

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 — 改訂2024 —

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。肺非結核性抗酸菌症に関する国際診療ガイドライン²⁾および成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂³⁾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難治性肺MAC症に対し、ALISの追加治療を強く推奨している。

ALISの適正使用を推進するために、日本結核・非結核性抗酸菌症学会および日本呼吸器学会から2022年に発出した使用指針を改訂する。

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。なお、*Mycobacterium abscessus* speciesを含め、MAC以外の菌には適応を有さない。

(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、薬剤師、看護師など専門の医療スタッフにより吸入指導や副作用への対応が可能

であり、継続的に相談できる体制が整っていること。

③外注を含め、薬剤感受性を含む細菌学的検査を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) 難治性の定義を満たさない肺MAC症には適応はない。すなわち、肺MAC症の初回治療導入時には適応はない。

(3) 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 (pH7.3~7.4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 (付記1参照)。AMKのMICが $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ であれば原則ALISを使用できない。

(4) 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。

(5) 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排菌量の推移 (喀痰抗酸菌塗抹検査による菌量や、固形培地におけるコロニー数の変化)、臨床経過およびMIC値を参考にして継続の要否について検討する。ただし感受性試験でAMKのMICが $\geq 128 \mu\text{g/mL}$ 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⁴⁾」を参照すること。

(1) 重大な副作用

- 薬剤性肺障害 (2.7%)
 - 投与中：呼吸困難などの症状、酸素飽和度やKL-6等、適正なモニタリングを行う。
 - 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。
 - 短時間作用性 β 2刺激吸入薬の前投与を考慮する。
 - 第8脳神経障害 (15.1%)

適宜耳鼻咽喉科等にて聴力検査を含めた評価を行う。

 - 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、長期間投与と患者等、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。自覚症状の悪化を認めた場合には吸入を中止し、耳鼻咽喉科等にて聴力検査を実施する。
 - 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⁵⁾
 - 休薬し、薬剤性肺障害の有無を確認する。発症がなければ改善後に再開する。
 - 状態により吸入の頻度を調整する (エキスパートオピニオン)⁵⁾⁶⁾。
 - 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⁶⁾など)、耐性化に留意し状態により調整する。
 - 短時間作用性 β 2刺激吸入薬の前投与を考慮する。

[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) 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 : 成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂. *結核.* 2023 ; 98 : 177-187.
- 4) アリケイス添付文書 (第3版). 2022年6月改訂.
- 5) 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.
- 6) Kurahara K, Kanaoka K, Tanaka Y, et al.: Management of dysphonia caused by amikacin liposome inhalation in *M. avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023 ; 27 : 872-873.

[付記1]

CLSI M24 3rd ed/M62に準拠した遅発育性菌用の薬剤感受性試験 (プロスミックSGM-極東) が2023年3月より使用可能になった (保険収載)。

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
 委員 石塚 全 木田 博 小林 岳彦 白石 裕治
 中川 拓 南宮 湖 葉久 貴司 濱口 愛
 藤田 昌樹 三嶋 廣繁 森本 耕三 山本 和子

日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会

部会長 佐々木結花
 部員 長谷川直樹 (前部会長) 迎 寛 菊地 利明