

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤 (amikacin liposome inhalation suspension: ALIS 販売名 アリケイス®吸入液590 mg) に関する使用指針

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 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

2016年より日本も参加して実施された第Ⅲ相国際共同治験の結果¹⁾に基づき、2021年3月に厚生労働省よりアミカシン硫酸塩 吸入用製剤 (ALIS, 販売名 アリケイス®吸入液590 mg) の医療用医薬品としての製造販売が承認された。肺 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症を対象として開発された世界初の薬剤である。2020年に発表されたATS/ERS/ESCMID/IDSAの肺非結核性抗酸菌症に関する診療ガイドライン²⁾では、上記治験の結果¹⁾を根拠として、通常の治療 (最低2剤以上の薬剤) を6カ月以上継続しても喀痰培養にて排菌陰性化が達成されない例に対し、ALISの追加治療が強く推奨されている。今後、わが国でも期待されるALIS治療に関し、その適正使用のために、日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会として使用指針を示す。

使用にあたって満たすべき要件

(1) 患者要件：以下のすべてを満たすこと。

- ①本剤投与開始時に2剤以上による多剤併用療法を6カ月以上実施しても、細菌学的効果が不十分な患者。
- ②本剤投与開始時に喀痰抗酸菌培養にてMACの排菌が認められていること。

(2) 医師要件：原則的に以下のいずれかを満たす医師の管理・指導の下で使用する。

- ①日本結核・非結核性抗酸菌症学会認定医*であること。
 - ②日本呼吸器学会専門医*であること。
- *難治性肺MAC症の診療経験を有することが望ましい。

(3) 施設要件：原則的に以下のすべてを満たすこと。

- ①添付文書等、使用上の注意に記載された副作用に関して、その診断や適切な処置ができる体制が整っていること。
- ②本剤を投与するに当たり、吸入指導や副作用への対応が薬剤師、看護師など専門の医療スタッフにより可能であり、継続的に相談できる体制が整っていること。
- ③薬剤感受性を含む細菌学的検査を、外注を含め、実施できる体制が整っていること。

使用にあたっての留意点

(1) ALISを単剤で使用しないこと。多剤併用療法の一部として使用すること。

(2) ALIS使用を考慮する場合には、2018年のCLSI M24 3rd ed/M62に準拠した感受性試験 (pH 7.3~7.4に調整したMueller-Hinton液体培地を用いる) にてAMKの最小発育阻止濃度 (MIC) を評価する。AMKのMICが $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であれば原則ALISを使用できない。

現在使用されているプロスミック-NTMは2003年のCLSIのM24-Aに準拠しており (Middlebrook7H9培地を使用) AMKのMIC値を $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ までしか評価できない。本法 (プロスミック-NTM) を用いたAMKのMICの結果については症例ごとに判断する。なお、喀痰あるいは分離培養菌を用いたCLSI M24 3rd ed/M62に基づく薬剤感受性試験については付記を参照すること。

(3) ALIS使用開始後は可能なかぎり4週間以上の間隔をあけて定期的に喀痰抗酸菌培養検査を実施すること。

(4) 本剤の効果は、投与後6カ月を目安に、投与開始前の臨床症状、画像所見 (少なくとも本剤開始前3カ月以内に撮影した胸部HRCT)、細菌学的検査結果などを併せて総合的に判断する。排菌陰性化が達成されなくても臨床経過およびMIC値を参考にして継続の可否について検討する。ただし感受性試験でAMKのMICが $\geq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ であれば休薬して経過を観察し、その後感受性試験を含めて細菌学的検査を再検する。

副作用と対策

以下の副作用に留意し、その発現を最小化し、発現時には適切な処置を行い、重症化を防ぐように努める。なお、詳細については「添付文書³⁾」を参照すること。

(1) 重大な副作用

- 過敏性肺臓炎 (2.7%)

→ 投与中：酸素飽和度やKL-6のモニタリング等、適正な管理を行う。

- 発現時：本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。
- 気管支痙攣（21.5%）
 - 休薬し、改善後に再開する。
 - β 2刺激薬の前投与を考慮する。
- 第8脳神経障害（15.1%）
 - 投与前：問診で家族性難聴の可能性を聴取する。
 - 投与中：腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者等、本剤の血中濃度が高くなる可能性がある患者には、適宜聴力検査を実施しモニタリングを行う。難聴がすでにある患者には、自覚症状や聴力検査で悪化を認めた場合には直ちに吸入を中止し、医師の指示のもと聴力検査を受けるよう指導する。
 - 発現時：第8脳神経障害発現時には本剤の投与を中止し、適切な処置を行う。
- 急性腎障害（3.2%）
 - 腎機能障害が既知または疑われる患者には、綿密なモニタリングを行う。
- ショック、アナフィラキシー
 - 事前に十分な問診を行い、アミノグリコシド系薬によるアレルギー歴を確認する。

（2）主な副作用（5%以上発現）

耳鳴、疲労、発声障害、咳嗽、呼吸困難、咯血、口腔咽頭痛など。

- 発声障害⁴⁾
 - 休薬し、改善後に再開する。
 - 吸入の頻度を減らし（隔日投与など）、状態により調整する。
 - 吸入を夜に実施する。
 - 吸入前に水を飲む、うがいをするなどし、口腔、咽頭が乾燥した状態での吸入を避ける。
 - 吸入後の温湯等によるうがいを徹底する。
 - トローチなどを使用する。
- 咳嗽、呼吸困難

- 休薬し、改善後に再開する。
- 吸入の頻度を減らし（隔日投与など）、状態により調整する。
- β 2刺激薬の前投与を考慮する。
- なお、吸入中に咳嗽や呼吸困難、違和感を認めた場合には吸入を中止し呼吸を整えてから再開する。

〔参考文献〕

- 1) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al.: Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT): a prospective, open-label, randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; 198 : 1559-1569.
- 2) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al.: Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; 71 : e1-e36/*Eur Respir J.* 2020 ; 56 : 2000535.
- 3) アリケイス添付文書（第2版）2021年7月改訂.
- 4) Swenson C, Lapinel NC, Ali J, et al.: Clinical management of respiratory adverse events associated with amikacin liposome inhalation suspension: results from a patient survey. *Open Forum Infect Dis.* 2020 ; 7 : ofaa079.

〔付記1〕

CLSI M24 3rd ed/M62に準拠したAMKの薬剤感受性試験についてはインスメッド合同会社に連絡すること（病院担当者あるいはインスメッド合同会社 メディカルインフォメーションセンターまで）。

電話：0120-118808 受付時間 9:00～17:30（土曜・日曜・祝日及び同社休業日を除く）

メール：medicalinformation@insmed.com

〔付記2〕

現在AMED研究班にてCLSI M24 3rd ed/M62に準拠した遅発育性抗酸菌用MICプレートが開発中である。当該キットが承認、保険取載に至れば、それを使用する。

日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会

委員長：長谷川直樹	前委員長：小川 賢二		
委員：岸本 伸人	木田 博	佐藤 和弘	鈴木 克洋
	鈴木 博貴	中川 拓	藤田 昌樹
	山崎 泰宏	原田 敏之	森本 耕三
	南宮 湖	葉久 貴司	小林 岳彦