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
2.2 緒言

インスメッド合同会社

目次

2.2 緒言 3

2.2　緒言

製品名

アリケイス吸入液 590 mg （アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）

本剤の開発に際しては、ARIKAYCE™（アリケイス：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）あるいは吸入用アミカシンリポソーム製剤（LAI）という名称を用いているが、開発の初期では Arikace™ あるいは SLIT™ アミカシンがという呼称が用いられた。なお、本申請書の大半では ALIS（アミカシンリポソーム吸入用懸濁液）の呼称を用いている。

有効成分

一般名：アミカシン硫酸塩（Amikacin sulfate）

Amikacin sulfate

日本名：

3-アミノ-3-デオキシ-α-D-グルコピラノシル-(1→6)-[6-アミノ-6-デオキシ-α-D-グルコピラノシル-(1→4)]-1-*N*-[(2*S*)-4-アミノ-2-ヒドロキシブタノイル]-2-デオキシ-D-ストレプタイン 二硫酸塩

英名：

3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine disulfate (JP)

6-O-(3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-4-O-(6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl)-1-N-[(2S)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine sulphate (Ph. Eur.)

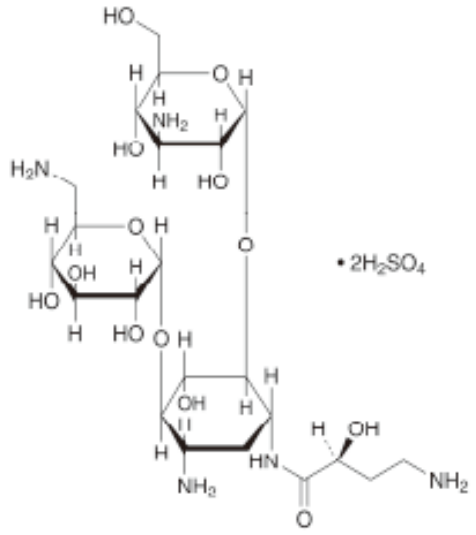
D-Streptamine, O-3-amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-O-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-N1-(4-amino-2-hydroxy-1-oxobutyl)-2-deoxy-, (S)-, sulfate (1:2) salt (USP)

(2*S*)-4-Amino-*N*-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-5-amino-2-[(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-4-amino-3,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy-4-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(aminomethyl)-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]oxy-3-hydroxycyclohexyl]-2-hydroxybutanamide, sulfuric acid (IUPAC)

薬理学

アミカシン硫酸塩はカナマイシン由来のポリカチオン、半合成アミノグリコシド系抗生物質であり、カナマイシンはグラム陰性菌あるいは一部のグラム陽性菌に対して抗菌作用を有している。アミカシンは 30 年以上、アミカシンに感受性を有している微生物に対する抗菌剤としてヒトに用いられてきた。アミカシンは他のアミノグリコシド系抗生物質と同様、細菌のリボソームの 30S サブユニット上の特定の受容体タンパク質に結合し、mRNA（メッセンジャーRNA）と 30S サブユニット間の開始複合体を妨害して、タンパク質合成を阻害する。

構造式



処方

本剤はアミカシン硫酸塩を有効成分として含有するリポソーム製剤である。本リポソームはジパルミトイルホスファチジルコリン（DPPC）とコレステロール（[redacted]）からなり、また、他の添加剤として塩化ナトリウム、水酸化ナトリウム（pH 調整用）及び注射用水を製剤中に含有する。

本剤はアミカシンの濃度が 70 mg/mL になるように調整されている。使用容器・施栓系の構成は，単回使用のバイアル (タイプIのホウケイ酸フリントガラス製)，20 mm の臭化ブチルゴム製のストッパー及びアルミニウム製のフリップオフ・ティアオフ・キャップである。使用に際しては 1 回 1 バイアルとし、専用の吸入用器具の使用が推奨される。

適応症はマイコバクテリウム・アビウム・コンプレックス (MAC)による肺非結核性抗酸菌症であり、本剤は他の抗菌レジメンと組み合わせて投与する。本剤は 1 バイアルあたり 9.3g (8.9mL)の ALIS を含有し、そのうち 8.4 mL、すなわち 590 mg のアミカシンがネブライザを通じて投与される。

用法

無菌懸濁液である本剤は専用の吸入用器具を用いて経口吸入投与する。　本剤は 1 日 1 回の自己投与製剤である。

ラミラネブライザシステムは高性能電子式ネブライザーであり、振動有孔膜を用いることにより吸入可能なエアロゾルを産生する。本機器はコントローラとネブライザハンドセットから構成され、患者や介護者が自宅で薬剤を投与できるよう設計されている。ネブライザハンドセットは薬液槽キャップ、薬剤槽、エアロゾルヘッド、吸入バルブ、エアロゾルチャンバ及びマウスピースで構成されている。

一部のアミカシンは吸入の過程でリポソームから放出される、そのため遊離のアミカシンとリポソームに封入された状態のアミカシンが肺に到達する。さらに、その他の機序によりアリケイスからアミカシンが放出される。*In vivo* 試験ではリポソーム封入アミカシンが肺胞中のマクロファージに取り込まれることが報告されている (Liu et al, 2009)。これらの機序は肺 NTM 症における細胞内感染治療における重要な特徴と考えられた。

以上のことから本剤はアミカシンの全身曝露による副作用のリスクを回避し、1 日 1 回の投与で対象とする感染症を治療できる有効な薬剤と考えられる。