管支血管マーキングは強調され、より広範な気管支周囲に実質性の陰影を認めた。同日、吸入チオトロピウム及びオロダテロール、セフタジジム IV、吸入ブデソニド、及び酸素吸入 2 L/分による治療が開始され、治験薬の投与は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 180）、胸部 CT 検査が実施され、臨床的気管支拡張を認めた。肺底部の気管支の一部は部分的又は完全に内容物で満たされており（印環の兆候）、炎症性の特徴を示す気管支周囲の実質性の陰影の病巣が肺全体に認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）、気管支鏡検査で、明らかな感染及び大量の喀痰を認めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 195）、被験者は気管支拡張症の増悪（感染による気管支拡張症の増悪）からに回復し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 196）に治験薬の投与が再開された。

治験担当医師は、喉頭炎は治験薬と明らかに関連ありと判断した。また、治験担当医師は、喀血及び気管支拡張症の増悪は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：8[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
肺炎	Grade 3	Day 129* ／ Day 183*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、 MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、最初の治験薬投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 600 mg QD、リファンピシン 450 mg QD、及びエタンブトール 500 mg QD が投与された。

被験者は、アレルギー性鼻炎（発現日不明、継続中）、良性前立腺過形成（19[redacted]年発現、継続中）、白内障（19[redacted]年発現、継続中）、慢性胃炎（20[redacted]年発現、継続中）、気管支拡張症、肺空洞形成、及び下痢（いずれも 20[redacted]年発現、継続中）、並びに体重減少（20[redacted]年発現、継続中）の既往歴を有していた。また、INS-212 試験で、被験者は喀血 1 件を発現したが、回復した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、点眼ピレノキシン 1 滴（頻度不明、19[redacted]年より開始、継続中）、シメチコン 80 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、継続中）、ロペラミド 1 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、テオフィリン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、マーズレン 0.5 g QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、乳酸（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、カルバゾクロム 30 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、トラネキサム酸 250 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、PL 配合顆粒 1 g 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、及び局所ジフェンヒドラミンラウリル硫酸 4% BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 89）、治験薬を毎日吸入するのが難しいとのことで、被験者は INS-312 試験参加への同意を撤回する意思を示した。被験者が治験薬を服用した最終日は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 83）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 129、治験薬最終投与から 50 日後）、被験者は血痰を発現した。翌日、被験者は来院し、胸部 X 線検査で肺炎であることが示され、カルバゾクロム IV 50 mg QD、トラネキサム酸 IV 1 g QD、及びガレノキサシン 400 mg QD を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 130）、被験者は同意を撤回し、Lactec 500 mL QD の静脈内投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 131、治験薬最終投与から 52 日後）、被験者は、アンピシリン IV 3 g BID 及び吸入ブロムヘキシン 2 mL 頓用を開始した。翌日、ガレノキサシンを中止した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 136、治験薬最終投与から 57 日後）、被験者はカナマイシン IV 750 mg QD を開始した。翌日、アンピシリン IV を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 162、治験薬最終投与から 83 日後）、胸部 CT スキャンで右下肺野の影に改善を認めた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 163、治験薬最終投与から 84 日後）、被験者の症状は改善し、肺炎は軽快していると判断された。カナマイシン IV が中止され、同日、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183、治験薬最終投与後 103 日）、急性肺炎は消失した。

また、被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更せず、未消失であった Grade 1 の皮疹、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 54）に発現し、治験薬との関連はないと判定され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 59）に消失した Grade 1 の嘔吐も発現した。

治験担当医師は、急性肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]			**年齢：7[redacted] 歳**	**性別：女性**
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
肺炎	Grade 3	Day 183* ／ Day 219*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CO_2 = 二酸化炭素、CRP = C-反応性蛋白、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に最初の治験薬投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 300 mg QD、クラリスロマイシン 400 mg BID、及びエタンブトール 250 mg QD であった。

被験者は、白内障（発現日不明、継続中）、肺空洞形成及び気管支拡張症（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、季節性アレルギー（20[redacted] 年発現、継続中）、不整脈（20[redacted] 年発現、継続中）、MAC 症の増悪及び肺葉性肺炎（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、並びに不安神経症（20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、点眼ピレノキシン 1 滴（頻度不明）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、アンブロキソール塩酸塩 45 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、ロラゼパム 0.5 mg 頓用（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩 45 mg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）及び 30 mg 頓用（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、カルボシステイン 500 mg 頓用（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、麦門冬湯 3 g 頓用（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、サリチル酸メチル 20 g QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、局所ケトプロフェン 30 mg QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より開始、継続中）、エピナスチン塩酸塩 20 mg 頓用（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、インフルエンザワクチン 0.5 mL QD（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）、オロパタジン塩酸塩 5 mg BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日開始、継続中）、並びに Formosone 1 回 2 吸入 BID（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 183）、被験者には 38.4°C の発熱があり、急性肺炎と診断された。胸部 CT スキャンで気管支拡張症、空洞形成、及び両側浸潤性陰影を認めた。被験者の CRP は 5.18 mg/dL（基準値不明）であった。被験者はメシル酸ガレノキサシン水和物 400 mg QD を開始した。被験者は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 184）に解熱した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 189）、被験者は息切れを覚えた。同日、被験者は 38.2°C の発熱のため入院した。胸部 X 線検査で両肺に浸潤陰影及び横隔膜挙上を認めた。被験者の CRP は 6.60 mg/dL（基準値不明）であった。メシル酸ガレノキサシン水和物を中止し、ビアペネム IV 0.3 mg BID を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 195）、CRP は 6.80 mg/dL（基準値不明）であった。被験者の呼吸は改善しており、ビアペネムは中止された。しかしながら、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 196）、被験者は呼吸

＊新薬承認情報提供時に置き換え

困難（Grade 1、TEAESI）を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更しなかった。本報告時点での本事象の転帰は軽快であった（まだ消失には至っていない）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）、CRP は 5.34 mg/dL（基準値不明）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 205）、睡眠中に被験者の血中 CO_2 が上昇していることが確認された。被験者は呼吸をする力が低下していると判断され、鼻マスク人工呼吸を 1 時間 QD で試行した後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 217）に連続使用とした。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 219）、被験者の状態は安定しており、熱もなかったため、被験薬は退院した。急性肺炎の経過中、治験薬の用量を変更することなく、急性肺炎は同日消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 355）、被験者の治験薬最終投与が行われた。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 205）に発現し、治験薬投与との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更せず、未消失であった背部痛（Grade 1）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 183）に発現し、治験薬投与との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 302）に消失した体重減少（Grade 1）であった。

治験担当医師は、肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： あり	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
喉頭肉芽腫	Grade 1	Day 17* ／継続中	明らかに関連あり	軽快
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 600 mg QD 及びクラリスロマイシン 400 mg BID であった。

被験者は、季節性アレルギー（20[redacted] 年発現、継続中）及び結節性気管支拡張症（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、経口セレスタミン、ドンペリドン、フェキソフェナジン、フルチカゾンプロピオン酸エステル、トラネキサム酸、点眼用レボカバスチン、及びモメタゾンを併用していた。

被験者の治験薬の最終投与は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（INS-312 試験の Day 7）であった。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 17）に発現した喉頭肉芽腫（Grade 1）のため、治験薬の投与を中止した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 183）の時点でも喉頭肉芽腫は依然継続していたことから、本事象のため、同日に被験者の治験を中止した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 5）に発現し、治験担当医師が明らかに治験薬に関連していると判断し、治験薬の中断をもたらし 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 92）に消失した声帯の炎症（Grade 2）、及び 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 35）に発現し、治験担当医師が治験薬との関連はないと判断し、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 37）に消失した胃腸炎（Grade 1）であった。

治験担当医師は、咽頭肉芽腫の事象は明らかに治験薬に関連していると判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
無力症	Grade 2	Day 273* ／ Day 289*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
NTM = 非結核性抗酸菌症、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、PRN = 頓用、SAE = 重篤な有害事象、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、ALIS（590 mg QD）+ MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、同日、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 600 mg QD、エタンブトール 500 mg QD、及びリファブチン 150 mg QD であった。

被験者は、色素沈着障害（発現日不明、継続中）、脂漏性角化症（20[redacted] 年発現、継続中）、肺空洞形成（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、房室ブロック及び脚ブロック（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、体重減少（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、咳嗽及び食道狭窄（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、並びに舌炎（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、デキストロメトルファン臭化水素酸塩 15 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ラフチジン 10 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ビタメジン 1 カプセル TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物 5 mL 経口シロップ QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、デキストロメトルファン臭化水素 15 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、及び局所オロパタジン塩酸塩 1 滴頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）、被験者は転倒し、手を負傷した。挫傷（Grade 1）及び手の挫傷（Grade 1）の有害事象が報告されたが、いずれも治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 38）、被験者は、ロキソプロフェンナトリウム水和物 50 mg 経皮用パッチ頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びフェルビナク 5%経皮用パッチ頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月、被験者はアレルギー性結膜炎（Grade 1）を発現したが、本事象は治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 122）、被験者は喀血（Grade 2）を発現し、治験薬と関連があるかもしれないと判断されたが、本事象は、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 129）に消失した。同日、被験者はトラネキサム酸 500 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及びカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム三水和物（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月／[redacted] 月以来、被験者は微熱があった。胸部 X 線、CT スキャン、喀痰培養、及び血液培養を含むさまざまな検査が実施されたが、肺 NTM 症以外の明らかな発熱の原因は特定でき

＊新薬承認情報提供時に置き換え

なかった。被験者の食欲不振及び栄養失調は悪化した。喀痰スメア検査の結果、肺 NTM 感染に繰り返し陽性反応を示した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 210）、被験者は栄養失調（Grade 1）を発現し、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと判断され、治験薬の用量を変更せず、未消失であった。栄養失調のため、被験者は経口液体栄養剤（アスコルビン酸及びビオチン／カルシウム／炭水化物）250 mL QD を開始した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 238）、被験者は筋骨格胸部痛を発現したが、本事象は治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 328）に消失した。被験者は、ケトプロフェン 20 mg 経皮パッチ頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を開始した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）、被験者は夜間に 40°C を超える発熱があったが、冷却により緩和した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 280）、被験者は夜間頻尿を発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 281）、被験者には 38°C を超える発熱があった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 282）、被験者は尿路感染の疑いで入院し、精密検査を受けた。尿及び血液の培養では、細菌は検出されなかった。尿検査で、血尿、蛋白尿、及び白血球（<1、単位不明）が示された。白血球尿、糖尿、ケトン尿、及び細菌は認められなかった。同日、胸部 X 線検査では、両肺野にいくつもの顆粒状の陰影及び空洞病変があり、空洞の同じ部分にわずかな液面形成を認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）の X 線検査結果と比べ、著しい変化は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 288）、胸部 X 線検査では、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 273）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 282）の X 線検査結果と比べて著しい変化は認められなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 289）、尿路感染の可能性は除外された。本事象は、不特定の原因による一過性の体調不良と判定された。同日、無力症（Grade 2）は、被験者の状態が発現前と同程度に改善したことから、消失したと判断された。被験者の状態が安定していたが、家族のレスパイトケアのため、入院は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 297）までとされた。栄養失調を改善し、疾患による衰弱を防ぐ試みが行われた。

頻尿を注意深く検査した結果、腎盂腎炎の可能性は除かれた。治験担当医師は、膀胱炎が基礎疾患としてあった可能性があると述べたが、頻尿は既に消失しており、明らかな原因は特定されなかった。臨床検査及び身体検査でも顕著な所見は認められなかった。したがって、微熱は NTM 感染によるものであると結論された。

被験者は、無力症（不特定の原因による体調不良、Grade 2）の治療は受けず、予定どおり 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 297）に退院した。無力症（Grade 2）による治験薬投与の変更はなく、治験薬投与は継続された。

治験担当医師及び治験依頼者は、無力症は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象 （基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 78* ／継続中	関連なし	軽快

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、CRP = C-反応性蛋白（基準値<0.3 mg/dL）、EOT = 投与終了、
IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
NTM = 非結核性抗酸菌症、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回、TIW = 週 3 回

被験者番号[redacted] は、19[redacted] 年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられた。最初の治験薬投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）、リファンピシン 300 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）、シタフロキサシン 100 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）、及びアジスロマイシン 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）であった。

被験者は、高安動脈炎（19[redacted] 年発現、継続中）、肺空洞形成及びマイコバクテリア感染（いずれも 19[redacted] 年発現、継続中）、肺葉切除（20[redacted] 年）、不安（20[redacted] 年発現、継続中）、高血圧及び不整脈（20[redacted] 年発現、継続中）、背部痛（20[redacted] 年発現、継続中）、並びに胃ポリープ及び慢性胃炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）の既往歴を有していた。INS-212 試験で、被験者は、3 件の喀血のため入院し、2 回目の喀血発現時に気管支動脈塞栓術を受けた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、カルバゾクロム 30 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、トラネキサム酸 250 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ビソプロロール 2.5 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月開始、継続中）、ジアゼパム 2 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月開始、継続中）、パロキセチン 25 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月開始、継続中）、フェカリス菌 1 錠 TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 78）、被験者には微熱があり、疲労感を覚えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、症状が持続するため、被験者は病院へ行った。胸部 X 線検査及び追加の臨床検査が行われ、肺炎と初期診断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 86）、被験者は入院した。胸部 CT スキャンが実施され、右肺野に広範囲の浸潤影と気管支拡張を認めた。臨床検査では、8.08 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）の CRP 上昇を認めた。被験者は、NTM 増悪のため、セフメタゾール IV 1 g BID を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 90）、被験者の体温は正常で、疲労感は軽減した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 92）、被験者の CRP は 7.77 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）、好酸球数は 0.12×10^3/μL、ヘマトクリットは 37.4%、ヘモグロビンは 11.7 g/dL、白血球数は 10.3×10^3/μL、リンパ球数は 1.52×10^3/μL、好中球数は 7.96×10^3/μL、クレアチニンは 0.44 mg/dL であった。臨床検査では、全血球数及び生化学検査の結果はいずれも基準値内であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 106）、被験者の CRP は 6.00 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）であった。同日の胸部 CT スキャンの結果、前回のスキャン（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）と比べて顕著な変化は認め

られなかった。セフメタゾールによる治療はほとんど効果を示さず、治験担当医師は、被験者は肺炎ではなく NTM 症の増悪を発現していると考えた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 111）、効果が認められないため、被験者への治験薬の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 112、治験薬の最終投与から 1 日後）、被験者はオセルタミビル 75 mg QD を処方された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 114、治験薬の最終投与から 3 日後）、予定されていた EOT 来院が実施された。CT スキャンでは、左上葉に小さな新規の結節性陰影を認めた。画像は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の CT スキャンよりも被験者の状態がやや悪化していることを示していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 115、治験薬の最終投与から 4 日後）、被験者は IV 及び吸入の両方のアミカシン 500 mg QD による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 117、治験薬の最終投与から 6 日後）、湿疹に対し、局所ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩頓用が処方された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 118、治験薬の最終投与から 7 日後）、カルボシステイン 500 mg BID が処方された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 119、治験薬の最終投与から 8 日後）、背部痛に対し、アセトアミノフェン 499 mg 頓用が処方された。

被験者は、オセルタミビルを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 121、治験薬の最終投与から 10 日後）に、フルルビプロフェンを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 122、治験薬の最終投与から 11 日後）に、ジフェンヒドラミンラウリル硫酸塩を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 123、治験薬の最終投与から 12 日後）に、カルボシステインを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124、治験薬の最終投与から 13 日後）に中止した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 125、治験薬の最終投与から 14 日後）、オセルタミビル 75 mg QD を再開した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 134、治験薬の最終投与から 23 日後）、被験者の CRP は 4.24 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）であった。オセルタミビルは中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 135、治験薬の最終投与から 24 日後）、気管支塞栓術が実施された。被験者は、カルバゾクロム硫酸ナトリウム 100 mg QD、セフタジジム 1 g QD、フルマゼニル 0.5 mg BID、ミダゾラム 10 mg QD、ペチジン 17.5 mg QD、炭水化物 NOS／カリウム 200 mL QD、トラネキサム酸 1 g QD、及びエピネフリン気管支内液 0.073 mg QD、及びリドカイン 10 mL QD を併用していた。Grade 1 の術後出血の有害事象は、同日、消失したと報告された。

セフタジジム 1 g BID が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 136、治験薬の最終投与から 25 日後）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 140、治験薬の最終投与から 29 日後）まで処方された。また、リン酸コデイン散 2 g 頓用が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 139、治験薬の最終投与後 28 日）に処方された（終了日不明）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 142、治験薬の最終投与から 31 日後）、担当医の判断で、被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 147、治験薬の最終投与から 36 日後）、被験者は退院し、IV 及び吸入アミカシンを中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 150、治験薬の最終投与から 39 日後）、アミカシン IV 500 mg が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 151、治験薬の最終投与から 40 日後）、NTM 症の増悪に関連すると考えられる喀血のため、被験者は入院した。被験者の CRP は 3.62 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）

であった。トラネキサム酸 IV、カルバゾクロム IV、及びスルバクタム／アンピシリンによる治療を開始した。翌日、被験者の CRP は 3.92 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 154、治験薬の最終投与から 43 日後）、アミカシン IV 500 mg が追加投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 156、治験薬の最終投与から 45 日後）、気管支塞栓術が実施された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 162、治験薬の最終投与から 51 日後）、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 164、治験薬の最終投与から 53 日後）、アミカシン IV 500 mg TIW が再開された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 187、治験薬の最終投与後 77 日）、被験者の CRP は 7.93 mg/dL（基準値：0.0-0.3 mg/dL）であった。

最後のデータが得られた時点で、NTM 症（MAC 感染）の増悪は、回復ではなく、軽快と判断された。

治験担当医師は、MAC 感染は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**6[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 362* ／継続中	関連なし	軽快
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 CT = コンピュータ断層撮影、EOT = 投与終了、IV = 静脈内（投与）、 MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験の MDR 単独群に登録された。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 450 mg QD（20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、クラリスロマイシン 400 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に 400 mg QD に調整、継続中）、及びエタンブトール 750 mg QD（20[redacted]年 1 月から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に再開、継続中）であった。肺 MAC 症の治療のため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで、MDR にアミカシン IV 500 mg が追加された。また、イソニアジド 200 mg QD が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から追加された（継続中）。

被験者は、乾癬（発現日不明、継続中）、糖尿病（20[redacted]年発現、継続中）、肺空洞形成（20[redacted]年発現、継続中）、過去のタバコ使用（[redacted] pack-years）、気管支拡張症及び気管支肺アスペルギルス症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、並びに気管支炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、グリメピリド 1 mg QD（開始日及び終了日不明）、タムスロシン塩酸塩 0.2 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、シタグリプチンリン酸塩一水和物 50 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、局所タクロリムス 0.1%頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、及びシタフロキサシン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中、気管支炎治療のため）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬最終投与から 3 日後）、被験者は EOT 来院中に呼吸困難を発現した。CT スキャンでは、肺 MAC 症の増悪及び左上葉に不規則な陰影を認めた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365、治験薬最終投与後 6 日）、被験者は MAC 症増悪のため入院した。被験者は、安静時呼吸困難のための経鼻酸素吸入 0.5 L/時、アミカシン IV 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）、及びセフェピム IV（1 g）の単回投与による治療を受けた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 366、治験薬最終投与から 7 日後）、被験者はオセルタミビルリン酸塩 75 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）及びセフェピム IV 1 g BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 367、治験薬最終投与から 8 日後）、被験者はピリドキサールリン酸エステル水和物 20 mg QD（継続中）、イトラコナゾール 20 mL（継続中）、及びイソニアジド 200 mg QD（継続中）を開始した。同日、クラリスロマイシン 400 mg は BID から QD に変更された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 369、治験薬最終投与から 10 日後）、在宅治療の経鼻酸素吸入を、労作時 1 L/時間に増加した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 379）、セフェピムを完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 380、治験薬最終投与から 21 日後）、被験者の呼吸困難は改善し、酸素吸入及びアミカシン IV は中止された。同日、別のセフェピム IV 1 g の単回投与が行われ、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 390、治験薬最終投与から 31 日後）、被験者は治験を完了した。MAC 感染は、回復ではなく、軽快と判断された。本報告時点で転帰に関する追加の情報は得られていないため、被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で軽快とした。

治験担当医師は、MAC 感染は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
胃炎	Grade 3	Day 337* ／ Day 349*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
SAE = 重篤な有害事象、SC = 皮下（投与）、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、
TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年に肺 MAC 症と診断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験で MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 400 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、シタフロキサシン 100 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、リファンピシン 225 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、及びカルボシステイン 500 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）であった。

被験者は、気管支拡張症、聴力低下、高血圧、肺空洞形成（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、ポラプレジンクを併用していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 3）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 64）まで、被験者は Grade 1 の発声障害を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬と関連があるかもしれないと考えた。治験薬の投与は変更されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）まで、被験者は Grade 1 の下痢を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬又は MDR との関連はないと考えたが、治験薬の投与を中断した。MDR は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 18）に中断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 22）に再開された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に塩化ナトリウム（IV）が投与され、エンテロコッカス・フェカリス菌（6 mg TID）が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 92）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）まで、被験者は Grade 1 TEAESI の腎機能障害を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬及び MDR（クラリスロマイシン及びリファンピン）と関連があるかもしれないと考えた。治験薬及び MDR の投与は変更されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 323）、被験者は Grade 3 の MAC 感染増悪を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬又は MDR との関連はないと考えた。治験薬投与は変更されなかったが、MAC 感染増悪の治療のため、リファブチン（150 mg QD、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 331］開始）及びエタンブトール（125 mg QD 及び 500 mg QD、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日［Day 331］開始）の 2 種類の抗生物質が MDR に追加された。本報告時点で、この事象は未消失と判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 337）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 349）まで、被験者は Grade 3 SAE の胃炎を発現し、入院した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと考えたが、治験薬の投与を中断した。リファブチンとの関連が疑われ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 343）にリファブチンを中止した。エタンブトール、クラリスロマイシン、及びシタフロキサシンは、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 343）に中断され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 345）に再開された。リファンピシンは、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 330）に中断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 359）に再開された。カルボシステインは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 343）に中断され、再開されなかった。胃炎の治療のため、メトクロプラミド塩酸塩（IV 10 mg、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）及びポラプレジンク（75 mg BID、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで）が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月（日付不明）、被験者は Grade 1 の下痢を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬及び MDR（クラリスロマイシン、シタフロキサシン、リファンピシン、及びエタンブトール）と関連があるかもしれないと考えた。MDR（クラリスロマイシン、シタフロキサシン、リファンピシン、及びエタンブトール）は、下痢のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 386）に中止された。エンテロコッカス・フェカリス菌（1 錠 TID）を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで投与した。本報告時点で、下痢は消失したと判断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 355）、被験者は治験薬の投与を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 393）、被験者は治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：5[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
白内障増悪（両眼）	Grade 3	Day 208* ／ Day 222*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、SAE = 重篤な有害事象、TID = 1 日 3 回				

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、ALIS（590 mg QD）+ MDR 群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、同日、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口エタンブトール 750 mg QD、リファンピシン 450 mg QD、及びクラリスロマイシン 800 mg QD であった。

被験者は、季節性アレルギー（発現日不明、継続中）、正常眼圧緑内障（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、湿疹及び胆石症（20[redacted] 年発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、結節性気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、両眼白内障（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に発現、継続中）、並びに感音性難聴（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、アゾルガ局所用溶液 1 滴 BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、タフルプロスト局所用溶液 1 滴 QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、マレイン酸デクスクロルフェニラミン 6 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日再開、継続中）、ウルソデオキシコール酸 100 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日再開、継続中）、バファリン配合錠 2 錠 QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、パラセタモール 400 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、トラネキサム酸 250 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、マレイン酸デクスクロルフェニラミン 6 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、メコバラミン 500 µg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、アデノシン三リン酸二ナトリウム塩パウダー1 g TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、イソソルビド経口溶液 30 mL TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ベタメタゾンリン酸ナトリウム点鼻薬 BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及びレボフロキサシン局所液 1 滴 TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

20[redacted] 年[redacted] 月の日付不明日に、白内障の手術が予定された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者は、白内障増悪のため入院した。白内障に対し、右眼の水晶体超音波乳化吸引術及び眼内レンズの移植が行われた。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 208）、被験者は、抗炎症薬としてブロムフェナクナトリウム水和物局所液 1 滴 BID 及びベタメタゾンリン酸ナトリウム局所液 1 滴 QID、散瞳に対しトロピカミド 1 滴 QD、並びに感染症予防のため経口セフカペンピボキシル塩酸塩 100 mg TID を開始し、感染症予防のためレボフロキサシン水和物局所溶液 1 滴 QD を再開した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 208）、被験者は退院した。レボフロキサシン水和物は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで再び投与された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 221）、被験者は白内障増悪のため再入院した。左眼の白内障のため、左の水晶体吸引術及び眼内レンズ挿入術が実施された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 222）、被験者は退院し、両眼の手術が終了したため、白内障増悪は消失したと判断された。

本事象発現（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後の併用薬は、デスロラタジン 5 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

両眼の白内障増悪（Grade 3）による治験薬の変更はなく、治験薬投与は継続された。治験担当医師及び治験依頼者は、白内障増悪は治験薬との関連はないと判断した。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬を中断して消失した味覚消失（Grade 2）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更せず、未消失であった体重減少（Grade 2）であった。

被験者が同意を撤回したため、治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 346）であった。被験者の治験終了日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 377）であった。

被験者 ID：[redacted]			年齢：6[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象 （基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 359* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、EOT = 投与終了、IM = 筋肉内（投与）、IV = 静脈内（投与）、
NTM = 非結核性抗酸菌症、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、19[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられた。最初の治験薬投与は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に行われ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 356）に完了するまで、同じ治験薬を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、クラリスロマイシン 400 mg BID、リファンピシン 450 mg QD、及びエタンブトール 500 mg QD であった。

被験者は、アレルギー性鼻炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、慢性気管支炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、膵管内乳頭粘液性腫瘍（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、骨粗鬆症（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、腹部不快感（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、及び肺空洞形成（継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、経口エンテロコッカス・フェカリス菌 TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日再開、継続中）、ボノプラザン 20 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、モサプリド 5 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月）、カルバゾクロム 30 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、及びトラネキサム酸 250 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、頓用に変更（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 356）、被験者は EOT 来院を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 359、EOT の 3 日後）、被験者は、12 ヵ月の定期的追跡調査の CT スキャンを受けた（以前の CT スキャンは報告されていない）。その結果、新たな陰影及び左下葉での悪化を認めた。臨床検査では、全血球数及び生化学検査の値はいずれも基準値範囲内であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 363、EOT の 7 日後）、被験者は入院し、アミカシン IV 400 mg QD による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 364、EOT の 8 日後）、被験者は吸入アミカシン 500 mg QD による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 391、EOT の 35 日後）、被験者は治験終了時来院を完了した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 393、EOT の 37 日後）、再度 CT スキャンが行われたが、前回のスキャンと比較して、変化を認めなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 402、EOT 後 46 日）、被験者は退院し、外来でアミカシン IV 400 mg QD の治療を継続した。本報告時点で、この事象は未消失と判断された。

治験担当医師は、MAC 感染の増悪は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象 （基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
間質性肺疾患	Grade 4	Day 40* ／ Day 93*	明らかに関連あり	回復・消失
活動状態低下	Grade 3	Day 40* ／ Day 158*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、
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、BID = 1 日 2 回、CT = コンピュータ断層撮影、
G-GTP = γ-グルタミルトランスフェラーゼ、IV = 静脈内（投与）、KL-6 = シアル化糖鎖抗原-6、
LDH = 乳酸脱水素酵素、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、
QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号 [redacted] は、19[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 150 mg BID、経口エタンブトール 250 mg BID、及び経口クラリスロマイシン 400 mg BID であった。

被験者は、肺結核（発現日不明）、線維空洞性疾患（19[redacted] 年以降）、橋本病（19[redacted] 年以降）、高血圧（20[redacted] 年以降）、胃癌（20[redacted] 年）、及び肝機能障害（20[redacted] 年）の既往歴を有していた。

被験者は、バルサルタン、アムロジピン、ファモチジン、レボチロキシン、ロラタジン、及びアガリクス（ハーブ療法）を併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 40）、被験者は 37°C の微熱があり、湿性咳嗽、鼻漏、呼吸困難、倦怠感、及び疲労を伴った。被験者は、間質性肺炎と診断された。同日、被験者は、体力の低下及び生活の質の低下を伴う活動状態低下を発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 43）、胸部 X 線検査及び CT スキャンで肺炎を認めた。ベースライン来院時に正常であった被験者の肝酵素は上昇していた（AST 71 IU/L、LDH 358 IU/L、ALP 602 IU/L、及び G-GTP 173 IU/L）。被験者は経口ガレノキサシン 400 mg QD による治療を受け、治験薬は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 46）、被験者は食欲減退、労作性呼吸困難、倦怠感を発現し、被験者の希望で入院した。入院時、被験者の体温は 38.2°C であり、室内気での酸素飽和度は 86%に低下した。酸素飽和度を維持するため、被験者は 3 L/分の酸素吸入、ピペラシン／タゾバクタム IV、及び栄養補給 IV による治療を受けた。再度実施した胸部 X 線検査で、急性肺炎が確認された。培養結果は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陰性であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 47）の肝酵素は、AST 58 IU/L、LDH 553 IU/L、ALP 926 IU/L、及び GGT 253 IU/L であり、KL-6 は 1757.0 U/mL に上昇した。胸部 CT スキャンで間質性肺炎を認め、メチルプレドニゾロン 1000 mg QD によるコルチコステロイド治療及びオメプラゾール IV が開始された。ピペラシン／タゾバクタム IV による治療は TID に増量された。被験者の発熱は継続していた（38.8°C）。酸素飽和度が 96%に改善し、酸素吸入は 3 L/分から 2 L/分に下げられた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 48）、酸素飽和度が改善し、被験者は補助なしで歩行できるようになり、食欲も戻った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、肝酵素は改善し、AST 38 IU/L、ALT 34 IU/L、LDH 466 IU/L、ALP 822 IU/L、及び GGT 244 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）、メチルプレドニゾロン IV が 500 mg QD に減量され、オメプラゾールは中止された。翌日の臨床検査では、AST 28 IU/L 及び ALT 27 IU/L であった。酸素飽和度は、酸素流量 1 L/分で 96%であった。メチルプレドニゾロン IV を 250 mg QD へさらに減量し、ピペラシン／タゾバクタム IV は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 65）、メチルプレドニゾロンの離脱は問題なく行われ、中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）、再度実施した CT スキャンで、すりガラス状陰影を伴う間質性肺炎の軽快を認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 70）、プレドニゾロン IV 20 mg/日の治療が開始された。翌日、肝酵素はさらに改善し、AST 23 IU/L、ALT 24 IU/L、LDH 247 IU/L、ALP 340 IU/L であり、GGT は 171 IU/L であった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 85）、プレドニゾロンによる治療は中止された。被験者は疲労及び呼吸困難を訴えたものの、自立した日常生活活動を行っていた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 93）、被験者は間質性肺炎から回復した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 94）、治験薬は再開されず（治験薬最終投与：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 158）、被験者の体調は安定しており、活動状態低下は消失したと判断され、被験者は退院した。

治験担当医師は、間質性肺炎は治験薬と明らかに関連ありと判断したが、活動状態低下は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID：[redacted]			年齢：7[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	重症度	発現日／消失日	因果関係	転帰
ウイルス性胃腸炎	Grade 3	Day 18* ／ Day 36*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、 IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回				

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年に肺 MAC 症と診断された。被験者は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 延長試験に組み入れられ、同じ治験薬の投与を継続した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口シタフロキサシン 100 mg BID、経口リファブチン 300 mg QD、及び経口エタンブトール 500 mg QD であった。

被験者は、結核（19[redacted] 年）、線維空洞型疾患（20[redacted] 年）、糖尿病、高血圧、薬剤誘導性難聴、薬剤誘導性肝障害、及び不眠症の既往歴を有していた。

被験者は、ロサルタン、ファモチジン、ゾルピデム、アログリプチン、トホグリフロジン、ピオグリタゾン、及びメトホルミンを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 4）、被験者は体調不良と食欲低下を報告した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 18）、被験者は嘔吐及び水溶便を発現し、救急で病院に搬送され、急性ウイルス性胃腸炎のため入院した。嘔吐のため、治験薬の投与とすべての経口併用薬は中断された。被験者は、重炭酸ナトリウム IV、メトクロプラミド IV、及び経口クロストリジウム・ブチリカムを投与された。被験者は急性ウイルス性胃腸炎に伴う脱水によって両肢の痙攣を訴え、自身の判断で経口芍薬甘草湯抽出物を服用した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、下痢は芍薬甘草湯抽出物の副作用である可能性がわかり、これを中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 20）、被験者の嘔吐及び痙攣は、絶食と点滴治療によって治まった。脱水は改善したが、水溶性便は続いた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、水溶性便が止まり、被験者は流動食の摂取を始めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 26）、被験者の水溶性便の訴えはなくなった。翌日、被験者は感染予防の隔離室から出た。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 30）、被験者は治験の Month 1 来院の検査を受け、治験担当医師は治験の継続は可能と判断した。異常所見はなかった。同日、被験者は退院した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 36）、追跡調査で胃腸の症状はみられず、急性ウイルス性胃腸炎は消失したと判断された。

治験担当医師は、急性ウイルス性胃腸炎事象は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

被験者 ID：[redacted]			**年齢：**4[redacted] 歳	**性別：**女性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
乳癌	Grade 2	Day 247* ／継続中	関連なし	軽快

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、EOS = 治験終了、EOT = 投与終了、IV = 静脈内（投与）、
MAC = *Mycobacterium avium* Complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、
TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted] は、日付不明日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験で MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口クラリスロマイシン 200 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）、レボフロキサシン 375 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）、及びエタンブトール 250 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始）であった。

被験者は、咳嗽（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、慢性副鼻腔炎、腰痛、鉄欠乏性貧血、肺空洞形成、並びに気管支拡張症（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、レバミピド、アンブロキソール塩酸塩、トラネキサム酸、デキストロメトルファン臭化水素酸塩、及びクエン酸第一鉄ナトリウムを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 247）、マンモグラム及び超音波検査の結果、被験者の右乳房にステージ 2B の乳癌があることが明らかになった。臨床検査の結果、がん抗原 15-3（CA15-3）は 37.9（基準値<25.0）であった。被験者は、癌の部位である右乳房のしこり（Grade 1）は本治験に参加する前から既に存在していたと報告した（推定発現日：20[redacted] 年[redacted] 月）。右乳房のしこりは治験薬との関連はなく、治験薬の用量の変更も行われなかった。右乳房のしこりは、右乳房の乳癌の発現日である 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に回復とした。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 249）、乳癌の事象のため、治験薬は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 253）、被験者は EOT 来院を行った。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 281、治験薬の最終投与から 33 日後）、被験者は EOS 来院を行った。乳癌の事象のため、被験者の治験を中止した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 282、EOS の 1 日後）、被験者はドセタキセル IV 60 mg 及びシクロホスファミド 600 mg/m^2 による術前化学療法のため入院した。両薬剤は 3 週間ごとに投与された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 288、EOS の 7 日後）、被験者は退院した。

日付不明日、被験者は病院スタッフに、被験者が化学療法の 2 回目及び 3 回目のサイクルの投与（薬剤名及び用量不明）を 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 304、EOS の 23 日後）及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 325、EOS の 44 日後）にそれぞれ異なる施設で行ったことを報告した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 366、EOS の 85 日後）、被験者は来院し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 346、EOS の 65 日後）にドセタキセル及びシクロホスファミドによる 4 回目で最終となるサイクルの化学療法を行ったことを報告した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 367、EOS の 86 日後）、被験者は乳房部分切除を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 373、EOS の 92 日後）に退院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 380、EOS の 99 日後）、被験者はタモキシフェン 20 mg QD による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 394、EOS の 113 日後）、被験者は放射線療法を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 436、EOS の 155 日あろ）、被験者は回復に向かっており、切除術を行ったため乳癌は軽快し、被験者の体調も安定していた。本事象はこの報告時点で軽快と判断された。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 7）に発現し、治験担当医師が治験薬と明らかに関連ありと判断し、MDR の用量を変更せず治験薬を中断し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 211）に消失した発声障害（Grade 2、TEAESI）、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 56）に発現し、治験担当医師が治験薬と関連があるかもしれないと判断した未消失の喀血（Grade 1、TEAESI）であった。

治験担当医師は、乳癌は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]			**年齢：**4[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR			**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
感染による気管支拡張症の増悪	Grade 2	Day 11* ／ Day 21*	関連なし	回復・消失
末梢性ニューロパチー	Grade 3	Day 50* ／ Day 182*	関連なし	回復・消失
呼吸困難	Grade 2	2 MO*／ Day 98*	関連なし	回復・消失
略語 ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、CT = コンピュータ断層撮影、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回				

被験者番号[redacted] は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、INS-312 延長試験に組み入れられ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に MDR に加え、治験薬の投与を開始した。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、経口リファンピシン 600 mg TID、経口クラリスロマイシン 500 mg QD、経口モキシフロキサシン 400 mg QD、及び経口エタンブトール 400 mg TID であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年[redacted] 月発現、継続中）、並びにばち状指及び薬物過敏症（発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、ホルモテロールフマル酸塩、フルチカゾン／サルメテロール、チオトロピウム臭化物、セレタイド、プレドニゾン、ベタメタゾン、サルブタモール、マルチビタミン、オメプラゾール、及びカルシウムを併用していた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（INS-312 試験の Day 11）、被験者は発熱を伴わない呼吸困難を発現した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 15）、急性増悪を伴う気管支拡張症のため入院した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、被験者はピペラシン／タゾバクタム IV 及びメチルプレドニゾロンによる経験的治療を受けた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 CT スキャンで、tree-in-bud の兆候を伴う感染性気管支拡張症を認めた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、胸部 X 線検査が実施され、軽度の新たな浸潤を認めた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者は退院し、急性増悪を伴う気管支拡張症は軽快し、メチルプレドニゾロンの投与は中止された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、ピペラシン／タゾバクタムは中止された。

急性憎悪を伴う気管支拡張症に対する治験薬又は MDR の変更はなく、本事象発現中も治験薬投与は継続された。

治験担当医師は、急性増悪を伴う気管支拡張症は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 50）、被験者は両肢虚弱及び体重減少を伴う Grade 3 の両側腓骨部のニューロパチーを発現した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 64）、被験者は末梢性ニューロパチー（両側腓骨部）のため入院した。被験者は呼吸困難の悪化（Grade 2、3 月に発現［日付不明］）及び肺機能の悪化も発現した。脳 CT スキャンでは異常が認められなかった。筋電図で両側腓骨部圧迫神経障害を認め、治験担当医師は、体重減少によるもので、MDR に関連する多発ニューロパチーによるものではないと判断した。被験者はカロリー強化及び理学療法を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 66）、クラリスロマイシン及びエタンブトールは中断された。日付不明日に、リファンピシンも中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 67）、Grade 2 の呼吸困難により、治験薬投与を中止した。呼吸困難は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 98）に消失し、治験担当医師は治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 124）、リファンピシン及びエタンブトールが再開された。クラリスロマイシンは再開されなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）、被験者は末梢性ニューロパチー事象から回復した。治験担当医師は、本事象と Day 67 に中止された治験薬との関連はないと判断した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 388）、被験者は治験を完了した。

被験者 ID：[redacted]		年齢：6[redacted] 歳	性別：男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		INS-312 試験での陰性化： なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
呼吸困難	Grade 2	Day 6* ／ Day 39*	関連があるかもしれない	回復・消失
呼吸不全	Grade 4	Day 21*／ Day 27*	関連があるかもしれない	回復・消失
肺高血圧症	Grade 2	Day 32* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
呼吸不全	Grade 4	Day 39* ／継続中	関連なし	未回復・未消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* complex、MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、QID = 1 日 4 回、SC = 皮下（投与）、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted] 年[redacted] 月に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験の MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、エタンブトール 1000 mg QD、リファンピシン 300 mg BID、及びアジスロマイシン 1000 mg QD であった。

被験者は、植込み型除細動器装着（実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、継続中）、心不全、COPD、及び良性前立腺過形成（いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日発現、継続中）、腎不全及び心筋虚血（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）、並びに難聴、甲状腺機能低下症、2 型糖尿病、心室性頻脈、及び脂質異常症（いずれも発現日不明、継続中）の既往歴を有していた。

被験者は、ビソプロロール、吸入用フルチカゾン／サルメテロール、ラミプリル、アトルバスタチン、タムスロシン、スピロノラクトン、フロセミド、イプラトロピウム、フェニトイン、エノキサパリン、テルブタリン、ラクツロース、オメプラゾール、セレタイド、ワーファリン、フェンタニル、インスリングラルギン、レボチロキシン、ミダゾラム、ラニチジン、及び局所ミコナゾールを併用していた。

被験者は、以前、喫煙者であった（[redacted] pack-year）。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 1）、被験者は Grade 1 AESI の呼吸困難を発現した。治験担当医師は、本事象は治験薬との関連はないと判断し、本事象は同日に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 6）、呼吸困難（Grade 2、TEAESI）のため被験者は入院した。被験者は酸素吸入及びコルチコステロイド（用量不明）による治療を受けた。翌日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 7］）、治験薬の投与頻度を 1 日 1 回から週 3 回に減らした。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 17）、呼吸困難の結果、治験薬は中止された。呼吸困難は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）に消失した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 21）、被験者は COPD 増悪又はアミカシン過敏症に続発する呼吸不全（Grade 4）のため入院した。本事象は、レボフロキサシン IV 250 mg QD、吸入サルブタモール 0.5 mL QD、ピペラシン／タゾバクタム IV（用法・用量不明）、アセチルシステイン 200 mg QD、及び不明のステロイド（用法・用量不明）によって治療された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 27）、本

＊新薬承認情報提供時に置き換え

事象は消失し、被験者は退院した。被験者は、アセチルシステイン 200 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）及び吸入サルブタモール 0.5 mL QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）による治療を受けた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 32）、被験者はうっ血性心不全増悪の症状と思われる息切れを発現し、再入院した。また、被験者は、Grade 1 の無力症を発現した（Day 32 に発現）。同日実施した胸部 X 線検査では浸潤及び左上葉の線維性変化を認めず、被験者は咳嗽を伴わない肺高血圧症（Grade 2）と診断された。臨床検査の結果、クレアチニンは 1.7 mg/dL（基準値：0.7-1.3 mg/dL）であった。血液及び尿培養検査結果は陰性であった。ポリメラーゼ連鎖反応を用いた結核検査の結果も陰性であった。入院中、別の胸部 X 線検査で気管支血管肺マークの増加を認めた。心電図では、80 回／分の洞律動及びいくつもの心房性期外収縮が認められた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）まで詳細不明のステロイド及び利尿薬（用法・用量不明）による治療を受け、同日、被験者は退院した。肺高血圧症及び Grade 1 の無力症は未消失であり、本報告時点で継続していた。アジスロマイシン、エタンブトール、及びリファンピシンは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 34）に中止された。被験者は、エノキサパリン 40 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）による治療を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 39）、夜間に被験者は重度の息切れを発現し、入院し、挿管換気された。同時に、被験者は Grade 2 の肺炎（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［Day 48］に回復）及び Grade 2 の低血圧を発現した。被験者は呼吸不全（Grade 4）と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）まで経口プレドニゾロン 25 mg QD の投与を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 45）から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 49）まで経口プレドニゾロン 5 mg QD に減量された。肺炎は、セフトリアキソン IV（用量不明）、シプロフロキサシン 500 mg QD、ピペラシン／タゾバクタム IV 4.5 mg TID、及びクロラムフェニコール 1 g TID によって治療された。低血圧は、ノルアドレナリン IV（用法・用量不明）で治療された。呼吸不全の事象のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 112）に被験者の治験を中止した。Grade 4 の呼吸不全及び Grade 2 の低血圧は本報告時点で継続していた。

治験担当医師は、Grade 2 の呼吸困難及び Grade 4 の呼吸不全（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 21）は治験薬に関連があるかもしれないと判断した。治験担当医師は、Grade 2 の肺高血圧症及び Grade 4 の呼吸不全（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、Day 39）は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]		**年齢：**6[redacted] 歳		**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし		
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	Grade 3	Day 166* ／継続中	関連なし	未回復・未消失
処置後肺炎	Grade 2	Day 174* ／ Day 210*	関連なし	回復・消失

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
CT = コンピュータ断層撮影、FEV_1 = 努力呼気量の 1 秒量、FVC = 努力肺活量、
hs-CRP = 高感度 C-反応性蛋白、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TEAESI = 治験薬投与下で発現した重要な有害事象、
TID = 1 日 3 回、WBC = 白血球

被験者番号 [redacted] は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に肺 MAC 症と診断され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に INS-312 試験に組み入れられ、治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、アジスロマイシン 500 mg（頻度不明）及びレボフロキサシン 750 mg QD であった。

被験者は、気管支拡張症（20[redacted] 年発現、継続中）、並びにうつ病、不安、及び頭痛（いずれも 20[redacted] 年発現、継続中）の既往歴を有していた。

報告された事象の発現期間中（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に被験者が使用した併用薬は、アルプラゾラム 0.25 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、トフィソパム 50 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、アセトアミノフェン 650 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中）、クロルヘキシジン 100 mg 経口液頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、テオブロミン 300 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、Osmotan IV 溶液 1000 mL（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、オフロキサシン 3.5 g 軟膏 QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、セファゾリン IV 1 g TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ヒトアルブミン 100 mL IV 溶液頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、ファモチジン IV 20 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日再開、継続中）、塩化ナトリウム／カリウム IV 溶液 100 mL 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、被験者管理による鎮痛剤（詳細不明）頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、レミフェンタニル IV 1000 µg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、乳酸リンゲル IV 溶液 1000 mL 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、硫酸マグネシウム IV 溶液 2 g 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、塩化ナトリウム IV 溶液 1000 mL QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、リドカインパッチ 700 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、フェンタニルパッチ 12 µg/時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

＊新薬承認情報提供時に置き換え

から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、オキシコドン 10 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日再開)、ファモチジン 20 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、エルドステイン 300 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ビサコジル 10 mg 直腸坐剤頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、消化不良に対するハーブ製剤（詳細不明）30 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、シメチコン 1 錠頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ラクツロース 15 mL TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日再開)、酸化マグネシウム 500 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、アセトアミノフェン 650 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ピペラシン／タゾバクタム IV 4.5 g TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、オキシコドン 5 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、アセチルシステイン IV 600 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ペチジン IV 25 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、塩化カリウム 600 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、プロパセタモール IV 0.5 g 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、フロセミド IV 5 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、トラマドール 50 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、バンコマイシン IV 700 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、メロペネム IV 1 g TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中)、アジスロマイシン IV 500 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中)、クロファジミン 100 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日開始、継続中)、アンブロキソール 15 mL 溶液頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ガバペンチン 100 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、フェンタニルパッチ 25 μg/時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ガバペンチン 200 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、オキシコドン 20 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、バンコマイシン 1000 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ガバペンチン 300 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、トラマドール 100 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、メトロニダゾール 500 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、カルニチン 1 カプセル BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、カルニチン 1 カプセル BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ガバペンチン 200 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ナプロキセン 500 mg BID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、メトクロプラミド IV 溶液 10 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ガバペンチン 100 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、フェンタニルパッチ 12 μg/時（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、バンコマイシン 850 mg TID（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、モルヒネ IV 5 mg 頓用（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、クエチアピン 6.25 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、オランザピン 2.5 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、ロラゼパム 1 mg QD（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日)、Smoflipid 1 ボトル頓用（20[redacted] 年[redacted] 月

[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ロラゼパム 4 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ラモセトロン 0.2 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、トラマドール 100 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、カルシウムマグネシウム化合物 2 g 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ロラゼパム 2 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、モルヒネ IV 100 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、モルヒネ IV 50 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、メチルプレドニゾロン 25 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、バンコマイシン 950 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、モサプリド 5 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、バルプロ酸 250 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ビタミン剤（詳細不明）1 バイアル頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ピロキシカム経皮パッチ 1 枚頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日再開、継続中)、カルニチン 2 カプセル BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ジオスメクタイト 1 パッケージ頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ヒオスシン IV 20 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、メトロニダゾール 500 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中)、バルプロ酸 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、リドカインパッチ 700 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、メチルプレドニゾロン 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、アセクロフェナク 100 mg（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ジバルプロエクス 500 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、吸入サルブタモール 2 mg TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ケトロラク IV 30 mg 頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ゾルピデム 5 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、トリメトプリム／スルファメトキサゾール 1 錠 QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、ランソプラゾール 15 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、レボフロキサシン 750 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)、プレドニゾロン 10 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日)。

治験薬投与初日の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、被験者は咳嗽（Grade 2、TEAESI）を発現した。治験薬投与は中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 115)、被験者の咳嗽は、喀痰及び労作時の呼吸困難（Grade 2、TEAESI）を伴って悪化した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 139）の肺灌流スキャンで左肺の灌流の減少を認め、WBC は 14.09 × 10^3/μL（基準値：4-10 × 10^3/μL）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）に実施した肺機能検査では、FVC = 2.35 L（予測値の 55%)、FEV_1 1.91 L（予測値の 63%)、FEV_1/FVC = 比 81%であり、最大呼気流量は 6.03 L/秒（予測値の 74%）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 166)、被験者は MAC 感染の進行（Grade 3）を発現し、入院した。治験薬投与は中断された。同日、被験者は、感染予防のため 1 g の用量のセファゾリン IV TID、感染予防のため局所オフロキサシン 3.5 g QD、及び咳嗽に対しテオブロミン 300 mg BID による治療を開始した。WBC は 14.88 × 10^3/μL（基準値：4-10 × 10^3/μL）であり、hs-CRP は 4.57 mg/dL（0-0.5 mg/dL）であった。同日の CT スキャンでは、左肺切除の状態が示された。新規の不明確な局所陰影が認められ、肺炎と推定された。結節空洞、左側にシフトした縦隔、又はリンパ節の肥大は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 167）、被験者は左肺全摘術を受けた。臨床検査の結果、WBC は 12.86 × 10^3/μL であり、その後同日に測定した WBC は 28.67 × 103/μL（4–10 × 10^3/μL）であった。手術部位の痛みに対してレミフェンタニル IV（+NS 50 cc 混合）1000 μg が投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 168）、手術部位の痛みに対し、リドカイン経皮パッチ 700 mg QD が投与された。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 169）、手術部位の痛み止め及び頭痛のため、アセトアミノフェン 650 mg を投与した。セファゾリン IV の投与は中止され、感染予防のため、ピペラシン／タゾバクタム IV（+NS 50 cc 混合）4.5 g TID に変更した。被験者の hs-CRP は 12.46 mg/dL であり、次は 16.60 mg/dL（基準値：0-0.5 mg/dL）に上昇した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 172）、被験者は、入院中に発熱、悪寒、及び呼吸困難を発現した。臨床検査の結果、WBC は 12.82 × 10^3/μL（基準値：4-10 × 10^3/μL）、hs-CRP は 11.9 mg/dL（0–0.5 mg/dL）であった。被験者はアセトアミノフェン及び酸素吸入による治療を受けた。翌日の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 173）、胸部 CT スキャンで、右中葉及び右下葉に新たな不明確な局所陰影を認めた。WBC は 13.63 × 10^3/μL（基準値：4-10 × 10^3/μL）、hs-CRP は 12.44 mg/dL（0–0.5 mg/dL）であったが、肺炎の可能性は除外された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 174）、被験者は処置後肺炎を発現し、WBC は 13.94 × 10^3/μL（基準値：4-10 × 10^3/μL）であった。アセトアミノフェンの投与は中止された。治験薬投与は中断された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 176）、被験者はピペラシン／タゾバクタム IV を中止し、感染予防のため、メロペネム IV 1 g BID 及びバンコマイシン IV 700 mg BID を開始した。治療及び支持療法を継続するため、被験者の入院は延長された。経口アジスロマイシン錠及び経口レボフロキサシン錠は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 177）、MAC 感染の治療のため、アジスロマイシン IV 500 mg QD 及びクロファジミン 100 mg QD を開始した。また、発熱のため、アセトアミノフェン 650 mg 頓用を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 179）、去痰のためアンブロキソール 30 mg TID を開始し、バンコマイシン IV は 700 mg TID に変更された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 180）、発熱のため、アセトアミノフェン 650 mg 頓用を投与された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 182）、バンコマイシン IV は 1000 mg TID に変更された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 184）、治験薬の投与が再開された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 186）、発熱のため、アセトアミノフェン 650 mg 頓用を投与した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 187）、感染予防のため、メトロニダゾール 500mgTID が開始された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 189）、頭痛のため、アセトアミノフェン 650 mg 頓用を投与し、バンコマイシン IV は 850 mg TID に変更され、アンブロキソールの投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 191）、メトロニダゾールが中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 195）、術後合併症の予防のため、メチルプレドニゾロン IV 25 mg が開始され、バンコマイシン IV は 950 mg TID に変更された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 198）、頭痛のためアセトアミノフェン 650 mg 頓用を投与し、メトロニダゾール 500 mg TID が再開された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日以降、日付不明日に行われた胸部 X 線検査で、陰影のわずかな減少が認められた。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 200）、メチルプレドニゾロン IV の投与は 10 mg に変更された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 201）、呼吸困難のため、吸入サルブタモール 2.5 mg TID を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 204）、頭痛のため、アセトアミノフェン 650 mg 頓用を投与し、バンコマイシン IV は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 205）、感染予防のため、スルファメトキサゾール／トリメトプリム 400/800 mg 1 錠 QD を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 207）、メトロニダゾール及び吸入サルブタモールの投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 209）、アジスロマイシン IV 及びメロペネム IV の投与は中止された。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 210）、メチルプレドニゾロン IV、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、及び吸入サルブタモールの投与は中止された。肺炎の治療は完了し、被験者は退院した。処置後肺炎は消失したと判断された。同日、MAC 感染の治療のため、MDR の一部として、アジスロマイシン 500 mg QD 及びレボフロキサシン 750 mg QD を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 385）、被験者は治験薬の最終投与を受け、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 393）に治験を完了した。

本報告時点で、MAC 感染の進行、咳嗽、及び呼吸困難は未消失であったが、肺全摘術以降、咳嗽、喀痰、及び呼吸困難は改善していた。治験担当医師は、呼吸困難は治験薬との関連はないと判断し、咳嗽は治験薬と関連があるかもしれないと判断した。

治験担当医師は、MAC 感染の進行及び処置後肺炎は治験薬との関連はないと判断した。

被験者 ID： [redacted]		**年齢：**5[redacted] 歳	**性別：**男性
投与群： INS-212 試験：MDR 単独 INS-312 試験：ALIS (590 mg QD) + MDR		**INS-312 試験での陰性化：** なし	
有害事象（基本語）	**重症度**	**発現日／消失日**	**因果関係**	**転帰**
慢性閉塞性肺疾患	Grade 5	9 MO* / Day 291*	関連なし	死亡

略語
ALIS = アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（以下、「治験薬」）、BID = 1 日 2 回、
COPD = 慢性閉塞性肺疾患、IV = 静脈内（投与）、MAC = *Mycobacterium avium* Complex、
MDR = 多剤併用療法、QD = 1 日 1 回、TID = 1 日 3 回

被験者番号[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に肺 MAC 症と診断された。被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-212 試験に組み入れられ、MDR 単独群に無作為割り付けされた。その後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に INS-312 試験に組み入れられ、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬の初回投与を受けた。被験者のベースライン時の肺 MAC 症に対する MDR は、リファンピシン 450 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、モキシフロキサシン 400 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）、及びアジスロマイシン 250 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始）であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にクロファジミン 50 mg BID が MDR に追加された。

被験者は、結核（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、右肺の牽引性気管支拡張症（20[redacted]年発現、継続中）、肺炎（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、COPD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、そう痒症（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）、視神経症（20[redacted]年[redacted]月発現、継続中）、及び老人性初期白内障（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日発現、継続中）の既往歴を有していた。

治験期間中のいずれかの時点で被験者が使用した併用薬は、テオブロミン 300 mg BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、レボセチリジン 5 mg QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、アセチルシステイン IV 600 mL BID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、吸入サルブタモール 1 回 1 吸入頓用（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、アンブロキソール 1 錠（用量不明）TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、ピペラシン／タゾバクタム IV 4.5 g TID（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日開始、継続中）、モキシフロキサシン IV 1 バイアル（用量不明）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、及びメチルプレドニゾロン IV 1 バイアル（用量不明）QD（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 346）、実施医療機関は被験者の息子に連絡し、被験者が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 291）に慢性閉塞性肺疾患の急性増悪（Grade 5、重篤かつ重要な有害事象）のため死亡したとの情報を入手した。本事象の発現日及び被験者の 4 日間の入院に関する情報は不明であった。治験薬及び MDR に対する措置も不明であったが、治験薬の最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 274）であると考えられた。

報告されたその他の有害事象は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 191）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 210）に消失した MAC 感染の悪化（Grade 3）、及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 215）に発現し、治験薬との関連はないと判断され、治験薬の用量を変更することなく 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 249）に消失した肺炎（Grade 3）であった。

治験担当医師及び治験依頼者は、慢性閉塞性肺疾患は治験薬との関連はないと判断した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え