

前治療で効果不十分な 肺MAC症※に対する 1日1回の在宅吸入療法

※アリケイスの効能又は効果

適応菌種：アミカシンに感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)

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

効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、肺MAC症に対する多剤併用療法による前治療において効果不十分な患者に限定すること。

新発売

アミノグリコシド系抗生物質製剤



アリケイス®吸入液 590mg

ARIKAYCE®

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤

処方箋医薬品[※]

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

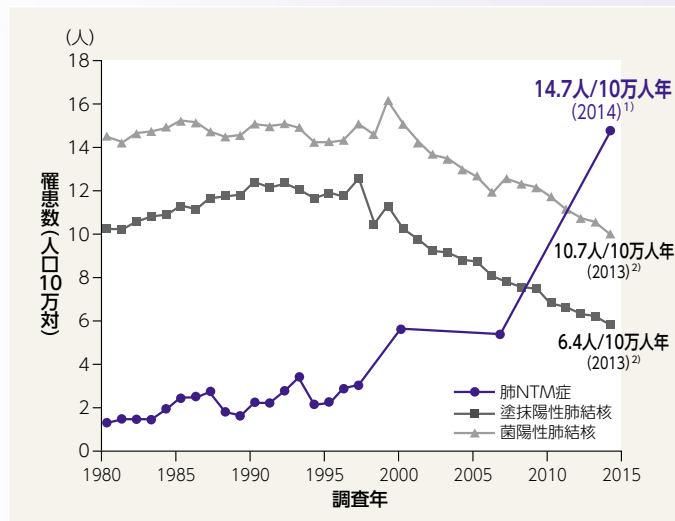
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

近年、肺NTM症の罹患率及び死亡数が増加しています。 海外ガイドラインでは、難治性肺MAC症に対しアリケイスが

肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)の罹患率及び死亡数が増加しています

本邦における肺NTM症罹患率の年次推移¹⁾
(1980～2014年)



※調査年によって実施団体が異なります

1980～1998年：国際研究班による調査結果

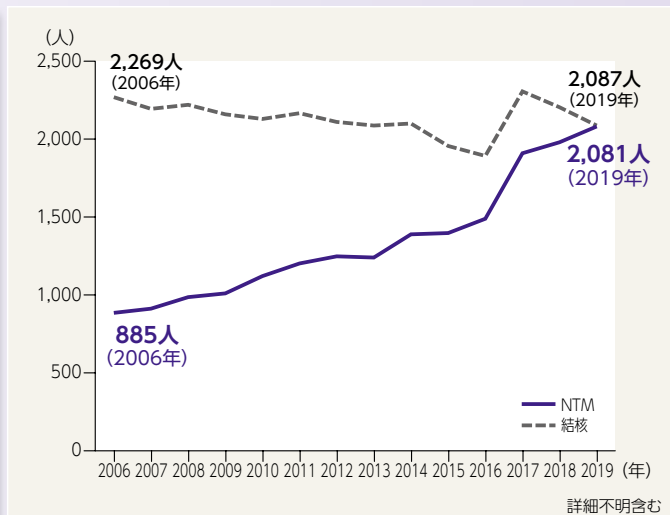
2001年、2007年：研究協議会による調査結果

2014年：日本医療研究開発機構(AMED)の実用化研究事業支援による研究結果

2014年の試験概要

日本呼吸器学会認定施設・関連施設(884施設)を対象に、2014年1～3月の肺NTM症および結核の新規診断数を調査するアンケートを実施した。肺NTM症罹患率は、厚生労働省結核発生動向調査をもとに、アンケート回答における結核患者数に対する肺NTM症患者数の割合から推定した。

本邦におけるNTM症死亡数の推移³⁾
(2006～2019年)



詳細不明含む

1) Namkoong H, et al. Emerg Infect Dis. 2016; 22(6): 1116-1117.

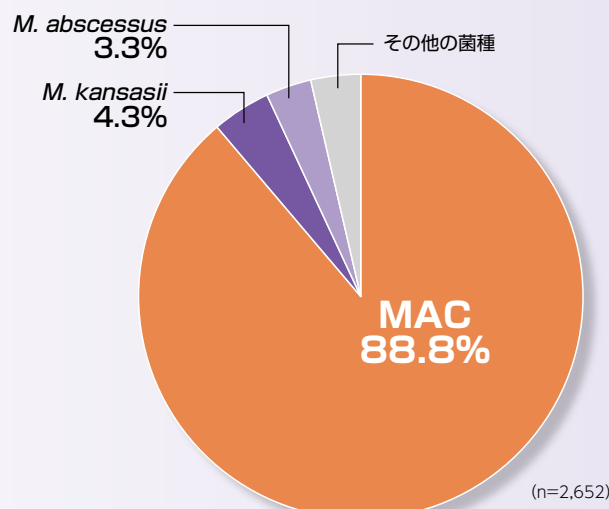
2) 日本医療研究開発機構. プレスリリース：呼吸器感染症を引き起こす肺非結核性抗酸菌症の国内患者数が7年前より2.6倍に増加—肺結核に匹敵する罹患率—. https://www.amed.go.jp/news/release_20160607-02.html (2020年9月11日に利用)より改変

3) 厚生労働省. 人口動態調査/人口動態統計 確定数 死亡(2006～2019年). <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle=7&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053065&tclass4val=0> (2021年1月20日に利用)より改変

本邦ではMycobacterium avium-intracellulare complex(MAC)が肺NTM症の原因菌種の大部分を占めています

本邦における肺NTM症の原因菌種の割合¹⁾

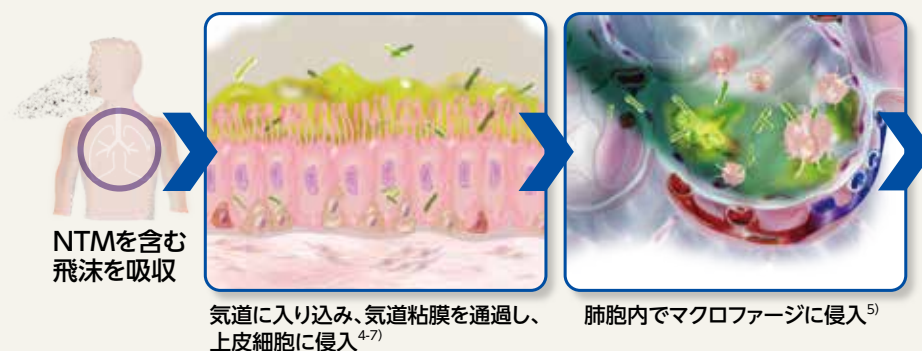
2014年度厚生労働省厚生労働科学研究委託
「非結核性抗酸菌症の疫学・診断・治療に関する研究」



1) Namkoong H, et al. Emerg Infect Dis. 2016; 22(6): 1116-1117. より作成

NTMは主に肺泡マクロファージに侵入し、生体防御機能を低下させます

(イメージ図)



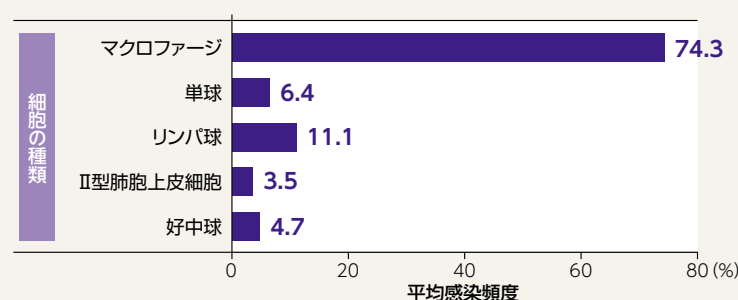
生体防御機能が低下

- ・炎症性サイトカインの産生阻害⁶⁾
- ・IL-10、IL-6、TGF- β などの免疫抑制サイトカインの産生誘導^{8,9)}
(免疫抑制サイトカインによりマクロファージの活性化サイトカインに対する応答能が低下)
- ・バイオフィルムを形成⁶⁾
- ・ファゴリソソムの形成阻害^{5,6)}
- ・マクロファージのアポトーシスを誘導⁶⁾
- ・生存環境を嫌気環境に移行⁶⁾

防御機能を破壊^{2,3)}

4) Ganbat D, et al. BMC Pulm Med. 2016; 16: 19. 5) McGarvey J, Bermudez LE. Clin Chest Med. 2002; 23(3): 569-583.
6) Honda JR, et al. Clin Chest Med. 2015; 36(1): 1-11. 7) Matsuyama M, et al. Am J Respir Cell Mol Biol. 2018; 58(2): 241-252.
8) Champs J, et al. Immunology. 1995; 84(4): 549-554. 9) Bermudez LE, Champs J. Infect Immun. 1993; 61(7): 3093-3097.

ヒト肺組織内の細胞別感染頻度⁴⁾ (ex vivo)



試験概要 がんのため肺全摘術または肺葉切除術を受けた患者65例から得られた肺組織0.5~1.0cm³に、それぞれ3種の抗酸菌 (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. abscessus*) 2株を感染させ、免疫組織化学で感染細胞を同定した。

4) Ganbat D, et al. BMC Pulm Med. 2016; 16: 19.

海外ガイドラインでアリケイが難治性肺MAC症の推奨治療に組み込まれました

本邦

日本呼吸器学会・日本結核病学会

肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂¹⁰⁾

- ・肺MAC症化学療法はリファンピシン(RFP)、エタンブートール(EB)、クラリスロマイシン(CAM)の3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じてストレプトマイシン(SM)またはカナマイシン(KM)*の併用を行う

肺MAC症化学療法の用量と用法

RFP	10mg/kg (600mgまで) /日 分1
EB	15mg/kg (750mgまで) /日 分1
CAM	600~800mg/日 (15~20mg/kg) 分1または分2 (800mgは分2とする)
SMまたはKM*の各々	15mg/kg以下 (1,000mgまで) を週2回または3回筋注

*カナマイシンの肺MAC症に対する使用は本邦未承認 10) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 結核. 2012; 87(2): 83-86.

海外

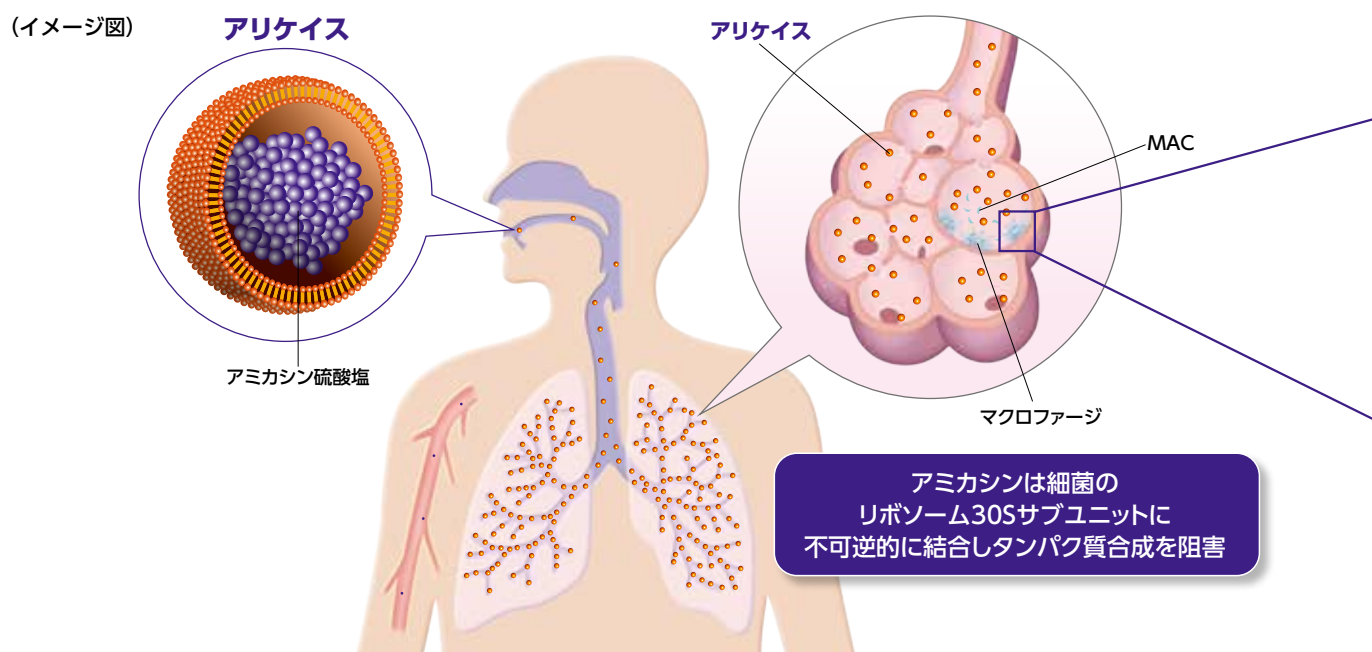
ATS/ERS/ESCMID/IDSAガイドライン2020¹¹⁾

VI: マクロライド感受性の肺MAC症患者では、アミカシン吸入を含むレジメンを用いるべきか、あるいは含まないレジメンを用いるべきか?

Recommendation

1. 新規に診断された肺MAC症患者では、初回治療レジメンの一部として(非経口製剤の)アミカシン吸入およびアミカシンリポソーム吸入用懸濁液(ALIS)のいずれも用いないことを提案(suggest)する(conditional recommendation, very low certainty in estimates of effect; 条件付き推奨、効果推定における確実性は非常に低い)。
2. ガイドラインに基づく6ヵ月以上の治療に失敗した肺MAC症患者では、標準的な経口レジメンのみではなくALISの追加投与を推奨する(strong recommendation, moderate certainty in estimates of effect: 強い推奨、効果推定における確実性は中程度)。

アリケイス®はラミラ®ネブライザシステムを用いて吸入することで肺独自のリポソーム技術により主要な感染細胞であるマクロファージ



ラミラネブライザシステムにより生成されたアリケイスの粒子の73.9%が肺末梢に分布するサイズでした

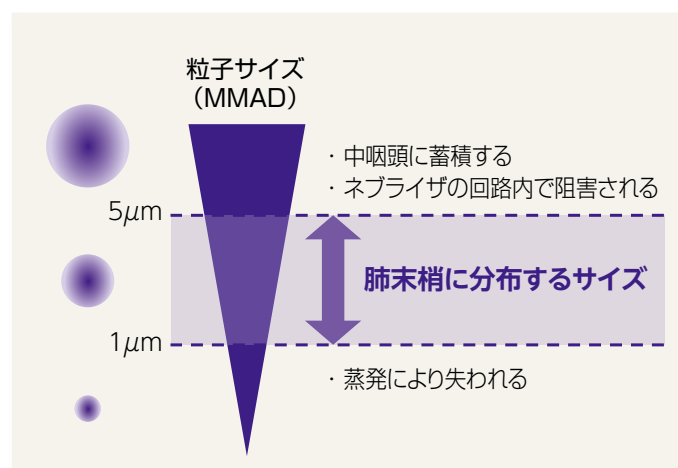
アミカシンの各種投与法による肺と血漿のAUCの比較(ラット)¹²⁾

組織	静脈内投与 100mg/kg (n=10)	吸入 96mg/kg (n=10)	リポソーム吸入 96mg/kg (n=10)
肺(AUC ₀₋₂₄)	162.1	2,771.0	6,917.0
血漿(AUC ₂₋₂₄)	22.6	3.1	3.8

12) Zhang J, et al. Front Microbiol. 2018; 9: 915.

注: データは平均値(単位は論文に記載なし)として示した

肺末梢に分布するエアロゾル粒子のサイズ¹³⁾



13) Wenzler E, et al. Clin Microbiol Rev. 2016; 29(3): 581-632. より作成

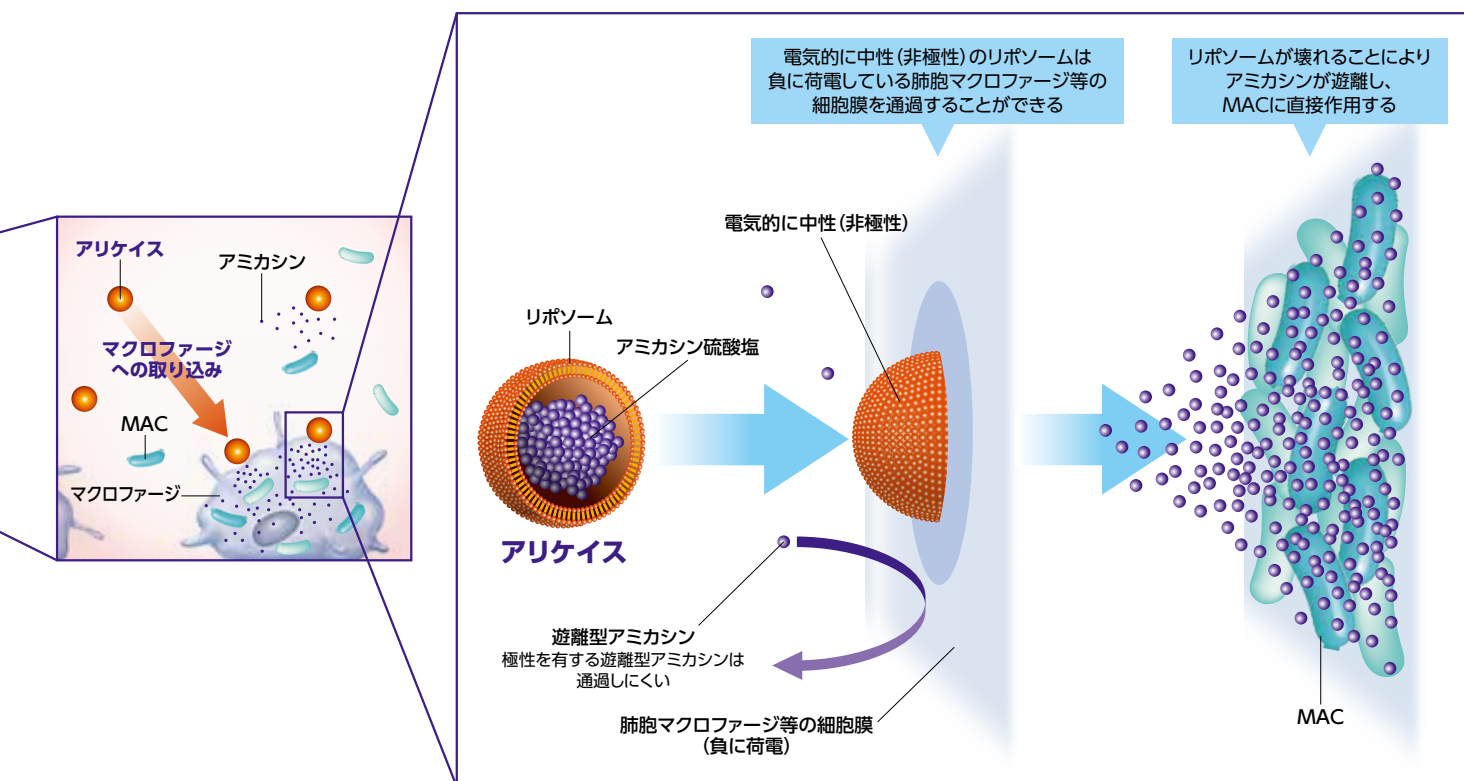
ラミラ(PARI eFlow)により生成された
アリケイスのエアロゾル粒子のサイズ(*in vitro*)¹⁴⁾

	MMAD (μm)	RF (respirable fraction) (<5.0μm) (%)
平均値(SD) (n=3)	3.60(0.19)	73.9(3.9)

14) Li Z, et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008; 21(3): 245-254. より作成

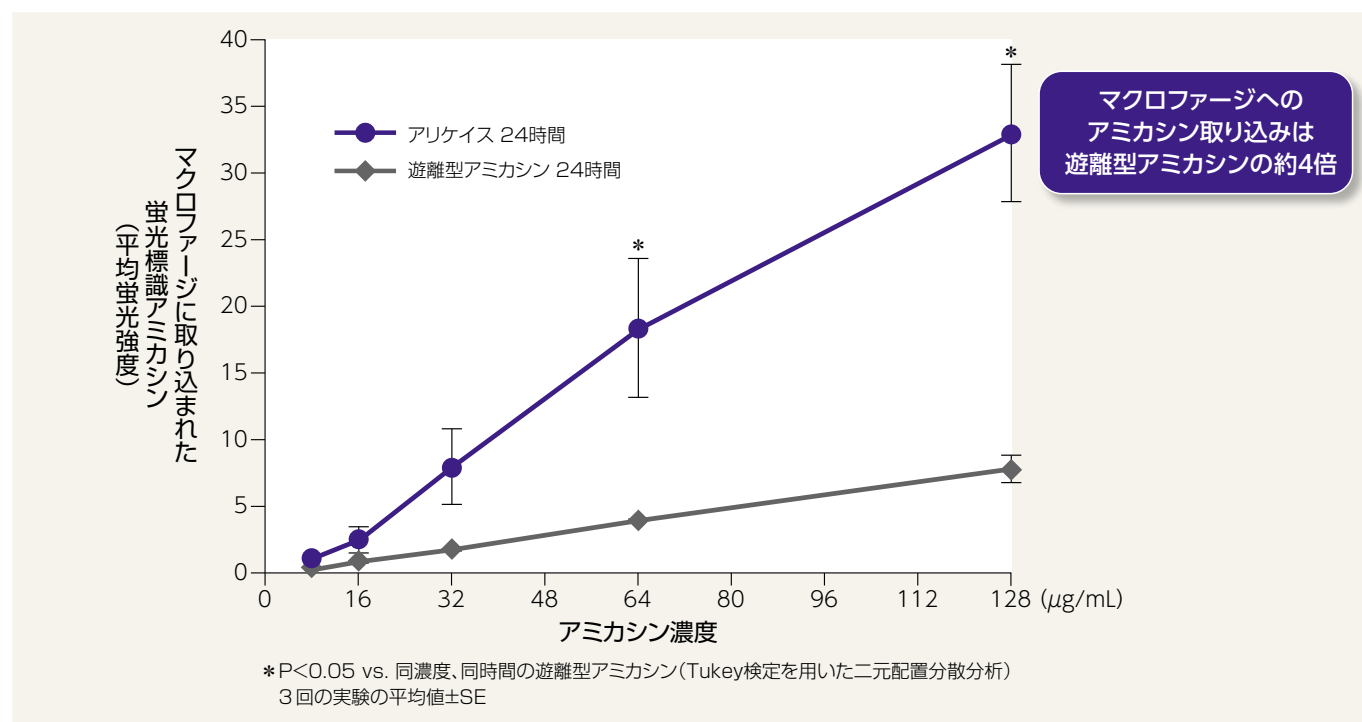
●吸入薬が肺胞のある肺末梢に90%以上の効果で送達されるためには、粒子サイズ(MMAD: mean mass aerodynamic diameter)が1~5μmの間でなければなりません¹³⁾。

末梢まで分布し、 へのアミカシン取り込みを促進します。



アミカシンをリポソームに封入することでマクロファージへの取り込みが促進されました

マクロファージのアミカシン取り込み (in vitro)¹²⁾



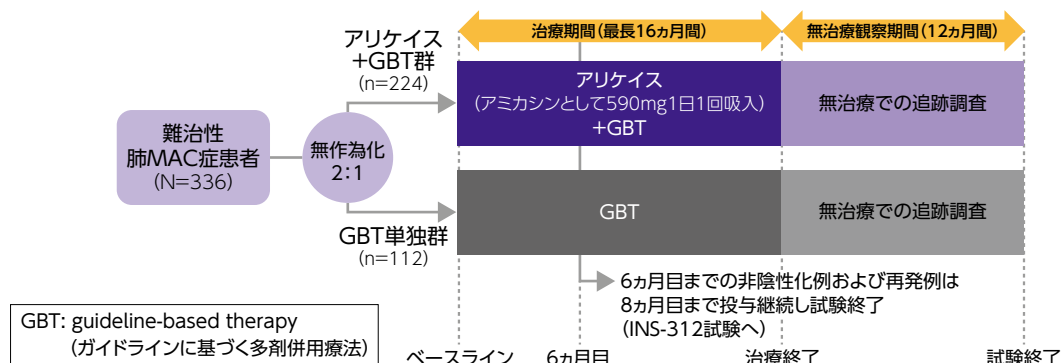
試験概要 ヒト単球細胞株THP-1細胞をPMAによりマクロファージに分化させた。蛍光標識したアリケイスまたは遊離型アミカシンを添加した培地(アミカシン最終濃度8、16、32、62、128µg/mL)で24時間培養し、フローサイトメトリーを用いて蛍光標識アミカシンを定量した。

12) Zhang J, et al. Front Microbiol. 2018; 9: 915. より改変
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。

アリケイスをガイドラインに基づく多剤併用療法に加えることで、難治性肺MAC症に対する投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化率

国際共同第Ⅲ相試験 (CONVERT試験)^{15,16)}

15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験 (INS-212試験) [承認時評価資料]
16) Griffith DE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198(12): 1559-1569.
【利益相反】本試験はインスメッドからの資金提供等による支援を受けた。



試験デザイン： 国際共同第Ⅲ相無作為化オープンラベル並行群間比較試験

目的： GBTに追加してアリケイスを投与したときの投与6ヵ月目までの喀痰培養陰性化をGBT単独療法と比較し、アリケイスの有効性を評価すること

対象： 18歳以上 (日本では20歳以上) のアミカシン感性 (MIC: 64μg/mL以下) の難治性^{*}肺MAC症患者336例 (日本人48例を含む)

方法： 患者はスクリーニング時の喫煙状態およびGBTによる前治療の状況 (治療中または治療中止から3ヵ月以上) により層別化され、アリケイス+GBT群とGBT単独群に2:1の割合で無作為に割り付けられた。全患者で前治療と同じGBTを継続し、アリケイス+GBT群ではアリケイス (アミカシンとして590mg) を1日1回、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。

●投与6ヵ月目までに培養陰性化 (3ヵ月連続の培養陰性) を達成し再発^{**2)}が認められなかった陰性化例では、最初に培養陰性を示した時点から12ヵ月間、投与を継続した (最長投与期間16ヵ月)。投与終了後は12ヵ月間の無治療観察期間とした (NTMIに対する全ての治療を中止)。

●投与6ヵ月目までに培養陰性化を達成しなかった非陰性化例および投与6ヵ月目までに再発^{**2)}した患者では、8ヵ月目まで投与を継続したのち、8ヵ月目の来院/治療終了時の来院をもって試験を中止し、安全性延長試験 (INS-312試験) への参加資格を付与した。

評価項目： 主要評価項目：投与6ヵ月目までの培養陰性化率 (1ヵ月ごとに採取された喀痰培養が3回連続陰性)

副次評価項目：6分間歩行試験 (6MWT) における歩行距離のベースラインからの変化量 (投与6ヵ月目)、治療成功後3ヵ月時点の培養陰性持続率、培養陰性化までの期間など

探索的評価項目：培養状態別の6MWT歩行距離のベースラインからの変化量など

解析計画： 培養陰性化率は、喫煙状態およびGBTによる前治療の状況 (治療中または治療中止から3ヵ月以上) を層別因子としてCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した (有意水準は両側 0.05)。培養陰性化までの期間はKaplan-Meier法、log-rank検定、Cox回帰モデルを用いて解析した。ベースラインから投与6ヵ月目および8ヵ月目までの6MWT歩行距離の変化量を、対応のあるt検定および欠測値を補完した共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。安全性解析対象集団は、アリケイス+GBTまたはGBT単独の治療薬を少なくとも1回投与された患者とした。

試験終了日： 2019年4月3日 (最後の患者の最終評価来院時)

※1 難治性：GBTにより6ヵ月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

※2 再発：液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、又は固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義

【患者背景】ITT集団

		アリケイス+GBT群 (n=224)	GBT単独群 (n=112)
年齢	中央値 (範囲)	65.0 (40-87)	66.0 (32-85)
	18~45歳	7 (3.1)	4 (3.6)
	46~64歳	98 (43.8)	48 (42.9)
	65歳以上	119 (53.1)	60 (53.6)
	75歳以上	33 (14.7)	20 (17.9)
	85歳以上	4 (1.8)	1 (0.9)
性別	女性	165 (73.7)	68 (60.7)
	男性	59 (26.3)	44 (39.3)
GBTによる 治療状態	治療中	201 (89.7)	101 (90.2)
	3ヵ月以上無治療	23 (10.3)	11 (9.8)
喫煙状態	喫煙者	26 (11.6)	10 (8.9)
吸入アミカシンの 使用歴	なし	200 (89.3)	97 (86.6)
	あり	24 (10.7)	15 (13.4)
NTM症の 罹患期間 (年)	中央値 (範囲)	4.6 (0.8-32.4)	3.2 (0.8-20.4)
クラリスロマイシン耐性MAC (MIC≥32μg/mL)		51 (22.9)	22 (19.6)

n(%)

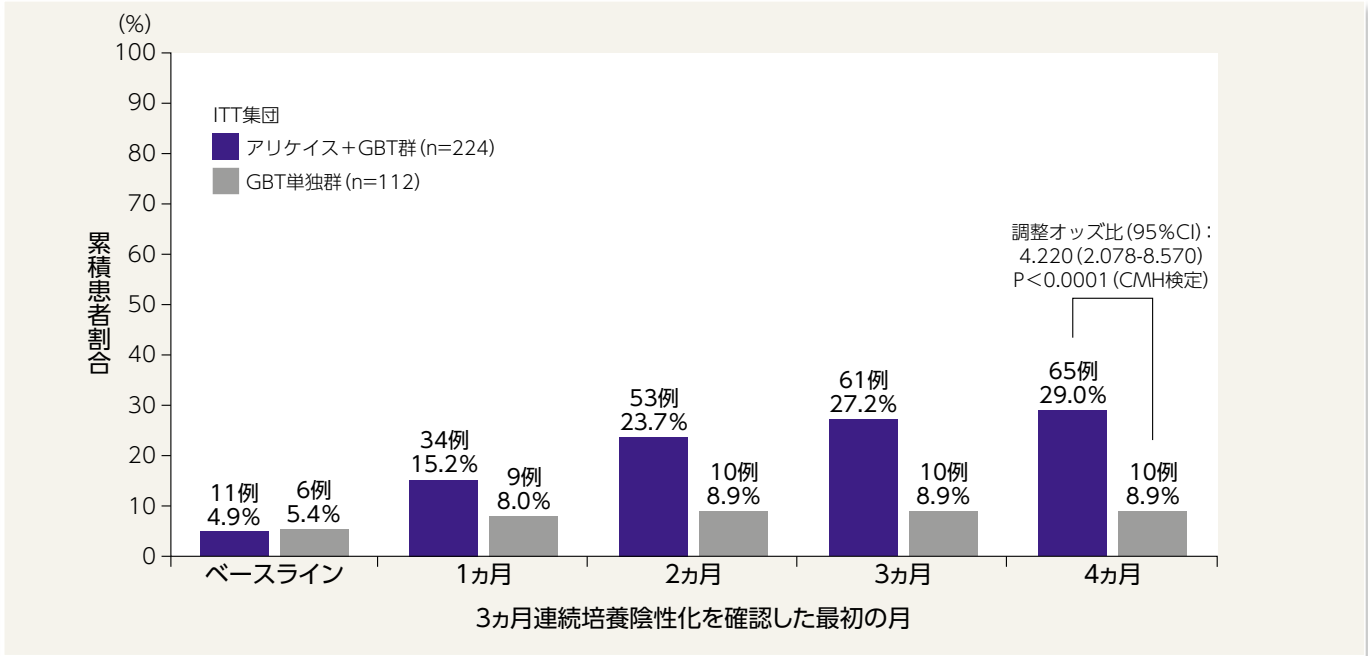
ベースラインにおけるGBT

		アリケイス+GBT群 (n=224)	GBT単独群 (n=112)
レジメンの 薬剤数	0	3 (1.3)	3 (2.7)
	1	1 (0.4)	0
	2	41 (18.3)	14 (12.5)
	3	146 (65.2)	84 (75.0)
	4以上	33 (14.7)	11 (9.8)
薬剤クラス	エタンブトール	183 (81.7)	85 (75.9)
	マクロライド	206 (92.0)	101 (90.2)
	リファマイシン	190 (84.8)	94 (83.9)
	その他	67 (29.9)	39 (34.8)
薬剤の 組み合わせ	EB/ML/RFM/その他	29 (12.9)	8 (7.1)
	EB/ML/RFM	122 (54.5)	61 (54.5)
	EB/ML/その他	6 (2.7)	6 (5.4)
	EB/ML	13 (5.8)	3 (2.7)
	EB/RFM/その他	7 (3.1)	6 (5.4)
	EB/RFM	5 (2.2)	1 (0.9)
	EB/その他	1 (0.4)	0
	ML/RFM/その他	13 (5.8)	12 (10.7)
	ML/RFM	13 (5.8)	5 (4.5)
	ML/その他	9 (4.0)	6 (5.4)
	RFM/その他	1 (0.4)	1 (0.9)
	その他	1 (0.4)	0

EB：エタンブトール、ML：マクロライド、RFM：リファマイシン

n(%)

【主要評価項目】 投与6ヵ月目までの培養陰性化率



オッズ比及びP値は喫煙状態及び前治療の状況で層別化したCMH検定を用いて算出した。
3ヵ月連続の培養陰性を培養陰性化と定義したため、6ヵ月目に陰性化を達成した患者は、投与4ヵ月目に最初の培養陰性結果が確認されたことになる。

【有害事象の発現状況】

	アリケイス+GBT群 (n=223)	GBT単独群 (n=112)
すべての有害事象	219 (98.2)	102 (91.1)
いずれかの群で10%以上に発現した有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	104 (46.6)	2 (1.8)
咳嗽	85 (38.1)	17 (15.2)
呼吸困難	48 (21.5)	10 (8.9)
咯血	41 (18.4)	16 (14.3)
口腔咽頭痛	24 (10.8)	2 (1.8)
胃腸障害		
下痢	29 (13.0)	5 (4.5)
悪心	25 (11.2)	4 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	36 (16.1)	8 (7.1)
重篤な有害事象	45 (20.2)	23 (20.5)
いずれかの群で1%以上に発現した重篤な有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
慢性閉塞性肺疾患	7 (3.1)	3 (2.7)
咯血	6 (2.7)	5 (4.5)
呼吸困難	3 (1.3)	0
気胸	3 (1.3)	1 (0.9)
呼吸不全	2 (0.9)	2 (1.8)
肺空洞形成	0	2 (1.8)
感染症および寄生虫症		
肺炎	8 (3.6)	2 (1.8)
感染による気管支拡張症の増悪	5 (2.2)	3 (2.7)
心臓障害		
急性心筋梗塞	0	2 (1.8)

MedDRA/J Ver.19.1

n(%)

	アリケイス+GBT群 (n=223)	GBT単独群 (n=112)
アリケイスの投与中止に至った有害事象	42 (18.8)	
2例以上に発現した投与中止に至った有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	7 (3.1)	
発声障害	5 (2.2)	
アレルギー性肺炎	2 (0.9)	
慢性閉塞性肺疾患	2 (0.9)	
咳嗽	2 (0.9)	
咯血	2 (0.9)	
耳および迷路障害		
聴力低下	2 (0.9)	
感染症および寄生虫症		
感染による気管支拡張症の増悪	2 (0.9)	
GBTの投与中止に至った有害事象	10 (4.5)	2 (1.8)
いずれかの群で2例以上に発現した投与中止に至った有害事象		
胃腸障害		
下痢	2 (0.9)	2例以上に発現した事象なし
悪心	2 (0.9)	

MedDRA Ver.22.0

n(%)

	アリケイス+GBT群 (n=223)		GBT単独群 (n=112)	
死亡に至った有害事象	6 (2.7)		8 (7.1)	
内訳	呼吸不全	2例	呼吸不全	2例
	慢性閉塞性肺疾患	1例	間質性肺疾患	1例
	肺塞栓症	1例	マイコバクテリウム・ アビウムコンプレックス感染	1例
	肺炎	1例*	肺炎	1例
	悪液質	1例	悪液質	1例
			心原性ショック	1例
			高炭酸ガス血症昏睡	1例

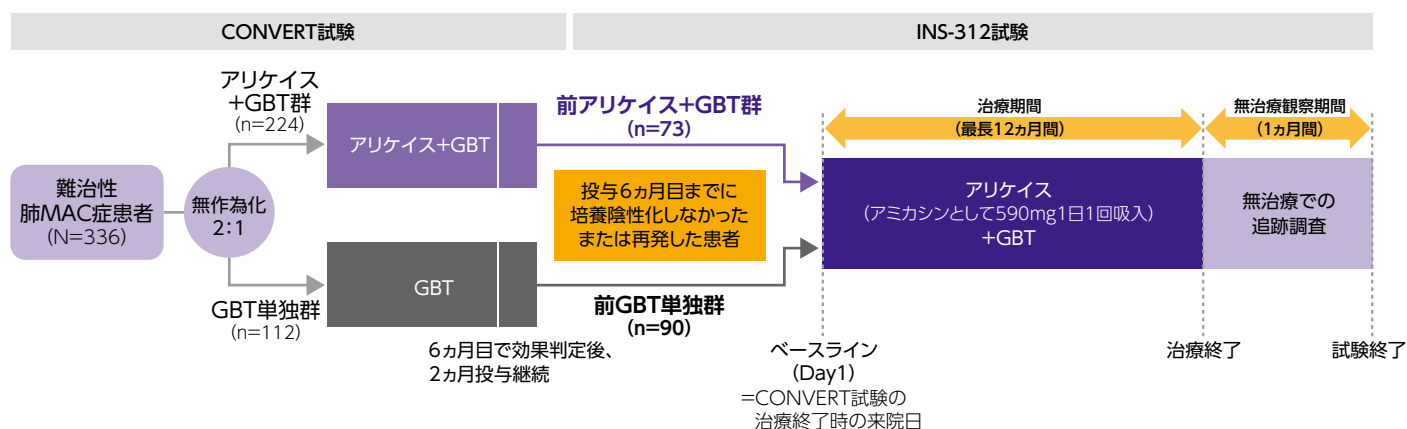
MedDRA/J Ver.19.1

※治験担当医師によって、本剤との関連ありと判断された。

長期投与試験では、アリケイス投与の最長20ヵ月間※の安全性と

国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (INS-312試験) ¹⁷⁾

17) 社内資料：国際共同第Ⅲ相長期投与試験 (INS-312試験) [承認時評価資料]



試験デザイン：第Ⅲ相オープンラベル安全性延長試験

目的：標準的なGBTに難治性^{※1}の肺MAC症でCONVERT試験の治療に失敗した患者における、最長12ヵ月間のアリケイス投与の長期安全性と忍容性を評価すること

対象：CONVERT試験で投与6ヵ月目までに培養陰性化しなかった、又は再発^{※2}した難治性肺MAC症患者163例 (日本人30例を含む)

方法：患者は、CONVERT試験でGBT及びアリケイスの投与を受けた前アリケイス+GBT群と、GBTのみの投与を受けた前GBT単独群に分けられた。CONVERT試験の治療終了時の来院日をDay1 (ベースライン) とし、全患者でCONVERT試験中と同じGBTの投与を継続し、アリケイス (アミカシンとして590mg) を1日1回最長12ヵ月間、ラミラネブライザシステムを用いて吸入投与した。

評価項目：主要評価項目：長期安全性および忍容性

副次評価項目：投与6ヵ月目および12ヵ月目/治療終了時点までの培養陰性化率など

解析計画：安全性解析対象集団はアリケイスを少なくとも1回投与された患者とし、有効性に関する評価項目も安全性解析対象集団を対象として解析した。培養陰性化率は全患者およびCONVERT試験での治療群別に算出し、培養陰性化までの期間はCONVERT試験での治療群別にKaplan-Meier法を用いて評価した。6MWT、SGRQスコア、SGRQ-PartⅡスコア、EQ-5D-3Lスコアの変化量は全評価来院時について算出した。

試験終了日：2018年10月17日 (最後の患者の最終評価来院時)

※1 難治性：GBTにより6ヵ月以上治療を行っても喀痰培養でMAC陽性を示す場合と定義

※2 再発：液体培地での喀痰培養で3回以上連続MAC陽性、又は固体培地での喀痰培養で1回MAC陽性と定義

【患者背景】 ITT集団

		前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)
年齢	中央値 (範囲)	64.0 (41-86)	67.0 (33-83)
性別	女性	51 (69.9)	54 (60.0)
喫煙状態	喫煙者	9 (12.3)	8 (8.9)
NTM症罹患期間 (年)	中央値 (範囲)	5.4 (0.8-33.2)	3.7 (0.8-19.6)
ベースライン時にいずれかの群において10%以上に認められた呼吸器、胸郭および縦隔障害			
気管支拡張症		51 (69.9)	65 (72.2)
慢性閉塞性肺疾患		15 (20.5)	27 (30.0)
咳嗽		26 (35.6)	16 (17.8)
肺空洞形成		17 (23.3)	16 (17.8)
呼吸困難		9 (12.3)	13 (14.4)
喘息		5 (6.8)	10 (11.1)
喀血		9 (12.3)	6 (6.7)
肺腫瘍		5 (6.8)	9 (10.0)
発声障害		13 (17.8)	0
肺気腫		4 (5.5)	9 (10.0)

n (%)

※ CONVERT試験においてアリケイス+GBTを8ヵ月、本試験において12ヵ月投与された場合

【主要評価項目】 安全性

有害事象の発現状況

	前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)
すべての有害事象	68 (93.2)	90 (100)
いずれかの群で10%以上に発現した有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
発声障害	5 (6.8)	39 (43.3)
咳嗽	9 (12.3)	32 (35.6)
呼吸困難	9 (12.3)	16 (17.8)
咯血	11 (15.1)	11 (12.2)
感染症および寄生虫症		
感染による気管支拡張症の増悪	7 (9.6)	11 (12.2)
鼻咽頭炎	10 (13.7)	7 (7.8)
胃腸障害		
悪心	5 (6.8)	9 (10.0)
下痢	4 (5.5)	9 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	3 (4.1)	13 (14.4)
重篤な有害事象	20 (27.4)	32 (35.6)
いずれかの群で2%以上に発現した重篤な有害事象		
感染症および寄生虫症		
マイコバクテリウム・ アビウムコンプレックス感染	2 (2.7)	5 (5.6)
肺炎	3 (4.1)	4 (4.4)
感染による気管支拡張症の増悪	1 (1.4)	3 (3.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.7)	4 (4.4)
咯血	1 (1.4)	2 (2.2)
気胸	0	2 (2.2)
肺塞栓症	0	2 (2.2)
呼吸不全	0	2 (2.2)

MedDRA/J Ver.19.1

n(%)

	前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)
重篤な有害事象（つづき）	20 (27.4)	32 (35.6)
傷害、中毒および処置合併症		
股関節部骨折	2 (2.7)	0
心臓障害		
心房細動	1 (1.4)	2 (2.2)
眼障害		
白内障	2 (2.7)	0

MedDRA/J Ver.19.1

n(%)

	前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)
アリケイスの投与中止に至った有害事象	6 (8.2)	22 (24.4)
いずれかの群で2例以上に発現した投与中止に至った有害事象		
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
アレルギー性肺炎	2 (2.7)	0
気管支痙攣	0	2 (2.2)
発声障害	0	2 (2.2)
呼吸困難	0	2 (2.2)

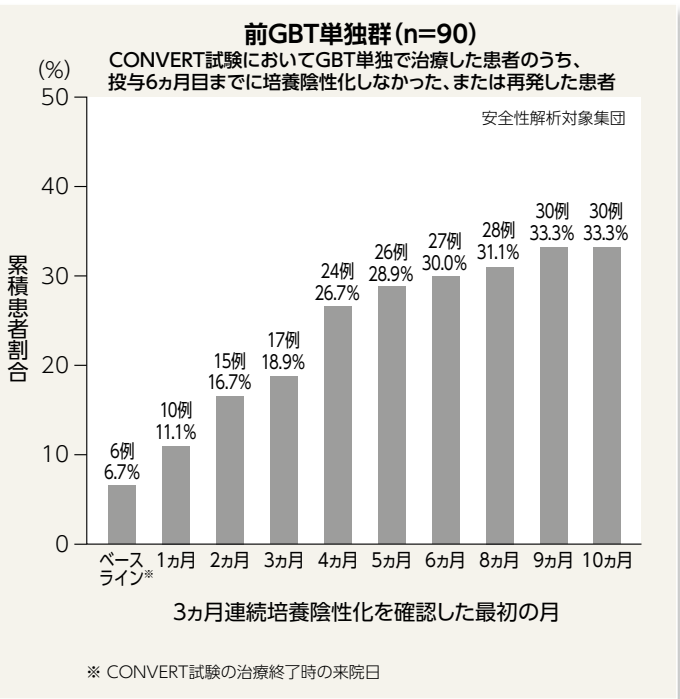
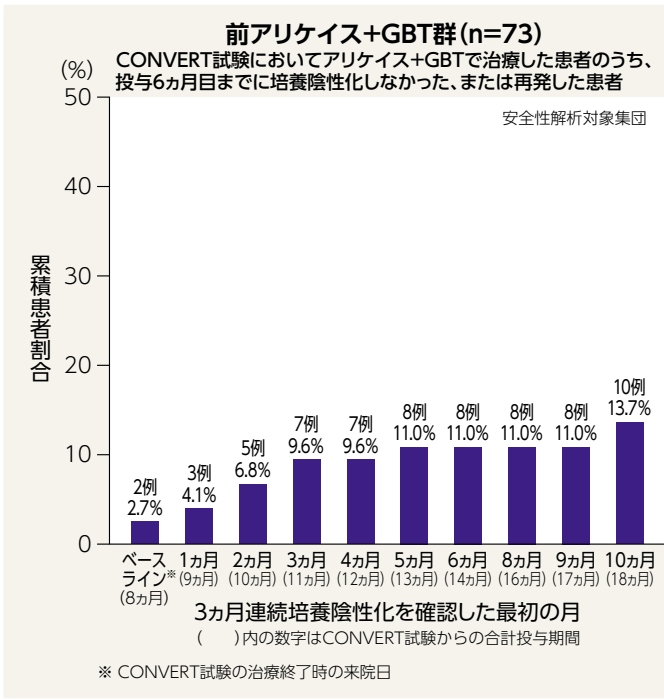
MedDRA Ver.22.0

n(%)

	前アリケイス+GBT群 (n=73)	前GBT単独群 (n=90)
死亡に至った有害事象	2 (2.7)	4 (4.4)
内訳	慢性閉塞性肺疾患	1例
	下気道感染	1例
		慢性閉塞性肺疾患
		急性呼吸不全
		気胸
		肺線維症

MedDRA/J Ver.19.1

【副次評価項目】 投与12ヵ月目までの培養陰性化率



3ヵ月連続の培養陰性を培養陰性化と定義したため、12ヵ月目に陰性化を達成した患者は、投与10ヵ月目に最初の培養陰性結果が確認されたことになる。

アリケイスは専用のラミラネブライザシステムを用いて 1日1回吸入します。

■アリケイスの投与方法



アリケイス1バイアル
(アミカシンとして590mg)

1日1回 約14(～20)分間
ラミラネブライザシステムを用いて吸入

※最新のガイドライン等を参考に多剤を併用

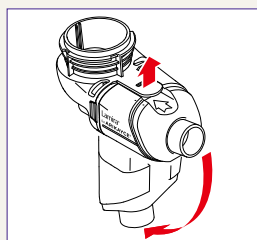
喀痰培養
陰性化

継続投与

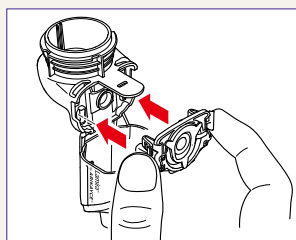
※臨床試験においては、喀痰培養陰性化が認められた以降に最大12ヵ月間、本剤の投与を継続した

吸入のための準備

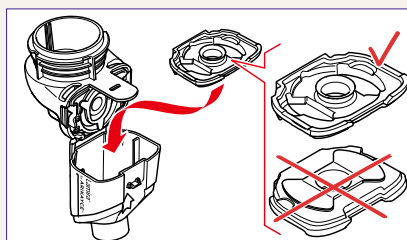
●ハンドセットの組み立て：エアロゾルヘッド・吸気バルブの取り付け



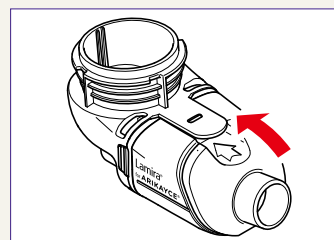
① エアロゾルチャンバを開く。



② エアロゾルヘッドを取り付ける。

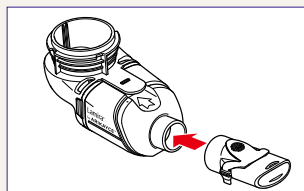


③ 吸気バルブ(青バルブ)を取り付ける。

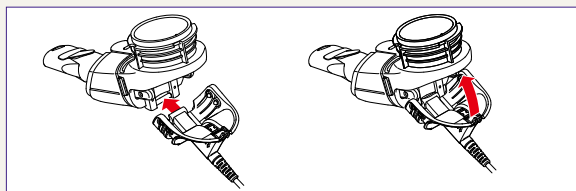


④ エアロゾルチャンバを閉じる。

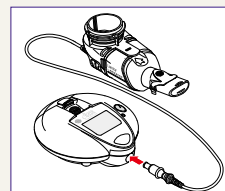
●ハンドセットの組み立て：マウスピースの装着とラミラ吸入器への接続



⑤ エアロゾルチャンバにマウスピースを装着する。

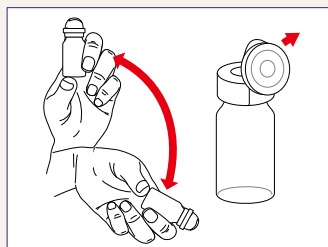


⑥ 接続コードをハンドセットに接続する。

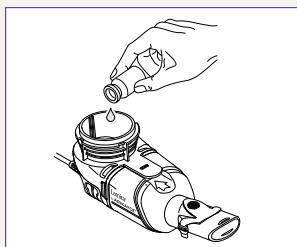


⑦ 接続コードをラミラ吸入器に接続する。

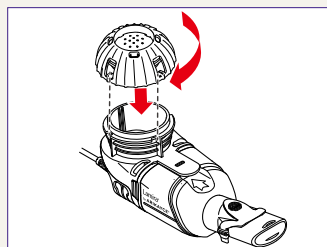
●薬液の準備



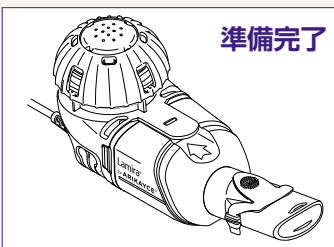
⑧ バイアルを少なくとも10～15秒間激しく振り混ぜ、キャップを外す。



⑨ バイアル内の薬液を薬液槽に入れる。



⑩ 薬液槽キャップを閉じる。



⑪ すべての部品が正しく接続され、薬液槽キャップが閉じられていることを確認する。

【用法及び用量】

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

【用法及び用量に関連する注意】

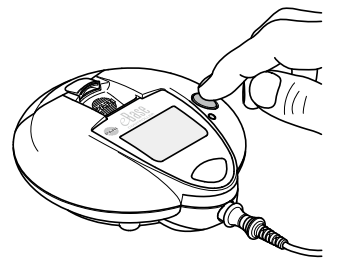
7.1 本剤を吸入する際には、専用のネブライザであるラミラネブライザシステムを使用すること。

7.2 使用にあたっては、ガイドライン等を参照し、多剤併用療法と併用すること。

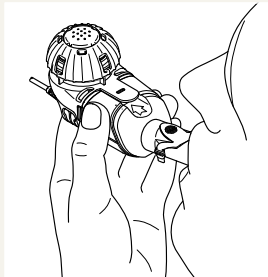
7.3 喀痰培養陰性化が認められた以降も、一定期間は本剤の投与を継続すること。臨床試験においては、喀痰培養陰性化が認められた以降に最大12ヵ月間、本剤の投与を継続した。

7.4 投与開始後12ヵ月以内に喀痰培養陰性化が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

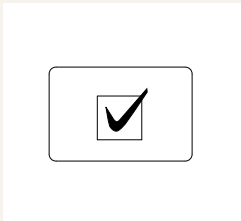
吸入操作



▶



▶



① ラミラ吸入器のボタンを押して、吸入を開始する(1回ピープ音が鳴る)。

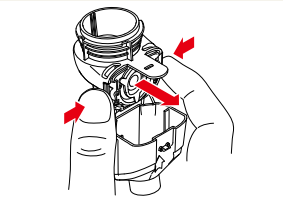
② ハンドセットを水平に持ち、マウスピースをくわえ、ゆっくりと深く息をした後、通常の呼吸で吸入する。

※薬液がなくなるまで平均で約14分かかるが、最長でも20分で終了する。

③ 薬液がなくなると、自動的に終了となり、ラミラ吸入器は自動的にオフになる(2回ピープ音が鳴る)。

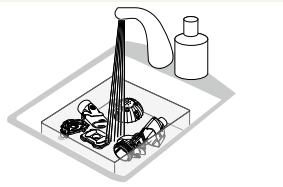
吸入後のラミラのメンテナンス ※吸入後は毎回、分解・洗浄・消毒・乾燥を行う。

●分解



- ① ハンドセットから接続コードを外す。
- ② 薬液槽キャップを開く。
- ③ ハンドセットからマウスピースを取り外す。
- ④ エアロゾルチャンバを開く。
- ⑤ 両側のフックをつまんで、エアロゾルヘッドを取り外す。
- ⑥ エアロゾルチャンバから青バルブを取り外す。

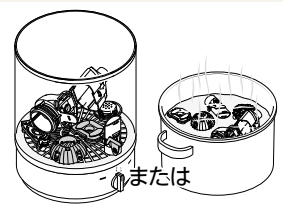
●洗浄



- ⑦ 部品についている薬をペーパータオルなどで拭き取る。
- ⑧ ぬるま湯でそれぞれ約10秒間、洗浄する。
- ⑨ 少量の洗剤を加えたぬるま湯に5分以上入れる。
- ⑩ 洗剤を取り除くためにぬるま湯で十分に洗い流す。
- ⑪ 週に1回、超音波クリーナーを用いて、エアロゾルヘッドを洗浄する。

※ ブラシやスポンジを使用しない。

●消毒

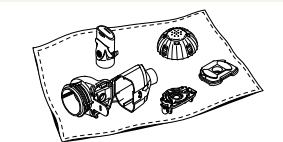


⑫ 精製水(日本薬局方と記載のあるもの)や蒸留水による煮沸消毒を行う場合は、5分以上煮沸する。

※ 部品が鍋底につかないように、鍋には十分な水を入れる。

蒸気式消毒器を使用する場合は、水道水を使って6分以上消毒を行う。

●乾燥



⑬ 消毒完了直後に、清潔で乾燥したところで乾かす。

【その他の注意】・気管支拡張薬を併用している場合は、アリケイスの投与前に使用すること

- ・エアロゾルヘッドの中央の丸い部分は触らない
- ・ハンドセットは1か月ごとに新しいものと交換する

ラミラ®ネブライザシステム取扱説明書(2021年3月作成)をもとに作成

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

ラミラネブライザシステムの使用方法を患者に十分に指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は使用前に室温20～25℃に戻してから使用すること。使用時にはバイアルを少なくとも10～15秒間激しく振り混ぜ、内容物が均一でよく混ざるようになるまで本剤を調製する。

アミノグリコシド系抗生物質製剤

アリケイス® 吸入液 590mg

ARIKAYCE® アミカシン硫酸塩 吸入用製剤

処方箋医薬品⁽¹⁾ 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

日本標準商品分類番号	876169
承認番号	30300AMX00245000
承認年月	2021年3月
薬価基準収載年月	2021年5月
販売開始年月	2021年7月
再審査期間満了年月	6年(2027年3月満了)
国際誕生年月	2018年9月

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：36ヵ月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

品名	アリケイス吸入液 590mg
有効成分	1バイアル (8.4mL) 中にアミカシン硫酸塩をアミカシンとして 590mg (力価) 含有
添加物	ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) コレステロール 水酸化ナトリウム 塩化ナトリウム

注) 本剤は専用のネブライザにより薬液8.4mLが投与できるように、1バイアル中に薬液8.9mLが充填されている。

3.2 剤形・性状

品名	アリケイス吸入液 590mg
剤形・性状	白色の乳状懸濁液
pH	6.1～7.1
その他	無菌製剤

4. 効能又は効果

適応菌種：アミカシンに感性的マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)
適 応 症：マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) による肺非結核性抗酸菌症

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の適用は、肺MAC症に対する多剤併用療法による前治療において効果不十分な患者に限定すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を吸入する際には、専用のネブライザであるラミラネブライザシステムを使用すること。[14.1参照]
- 7.2 使用にあたっては、ガイドライン等を参照し、多剤併用療法と併用すること。
- 7.3 喀痰培養陰性化が認められた以降も、一定期間は本剤の投与を継続すること。臨床試験においては、喀痰培養陰性化が認められた以降に最大12ヵ月間、本剤の投与を継続した。[17.1.1参照]
- 7.4 投与開始後12ヵ月以内に喀痰培養陰性化が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、特に血中濃度が高くなりやすい患者（腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者等）では聴力検査を実施することが望ましい。[11.1.3参照]
- 8.2 急性腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]
- 8.3 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 第8脳神経障害又はその疑いのある患者

第8脳神経障害が発現又は増悪するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 重症筋無力症等の神経筋障害又はその疑いのある患者

本剤は神経筋遮断作用を有するため、呼吸抑制があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者では高い血中濃度が持続し、腎障害の悪化及び第8脳神経障害の副作用が強くあらわれるおそれがある。腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.3参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊婦に投与すると新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤吸入投与によるヒト母乳中への移行は不明であるが、アミカシンを筋肉内投与した場合、ヒト母乳中に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下しているため、高い血中濃度が持続し、第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意

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

11. 副作用

11.1 重大な副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.1 過敏性肺炎 (2.7%)

11.1.2 気管支痙攣 (21.5%)

- 11.1.3 第8脳神経障害 (15.1%)
めまい、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがある。[8.1参照]
- 11.1.4 急性腎障害 (3.2%)
[8.2参照]
- 11.1.5 ショック (頻度不明)、アナフィラキシー (頻度不明)
[8.3参照]

11.2 その他の副作用

発現率 分類	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
血液及びリンパ系			白血球減少
心臓障害			動悸
耳及び迷路	耳鳴	耳の不快感 難聴	耳痛 めまい
眼障害			流涙低下
胃腸障害		口内乾燥 悪心 下痢	腹痛 舌炎 舌変色 嘔吐
全身障害及び 投与部位の状態	疲労	胸部不快感	悪寒 発熱 無力症
感染症及び 寄生虫症		気管支炎 喉頭炎 口腔カンジダ症	
臨床検査		体重減少	呼吸音異常
代謝及び栄養障害		食欲減退	
筋骨格系及び 結合組織障害		関節痛	胸筋骨格痛 筋肉痛
神経系障害		失声 めまい 味覚障害 頭痛	錯感覚 平衡障害
精神障害			不眠症
腎及び尿路障害		血尿	
呼吸器、胸郭及び 縦隔障害	咳嗽 発声困難 呼吸困難 咯血 口腔咽頭痛	喀痰を伴う咳嗽 鼻漏 唾液増加 喉の炎症 喘鳴 慢性閉塞性肺疾患	咽頭紅斑 ラ音 鼻詰まり 声帯炎症
皮膚及び 皮下組織障害		寝汗 掻痒 発疹	皮膚乾燥 多汗症

13. 過量投与

アミカシンの除去には血液透析が有用であるとの報告がある。

14. 適用上の注意

- 14.1 薬剤交付時の注意
ラミラネブライザシシステムの使用方法を患者に十分に指導すること。[7.1参照]
- 14.2 薬剤投与時の注意
本剤は使用前に室温20～25℃に戻してから使用すること。使用時にはバイアルを少なくとも10～15秒間激しく振り混ぜ、内容物が均一によく混ざるようになるまで本剤を調製する。

20. 取扱い上の注意

凍結を避け、冷蔵庫に保管 (2℃ - 8℃)。
アリケイスは、最大25℃の室温で最大4週間保存が可能である。一旦室温で保存された場合、未使用の薬剤は4週間で廃棄する必要がある。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

アリケイス吸入液 590mg：7バイアル

詳細は添付文書をご参照ください。また、添付文書の改訂にご留意ください。

2021年7月改訂 (第2版)

製造販売元

インスメッド合同会社
東京都千代田区永田町二丁目10番3号
東急キャピトルタワー13階
<https://insmed.jp>

【文献請求先及び問い合わせ先】
メディカルインフォメーションセンター
電話：0120-118808

Insmmed®, Insmmed logo, インスメッド®, ARIKAYCE® and アリケイス® are registered trademarks of Insmmed Incorporated.
PARI® is a registered trademark of PARI GmbH. Lamira® and ラミラ® are registered trademarks of PARI Pharma GmbH.
All other trademarks referenced herein are the property of their respective owners.



ホームページのご案内

医療従事者向け

アリケイス.jp



アリケイス®を適切にご使用いただくための
情報を提供しています

製造販売元

インスメッド合同会社
東京都千代田区永田町二丁目10番3号
東急キャピトルタワー13階
<https://insmed.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
メディカルインフォメーションセンター
電話：0120-118808

 **insmed**®

2021年7月作成
PP-ARIK-JP-00097
© 2021 Insmed GK. All Rights Reserved.
© 2021 PARI GmbH. All Rights Reserved.