

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成

尿素サイクル異常症薬

# アルギU<sup>®</sup>配合顆粒

アルギニン製剤

Argi-U<sup>®</sup> Granule

剤形	顆粒剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1.3g中 L-アルギニン塩酸塩 605mg L-アルギニン 500mg (L-アルギニンとして計 1000mg)
一般名	該当しない
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2009年 2月26日(販売名変更による)
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日:2009年 9月25日(販売名変更による) 発売年月日:1999年12月 6日
開発・製造販売(輸入) 提携・販売会社名	製造販売元 : EAファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.eapharma.co.jp/">http://www.eapharma.co.jp/</a>

本IFは2016年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS登録番号	2
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	9
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	23
2. 薬物速度論的パラメータ	28
3. 吸収	28
4. 分布	29
5. 代謝	29
6. 排泄	30
7. トランスポーターに関する情報	30

8. 透析等による除去率	30
<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	31
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	31
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	31
7. 相互作用	32
8. 副作用	32
9. 高齢者への投与	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34
11. 小児等への投与	35
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
13. 過量投与	35
14. 適用上の注意	35
15. その他の注意	35
16. その他	35
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	36
2. 毒性試験	37
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	39
2. 有効期間又は使用期限	39
3. 貯法・保存条件	39
4. 薬剤取扱い上の注意点	39
5. 承認条件等	39
6. 包装	39
7. 容器の材質	39
8. 同一成分・同効薬	40
9. 国際誕生年月日	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	40
11. 薬価基準収載年月日	40
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	40
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	40
14. 再審査期間	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
16. 各種コード	41
17. 保険給付上の注意	41
<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	43
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	44
2. 海外における臨床支援情報	44
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	45



# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

アルギU®配合顆粒は、尿素サイクル異常症薬である。

先天性代謝異常疾患のうち、尿素サイクルを構成する酵素の欠損により高アンモニア血症を誘起する疾患では、重篤な中毒症状を呈し、死に至るケースも多く、救命し得たとしても重度の後遺症を残すことになる。高アンモニア血症は尿素サイクルの酵素及び基質の不足等のため、アンモニアの処理が十分にできなくなるために発症することから、重要な基質であるアルギニンを投与する基質補充療法が検討され、高アンモニア血症の著明な改善と生存率の改善が報告されてきた。しかし、尿素サイクル異常症治療薬としてのアルギニン製剤は、国内では承認されていなかったため、主治医は下垂体機能検査用薬であるアルギニン点滴静注30g「AY」や日局L-アルギニン塩酸塩原末を用いて治療していた。このような背景から、1991年に患者数が極めて少ないものの、治療上の必要性が高いことよりアルギニン製剤の尿素サイクル異常症薬としての開発が開始された。

1999年9月、先天性尿素サイクル異常症またはリジン尿性蛋白不耐症治療期の緊急的・血中アンモニア濃度の低下を目的として点滴静注用製剤であるアルギU®注（現：アルギU®点滴静注20g）が、また、先天性尿素サイクル異常症またはリジン尿性蛋白不耐症の維持期における血中アンモニア濃度の上昇抑制を目的として経口剤である本剤が希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）として承認された。

承認後10年間の全投与症例を対象とした使用成績調査（222例）を実施し、2009年12月に再審査申請を行った結果、2010年12月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、医療用事故防止対策に基づき、販売名を2009年2月にアルギU®顆粒からアルギU®配合顆粒に変更した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ・日本で唯一の先天性尿素サイクル異常症の内用薬である。（40頁参照）
- ・尿素サイクル酵素の基質であるアルギニンを補充することにより、先天性尿素サイクル異常症又はリジン尿性蛋白不耐症患者の尿素サイクルを円滑に回転させて血中アンモニアの排出を促進し、高アンモニア血症の予防をする。（19頁参照）
- ・L-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンを等モル混合した水溶性の顆粒剤でクロルの過剰投与に配慮。味や粘膜刺激の改善により、コンプライアンスの向上が期待できる。（5頁参照）
- ・副作用の発現率は、承認時に12.5%（5/40例）、再審査結果時に8.1%（18/222例）であった。（32頁参照）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

アルギU®配合顆粒

(2) 洋名

Argi-U® Granule

(3) 名称の由来

アルギニン Urea 配合顆粒

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

### 3. 構造式又は示性式

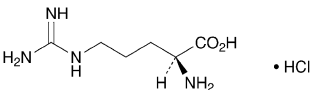
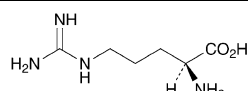
### 4. 分子式及び分子量

### 5. 化学名(命名法)

該当しない

<参考>

表Ⅱ-1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式又は示性式	分子式 分子量	化学名
L-アルギニン塩酸塩 L-Arginine Hydrochloride		$C_6H_{14}N_4O_2 \cdot HCl$ 210.66	(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride
L-アルギニン L-Arginine		$C_6H_{14}N_4O_2$ 174.20	(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: ARG-UG

### 7. CAS 登録番号

L-アルギニン塩酸塩 : 1119-34-2

L-アルギニン : 74-79-3



## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

L-アルギニン塩酸塩 : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。

L-アルギニン : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、特有なにおいがある。

#### (2) 溶解性

L-アルギニン塩酸塩 : 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(95)に極めて溶けにくい。

L-アルギニン : 水又はギ酸に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。  
希塩酸に溶ける。

#### (3) 吸湿性

L-アルギニン : 吸湿性である。

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

L-アルギニン塩酸塩 : 分解点…235°C\*

L-アルギニン : 分解点…244°C\*

\*The Merck Index 14th Edition(2006)

#### (5) 酸塩基解離定数

L-アルギニン :  $pK_1=1.82^*$ 、 $pK_2=8.99^*$ 、 $pK_3=12.48^*$

\*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善株 (2004)

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

##### 1. 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$

L-アルギニン塩酸塩 : +21.5~+23.5° (乾燥後、2g、6mol/L塩酸試液、25mL、100mm)

L-アルギニン : +26.9~+27.9° (乾燥後、2g、6mol/L塩酸試液、25mL、100mm)

##### 2. 等電点(pI:isoelectric point)

L-アルギニン : 10.76

\*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善株 (2004)

##### 3. pH

L-アルギニン塩酸塩 : 4.7~6.2 (1.0gを水10mLに溶かした液)

L-アルギニン : 10.5~12.0 (1.0gを水10mLに溶かした液)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局の医薬品各条の確認試験法による

#### 4. 有効成分の定量法

日局の医薬品各条の定量法による

## IV. 製剤に関する項目

---

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

白色の顆粒剤で、においはなく、わずかに特異な味がある。

#### (2) 製剤の物性

##### 1. 崩壊試験

日本薬局方「一般試験法 崩壊試験法」により試験を行った。

最大値3.7分、平均値1.7分と30分以内に崩壊し、顆粒剤の規格に適合した。

##### 2. 粒度試験

日本薬局方「製剤総則 顆粒剤」により試験を行った。

顆粒剤の粒度の試験に従い試験した結果、規格の「10号篩全通、12号残留5%以下、42号篩通過15%以下」に適合した。

#### (3) 識別コード

なし

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

アルギU®配合顆粒1.3g中

L-アルギニン塩酸塩 605mg

L-アルギニン 500mg

(L-アルギニンとして計1000mg)

#### (2) 添加物

崩壊剤:カルメロースカルシウム

結合剤:ヒドロキシプロピルセルロース

賦形剤:結晶セルロース

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-1. 製剤の安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (密栓)	0、2、4、6ヵ月	規格適合
長期保存試験	25℃、75%RH	褐色ガラス瓶 (密栓)	0、3、6、9、12、18、 24、30、36ヵ月	規格適合

#### ・開封後の安定性

本剤500gをガラス瓶に充填し、25℃、60%RH、遮光の条件下、6週間開封保存(開封状態)した結果、すべての試験項目[性状、確認試験、崩壊試験、粒度の試験及び含量]において、規格に適合した。しかし、水分量を経時的に測定した結果、水分量は増加し(5%未満)、吸湿する傾向が認められた。

#### ・分包時の安定性

本剤を分包機を用いてグラシンポリ包装とセロハンポリ包装に分包したものと、これらの分包品と乾燥剤をチャック付きビニール袋に入れて二重包装としたものを、25℃、60%RH、遮光の条件下で、6週間及び90日間保存し、性状、色差、水分量及び含量を測定した。その結果、二重包装をしないグラシンポリ包装とセロハンポリ包装の分包品は、いずれも6週間で水分量が増加し、含量が規格から外れた。二重包装(乾燥剤入り)をしたグラシンポリ包装では、水分量が増加する傾向にあったが、90日間の保存でも、含量が規格から外れることは無かった。二重包装(乾燥剤入り)をしたセロハンポリ包装でも、水分量が増加する傾向にあり、含量は6週間では規格内であったが、90日間で一部の項目で規格外となった。なお、性状、色差については、二重包装をしないグラシンポリ包装とセロハンポリ包装の分包品では、いずれも90日間でわずかに黄色を帯びた白色への変色が認められ、色差の経時的な増加(黄色方向への色調変化)が確認された。二重包装(乾燥剤入り)をしたグラシンポリ包装とセロハンポリ包装では顕著な変化は認められなかった。

上記の結果から、二重包装(乾燥剤入り)をしたグラシンポリ包装では、90日間まで品質水準を満たしていると考えられた。しかしながら、二重包装をしないグラシンポリ包装で認められた含量低下の原因は、水分量の経時的な増加によると考えられる事から、本剤の保管においては吸湿に十分注意する必要がある。

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 7. 溶出性

該当しない

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

L-アルギニン

呈色反応: ニンヒドリン試液との反応で液は青紫色を呈する。

$\alpha$ -ナフトール及び次亜塩素酸ナトリウム試液との反応で液は赤だいたい色を呈する。

塩化物

沈殿反応: 硝酸銀試液との反応で白色沈殿を生じ、この一部に希硝酸を加えても溶けないが、過量のアンモニア試液を加えるとき、溶ける。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

L-アルギニン: 液体クロマトグラフィー

L-アルギニン塩酸塩及びL-アルギニン由来のL-アルギニンとして算出

塩素: 電位差滴定法

L-アルギニン塩酸塩由来の塩素として算出

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

下記疾患における血中アンモニア濃度の上昇抑制

先天性尿素サイクル異常症[カルバミルリン酸合成酵素欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、アルギニノコハク酸合成酵素欠損症(シトルリン血症)、アルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸尿症)]又はリジン尿性蛋白不耐症(ただし、アルギニンの吸収阻害が強い患者を除く)

#### <効能又は効果に関連する使用上の注意>

本剤は、先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)又はリジン尿性蛋白不耐症(ただし、アルギニンの吸収阻害が強い患者を除く)と診断された患者に投与すること。

(解説)

本剤は、「アルギナーゼ欠損症の患者」及び「リジン尿性蛋白不耐症のうちアルギニンの吸収阻害が強い患者」は適応禁忌である。

診断が確定する前にこれらの疾患を有する患者に投与されないことがないよう、本項を設定した。

### 2. 用法及び用量

通常、1日量として、体重1kg当たり0.15～0.50g(L-アルギニンとして0.12～0.38g)を3～6回に分割し、経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

一般に少量より開始し、血中アンモニア濃度、自覚症状等を参考に十分な効果が得られるまで漸増する。また、食事管理(低蛋白食)及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤の適用患者の維持期(高アンモニア血症による非発作時)の基本は栄養治療であり、食事管理(低蛋白食)及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるため、食事指導を行うこと。
2. 風邪、過激な運動、食事及び便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量する。また、急激に血中アンモニア濃度が上昇した場合にはアルギニン注射剤あるいは他の治療法を検討すること。

(解説)

1. 本剤の対象患者は、過剰なアンモニア産生を抑制するために、蛋白摂取制限をする必要があるが、生体に必要な必須アミノ酸は必要十分量を摂取しなくてはならない。また体蛋白崩壊防止のために十分量のカロリー摂取も必要である。

低蛋白食について、遠藤らは、以下を蛋白制限の目安として挙げている<sup>1)</sup>。

表V-1. 高アンモニア血症における蛋白制限の基本

(単位:g/kg/day)

疾患	蛋白制限	必須アミノ酸	自然蛋白 <sup>注)</sup>
カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症	1.0～1.5	0.5～0.7	0.5～0.7
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	1.0～1.5	0.5～0.7	0.5～0.7
シトルリン血症	1.25～1.5		1.25～1.5
アルギニノコハク酸尿症	1.25～1.75		1.25～1.75

注) 自然蛋白: 食事から摂取される蛋白  
(文献の一部改変)

## V. 治療に関する項目

2. 本剤の対象患者は、風邪、過激な運動、食事及び便秘等により、高アンモニア血症を来しやすく、病態の悪化の可能性があることから記載した<sup>1)</sup>。

高アンモニア血症を来した場合は、アルギニンの静脈投与を行うが、血中アンモニアの上昇が著しく生命に危険が及ぶ状態では、交換輸血、血漿交換、血液透析、腹膜透析などの治療を併用すること<sup>2)</sup>。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

<参考>

試験区分	試験のデザイン	対象	目的
第Ⅱ相試験 <sup>3)</sup> 用量確認試験	オープン	先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症に基づく高アンモニア血症と診断された患者で、現在治療中の外来又は入院患者	本剤の対象患者に対する、至適有効量の確認及び安全性について検討する。
第Ⅱ相試験 <sup>3)</sup> 長期服薬試験	オープン		本剤の対象患者に対する、長期投与時の安全性について検討する。
第Ⅲ相試験 <sup>4)</sup> 一般臨床試験	オープン		本剤の対象患者に対する、有効性及び安全性について検討する。

#### (2) 臨床効果

##### 1. 一般臨床試験

先天性尿素サイクル異常症21例(カルバミルリン酸合成酵素欠損症2例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症9例、シトルリン血症4例、アルギニノコハク酸尿症3例、リジン尿性蛋白不耐症3例)を対象とした一般臨床試験において、血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度及び自他覚症状等の経時的変化をみた有効率(「有効」以上)は76.2%(16/21)であった<sup>4)</sup>。

##### 2. 長期臨床試験

先天性尿素サイクル異常症7例(オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症3例、シトルリン血症1例、アルギニノコハク酸尿症2例、リジン尿性蛋白不耐症1例)を対象に最長430日間投与した長期臨床試験において、血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度、尿中オロト酸量、臨床検査値及び自他覚症状より評価した有効率(「有効」以上)は100%(7/7)であった<sup>3)</sup>。

## V. 治療に関する項目

<参考>

### 一般臨床試験<sup>4)</sup>

目的:先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症による高アンモニア血症に対する本剤の有効性及び安全性について検討した。

試験デザイン	オープン試験
対象	先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症に基づく高アンモニア血症と診断された患者で、現在治療中の外来又は入院患者 除外基準 ・アルギナーゼに異常のある患者 ・高度の肝臓障害、腎臓障害のある患者 ・その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
症例数	解析対象完全症例数:21例 解析対象例数25例のうち、有効性、安全性及び有用性のすべてが採用された完全例。 ( )内数値は解析対象例数を示す。 カルバミルリン酸合成酵素 I 欠損症 2例 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 9例(13例) アルギニノコハク酸合成酵素欠損症(シトルリン血症) 4例 アルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸尿症) 3例 リジン尿性蛋白不耐症 3例
試験方法	投与量…原則としてアルギU <sup>®</sup> 配合顆粒は0.39~0.65g/kg/日 (L-アルギニンとして0.3~0.5g/kg/日) 投与期間…原則として4週間以上15週間以内
結論	血中アンモニア濃度を基準値範囲内(医療機関によって、50~130 $\mu$ g/dLと異なる)にほぼ維持できることを確認した。 同時に、自他覚症状を良好な状態に維持することができた。 これらの結果を総合的に判断して、有効率は担当医師判定で76.2%であった。

### 1. 全般的改善度(有効性)、安全性、有用性

表V-2. 全般的改善度(有効性)

	症例数	著効	有効	やや有効	無効	判定不能
CPS I 欠損症	2	0	1	1	0	0
OTC 欠損症	9	0	7	2	0	0
AS 欠損症	4	0	4	0	0	0
AL 欠損症	3	1	2	0	0	0
LPI	3	0	1	1	0	1
合計	21	1(4.8%)	15(71.4%)	4(19.0%)	0	1(4.8%)

CPS I :カルバミルリン酸合成酵素 I  
OTC :オルニチントランスカルバミラーゼ  
AS :アルギニノコハク酸合成酵素  
AL :アルギニノコハク酸分解酵素  
LPI :リジン尿性蛋白不耐症

[評価項目及び評価基準]

血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度、尿中オロト酸量並びにその他の臨床検査値及び自他覚症状に基づいて評価する。



## V. 治療に関する項目

治験薬剤投与前にL-アルギニンを投与していなかった場合

著 効:投与前に比べて血中アンモニア濃度が減少するとともに、自他覚症状等の観察項目も改善した。

有 効:投与前に比べて血中アンモニア濃度が軽度減少するとともに、自他覚症状等の観察項目も軽度改善もしくは不変であった。

やや有効:投与前に比べて血中アンモニア濃度が比較的良好な状態に維持されるとともに、自他覚症状等の観察項目は非投与時より悪化の程度が低かった。

無 効:投与前の血中アンモニア濃度は高値で維持又は増加するとともに、自他覚症状等の観察項目も悪化した。

判定不能

治験薬剤投与前にL-アルギニンを投与していた場合

著 効:投与前に比べて血中アンモニア濃度が軽度減少又は良好な状態が維持できるとともに、自他覚症状等の観察項目も軽度改善した。

有 効:投与前に比べて血中アンモニア濃度がほとんど変化せず、自他覚症状等の観察項目も良好な状態に維持できた。

やや有効:投与前に比べて血中アンモニア濃度がまれに異常を示したが、自他覚症状等の観察項目は投与前と変わりがなかった。

無 効:投与前より血中アンモニア濃度が増加するとともに、自他覚症状等の観察項目も悪化した。

判定不能

表V-3. 安全性

	症例数	問題なし	やや問題あり	問題あり	重大な問題あり	判定不能
合 計	25	19(76.0%)	4(16.0%)	0	0	2(8.0%)

〔評価〕終了時に、副作用、偶発症の発現、自他覚症状等の観察項目及び臨床検査値の異常等により安全性を評価する。

表V-4. 有用性

	症例数	極めて有用	有 用	やや有用	有用性なし	判定不能
合 計	21	3(14.3%)	15(71.4%)	2(9.5%)	0	1(4.8%)

〔評価〕終了時に、有効性、安全性及び患者の受容性より本剤の有用性を評価する。

### 2. 血中アンモニア濃度

ときに施設基準値範囲(医療機関によって、50~130 $\mu$ g/dLと異なる)上限を逸脱する場合もあったが、L-アルギニンの前投与の有無に関係なく、本剤投与で血中アンモニア濃度は概ね基準値上限付近を維持し、良好にコントロールされた。なお、対象患者は、本治験開始前までに何らかの高アンモニア血症の治療を受けており、診断時と比べると血中アンモニア濃度は低値に維持されていた。

## V. 治療に関する項目

表V-5. 血中アンモニア濃度の推移

	L-アルギニン前投与あり		L-アルギニン前投与なし	
	平均値±S.D.(μg/dL)	症例数	平均値±S.D.(μg/dL)	症例数
投与開始時	71.4±29.1	13	85.2±28.9	6
4週後	76.2±37.4	13	105.7±61.0	6
12~15週後	90.1±47.7*	13	82.7±48.9	3
投与終了時	103.8±63.1*	13	128.5±47.1	4

\*p<0.05(対応のあるt検定、投与開始時との比較)

診断時の血中アンモニア濃度〔平均値±S.D.(μg/dL)〕

・L-アルギニン前投与あり 488.2±565.4(n=10)

・L-アルギニン前投与なし 450.7±311.8(n=6)

### 3. 自他覚症状

解析対象症例(25例)の自他覚症状の経過から、投与期間中、意識障害、悪心、嘔気、嘔吐、そう痒感、食思不振、下痢及び転倒発作の自他覚症状の発現が散見されたが、いずれもこれらの自他覚症状には入院を必要とする程の重度のものではなく、治験開始以前より認められているものであった。

なお、転倒発作のみられた1症例は合併疾患としててんかんがあった。

表V-6. 自他覚症状の経過(解析対象症例)

症 状	開 始 時				4 週 後				12~15 週間				終 了 時			
	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++	-	±	+	++
意 識 障 害	24	1	0	0	22	1	0	0	19	1	0	0	23	1	0	0
悪 心	23	1	0	0	22	0	0	0	19	0	0	0	22	1	0	0
嘔 気	23	1	0	0	22	0	0	0	19	0	0	0	22	1	0	0
嘔 吐	25	0	0	0	23	0	0	0	20	0	0	0	22	1	1	0
そ う 痒 感	24	0	0	0	22	0	0	0	19	0	0	0	22	1	0	0
浮 腫	25	0	0	0	23	0	0	0	20	0	0	0	24	0	0	0
口 渴	24	0	0	0	22	0	0	0	19	0	0	0	23	0	0	0
倦 怠 感	24	0	0	0	22	0	0	0	19	0	0	0	23	0	0	0
腹 満 感	24	0	0	0	22	0	0	0	19	0	0	0	23	0	0	0
食 思 不 振	21	2	0	1	19	1	1	1	16	1	2	0	20	1	2	0
下 痢	23	0	1	0	20	1	1	0	18	0	1	0	22	0	1	0
転 倒 発 作	0	(1)	0	0	0	0	(1)	0	(1)	0	0	0	(1)	0	0	0

数字は症例数(欠測又は意識障害等のため観測不可症例があり症例数は必ずしも一致しない)

症状の程度;-:なし、±:軽度、+:中等度、++:高度

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

<参考>

L-アルギニン塩酸塩及びL-アルギニンは各種アミノ酸注射液及び経腸栄養剤の成分のひとつとして使用されており、その使用経験も豊富であることから安全性には問題ないと判断し、第I相試験を実施しなかった。

表V-7. 既承認医薬品におけるアルギニン投与量

アミノ酸製剤の種類	用法・用量から算出したアルギニンの投与量	アルギニン原体の種類
総合アミノ酸製剤	末梢投与 : 1.580(モリプロン®F輸液)~4.440(「アミゼットB輸液」)g/回 T P N : 3.160(モリプロン®F輸液)~8.880(「アミゼットB輸液」)g/日	L-アルギニン塩酸塩 L-アルギニン
肝不全用アミノ酸製剤	末梢投与 : 3.000(「アミノレバン点滴静注」)~7.685(モリヘパミン®点滴静注)g/回 T P N : 3.000(「アミノレバン点滴静注」)~7.685(モリヘパミン®点滴静注)g/日	L-アルギニン塩酸塩 L-アルギニン
成分栄養剤	一般用 5.581~7.441g/日 (エレンタール®配合内用剤)	L-アルギニン塩酸塩
	小児用 1歳未満:0.173~0.260g/kg/日 1~2歳:0.130~0.217g/kg/日 (エレンタール®P乳幼児用配合内用剤)	L-アルギニン
肝不全用成分栄養剤	0.250(「アミノレバンEN配合散」)~1.736(へパンED®配合内用剤)g/回	L-アルギニン塩酸塩
	0.750(「アミノレバンEN配合散」)~3.473(へパンED®)配合内用剤g/日	L-アルギニン
下垂体機能検査用試薬	0.413g/kg/30分(アルギニン点滴静注30g「AY」)	L-アルギニン塩酸塩

( )内は投与量を算出した商品名(各添付文書より)

### (4) 探索的試験

#### 用量確認試験<sup>3)</sup>

目的:先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症による高アンモニア血症に対する本剤の至適有効量の確認及び安全性について検討した。

試験デザイン	オープン試験
対象	先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症に基づく高アンモニア血症と診断された患者で、現在治療中の外来又は入院患者 除外基準 ・アルギナーゼに異常のある患者 ・高度の肝臓障害、腎臓障害のある患者 ・その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
症例数	解析対象症例数:8例 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 4例 アルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸尿症) 2例 アルギニノコハク酸合成酵素欠損症(シトルリン血症) 1例 リジン尿性蛋白不耐症 1例
試験方法	投与量…原則として、L-アルギニンとして0.5g/kg/日の用量から開始。各種臨床検査値及び自他覚症状等を観察して、有効性が確認されない場合又は不十分の場合に4週間間隔で0.7g/kg/日、更に0.9g/kg/日へ増量する。なお、感染症等のため高アンモニア血症によると思われる自他覚症状が出現した場合、その期間中適宜服薬量を増加しても差し支えない。但し、症状の改善が見られた時点で当初の服薬量に戻すこと。また増量期間中の服薬量、症状等を臨床調査票の服薬記録欄に記載すること。 投与期間…原則として12週間

## V. 治療に関する項目

結 論	<p>有効投与量はL-アルギニンとして0.15～0.5g/kg/日であり、平均投与量は、0.35±0.12g/kg/日であった。なお、最少投与量は成人の軽症オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症患者で食事療法と併用し0.15g/kg/日であったが、それを除く7症例の投与量は0.25～0.5g/kg/日であった。</p> <p>自他覚症状等は特に悪化する症例を認めず、開始時に比較すると軽減していた。また、副作用発現もなく、高い有効性と安全性を認めたことより高い有用性が得られた。なお、血中クロル濃度に大きな変動を認めなかったことより、高クロル性アシドーシス発現の可能性は低いものと思われる。</p> <p>臨床有効投与量としてはL-アルギニンとして0.3～0.5g/kg/日に設定するのが妥当と判断した。しかし、欠損する酵素の種類等を勘案し、各症例ごとに適宜増減する必要があるものと考えられた。</p>
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### 1. 有効性(至適有効量)、安全性、有用性

表V-8. 有効性評価成績(至適有効量)

	症例数	①	②	③	判定不能
合計	8	8(100%)	0	0	0

[評価] 血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度、尿中オロト酸量並びにその他の臨床検査値及び自他覚症状に基づいて至適有効量を評価する。

①:L-アルギニンとして0.5g/kg/日以下の量で十分な治療効果が得られる

②:L-アルギニンとして0.7g/kg/日以下の量で十分な治療効果が得られる

③:L-アルギニンとして0.9g/kg/日以下の量で十分な治療効果が得られる

表V-9. 安全性

	症例数	問題なし	やや問題あり	問題あり	判定不能
合計	8	8(100%)	0	0	0

[評価] 自他覚症状及び臨床検査値の異常等により評価する。

やや問題あり: 自他覚症状又は一部臨床検査値に異常を認めたが、治験薬剤の投与は可能であった。

問題あり : 治験薬剤の投与を中止もしくは減量を必要とする自他覚症状又は臨床検査値の異常を認めた。

表V-10. 有用性

	症例数	極めて有用	有用	有用性なし	判定不能
合計	8	6(75.0%)	2(25.0%)	0	0

[評価] 有効性、安全性及び患者の受容性より本剤の有用性を評価する。

### 2. 血中アンモニア濃度

開始時と比較した終了時の血中アンモニア濃度は8例中4例で低下傾向、3例で不変、1例で増加傾向であった。増加傾向のあった1例も含めて当該症例は管理濃度内に良好に維持されていた。本疾患における血中アンモニア濃度は食事(蛋白質の過剰摂取)、運動、風邪等による変動があり、意識障害等の自他覚症状の異常が現れない限り基準値(施設基準幅:12～130μg/dL)を多少上回っても生理的範囲内の変動と考えられている。

## V. 治療に関する項目

表 V-11. 血中アンモニア濃度の推移 (n=8)

症 例	診断時	開始時	4週後	8週後	終了時	アルギニン前治療 有 無
AS 欠損症	1000	107	99	121	100	有
LPI	150	87	83	109	76	有
OTC 欠損症	300	111	62	20	—	有
AL 欠損症	1025	134	116	—	219	有
AL 欠損症	300	82	71	97	83	有
OTC 欠損症	348	124	147	—	87	無
OTC 欠損症	580	162	121	107	108	有
OTC 欠損症	463	268	85	91	80	無

OTC :オルニチントランスカルバミラーゼ

AS :アルギニノコハク酸合成酵素

AL :アルギニノコハク酸分解酵素

LPI :リジン尿性蛋白不耐症

### 3. 自他覚症状

治験開始時に高度の悪心、嘔気、嘔吐、倦怠感及び食思不振を1例に認めたが、投与4週後には軽度まで改善し、投与終了後も同様の結果であった。他の症例は治験期間中症状の悪化はなく、良好に維持された。

表 V-12. 自他覚症状の経過

症 状	診 断 時			開 始 時			4 週 後			8 週 後			終 了 後 (12 週後)		
	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+	++
意識障害	1	1	6	8	0	0	8	0	0	7	0	0	8	0	0
悪 心	3	4	1	7	0	1	7	1	0	7	0	0	7	1	0
嘔 気	3	4	1	7	0	1	7	1	0	7	0	0	7	1	0
嘔 吐	2	4	2	7	0	1	7	1	0	7	0	0	7	1	0
そう痒感	8	0	0	8	0	0	8	0	0	7	0	0	8	0	0
浮 腫	8	0	0	8	0	0	8	0	0	7	0	0	8	0	0
口 渴	8	0	0	8	0	0	8	0	0	7	0	0	8	0	0
倦 怠 感	5	2	1	7	0	1	7	1	0	7	0	0	7	1	0
腹 満 感	6	2	0	8	0	0	8	0	0	7	0	0	8	0	0
食思不振	6	0	2	7	0	1	7	1	0	6	1	0	7	1	0
下 痢	7	1	0	8	0	0	8	0	0	7	0	0	8	0	0

数字は症例数(8週後は1例来院せず観察されていない)

症状の程度;—:なし、+:軽度、++:高度

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 3) 安全性試験

#### 長期服薬試験<sup>3)</sup>

目的: 先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症による高アンモニア血症に対する本剤の長期投与時の安全性について検討した。

試験デザイン	オープン試験
対 象	先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)及びリジン尿性蛋白不耐症に基づく高アンモニア血症と診断された患者で、現在治療中の外来又は入院患者 除外基準 ・アルギナーゼに異常のある患者 ・高度の肝臓障害、腎臓障害のある患者 ・その他、担当医師が本試験の対象として不適当と判断した患者
症 例 数	解析対象症例数:7例 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 3例 アルギニノコハク酸分解酵素欠損症(アルギニノコハク酸尿症) 2例 アルギニノコハク酸合成酵素欠損症(シトルリン血症) 1例 リジン尿性蛋白不耐症 1例
試 験 方 法	投 与 量…L-アルギニンとして0.25～0.46g/kg/日 投与期間…原則として1年間継続(300～430日)
結 論	有効性については全例が有効以上、安全性についても問題を認めなかった。 有用性も全例が有用以上であった。 また、原疾患に起因する臨床検査値又はアミノ酸異常等を認めるものの、栄養状態はほぼ良好に推移し、また自他覚症状も重篤なものはなかった。 一方、血中電解質の変動も少なく、血中クロル濃度についても特に異常を認めなかったことより、本剤を長期にわたって服用しても高クロル性アシドーシスの生じる可能性は少ないと考えられる。 本剤は長期間にわたって投与されても安全で有効な薬剤であることが示唆された。

#### 1. 全般的改善度(有効性)、安全性、有用性

[評価項目及び評価基準]

至適有効量を決定後に確認された至適有効量を継続して投与し、試験終了時に副作用・合併症の有無、臨床検査値、自他覚症状等から有効性、安全性及び有用性を評価する。

表V-13. 全般改善度(有効性)

	症例数	著 効	有 効	やや有効	無 効	判定不能
合計	7	6(85.7%)	1(14.3%)	0	0	0

表V-14. 安全性

	症例数	問題なし	やや問題あり	問題あり	判定不能
合計	7	7(100%)	0	0	0

やや問題あり: 自他覚症状又は一部臨床検査値に異常を認めたが、試験薬剤の投与は可能であった。

問題あり: 試験薬剤の投与を中止もしくは減量を必要とする自他覚症状又は臨床検査値の異常を認めた。

表V-15. 有用性

	症例数	極めて有用	有 用	有用性なし	判定不能
合計	7	6(85.7%)	1(14.3%)	0	0

## V. 治療に関する項目

### 2. 血中アンモニア濃度

1例(症例F)を除き血中アンモニア濃度は良好に維持された。食事等によると思われる血中アンモニア濃度の変動が散見されたが、特に重篤な自他覚症状につながるものは認められず、原疾患に起因する生理的範囲内の変動と考えられる。症例Fについては、担当医師により「この値で血中アンモニア値はコントロールされている」とコメントされている。

表V-16. 各症例毎の血中アンモニア濃度の推移(n=7)

症 例	開始時	(μg/dL)			
		3ヵ月後	6ヵ月後	9ヵ月後	12ヵ月後
A. AS欠損症	100	—	41	25	—
B. LPI	76	—	60	65	—
C. OTC欠損症	—	35	28	—	45
D. AL欠損症	219	123	—	190	—
E. AL欠損症	83	42	49	49	56
F. OTC欠損症	108	—	125	242	242
G. OTC欠損症	80	87	66	94	98

OTC :オルニチントランスカルバミラーゼ

AS :アルギニノコハク酸合成酵素

AL :アルギニノコハク酸分解酵素

LPI :リジン尿性蛋白不耐症

### 3. 自他覚症状

原疾患の症状の悪化で高アンモニア血症が生じ、嘔気・嘔吐を認めたが、それ以外は特に問題はなかった。

表V-17. 自他覚症状の経過(長期服薬試験)

症 状	開始時			3ヵ月後			6ヵ月後			9ヵ月後			12ヵ月後			終了時		
	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+	++	—	+	++
意識障害	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
悪心	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
嘔気	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	3	0	1	6	0	1
嘔吐	7	0	0	5	0	0	6	0	0	5	1	0	3	0	1	6	0	1
そう痒感	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
浮腫	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
口渇	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
倦怠感	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
腹満感	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
食思不振	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0
下痢	7	0	0	5	0	0	6	0	0	6	0	0	4	0	0	7	0	0

数字は症例数(3、6、9、12ヵ月後は来院せず欠測がある)

症状の程度;—:なし、+:軽度、++:高度

### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

試 験 名	使用成績調査
目 的	先天性尿素サイクル異常症及びリジン尿性蛋白不耐症による高アンモニア血症の患者を対象とし、アルギJ <sup>®</sup> 配合顆粒の製造販売後の使用実態下での安全性・有効性に関するデータを収集・解析し、問題点・疑問点などを把握すること。
実 施 期 間	2000年(平成12年)1月～2008年(平成20年)12月
観 察 期 間	12ヵ月間 追跡調査は2年目以降1年単位で実施
症 例 数	242 例
安 全 性	副作用発現症例率 : 8.1%(18/222例) [承認時:12.5%(5/40例)] 主な副作用 : 肝機能異常4件(1.8%)、下痢4件(1.8%)
有 効 性 ( 有 効 率 )	血中アンモニア値のコントロールの程度 : 81.4%(127/156例) 全般的なコントロールの程度 : 85.3%(133/156例)

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

本剤は希少疾病用医薬品(オーファンドラック)に指定されており、再審査期間の修了までは市販後の全投与症例を対象として使用成績調査を実施することが承認条件であったが、再審査終了に伴い、承認条件が満たされたものと判断された。

実施した試験(使用成績調査)の概要

「V.治療に関する項目 3-(6)-1)18頁参照



## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルギニン製剤

L-グルタミン酸L-アルギニン(一般名)

シトルリン(試薬)

### 2. 薬理作用

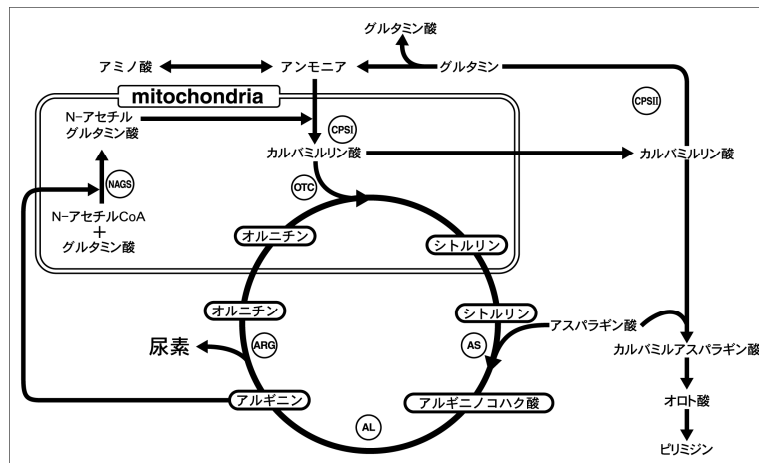
#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位: 尿素サイクル

作用機序:

尿素サイクルではオルニチン、シトルリン、アルギニノコハク酸、アルギニンの4種類のアミノ酸が酵素を利用して尿素サイクルを形成している。

先天性尿素サイクル異常症及びリジン尿性蛋白不耐症に基づく高アンモニア血症の発現は、尿素サイクル酵素の部分欠損又は二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン、オルニチン)の吸収阻害によって尿素サイクル内の基質が欠乏していることによるが、欠損する酵素の種類によって代謝像が異なっている。アルギナーゼ欠損症を除く尿素サイクル異常症については、基質であるアルギニンを外部から補充することにより、残存酵素が活性化され、尿素サイクルが円滑に回転して、尿中排泄性の高い尿素、シトルリン、アルギニノコハク酸による窒素排泄の促進により血中アンモニアを減少させる。



(文献の一部改変)

図VI-1. 尿素サイクルとアンモニア代謝<sup>5)</sup>

CPS :カルバミルリン酸合成酵素

AL :アルギニノコハク酸分解酵素

OTC :オルニチントランスカルバミラーゼ

ARG :アルギナーゼ

AS :アルギニノコハク酸合成酵素

NAGS :N-アセチルグルタミン酸合成酵素

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

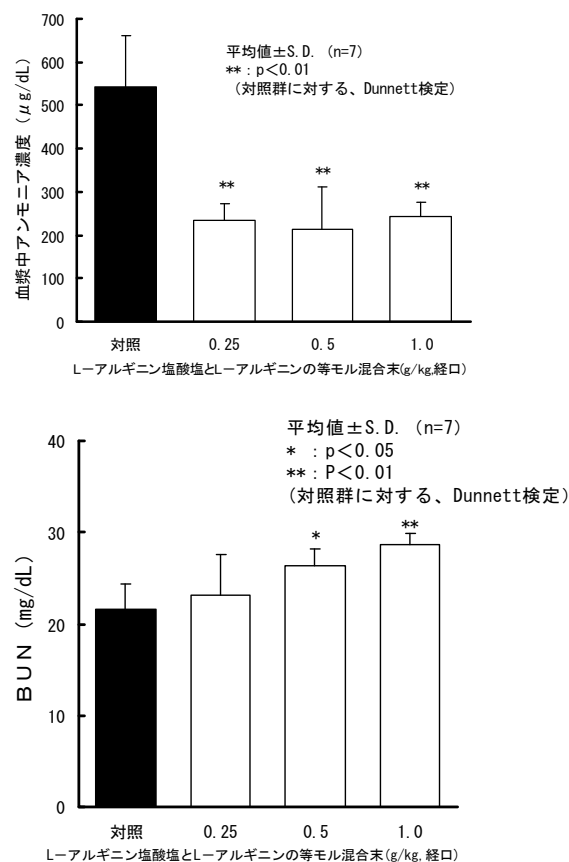
#### 1. 血中アンモニア濃度の上昇抑制<sup>6~8)</sup>

(1)カルバミルリン酸合成酵素 I (CPS I) 欠損症<sup>8)</sup>、オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症<sup>8)</sup>、シトルリン血症 (ASD)<sup>7)</sup>及びアルギニノコハク酸尿症 (ALD)<sup>6~8)</sup>の患者において蛋白制限治療とともにアルギニンを投与した結果、臨床症状の改善、血中アンモニア及びグルタミン濃度の低下、尿素生成量の増加並びに尿中オロト酸排泄量の減少などの生化学的指標の改善が認められている。

#### (2)血中アンモニア濃度低下作用(ラット)

L-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末経口投与時の血中アンモニア濃度の低下作用について、酢酸アンモニウム負荷高アンモニア血症モデルラットを用いて検討した。

L-アルギニン塩酸塩とL-アルギニン等モル混合末(0.25、0.5及び1.0g/kg)、対照(0.5%メチルセルロース)を10mL/kg経口投与し、30分後に2.4mol/L酢酸アンモニウム水溶液を腹腔内投与(2mL/kg)した。更に30分後、採血し、血中アンモニア濃度を測定した結果、L-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末投与群はいずれの投与量においても有意な血漿中アンモニア濃度の低下が認められた。また、対照群のBUN値に対しL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末投与群では高値を示し、対照群とL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末の0.5及び1.0g/kg投与群との間に有意差が認められた<sup>9)</sup>。



図VI-2. 酢酸アンモニウム負荷ラットにおけるL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末投与時の血漿中アンモニア及び尿素窒素濃度に対する影響

参考値(正常ラット)…血漿中アンモニア濃度:87.5±16.1μg/dL、BUN:11.06±1.04mg/dL

## VI. 薬効薬理に関する項目

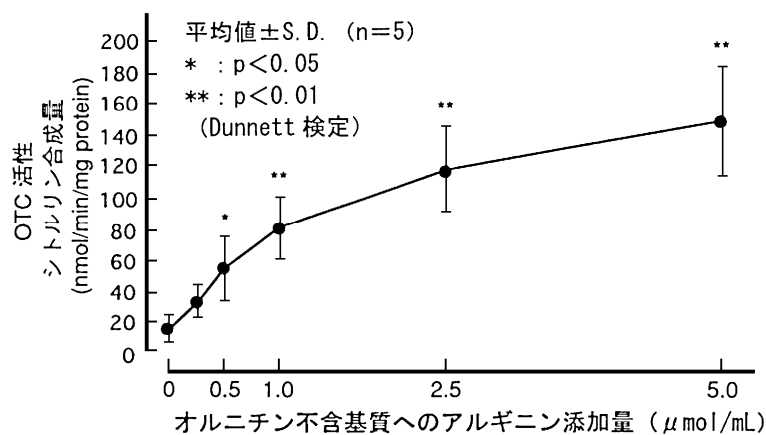
### 2. アンモニア代謝促進<sup>10)</sup>

#### (1) 肝尿素サイクルOTC及びCPS I 活性に及ぼす影響 (in vitro)

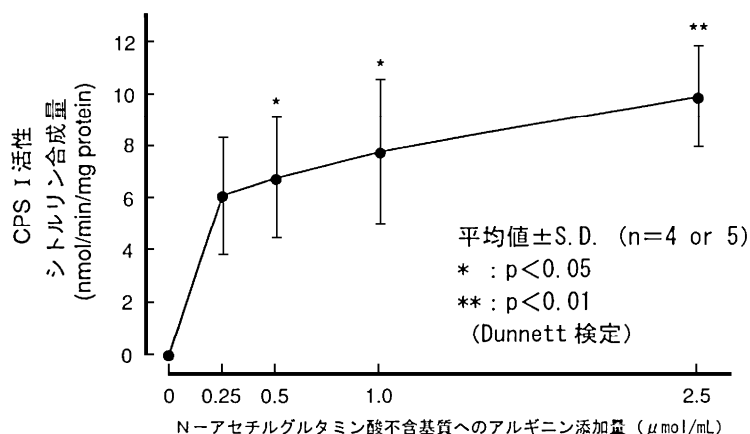
OTC活性に及ぼすアルギニンの効果をラット肝ホモジネートを用い検討した。その結果、OTC活性はアルギニンの添加濃度に依存して上昇し、さらに本酵素の基質であるオルニチンの産生増加も確認された。

また、CPS I 活性に及ぼすアルギニンの効果をラット肝単離ミトコンドリアを用い検討した。その結果、CPS I はアルギニンの添加濃度に依存して上昇した。

これらのことよりアルギニンはオルニチン及びN-アセチルグルタミン酸の合成の亢進を介してOTC及びCPS I 活性を上昇させ、アンモニア代謝を促進することが示唆された。



図VI-3. ラット肝中オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)活性に及ぼすアルギニン添加効果



図VI-4. ラット肝ミトコンドリア内カルバミルリン酸合成酵素 I (CPS I) 活性に及ぼすアルギニン添加効果

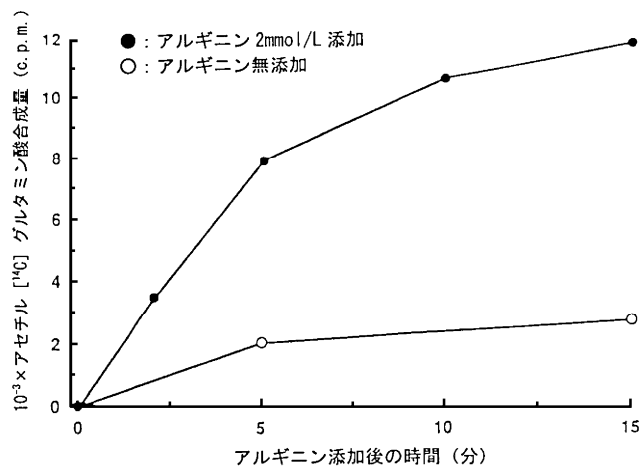
## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) N-アセチルグルタミン酸合成に及ぼす影響 (in vitro)

マウス及びラット肝から単離したミトコンドリアを用い、アルギニンのN-アセチルグルタミン酸合成酵素活性への影響をL-アルギニン塩酸塩を用いて検討した。

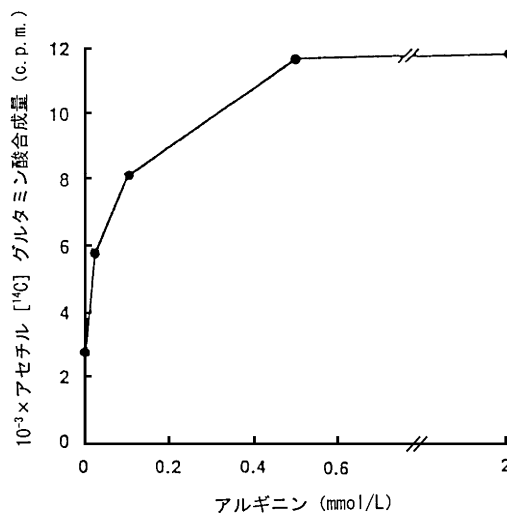
その結果、2mmol/Lアルギニン添加によりN-アセチルグルタミン酸の明らかな生成増加がみられた。また、アルギニン0.02～2mmol/Lを添加したとき、N-アセチルグルタミン酸の生成は、0.5mmol/L濃度の時最大となった。

これらのことより、肝ミトコンドリアに対するアルギニンのN-アセチルグルタミン酸合成酵素の活性化作用が示された<sup>11)</sup>。



図VI-5. ラット肝ミトコンドリアでの $^{14}\text{C}$ グルタミン酸からのアセチル $^{14}\text{C}$ グルタミン酸合成に及ぼすアルギニンの効果

(文献の一部改変)



図VI-6. ラット肝ミトコンドリアにおける $^{14}\text{C}$ グルタミン酸からのアセチル $^{14}\text{C}$ グルタミン酸合成に及ぼすアルギニン濃度の影響

(文献の一部改変)

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

アルギU®配合顆粒の臨床試験では、多くの患者が治験開始前に試薬のL-アルギニン塩酸塩の服用を行っており、服用中止後治験を開始することは倫理上問題を生じること、ならびに患者への負担を避けるため採血は必要最小限に抑えたことなどにより、血漿中アミノ酸濃度推移などアルギニンの生体内動態について十分評価するデータを得ることはできなかつた。したがって、アルギニン投与後の生体内動態について文献より評価した。

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

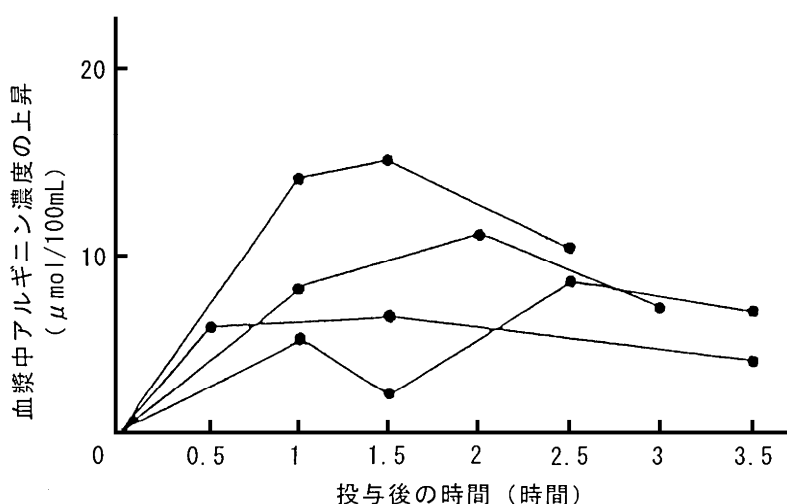
#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

<参考>

#### 1. 健常人における経口投与時の血漿中濃度

4人の健常人にアルギニン、リジン及びオルニチン各6gを同時に経口投与したときのアルギニンの血漿中濃度を測定したところ、アルギニンの血漿中濃度は投与後1.5～2.5時間に最高値を示し、絶食時に比べて約6.6～15 $\mu\text{mol}/100\text{mL}$ 上昇した<sup>12)</sup>。



図VII-1. 健常人にアルギニン、オルニチン及びリジンを経口投与したときのアルギニンの血漿中濃度の増加

(文献の一部改変)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 先天性尿素サイクル異常症患者における血漿中濃度

4種の先天性尿素サイクル異常症の患者において、アルギニンの血漿中濃度は高アンモニア血症時には正常値よりも低下していた<sup>13)</sup>。

表VII-1. 高アンモニア血症性昏睡患者におけるアルギニンの血漿中濃度

欠損症	例数	血漿中アルギニン濃度 (μmol/L)	
		アルギニン処置	
		前	後
CPS I 欠損症	3	11±6	79±22
OTC欠損症	8	25±2	82±20
AS欠損症	5	12±7	133±29
AL欠損症	4	16±5	182±53
正常値		38～153	

平均値±S.E.

アルギニン処置: 2～4 mmol/kg/day

(文献の一部改変)

CPS I : カルバミルリン酸合成酵素 I

OTC : オルニチントランスカルバミラーゼ

AS : アルギニノコハク酸合成酵素

AL : アルギニノコハク酸分解酵素

#### (1) CPS I 欠損患者における血漿中濃度

低蛋白食及びアルギニン(1mmol/kg/日)の経口投与による治療を受けているCPS I 欠損患者(1名)のアンモニア及びグルタミンの血漿中濃度は、アルギニン投与中止後、それぞれ30及び675μmol/Lから180及び1812μmol/Lへと増加した。アルギニンとオルニチンの血漿中濃度はほとんど変化しなかった。アルギニン塩酸塩の静脈内持続投与(2mmol/kg)を1時間行ったのち、アルギニンの経口投与(1mmol/kg/日)を行うことにより、アンモニア及びグルタミンの血漿中濃度は減少し、アルギニン及びオルニチンの血漿中濃度は上昇した<sup>8)</sup>。

#### (2) OTC欠損患者における血漿中濃度

OTC欠損患者(1名)に8ヵ月齢から27ヵ月齢まで、低蛋白食とL-アルギニン(1.8～2.5mmol/kg)の経口投与による治療を行い、そのときのアミノ酸とアンモニアの血漿中濃度を測定した。症状発現時のアルギニンの血漿中濃度は10～34μmol/Lであったが、L-アルギニン投与により70～190μmol/Lと増加し、またオルニチンの血漿中濃度も増加した。症状発現時のアンモニアの血漿中濃度はL-アルギニン投与により低下し、アンモニアとアルギニンの血漿中濃度の間には逆相関が認められた<sup>14)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (3)AS欠損患者における血漿中濃度

AS欠損患者(2名)にアルギニンの静脈内持続投与または経口投与による治療を行ったときの血漿中濃度を測定した。

生後7日の乳児にアルギニン塩酸塩(5mmol/kg/日)を静脈内投与したとき、アルギニンの血漿中濃度は約900 $\mu$ mol/Lと高くなり、またオルニチンも増加した。同時に血漿中のアンモニア、アラニン、グルタミンは減少した。

また別の患者に生後、アルギニン(0.5mmol/kg/日)を経口投与したが、アンモニアの血漿中濃度は100 $\mu$ mol/Lと高い値を示した。生後9日目からアルギニンを4mmol/kg/日と増量したところ、アルギニン及びオルニチンの血漿中濃度は、正常値以下から正常値の3倍まで上昇し、アンモニア、グルタミン及びアラニンの血漿中濃度は、正常値付近まで低下した<sup>6)</sup>。

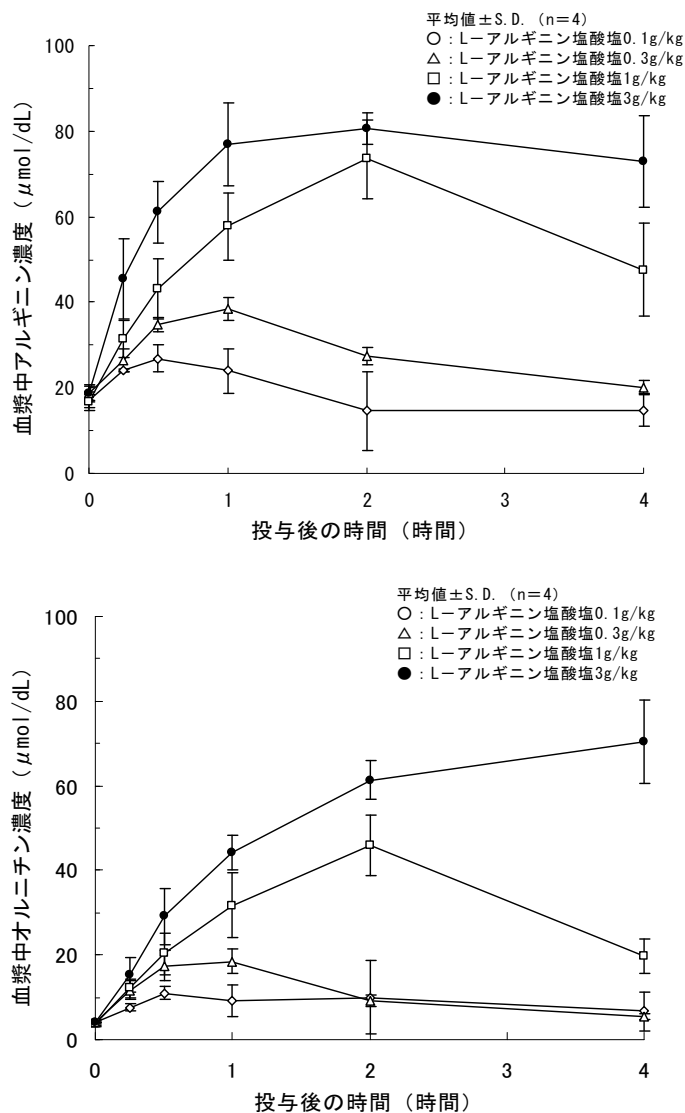
### (4)AL欠損患者における血漿中濃度

低蛋白食及びアルギニン(2.5mmol/kg/日)の経口投与による治療を受けているAL欠損患者(1名)のアンモニア及びグルタミンの血漿中濃度は、アルギニン投与中止後、それぞれ38及び589 $\mu$ mol/Lから182及び887 $\mu$ mol/Lへと増加し、アルギニン濃度は117から28 $\mu$ mol/Lへと減少した。高アンモニア血症は安息香酸ナトリウム(250mg/kg、1時間以上)の静脈内投与によっても改善されなかったが、アルギニン塩酸(4mmol/kg、1時間、引き続き3mmol/kg/日)の静脈内投与により速やかに改善された<sup>8)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 3. ラットにおける経口投与

絶食ラットにL-アルギニン塩酸塩を0.1、0.3、1及び3g/kgの用量で経口投与したときのアルギニンの最高血漿中濃度到達時間は、それぞれ0.5、1、2及び2時間で、投与量の増加に伴い遅延した。またこのときの最高血漿中濃度は、それぞれ26.88、38.52、73.43及び80.57 $\mu\text{mol/dL}$ で、投与量との間に比例関係は認められなかった。一方、オルニチンの血漿中濃度もアルギニンと同様の推移を示した<sup>15)</sup>。



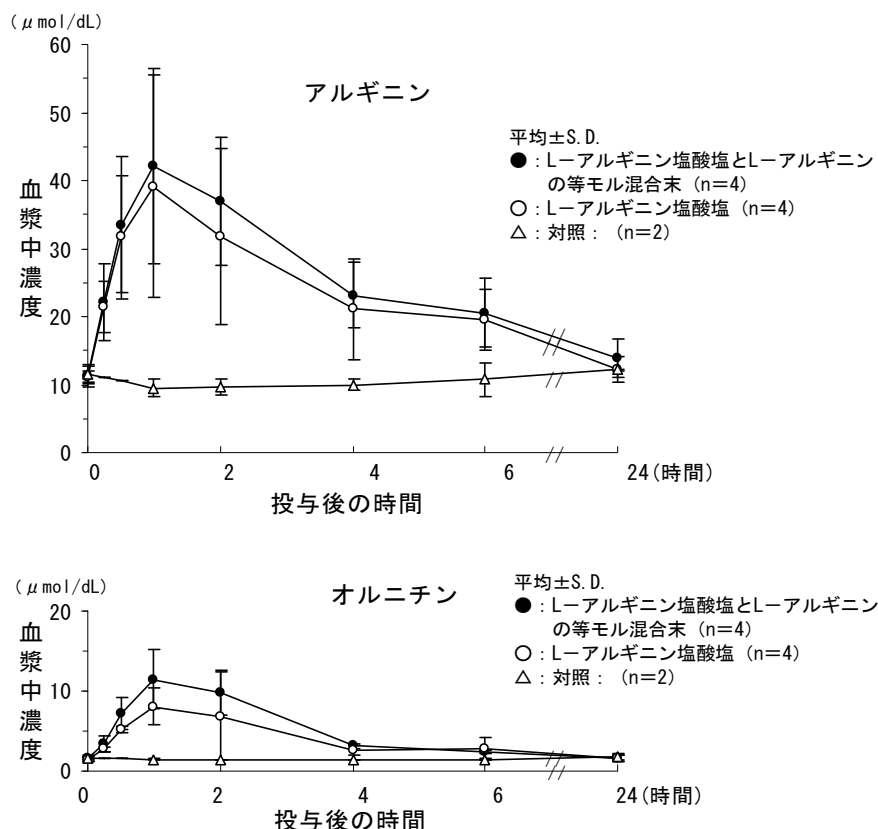
図VII-2. ラットにL-アルギニン塩酸塩を経口投与したときのアルギニン及びオルニチンの血漿中濃度



## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. イヌにおける経口投与

絶食したイヌにL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末を0.959mmol/kg(アルギニンとして0.167g/kg)の用量で経口投与したとき、投与後15分からアルギニンの血漿中濃度の上昇が認められ、投与1時間後に最高血漿中濃度の42.2 $\mu$ mol/dL(投与前値の約3.8倍)に達した。投与後6時間には20.5 $\mu$ mol/dL(投与前値の約1.8倍)に減少し、投与後24時間で投与前値に復した。オルニチンの血漿中濃度もアルギニンと同様の挙動を示し、投与後1時間に11.5 $\mu$ mol/dL(投与前値の約7.4倍)と最高血漿中濃度に達した。そののち血漿中アルギニン濃度の低下に伴い減少した<sup>16)</sup>。



図VII-3. イヌにL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末及びL-アルギニン塩酸塩を経口投与したときのアルギニン及びオルニチンの血漿中濃度(投与量0.959mmol/kg)

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

(5) クリアランス

(6) 分布容積

該当資料なし

<参考>

ラットにおける経口及び静脈内投与時の血漿中濃度および薬物速度論的パラメータ

絶食ラットにU-[<sup>14</sup>C]-L-アルギニン塩酸塩(アルギニン57mg/kg)を[<sup>3</sup>H]-アスパラギン酸ナトリウム(アスパラギン酸43mg/kg)とともに経口あるいは静脈内に投与した。経口投与したとき、アルギニンの血漿中濃度は、投与後10~60分で正常値よりも有意に高い値を示し、最高血漿中濃度は投与後30分に認められ、その値は正常値の165%であった。また消失半減期は約10分であり、生物学的利用率は49%であった。静脈内投与したとき、血漿からの消失半減期(β相)は約19分であった<sup>17)</sup>。

表VII-2. ラットにおけるアルギニンの薬物速度論的パラメータ

投与経路	T <sub>1/2</sub> (α) (min)	T <sub>1/2</sub> (β) (min)	Vd (mL)	AUC (mmol・min/L)	CL (mL/min)	バイオアベイラビリティ (%)
経口	—	10.1	—	6.7	—	49
静脈内	2.1	19.3	195.0	14.2	0.095	—

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

### 3. 吸収

アルギニンはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸及びシスチンと共通のNa依存性キャリアー輸送系及び塩基性アミノ酸に共通のNa非依存性キャリアー輸送系によって消化管から吸収される<sup>18~20)</sup>。

健常人の上部空腸30cmを用いて灌流法により吸収定数を求めたところ、アルギニンの吸収定数K<sub>m</sub>は3.8mmol/L、V<sub>max</sub>は46.3μmol/min/30cmであり、腸管吸収の飽和は10mmol/L以下であった<sup>12)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

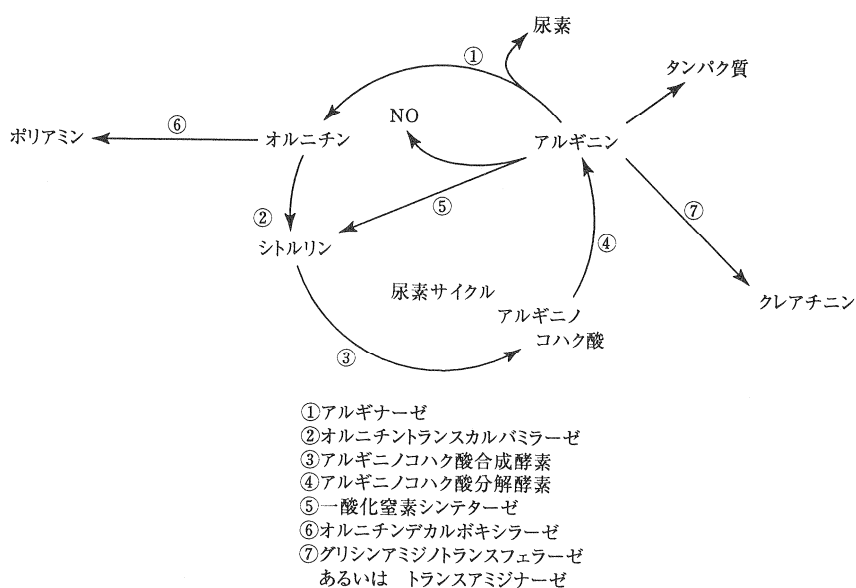
該当資料なし

### 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アルギニンには主に以下に示す代謝経路により(1)蛋白合成、(2)尿素サイクル、(3)クレアチニン合成、(4)オルニチンを介してのポリアミン合成、(5)一酸化窒素合成に利用されている<sup>5)</sup>。

アルギニンは主に肝のアルギナーゼによりオルニチンに分解される一方、主に腎のアルギニノコハク酸分解酵素によりアルギニノコハク酸から合成される<sup>21,22)</sup>。



図VII-4. アルギニンの代謝

(文献の一部改変)

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

### 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

マウスにおける静脈内投与時の排泄

マウスにアミジン基を標識した<sup>14</sup>C-アルギニン(500mg/kg)を静脈内投与し、呼気、尿及び糞中排泄を検討した。

尿中排泄はきわめて速く、投与後3時間までに54%が、24時間までに74%が尿中に排泄された。また24時間までの呼気中に8.3%が、48時間までの糞中に0.53%がそれぞれ排泄された<sup>23)</sup>。

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

#### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. アルギナーゼ欠損症の患者[アルギニン血症を増悪させる。]
2. リジン尿性蛋白不耐症の患者で、アルギニンの吸収阻害の程度が大きい患者[本剤投与により下痢を起こすことがある。]

(解説)

1. アルギナーゼは尿素サイクルを構成する酵素のひとつで、基質であるアルギニンを、オルニチンと尿素に分解し、尿素サイクルの回転を円滑に進めている<sup>24~26</sup>。  
従って、アルギナーゼ欠損症の患者では、投与したアルギニンが分解されず、アルギニン血症を悪化させるおそれがある。
2. リジン尿性蛋白不耐症の患者では、二塩基性アミノ酸(リジン、アルギニン又はオルニチン)の小腸上皮血管側膜での転送阻害及び腎尿細管での吸収阻害により、尿素サイクルの基質であるアルギニン、オルニチン量が欠乏し、尿素サイクルが円滑に回転せず高アンモニア血症となり<sup>26</sup>、その臨床症状はしばしば嘔吐と下痢が伴ってあらわれる<sup>4,27</sup>。  
リジン尿性蛋白不耐症の患者で、アルギニンの吸収阻害の程度が大きい患者に本剤を投与した場合、下痢を助長させるおそれがある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目 1」8頁参照

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目 2」8頁参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

### 8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験において、総症例40例中、5例(12.5%)9件に副作用が認められた。副作用の内訳は、AST(GOT)の上昇2件(5.0%)、ALT(GPT)の上昇2件(5.0%)、嘔吐2件(5.0%)、悪心・嘔気1件(2.5%)、そう痒感1件(2.5%)、眠気1件(2.5%)であった。(承認時)  
市販後の使用成績調査では222例中、18例(8.1%)24件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、肝機能異常4件(1.8%)、下痢4件(1.8%)等であった。(再審査結果時)

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満 <sup>注)</sup>
消化器	嘔吐、下痢、悪心・嘔気
皮膚	そう痒感
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇)
精神神経系	眠気

注)発現頻度は、承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-1. 副作用発現状況

	承認時迄の調査	使用成績調査 (平成11年9月22日～ 平成21年9月21日)	合計
調査症例数	40 例	222 例	262 例
副作用等の発現症例数	5 例	18 例	23 例
副作用等の発現件数	9 件	24 件	33 件
副作用等の発現症例率	12.50%	8.11%	8.78%
副作用等の種類	発現症例数(%), 件数(%)		
代謝および栄養障害	—	6 例 (2.70%)	6 例 (2.29%)
*食欲不振	—	2 件 (0.90%)	2 件 (0.76%)
*高アンモニア血症	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
*低血糖症	—	2 件 (0.90%)	2 件 (0.76%)
*代謝性アシドーシス	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
神経系障害	1 例 (2.50%)	1 例 (0.45%)	2 例 (0.76%)
傾眠	1 件 (2.50%)	—	1 件 (0.38%)
*痙性対麻痺	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
胃腸障害	2 例 (5.00%)	6 例 (2.70%)	8 例 (3.05%)
*上腹部痛	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
*下痢	—	4 件 (1.80%)	4 件 (1.53%)
悪心	1 件 (2.50%)	1 件 (0.45%)	2 件 (0.76%)
嘔吐	2 件 (5.00%)	2 件 (0.90%)	4 件 (1.53%)
肝胆道系障害	—	4 例 (1.80%)	4 例 (1.53%)
肝機能異常	—	4 件 (1.80%)	4 件 (1.53%)
皮膚および皮下組織障害	1 例 (2.50%)	—	1 例 (0.38%)
そう痒症	1 件 (2.50%)	—	1 件 (0.38%)
腎および尿路障害	—	1 例 (0.45%)	1 例 (0.38%)
*尿路結石	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
臨床検査	2 例 (5.00%)	3 例 (1.35%)	5 例 (1.91%)
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	2 件 (5.00%)	—	2 件 (0.76%)
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	2 件 (5.00%)	—	2 件 (0.76%)
*血中尿素増加	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
*体重増加	—	1 件 (0.45%)	1 件 (0.38%)
トランスアミナーゼ上昇	—	2 件 (0.90%)	2 件 (0.76%)

\*:使用上の注意から予測できない副作用

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

使用成績調査において、患者の性別、年齢別、診断名別、合併症の有無別のそれぞれの副作用発現率に有意な差は認められなかった。

表VIII-2. 患者背景因子別副作用発現頻度

背景因子		副作用	対象例数	副作用発現	
				例数	発現率(%)
性別	男		96	7	7.29
	女		126	11	8.73
年齢(歳)	乳幼児(7歳未満)		80	9	11.25
	小児(15歳未満)		42	1	2.38
	成人(15~65歳未満)		72	7	9.72
	高齢者(65歳以上) <sup>※</sup>		28	1	3.57
診断名	CPSI欠損症		9	1	11.11
	OTC欠損症		89	5	5.62
	AS欠損症		48	6	12.50
	AL欠損症		12	1	8.33
	リジン尿性蛋白不耐症		11	3	27.27
	その他(尿素サイクル異常)		1	0	0
	適応外の疾患		52	2	3.85
合併疾患	なし		128	10	7.81
	あり		92	8	8.70
	不明・未記載		2	0	0

※ :65歳以上の28例の内、26例は適応外(認知症)で使用された症例

診断名:CPSI欠損症;カルバミルリン酸合成酵素欠損症、OTC欠損症;オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、AS欠損症;アルギニノコハク酸合成酵素欠損症、AL欠損症;アルギニノコハク酸分解酵素欠損症  
その他(尿素サイクル異常);詳細疾患名は不明、適応外の疾患(認知症、ミトコンドリア病、不妊症等)

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

## 9. 高齢者への投与

該当しない

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(解説)

本剤の承認時までには実施された臨床試験においては妊婦、産婦、授乳婦は対象から除外されており、また、使用成績調査においても使用されていないことから、安全性は確立していない。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 11. 小児等への投与

該当しない

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

過量投与により嘔気及び嘔吐等の症状が出現することがあるので、その場合は減薬等の適切な処置を講ずること。

(解説)

本剤の過量投与によりアミノ酸製剤に共通した嘔気・嘔吐等の副作用が発現するおそれがある<sup>4)</sup>。特に、症状の改善に伴い、本剤の必要量が減少することがあるので注意すること。

### 14. 適用上の注意

該当しない

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当しない

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

アルギニンの安全性薬理作用を文献より評価した<sup>28~38)</sup>。

また、血圧に及ぼす影響について試験を実施した結果、覚醒健常ラットにL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末1g/kgを経口投与したとき、血圧及び心拍数とも変化は認められなかった<sup>39)</sup>。

表Ⅹ-1. アルギニンの安全性薬理作用一覧表

試験項目	動物種	投与経路	アルギニンの種類 (参考資料の記載による)	投与量	試験成績
1.一般症状及び行動に及ぼす影響 <sup>28)</sup>	ラット	経口	L-アルギニン塩酸塩	0.1g/kg 0.5g/kg 1.0g/kg	影響なし
2.鎮痛作用 <sup>29)</sup> 酢酸ライジング法 ホルマリン疼痛	マウス	皮下	L-アルギニン	1.0g/kg	作用あり
	マウス	皮下	L-アルギニン	1.0g/kg	作用あり
3.呼吸運動、血圧、心拍数、血流量、心電図に及ぼす影響 <sup>30~33)</sup>	イヌ (麻酔下)	静脈内	L-アルギニン塩酸塩	128mg/kg	平均血圧低下 心拍数は不変 腎血流量増加
	ラット (麻酔下)	静脈内	L-アルギニン塩酸塩	12.5~ 200mg/kg	12.5mg/kg から用量依存的に平均血圧を一過性に低下
	ラット (無麻酔)	静脈内	L-アルギニン	5~ 200mg/kg	用量に依存した一過性の血圧低下
	ウサギ (麻酔下)	静脈内	L-アルギニン	300mg/kg	影響なし
4.摘出血管標本 <sup>34)</sup>	ラット	胸部大動脈	L-アルギニン塩酸塩	—	弛緩 IC <sub>50</sub> :3x10 <sup>-6</sup> mol/L
5.胃粘膜に対する作用 <sup>35)</sup>	ラット	経口	L-アルギニン	100~ 750mg/kg	0.6N HCl 胃損傷に対し、100 mg/kg から用量依存的な胃粘膜保護作用あり
6.血小板凝集 コラーゲン、 ADP 凝集 <sup>36)</sup>	ラット	—	L-アルギニン塩酸塩 及び L-アルギニン	>10 <sup>-2</sup> mol/L	影響なし
7.血液pH、血漿電解質 <sup>37)</sup>	イヌ	静脈内	L-アルギニン塩酸塩	3mmol/kg 0.63g/kg	血液 pH:変化なし 血漿 Cl <sup>-</sup> :上昇 血漿 K <sup>+</sup> :上昇
				6mmol/kg 1.26g/kg	血液 pH:低下 血漿 Cl <sup>-</sup> :上昇 血漿 K <sup>+</sup> :上昇
8.ホルモンに対する作用 <sup>30,38)</sup>	ラット	静脈内	L-アルギニン塩酸塩	1.0g/kg	成長ホルモン分泌上昇
	イヌ	静脈内	L-アルギニン塩酸塩	32~ 128mg/kg	32mg/kg から用量に依存したグルカゴン、インスリンの上昇

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

#### 1. 経口投与

ラットにおけるL-アルギニン塩酸塩のLD<sub>50</sub>値は12400mg/kgと高く、L-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末の2000mg/kg投与においては4日齢及び6週齢ラットともに重篤な症状は観察されず、概略致死量は2000mg/kg以上と判断された<sup>40~42)</sup>。

#### 2. 静脈内投与

ラットにおけるL-アルギニン塩酸塩のLD<sub>50</sub>値は3336mg/kg(L-アルギニンとして2759mg/kg)と高い値であった<sup>43)</sup>。イヌではL-アルギニン1440mg/kg投与において死亡は認められていない<sup>44)</sup>。

表Ⅹ-2. ラットにおける単回毒性試験

動物種	投与経路	投与物質	投与量 (mg/kg)	性	例数	成績	
						致死量	特記所見
ラット <sup>41)</sup> (SD系、 4日齢)	経口	L-アルギニン 塩酸塩とL-ア ルギニンの等 モル混合末	1000、 2000	♂ ♀	6 6	概略致死量 >2000 (>1810)* mg/kg	特になし
ラット <sup>42)</sup> (SD系、 6週齢)	経口	L-アルギニン 塩酸塩とL-ア ルギニンの等 モル混合末	1000、 2000	♂ ♀	6 6	概略致死量 >2000 (>1810)* mg/kg	軟便
ラット <sup>40)</sup> (SD系、 2ヵ月齢)	経口	L-アルギニン 塩酸塩	/	♂ ♀	5 5	LD <sub>50</sub> 値 12400 (10250)*mg/kg	運動失調、呼 吸困難、筋緊 張低下、正向 反射消失など
ラット <sup>43)</sup> (Crj:CD、 6週齢)	静脈内	10%L-アルギ ニン塩酸塩	1500~ 4300	♂	3	最少致死量: 3300 (2729)*mg/kg LD <sub>50</sub> 値: 3336 (2759)*mg/kg	鎮静、腹臥、努 力性呼吸、眼 瞼下垂、耳介 発赤、チアノー ゼ
ビーグル犬 <sup>44)</sup> (10ヵ月齢)	静脈内	L-アルギニン	1440	♂	2	概略致死量 >1440*mg/kg	嘔吐、潮紅、活 動低下、眼瞼 下垂、顔面浮 腫:一過性

\*:L-アルギニンとしての量

## Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1. 経口投与

ラットを用いたL-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末の5週間反復経口投与試験では、2000mg/kg/日（L-アルギニンとして1810mg/kg/日）においても毒性を示唆する変化が認められず、無毒性量は2000mg/kg/日と判断された<sup>45)</sup>。

#### 2. 静脈内投与

ラットを用いたL-アルギニン塩酸塩の2週間投与試験における無毒性量は、L-アルギニンとして827mg/kg/日であった<sup>43)</sup>。

表Ⅹ-3. ラットにおける反復投与毒性試験

動物種	投与経路及び期間	投与物質	投与量(mg/kg)	性	例数	成績	
						無毒性量	特記所見
ラット <sup>45)</sup> (SD系 6週齢)	経口 5週間	L-アルギニン塩酸塩とL-アルギニンの等モル混合末	500、 1000、 2000	♂ ♀	12 12	2000 (1810)* mg/kg	特になし
ラット <sup>43)</sup> (SD系 6週齢)	静脈内 2週間	10%L-アルギニン塩酸塩	500、 1000、 1500	♂	6	1000 (827)* mg/kg	耳介発赤

\*L-アルギニンとしての量

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 生殖に及ぼす影響

ラットの器官形成期を含む期間に約2000mg/kg/日のL-アルギニンを摂餌させた時、母体及び胎児の発育に対して影響はみられず、催奇形性も認められていない。またL-アルギニンの皮下投与によるラットにおける繁殖試験では、724mg/kg/日投与においてもF<sub>0</sub>動物、交配、妊娠、胎児への影響は認められていない<sup>46,47)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

室温保存(開封後は吸湿に注意して保管すること。)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与、13.過量投与」

34、35頁参照

くすりのしおり:有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

本剤は希少疾病用医薬品(オーファンドラッグ)に指定されている。

### 6. 包装

500g

### 7. 容器の材質

[瓶] 本体:ソーダ石灰ガラス

キャップ:鋼

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:該当しない

同効薬:アルギU®点滴静注20g(EAファーマ株式会社)

我が国には先天性尿素サイクル異常症、あるいは先天性アミノ酸転送異常による高アンモニア血症に対して適応を有する他の薬剤は存在しない。

### 9. 国際誕生年月日

1999年(平成11年)9月22日 「国内開発」

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

アルギU®配合顆粒

製造販売承認年月日:2009年(平成21年)2月26日

承認番号:22100AMX00460000

[注]アルギU®顆粒(旧販売名)

製造販売承認年月日:1999年(平成11年)9月22日

### 11. 薬価基準収載年月日

アルギU®配合顆粒

薬価基準収載年月:2009年(平成21年)9月25日

[注]アルギU®顆粒(旧販売名)

薬価基準収載年月:1999年(平成11年)11月19日

経過措置期間終了:2010年(平成22年)6月30日

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:2010年(平成22年)12月24日

内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 14. 再審査期間

10年間:1999年(平成11年)9月22日～2009年(平成21年)9月21日(希少疾病用医薬品)終了

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
アルギU®配合顆粒	1088862502	3999100D1037	620886201

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

---

### 1. 引用文献

- 1) 遠藤文夫: JJPEN, **17**(5), 389-395, 1995
- 2) 遠藤文夫 他: 日本小児科臨床薬理学会雑誌, **9**(1), 39-43, 1996
- 3) EAファーマ株式会社: 社内資料(先天性尿素サイクル酵素異常(アルギナーゼ異常を除く)および先天性アミノ酸転送異常による高アンモニア血症に対するARG-UGの至適有効量の確認および長期服薬時の有効性および安全性の検討)
- 4) 松田一郎 他: 薬理と治療, **25**(2), 585-598, 1997
- 5) 森 正敬 他: 細胞機能と代謝マップ I 日本生化学会編(東京化学同人): P137-141, 1997
- 6) Brusilow S.W., et al.: Lancet, I-1:124-127, 1979
- 7) Donn S.M.: Amino Acids-Chemistry, Biology and Medicine ed. By Lubec G. and Rosenthal, G.A., ESCOM, 1104-1107, 1990
- 8) Brusilow S.W.: J. Clin. Invest., **74**, 2144-2148, 1984
- 9) EAファーマ株式会社: 社内資料(アンモニア負荷ラットにおける血中アンモニア濃度低下作用)
- 10) EAファーマ株式会社: 社内資料(アンモニア代謝促進)
- 11) Kawamoto S., et al.: Biochem. J., **232**, 329-334, 1985
- 12) Hellier M.D., et al.: Gastroenterology, **65**(4), 613-618, 1973
- 13) Batshaw M.L., et al.: Pediatrics, **97**(6), 893-900, 1980
- 14) Wendel U., et al.: Eur. J. Pediatr., **148**, 349-352, 1989
- 15) EAファーマ株式会社: 社内資料(アルギニンの生体内動態に関する基礎研究ラットにおける血漿中濃度及び尿中排泄)
- 16) EAファーマ株式会社: 社内資料(生体内動態)
- 17) Campistron G., et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics, **7**(4), 307-313, 1982
- 18) 山田一夫: 代謝, **27**(11), 979-990, 1990
- 19) 毛利哲郎: 続医薬品の開発4巻(薬物の生体膜輸送と組織標的化)[I] 寺田弘 他編(広川書店): P45-65, 1991
- 20) 中村孝司: 日本臨牀, **50**(7), 1461-1466, 1992
- 21) Gopalakrishna R., et al.: Indian J. Biochem. Biophys., **16**, 66-68, 1979
- 22) Barbul A.: J.P.E.N., **10**(2), 227-238, 1986
- 23) 高橋忠男 他: Radioisotopes, **19**(8), 353-358, 1970
- 24) 鈴木康之 他: 小児科臨床, **39**(12), 3423-3426, 1986
- 25) 松田一郎: 肝臓の研究 織田敏次 他編(同文書院): P1090-1096, 1987
- 26) 遠藤文夫 他: 小児科, **34**(7), 745-750, 1993
- 27) 大柳和彦 他: 最新内科学体系8, 代謝疾患3「糖質・アミノ酸代謝異常」井村裕夫 他編(中山書店): P377, 1996
- 28) Drago F., et al.: Pharmacol. Res. Commun., **16**(9), 899-907, 1984
- 29) 高木博司: 日薬理誌, **96**:85-96, 1990
- 30) Bornhof Ch., et al.: Res. Exp. Med., (Berl) **177**, 57-70, 1980
- 31) Wang Y.-X., et al.: Life Sci., **47**:2217-2224, 1990
- 32) Cernadas M.R., et al.: Lancet, **336**:1017, 1990



## XI. 文 献

---

- 33) Rees D.D., et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **86**, 3375-3378, 1989
- 34) Schini V.B., et al.:Cir. Res., **68**(1), 209-216, 1991
- 35) Takeuchi K., et al.:Japan. J. Pharmacol., **61**, 13-21, 1993
- 36) Thomas G., et al.:Thrombosis Res., **60**(5), 425-429, 1990
- 37) Battle D., et al.:Adv. Exp. Med. Biol., **151**, 239-249, 1982
- 38) 木村成昭 他:日本内分泌学会雑誌, **65**(2), 113-127, 1989
- 39) EAファーマ株式会社:社内資料(覚醒健常ラットの血圧・心拍数に及ぼす影響)
- 40) Breglia R.J., et al.:J. Pharmaceutical Sciences, **62**(1), 49-55, 1973
- 41) EAファーマ株式会社:社内資料(幼若ラットにおける経口単回投与毒性試験)
- 42) EAファーマ株式会社:社内資料(6週齢ラットにおける経口単回投与毒性試験)
- 43) EAファーマ株式会社:社内資料(ラットにおける静脈内単回投与および14日間(12回)静脈内反復投与毒性試験)
- 44) 門田利人 他:Jpn. J. Antibiotics, **45**(6), 612-619, 1992
- 45) EAファーマ株式会社:社内資料(ラットにおける1ヵ月間経口反復投与毒性試験及び2週間回復試験)
- 46) Kaemmerer V.K., et al.:Dtsch. Tierarztl. Wschr., **82**, 457-460, 1975
- 47) 甲斐修一 他:Jpn. J. Antibiotics, **45**(6), 642-660, 1992

## 2. その他の参考文献

該当しない

## XII. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XII. 備 考

---

### その他の関連資料

該当しない

