

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

高アンモニア血症改善剤

処方箋医薬品^{注)} **アルギメート[®]点滴静注10%**

ARGIMATE[®]

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1袋(200mL プラスチックバッグ)中 L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物(脱水物として)20.0g
一般名	和名:L-アルギニン L-グルタミン酸塩水和物(JAN) 洋名:L-Arginine L-Glutamate Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2008年 2月19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:2008年 6月20日(販売名変更による) 発売年月日:1990年 7月30日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:エイワイファーマ株式会社 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 http://www.eapharma.co.jp/

本IFは 2016年12月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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、添付文書で赤字・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必ずと限界がある。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

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
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	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
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	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 注射剤の調製法	6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
5. 製剤の各種条件下における安定性	7
6. 溶解後の安定性	7
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	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	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
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	11
2. 薬理作用	11
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	14
4. 分布	14
5. 代謝	14
6. 排泄	15
7. トランスポーターに関する情報	15

8. 透析等による除去率	15
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	16
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	16
7. 相互作用	16
8. 副作用	17
9. 高齢者への投与	17
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18
11. 小児等への投与	18
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18
13. 過量投与	18
14. 適用上の注意	18
15. その他の注意	18
16. その他	18
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	19
2. 毒性試験	19
Ⅹ. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	20
2. 有効期間又は使用期限	20
3. 貯法・保存条件	20
4. 薬剤取扱い上の注意点	20
5. 承認条件等	20
6. 包装	20
7. 容器の材質	21
8. 同一成分・同効薬	21
9. 国際誕生年月日	21
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	21
11. 薬価基準収載年月日	21
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	21
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	22
14. 再審査期間	22
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	22
16. 各種コード	22
17. 保険給付上の注意	22
Ⅺ. 文献	
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23
Ⅻ. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24
Ⅻ. 備考	
その他の関連資料	25

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルギメート®点滴静注10%は森下製薬(株)(開発当時)が開発した高アンモニア血症治療剤で、血中アンモニア値を低下させることによって肝性昏睡などの臨床症状を改善する。

グルタミン酸はアンモニアと結合してグルタミンを形成し、アルギニンは尿素サイクルによる尿素合成に関与してアンモニアを処理することが知られており、1958年Najarianはアルギニンとグルタミン酸の結合物¹⁾を、Youngら(1959年)はアルギニンとグルタミン酸ナトリウムの混合物²⁾を使用して基礎的臨床的にその有用性を報告した。

アルギメート®点滴静注10%は、L-アルギニンとL-グルタミン酸の結合物として開発され、1960年製造承認を得た。1983年4月に再評価結果が公示され、現在に至っている。

なお、医療事故防止対策に基づき、2008年2月に販売名をアルギメート®からアルギメート®点滴静注10%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤はグルタミン酸とアルギニンの両者の作用を発揮することにより、血中アンモニア値を低下させる。(9頁参照)
2. グルタミン酸はアンモニアと結合してグルタミンを形成し、アルギニンは尿素サイクルによる尿素合成に関与してアンモニアを処理する。(11頁参照)
3. 本剤の成分はL-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物である。(6頁参照)
4. 副作用として、しびれ感、顔面のつっぱり感、熱感、頭痛、悪心・嘔吐、心悸亢進、胸部不快感があらわれることがある。(17頁参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アルギメート®点滴静注10%

(2) 洋名

ARGIMATE®

(3) 名称の由来

Arginine Glutamate(アルギニングルタメート)に由来する。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物
(アルギニングルタメート)

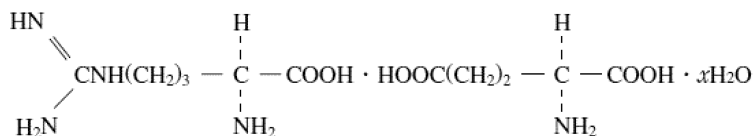
(2) 洋名(命名法)

L-Arginine L-Glutamate Hydrate
(Arginine Glutamate)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

分子量: 321.33(無水物)

5. 化学名(命名法)

2-amino-5-(diaminomethylideneamino) pentanoic acid; 2-aminopentanedioic acid (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS 登録番号

4320-30-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、特異な味がある。

(2) 溶解性

水又はギ酸に溶けやすく、氷酢酸に極めて溶けにくく、メタノール、エタノール又はエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約197℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

<参考>

L-アルギニンとして: $pK_1=1.82$ 、 $pK_2=8.99$ 、 $pK_3=12.48$

L-グルタミン酸として: $pK_1=2.19$ 、 $pK_2=4.25$ 、 $pK_3=9.67$

*化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善出版(株)(2004)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +28.0~+30.0° (脱水物に換算したもの2g、6mol/L塩酸試液、25mL、100mm)

pH: 6.0~7.0 (1.0gを水10mLに溶かした液)

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

局外規「L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物」の確認試験による。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の定量法

局外規「L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物」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

注射剤の区別: 溶液 (水性注射剤)

規格: 1袋 (200mL: プラスチックバッグ) 中にL-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物 (脱水物として) 20.0g を含有する。

外観: プラスチックバッグに溶液が充填されている。

性状: 無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH: 6.0~7.0

浸透圧比: 約2 (生理食塩液に対する比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

アルギメート® 点滴静注10% 1袋 (200mL) 中にL-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物 (脱水物として) 20.0gを含有する。

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

1. 安定性試験

表IV-1. 製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40℃ 75%RH	6ヵ月	ポリエチレン製容器	変化なし
室温 (1~30℃)	3.5年	ポリエチレン製容器	変化なし

2. 外包装開封後の安定性

本剤は成分L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物10%を含有するが、本成分はアルギニンのグルタミン酸塩で非常に安定である。よって、他のアミノ酸輸液等とは異なり、脱酸素剤は封入していない。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

1. 配合変化試験

「ラボナール注射用0.5g」(田辺三菱製薬)、「ペルサンチン静注10mg」(日本ベーリンガーインゲルハイム)、「ピドキサール注30mg」(中外製薬)との配合において、色調の変化が認められた。

2. pH変動試験表

pH1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
				←10mL					10mL→				
				4.51	6.65		8.59						
				変化なし			変化なし						

8. 生物学的試験法

該当しない

IV. 製剤に関する項目

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

1. 本剤を薄めた溶液(1→100)5mLにニンヒドリン試液1mLを加え、3分間加熱するとき、液は紫色を呈する。
2. 本剤10mLに、水酸化ナトリウム溶液(1→10)5mLを加えて加熱するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。
3. 本剤0.5mLに水酸化ナトリウム試液2mL及び1-ナフトールのエタノール(95)溶液(1→1000)1~2滴を加え、5分間放置した後、次亜塩素酸ナトリウム試液1~2滴を加えるとき、液は帯黄赤色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本剤1mLを正確に量り、水浴上で蒸発乾固する。残留物を105℃で1時間乾燥しデシケーター(シリカゲル)中で放冷した後、ギ酸3mLに溶かし、酢酸(100)50mLを加え、0.1mol/L過塩素酸で滴定する(指示薬:p-ナフトールベンゼイン試液10滴)。ただし、滴定の終点は液のだいたい黄色が帯黄緑色になるときとする。同様の方法で空試験を行い、補正する。

L-アルギニンL-グルタミン酸塩の含量(w/v%)

$$= (\text{試料溶液の滴定量} - \text{空試験の滴定量}) (\text{mL}) \times 0.1\text{mol/L過塩素酸の規定度係数} \times 1.0711$$

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

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

取扱い上の注意

1. 薬液の漏出、あるいは外袋中に水滴が認められるものは使用しないこと。
2. 通気針は不要。
3. ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しないこと。
4. 注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れること。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
5. 容器の目盛りは目安として使用すること。
6. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用すること。

14. その他

プラスチックバッグの予備容量

約250mL(製品容量200mL)

(落差45cmで混注した時の混注可能量)

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

高アンモニア血症

2. 用法及び用量

L-アルギニンL-グルタミン酸塩として、通常成人1日2～20gを1～数回に分けて点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果^{3～6)}

肝性昏睡に陥っている患者に対して、それぞれの病因に対する治療を行うとともに、本剤を投与し、意識の改善、血中アンモニア値の低下をもたらした。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(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

3) 安全性試験

該当資料なし

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)

該当資料なし

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

該当しない

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

L-アルギニン、L-グルタミン酸

2. 薬理作用

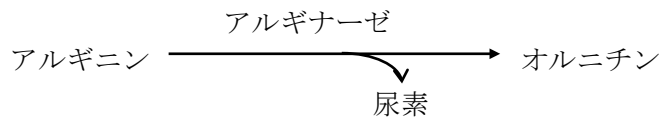
(1) 作用部位・作用機序

作用部位: 全身

作用機序: 肝性昏睡の要因として種々の要因が関与するものと考えられ、その有力な一つの原因として考えられる血中アンモニア増量に対するアルギニングルタメート(L-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物)の作用はアルギニン並びにグルタミン酸の両者の血中アンモニア減少作用の長所を生かし、短所を相補って抑制効果を現すと考えられる。

グルタミン酸は脳の組織呼吸の維持にあずかる唯一のアミノ酸であり、脱アミノされて α -ケトグルタール酸となってTCA回路に入り、一方ではアンモニアと結合してグルタミンを形成するといわれる。従って血中アンモニア増量時には本反応は増量を阻止する方向に進行する。又、血中アンモニアが再び低下しはじめると可逆的にグルタミン \rightarrow グルタミン酸 \rightarrow α -ケトグルタール酸と逆行し、急激な変動を緩衝する作用があり血中アンモニア濃度減少作用は速効的であるが反応持続が短いとされている⁷⁾。

一方GreensteinらはアルギニンがオルニチンサイクルでOrnithineの前駆物質として尿素合成に関与してアンモニア処理に有効であることを認めている⁸⁾。



Najarianらも肝疾患患者の高アンモニア血症に臨床的に使用し、脳症状の改善と血中アンモニア値低下並びに血中尿素の増量を述べ⁹⁾その血中アンモニア濃度減少作用は発現は遅いがより持続的であることを認めている²⁾。

肝障害のあるものはシトルリンからアルギニン投与変換過程がrelative block siteになると考えられ¹⁰⁾、L-アルギニン投与により肝アルギナーゼ活性及び尿素形成が著しく回復したとの報告もある¹¹⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血中アンモニア低下作用

(1) Eck瘻を設け、更に肝への血流をほとんど遮断したイヌ(第1例)と、肝への門脈血流のみを遮断したEck瘻イヌ(第2例)に対して、arginine (0.5g/kg)、glutamate (0.5g/kg)、arginine (0.26g/kg)とglutamate (0.24g/kg)の併用及びarginine-glutamate (0.5g/kg)をそれぞれに静注し、その後の血中アンモニアの変動を調べた実験において、末梢静脈血中アンモニア値が $10 \mu\text{g/mL}$ 以上を呈した第1例の場合、glutamate、glutamateとarginineの併用及びarginine-glutamate投与群には、投与直後より著明な血中アンモニアの低下を認めた。また、血中アンモニア値が持続的に $2\sim 3 \mu\text{g/mL}$ を呈する第2例の場合、arginine、arginineとglutamate併用及びarginine-glutamateの投与例に著明なアンモニア低下作用がみられた¹²⁾。

(2) CCl_4 障害ラット、Eck瘻イヌ及び卵黄感作ラットにornithine-aspartate、glutathione-ornithine、arginine、glutamate、arginine-glutamate及びATPを単独あるいは併用投与し、その後 NH_4Cl 負荷を行い、血中アンモニアの変動をみた実験において、arginine-glutamate及びこれとornithine-aspartateの併用投与に明らかな血中アンモニア低下作用がみられた¹³⁾。

2. 肝アルギナーゼ活性作用

CCl_4 及びエチオニン障害ラットでは肝アルギナーゼ活性及びarginine量がほぼ平行して低下減少するが、これにarginine (5.6mmol/L/kg)を投与すると、アルギナーゼ活性は著明に回復した¹¹⁾。

(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

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

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(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

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当しない

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

本剤は生体内でL-アルギニンとL-グルタミン酸とに解離するものと考えられる。

(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

該当しない

(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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

各アミノ酸の炭素骨格は、最終的に CO_2 と H_2O に分解され、 CO_2 は呼気中に排泄される。窒素は、尿素又はアンモニアとして尿中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

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)

該当しない

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

重篤な腎障害のある患者[窒素化合物の負荷により原病の症状を悪化させるおそれがある。]

(解説)

第21次再評価結果公示薬務局長通知(昭和58年4月22日付薬発第325号)肝臓障害用剤(アルギニングルタメート)の使用上の注意による。

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2) 併用注意とその理由

併用注意(併用に注意すること。)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
全身麻酔剤 バルビツール酸類	アンモニアを産生したり、アンモニア代謝排泄を抑制する可能性がある。	肝におけるアンモニア代謝を阻害することがある。
イソニアジド		血中アンモニア濃度を増大させることを示唆する報告がある。
イオン交換樹脂製剤		アンモニア毒性を増悪するといわれているが詳細は不明である。
利尿剤 チアジド系利尿剤		血中カリウム値の低下により代償的にアンモニアの上昇が生じるとの説がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は、使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(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

	頻度不明
精神神経系	しびれ感、顔面のつっぱり感、熱感、頭痛等
消化器	悪心・嘔吐等
循環器	心悸亢進、胸部不快感

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

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

(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にのみ投与すること。

[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。]

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1)投与前

1)完全に澄明でないものは使用しないこと。

2)開封後は速やかに使用し、残液は決して使用しないこと。

(2)投与速度

ゆっくり静脈内に投与すること(アルギメート®点滴静注10%200mL を1時間以上かけて点滴静脈内注射する)。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

Ⅸ. 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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

ラットにおける本剤の50日間反復経口投与毒性試験では、1g/kg/日の用量で死亡例は全くなき、体重推移、肝機能及び肝臓の病理組織学的検査においても対照群との間に著明な差を認めなかった¹⁴⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(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

製剤:処方箋医薬品^{注)}

注)注意一医師等の処方箋により使用すること。

有効成分: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

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

1. 薬液の漏出、あるいは外袋中に水滴が認められるものは使用しないこと。
2. 通気針は不要。
3. ゴム栓を保護しているシールがはがれているときは使用しないこと。
4. 注射針はゴム栓の刺針部(凹部)にまっすぐ刺し入れること。斜めに刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となることがある。また、同一箇所を繰り返し刺さないこと。
5. 容器の目盛りは目安として使用すること。
6. 本製品は、連結管(U字管)を用いたタンデム方式による投与はできないので、2バッグを同時又は連続して投与する場合は、Y字タイプの輸液セットを使用すること。

(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 14. 適用上の注意」の項18頁参照

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項18頁参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

200mL×30袋(プラスチックバッグ)

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

[バッグ] 本体 :ポリエチレン
キャップ :ポリエチレン
キャップシール :ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン
ゴム栓 :ブタジエン
[外袋] ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、エチレンビニルアルコール共重合体

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし
同効薬:なし

9. 国際誕生年月日

1960年(昭和35年)11月18日 「国内開発」

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

アルギメート®点滴静注10%
製造販売承認年月日:2008年(平成20年)2月19日
承認番号:22000AMX00054000

[注]アルギメート®(旧販売名)
製造承認年月日:1960年(昭和35年)11月18日

11. 薬価基準収載年月日

アルギメート®点滴静注10%
薬価基準収載年月日:2008年(平成20年)6月20日

[注]アルギメート®(旧販売名)
薬価基準収載年月日:1990年(平成2年)7月13日(バッグ)
経過措置期間終了:2009年(平成21年)3月31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

1983年(昭和58年)4月22日
内容:再評価結果*により、現在の「効能又は効果」「用法及び用量」に変更した。
*第21次再評価結果公示薬務局長通知(昭和58年4月22日付薬発第325号)

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1983年(昭和58年)4月22日

内容：再評価結果*により「効能又は効果」「用法及び用量」及び「使用上の注意」の改訂を行った。

*第21次再評価結果公示薬務局長通知(昭和58年4月22日付薬発第325号)

14. 再審査期間

該当しない

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
アルギメート®点滴静注10%	108976903	3999409A2032	620007189

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Najarian J. S., et al.: Surg., **44**, 11-21, 1958
- 2) Young W. K., et al.: Am. J. Med. Sci., **238**, 96-101, 1959
- 3) 作野 忠 他: 内科宝函, **6**(9), 794-797, 1959
- 4) 阿部達夫 他: 新薬と臨牀, **9**(6), 469-472, 1960
- 5) 吉葉正彦 他: 臨床外科, **15**(12), 1031-1034, 1960
- 6) 玉尾博康: 新薬と臨牀, **9**(8), 699-703, 1960
- 7) 木谷威男 他: 綜合臨牀, **8**(3), 365-375, 1959
- 8) エイワイファーマ株式会社: 社内資料 (Greenstein J. P., et al.: Nutrition of amino acids and the role of arginine in ammonia toxicity, 1956)
- 9) Najarian J. S., et al.: Am. J. Med. Sci., **21**, 832-842, 1956
- 10) Pearl D. C., et al.: Proc. soc. Exptl. Med., **97**, 440-443, 1958
- 11) 王子喜一 他: 内科, **1**(5), 864-871, 1958
- 12) エイワイファーマ株式会社: 社内資料 (アルギニングルタメートの高アンモニア血症に及ぼす効果に就いて 第1報 実験的高アンモニア血症)
- 13) 海藤 勇 他: 肝臓, **9**(6), 561-562, 1968
- 14) エイワイファーマ株式会社: 社内資料 (アルギニングルタメートの連続投与の白鼠に及ぼす影響)

2. その他の参考文献

特になし

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

特になし

Ⅻ. 備 考

その他の関連資料

特になし

