

## 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

処方箋医薬品<sup>注)</sup> **アルギU<sup>®</sup>点滴静注20g**

アルギニン製剤

**Argi-U<sup>®</sup> Injection**

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)L-アルギニン塩酸塩 20.0g   |
| 一般名                           | 和名:L-アルギニン塩酸塩(JAN)<br>洋名:L-Arginine Hydrochloride(JAN)  |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載<br>・発売年月日 | 製造販売承認年月日:2008年10月 1日(販売名変更による)<br>薬価基準収載年月日:2008年12月19日(販売名変更による)<br>発売年月日:2000年11月 6日                                   |
| 開発・製造販売(輸入)・<br>提携・販売会社名      | 製造販売元:エイワイファーマ株式会社<br>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<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="http://www.eapharma.co.jp/">http://www.eapharma.co.jp/</a> |

本IFは 2017 年 3 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

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| <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        | 3  |
| 3. 有効成分の確認試験法               | 3  |
| 4. 有効成分の定量法                 | 3  |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>         |    |
| 1. 剤形                       | 4  |
| 2. 製剤の組成                    | 4  |
| 3. 注射剤の調製法                  | 4  |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意         | 4  |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性          | 5  |
| 6. 溶解後の安定性                  | 5  |
| 7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)        | 5  |
| 8. 生物学的試験法                  | 5  |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法           | 5  |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法            | 5  |
| 11. 力価                      | 6  |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物           | 6  |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 6  |
| 14. その他                     | 6  |
| <b>V. 治療に関する項目</b>          |    |
| 1. 効能又は効果                   | 7  |
| 2. 用法及び用量                   | 7  |
| 3. 臨床成績                     | 8  |
| <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        | 13 |
| 2. 薬理作用                     | 13 |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b>      |    |
| 1. 血中濃度の推移・測定法              | 16 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ              | 20 |
| 3. 吸収                       | 21 |
| 4. 分布                       | 21 |
| 5. 代謝                       | 23 |
| 6. 排泄                       | 24 |
| 7. トランスポーターに関する情報           | 25 |

|                                    |    |
|------------------------------------|----|
| 8. 透析等による除去率                       | 25 |
| <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                       | 26 |
| 2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)              | 26 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由          | 26 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由          | 26 |
| 5. 慎重投与内容とその理由                     | 26 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法             | 27 |
| 7. 相互作用                            | 27 |
| 8. 副作用                             | 27 |
| 9. 高齢者への投与                         | 29 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与                 | 29 |
| 11. 小児等への投与                        | 29 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響                   | 29 |
| 13. 過量投与                           | 29 |
| 14. 適用上の注意                         | 29 |
| 15. その他の注意                         | 30 |
| 16. その他                            | 30 |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>             |    |
| 1. 薬理試験                            | 31 |
| 2. 毒性試験                            | 32 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>              |    |
| 1. 規制区分                            | 34 |
| 2. 有効期間又は使用期限                      | 34 |
| 3. 貯法・保存条件                         | 34 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                      | 34 |
| 5. 承認条件等                           | 34 |
| 6. 包装                              | 35 |
| 7. 容器の材質                           | 35 |
| 8. 同一成分・同効薬                        | 35 |
| 9. 国際誕生年月日                         | 35 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 35 |
| 11. 薬価基準収載年月日                      | 35 |
| 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 | 36 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容         | 36 |
| 14. 再審査期間                          | 36 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 36 |
| 16. 各種コード                          | 36 |
| 17. 保険給付上の注意                       | 36 |
| <b>XI. 文献</b>                      |    |
| 1. 引用文献                            | 37 |
| 2. その他の参考文献                        | 38 |
| <b>XII. 参考資料</b>                   |    |
| 1. 主な外国での発売状況                      | 39 |
| 2. 海外における臨床支援情報                    | 39 |
| <b>XIII. 備考</b>                    |    |
| その他の関連資料                           | 40 |



# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

アルギU<sup>®</sup>点滴静注20g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本剤が、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アルギU<sup>®</sup>配合顆粒(旧:アルギU<sup>®</sup>顆粒)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(54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、医療事故防止対策に基づき、販売名を2008年10月にアルギU<sup>®</sup>注からアルギU<sup>®</sup>点滴静注20g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注射薬である。(7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する。(8～12頁参照)
- 先天性尿素サイクル異常症又はリジン尿性蛋白不耐症の維持期に急性の高アンモニア血症の症状が出現した際、緊急的に血中アンモニア濃度を低下させる。(8～12頁参照)
- 副作用の発現率は、再審査結果時に5.6%(3/54例)であった。

なお、承認時までの臨床試験7例中に副作用は認められなかった。(27頁参照)

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

アルギU®点滴静注20g

(2) 洋名

Argi-U® Injection

(3) 名称の由来

アルギニン Urea 点滴静注20g

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

L-アルギニン塩酸塩(JAN)

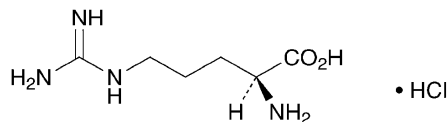
(2) 洋名(命名法)

L-Arginine Hydrochloride (JAN)

(3) ステム

不明

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>•HCl

分子量: 210.66

### 5. 化学名(命名法)

(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: ARG-UI

### 7. CAS 登録番号

1119-34-2



## 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、においはなく、僅かに特異な味がある。

#### (2) 溶解性

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。

#### (3) 吸湿性

該当資料なし

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点…235°C(分解)\*

\*The Merck Index 14th Edition(2006)

#### (5) 酸塩基解離定数

L-アルギニンとして:  $pK_1=1.82^{**}$     $pK_2=8.99^{**}$     $pK_3=12.48^{**}$     $pI=10.76^{**}$

\*\*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 $[\alpha]_D^{20}$ : +21.5~+23.5° (乾燥後、2g、6mol/L塩酸試液、25mL、100mm)

pH: 4.7~6.2 (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

日局「L-アルギニン塩酸塩」の確認試験による。

### 4. 有効成分の定量法

日局「L-アルギニン塩酸塩」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-アルギニン塩酸塩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: 5.0~6.0

浸透圧比: 約3(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

なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

1袋(200mL)中: L-アルギニン塩酸塩20.0g

#### (2) 添加物

なし

#### (3) 電解質の濃度

Cl<sup>-</sup>: 475mEq/L

#### (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

### 4. 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

### 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℃<br>75%RH | 6ヵ月   | ポリエチレン製容器 | 変化なし |
| 25℃<br>60%RH | 3年6ヵ月 | ポリエチレン製容器 | 変化なし |

#### 2. 外包装開封後の安定性

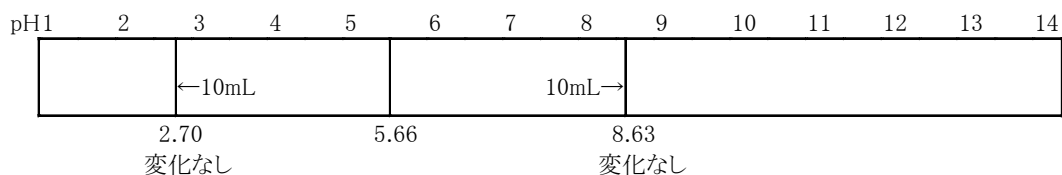
本剤は成分L-アルギニン塩酸塩を含有するが、非常に安定である。よって、他のアミノ酸輸液等とは異なり、脱酸素剤は封入していない。

### 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)

pH変動試験



### 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

日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」の確認試験による。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

---

### 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. 使用後の残液は決して使用しないこと。
7. 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

下記疾患における高アンモニア血症の急性増悪において経口製剤により調節不能な場合の緊急的  
血中アンモニア濃度の低下

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

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

原則として、診断が確定し、アルギニン製剤等の補助療法により治療が行われている患者に投与する。ただし、先天性尿素サイクル異常症が予測される患者で緊急に投与する場合は、血中アンモニア濃度、自覚症状を参考にしながら投与する。

(解説)

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ので、先天性尿素サイクル異常症又はリジン尿性蛋白不耐症の診断が確定してから投与すること。

また、先天性尿素サイクル異常症の診断は確定していないが、先天性尿素サイクル異常症が予測される患者に緊急に投与する場合は、血中アンモニア濃度、自覚症状に十分注意しながら投与する必要がある。

### 2. 用法及び用量

通常、1日量として、体重1kg当たり2～10mLを1時間以上かけて点滴静注する。

#### <用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤により高アンモニア血症の改善がみられなかった場合、腹膜透析、血液透析あるいは交換輸血等の治療も行い適切な併用処置を講ずること。

(2)塩酸塩を大量に投与することにより高クロール性アシドーシスになることがあるので、血液 pH 等を観察し、投与すること。なお、アシドーシスの可能性がある場合は本剤の投与を中止し、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ化剤を投与する等の適切な処置を講ずること。

(解説)

(1)重篤な高アンモニア血症の場合、本剤の投与だけでは改善しない場合がある。

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>1,2)</sup>。

(2)本剤に含まれるクロールにより、クロールが上昇し、高クロール性アシドーシスを惹起する可能性がある<sup>3)</sup>。

## V. 治療に関する項目

### 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Ⅲ相試験 <sup>4)</sup><br>一般臨床試験 | 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、有効性及び安全性について検討する。 |

#### (2) 臨床効果

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4例、アルギニノコハク酸尿症1例、リジン尿性蛋白不耐症2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71.4%(5/7)であった<sup>4)</sup>。

<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<br>除外基準 ・アルギナーゼに異常のある患者<br>・高度の肝臓障害、腎臓障害のある患者<br>・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<br>オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 4例<br>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) 1例<br>リジン尿性蛋白不耐症 2例  |
| 試 験 方 法 | 投 与 量…高アンモニア血症の治療中に、突発的に血中アンモニア濃度が上昇したことによると思われる症状が発生し、緊急に血中アンモニア濃度を低下させる必要がある場合は、本剤を1日当たり3~10mL/kg(L-アルギニン塩酸塩として0.3~1.0g/kg)の用量で1時間以上かけて静脈内に投与する。<br>投与期間…血中アンモニア濃度が低下して、自他覚症状が改善するまでの期間  |
| 結 論     | 血中アンモニア濃度の低下、肝トランスアミナーゼと血中アミノ酸濃度の是正傾向及び自他覚症状の改善等を認めた。これらのことより、本剤は先天性尿素サイクル異常症あるいはリジン尿性蛋白不耐症による急性期の高アンモニア血症を改善することが示唆された。これらの結果を総合的に判断した有効率は71.4%であった。<br>なお、本剤の対象患者数が少ないためカルバミルリン酸合成酵素欠損症及びシトルリン血症の症例には投与されなかったが、文献報告及び「アルギU®配合顆粒」での結果より、これらの疾患においても本剤は有効な薬剤であると推測される。 |

## V. 治療に関する項目

### 1. 全般的改善度(有効性)、安全性、有用性

表V-1. 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     |
|---------|-----|----------|----------|----------|----|----------|
| OTC 欠損症 | 4   | 1        | 2        | 0        | 0  | 1        |
| AL 欠損症  | 1   | 1        | 0        | 0        | 0  | 0        |
| LPI     | 2   | 0        | 1        | 1        | 0  | 0        |
| 合計      | 7   | 2(28.6%) | 3(42.9%) | 1(14.3%) | 0  | 1(14.3%) |

OTC :オルニチントランスカルバミラーゼ

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。

著効:使用前に比べ血中アンモニア濃度が著明に減少するとともに、自他覚症状等の観察項目も著明に改善した

有効:使用前に比べ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改善した

やや有効:使用前に比べ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した

無効:使用前に比べ血中アンモニア濃度は不変であり、自他覚症状等の観察項目も変わりがなかった

判定不能

表V-2. 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 | 7   | 7(100%) | 0      | 0    | 0       | 0    |

#### [評価項目及び評価基準]

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-3. 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 | 7   | 2(28.6%) | 3(42.9%) | 1(14.3%) | 0     | 1(14.3%) |

#### [評価項目及び評価基準]

終了時に、有効性及び安全性より本剤の有用性を評価する。

## V. 治療に関する項目

### 2. 血中アンモニア濃度

高アンモニア血症による発作時に上昇していた血中アンモニア濃度は、本剤投与により有意に低下した。

表V-4. 血中アンモニア濃度の推移

| 症例数                            | 投与直前              | 投与終了時           | t 検定   |
|--------------------------------|-------------------|-----------------|--------|
| 血中アンモニア濃度 ( $\mu\text{g/dL}$ ) | 208.1 $\pm$ 145.7 | 84.8 $\pm$ 48.8 | p<0.05 |

平均値 $\pm$ S.D., n=9(同一症例で2度使用した2症例を含む)

### 3. 肝トランスアミナーゼ

投与前は高アンモニア血症により肝機能障害を起こしたため AST(GOT)および ALT(GPT)が上昇する傾向にあったが、本剤投与により低下傾向を示した。

表V-5. 血液生化学の推移

|                 | 投与直前              | n | 投与後             | n |
|-----------------|-------------------|---|-----------------|---|
| AST(GOT) (IU/L) | 119.9 $\pm$ 212.9 | 8 | 48.0 $\pm$ 34.7 | 7 |
| ALT(GPT) (IU/L) | 117.1 $\pm$ 243.0 | 8 | 54.1 $\pm$ 95.4 | 7 |

平均値 $\pm$ S.D., n=延べ人数

### 4. 自覚症状

本剤投与前に認められた自覚症状の異常は、食思不振の1例を除きいずれも消失ないし軽減した。

表V-6. 自覚症状の経過(解析対象症例)

| 症 状     | 投与直前 |   |   |    | 投与終了時 |   |   |    |
|---------|------|---|---|----|-------|---|---|----|
|         | —    | ± | + | ++ | —     | ± | + | ++ |
| 意 識 障 害 | 3    | 4 | 1 | 1  | 8     | 1 | 0 | 0  |
| 悪 心     | 3    | 4 | 1 | 1  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 嘔 気     | 3    | 4 | 1 | 1  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 嘔 吐     | 4    | 3 | 1 | 1  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 瘙 痒 感   | 9    | 0 | 0 | 0  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 浮 腫     | 9    | 0 | 0 | 0  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 口 渴     | 8    | 1 | 0 | 0  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 倦 怠 感   | 2    | 4 | 2 | 1  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 腹 満 感   | 9    | 0 | 0 | 0  | 9     | 0 | 0 | 0  |
| 食 思 不 振 | 2    | 2 | 3 | 2  | 8     | 0 | 0 | 1  |
| 下 痢     | 8    | 0 | 0 | 1  | 8     | 0 | 1 | 0  |

数字は症例数(同一症例で2度使用した2症例を含む)

症状の程度;—:なし、±:軽度、+:中等度、++:高度



## V. 治療に関する項目

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

<参考>

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<br>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<br>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<br>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<br>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

該当資料なし

※本剤は高アンモニア血症による発作時の緊急的使用を目的とした製剤であり、日常的には使用しないため症例の発生の予測がつかず、少数例で実施する第Ⅱ相試験の用量確認試験期間中に症例が組み込まれる可能性が少ないと考えられたことより、第Ⅱ相試験で検討を行うことは困難と考え、症例数を拡大して実施する第Ⅲ相一般臨床試験の中で検討することとした。したがって、第Ⅱ相試験では本剤での検討は行わなかった。

### (5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験
- 2) 比較試験
- 3) 安全性試験
- 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

※ 本剤の成分はL-アルギニン塩酸塩であり、下垂体機能検査薬、「L-アルギニン塩酸塩注射液」として医薬品承認されている。しかし、国内外においては臨床的には先天性尿素サイクル異常症の高アンモニア血症の有効な治療法として緊急時に使用されている<sup>2,5,6)</sup>。それらの成績などから、第Ⅲ相一般臨床試験の用法・用量を「1日当たり3～10mL/kg (L-アルギニン塩酸塩として0.3～1.0g/kg)を1時間以上かけて投与すること。」に設定し、有効性、安全性を証明することとした。

注意:本剤の用法及び用量は、「通常、1日量として、体重1kg当たり2～10mLを1時間以上かけて点滴静注する。」である。

## 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 <sup>7)</sup>   |
| 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U <sup>®</sup> 点滴静注20g」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)11月～2008年(平成20年)12月  |
| 観察期間         | 新規投与開始後1年間   |
| 症例数          | 54例  |
| 安全性          | 副作用発現症例率:5.6%(3/54例)〔承認時:7例中副作用は認められていない〕<br>報告された副作用:高アンモニア血症、皮膚潰瘍、血中尿素増加各1件  |
| 有効性<br>(有効率) | 血中アンモニア値総合改善度 : 91.7%(33/36例)<br>総合全般改善度 : 86.5%(32/37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。

## 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-アルギニンL-グルタミン酸塩水和物(一般名)

シトルリン(試薬)

### 2. 薬理作用

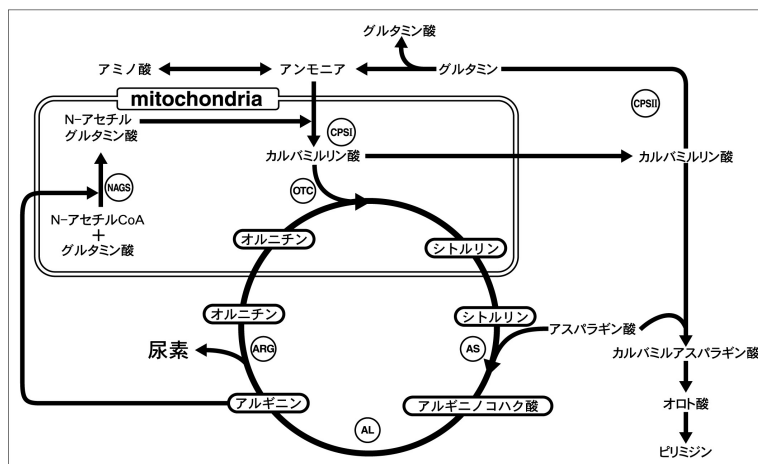
#### (1) 作用部位・作用機序

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(リシン、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。



(文献より作図)

図VI-1. 尿素サイクルとアンモニア代謝<sup>8)</sup>

CPS :カルバミルリン酸合成酵素

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

ARG :アルギナーゼ

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

カルバミルリン酸合成酵素 (CPS I) 欠損症<sup>10)</sup>、オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症<sup>10)</sup>、シトルリン血症 (ASD)<sup>9)</sup> 及びアルギニノコハク酸尿症 (ALD)<sup>5,9,10)</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。

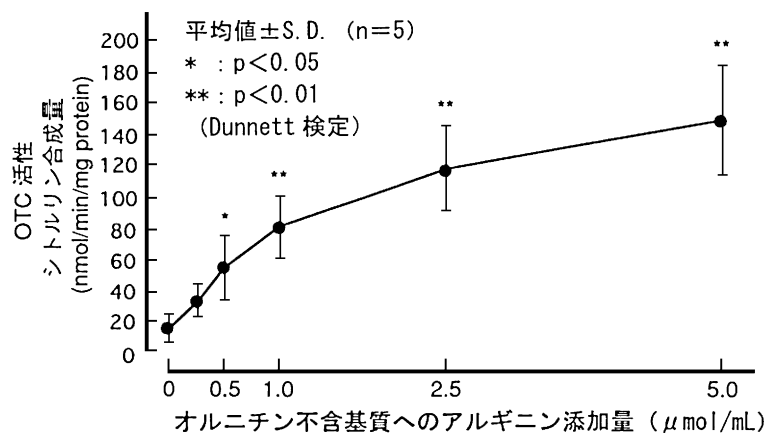
#### 2. アンモニア代謝促進

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

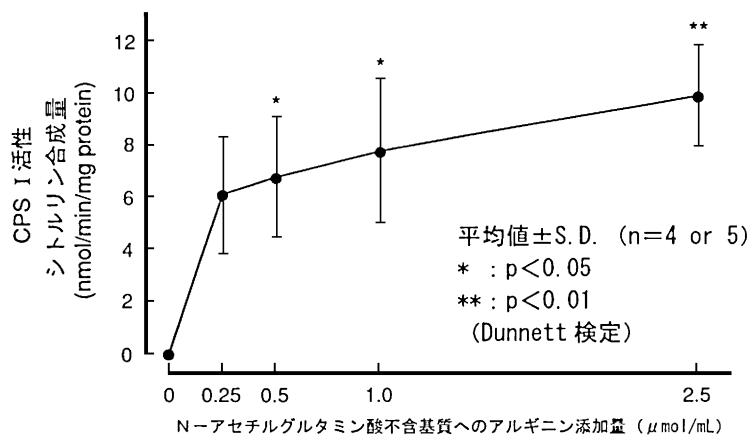
OTC活性に及ぼすアルギニンの効果をラット肝ホモジネートを用い検討した。その結果、OTC活性はアルギニンの添加濃度に依存して上昇し、さらに本酵素の基質であるオルニチンの産生増加も確認された。

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 活性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<sup>11)</sup>。



図VI-2. 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-3. ラット肝ミトコンドリア内カルバミルリン酸合成酵素(CPS I) 活性に及ぼすアルギニン添加効果

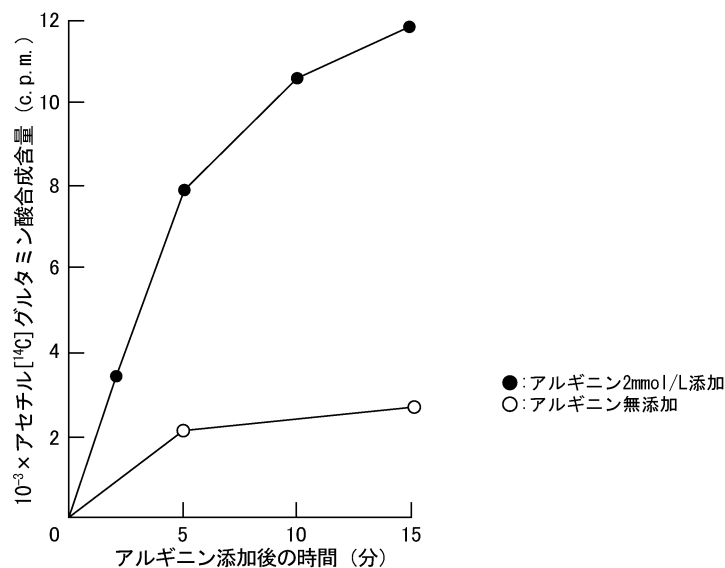
## VI. 薬効薬理に関する項目

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

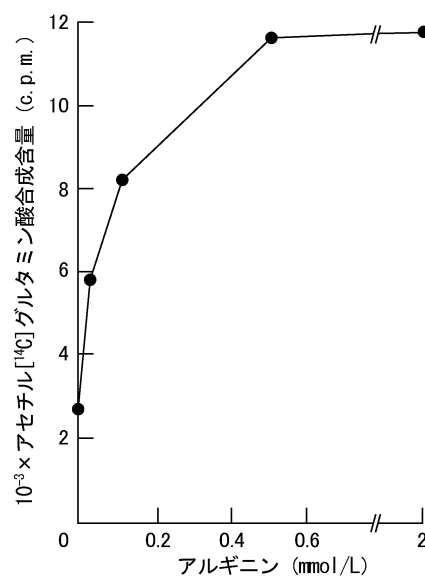
マウス及びラット肝から単離したミトコンドリアを用い、アルギニンのN-アセチルグルタミン酸合成酵素活性への影響をL-アルギニン塩酸塩を用いて検討した。

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(L-アルギニン塩酸塩として)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>12)</sup>。



図VI-4. 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



図VI-5. 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

### (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

本剤の臨床試験では、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投与を行っており、投与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った。

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

該当しない

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

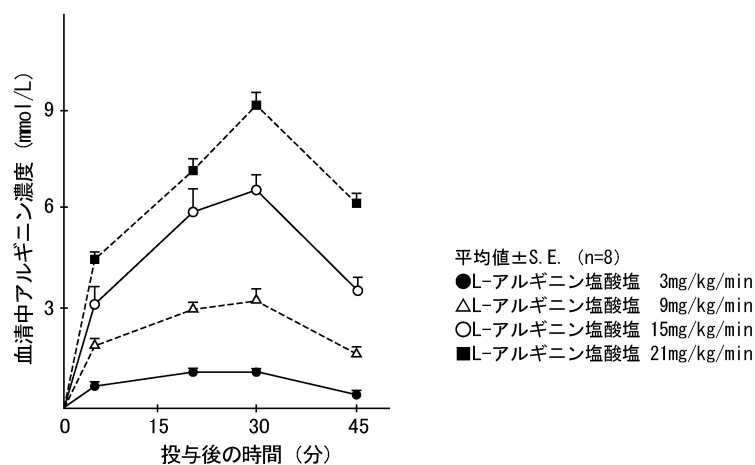
該当資料なし

#### <参考>

##### 1. 健常人における静脈内持続投与時の血清中濃度

8人の健常人にL-アルギニン塩酸塩を3、9、15及び21mg/kg/minの投与速度で30分間静脈内に持続投与したときのアルギニンの血清中濃度を測定した。

投与終了後のアルギニンの最高血清中濃度はそれぞれ1.17、3.44、6.84、及び9.25mmol/Lであった<sup>13)</sup>。



図VII-1. 健常人にL-アルギニン塩酸塩を静脈内持続投与したときのアルギニンの血清中濃度

## 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>2)</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 |

平均値±S.E.

アルギニン処置: 2~4 mmol/kg/day

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

血漿中アルギニン濃度 (μmol/L) 正常値: 38~153

#### (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>10)</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か月齢から27か月齢まで、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>10)</sup>。

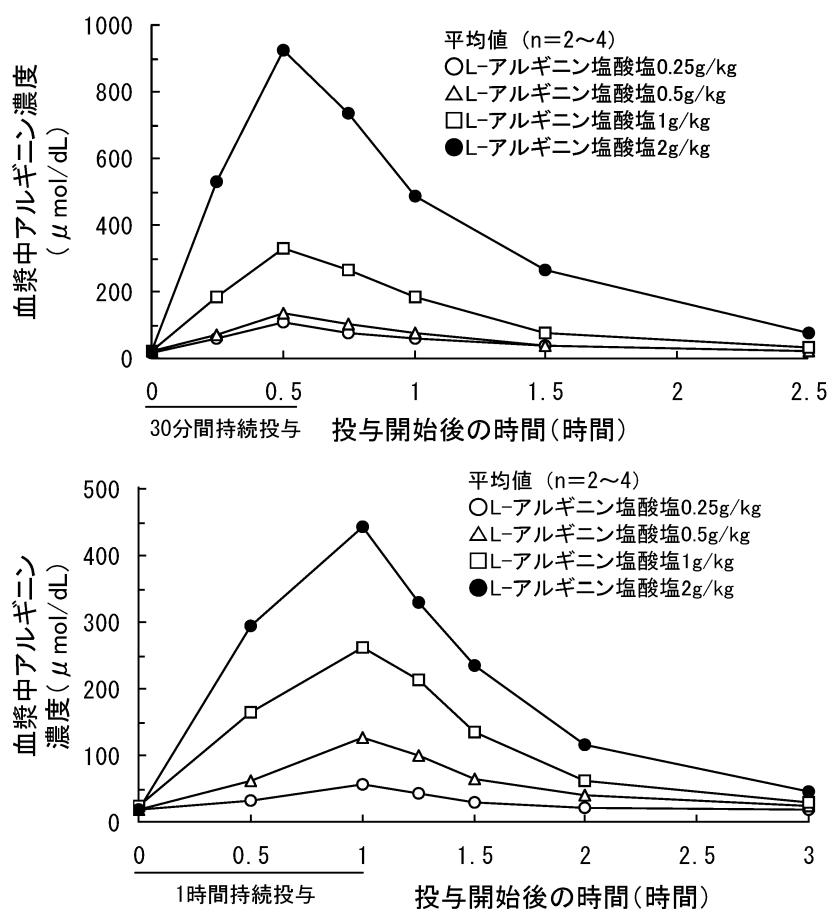


## VII. 薬物動態に関する項目

### 3. ラットにおける静脈内投与

絶食ラットにL-アルギニン塩酸塩0.25、0.5、1及び2g/kgの用量を30分間かけて静脈内持続投与したときのアルギニンの血漿中濃度は、投与終了時(30分後)にそれぞれ108.4、133.5、331.3及び924.0 $\mu\text{mol/dL}$ の最高値を示し、以後消失半減期25.7~32.1分で減少した。

また同じ用量を1時間かけて投与したとき、それぞれ投与終了時(1時間後)に55.8、127.2、261.2及び442.1 $\mu\text{mol/dL}$ の最高値を示した。消失半減期は17.8~30.0分と、30分間持続投与したときと大きな違いは認められなかった<sup>15)</sup>。



図VII-2. ラットにL-アルギニン塩酸塩を静脈内持続投与したときのアルギニンの血漿中濃度

#### (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

<参考>

1. 健常人における静脈内持続投与時の薬物速度論的パラメータ

8人の健常人にL-アルギニン塩酸塩を3、9、15及び21mg/kg/minの投与速度で30分間静脈内に持続投与したときの代謝クリアランスは10.6～12.8mL/min/kgであり、3つの低用量群の消失半減期は約15分、分布容積は約290mL/kgであったが、高用量群ではそれぞれ27.3分及び466mL/kgと増加した<sup>13)</sup>。

表VII-2. 薬物速度論的パラメータ

| 投与量(mg/kg/min)         | 3        | 9        | 15                    | 21                    |
|------------------------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|
| MCR(mL/min/kg)         | 12.3±0.8 | 12.8±0.8 | 10.6±0.7 <sup>a</sup> | 10.8±0.7              |
| T <sub>1/2</sub> (min) | 14.6±1.0 | 15.9±0.9 | 17.8±1.9              | 27.3±3.1 <sup>a</sup> |
| Vd(mL/kg)              | 261±26   | 327±37   | 274±38                | 466±83 <sup>a</sup>   |

平均値±S.E. (n=8)

a: p<0.05 vs. 3 mg/kg/min 群

2. 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>16)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-3. 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 | $T_{1/2}(\alpha)$<br>(min) | $T_{1/2}(\beta)$<br>(min) | Vd<br>(mL) | AUC<br>(mmol·min/L) | CL<br>(mL/min) | バイオアベイラビリティ<br>(%) |
|------|----------------------------|---------------------------|------------|---------------------|----------------|--------------------|
| 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

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

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

マウスにおける静脈内投与時の分布

マウスにアミジン基を標識した<sup>14</sup>C-L-アルギニン塩酸塩 (500mg/kg)を静脈内投与したときの組織分布を、全身オートラジオグラフィーにより検討した。

投与後1時間の放射能濃度は腎、脾、消化管壁、骨格筋及び唾液腺などに高く認められ、皮膚、精巢、副腎及び脳下垂体には中程度の放射能がみられた。肝、肺、血液、脳及び褐色脂肪への分布は少なかった。投与後6時間では皮膚、消化管壁及び胸腺などにかんりの放射能が認められたが、骨格筋の放射能は顕著に減少した。投与後24時間では放射能はほとんど体内から消失した<sup>17)</sup>。

表VII-4. マウスに<sup>14</sup>C-L-アルギニン塩酸塩を静脈内投与したときの放射能の組織分布

| 組 織   | 放射能濃度 (% of dose/g wet wt.) |      |      |      |       |      |       |
|-------|-----------------------------|------|------|------|-------|------|-------|
|       | TCA 抽出画分                    |      |      |      |       | 蛋白画分 |       |
|       | 10 分                        | 1 時間 | 3 時間 | 6 時間 | 24 時間 | 1 時間 | 24 時間 |
| 肝     | 3.00                        | 1.18 | 0.69 | 0.17 | 0.026 | 1.00 | 0.20  |
| 腎     | 12.60                       | 6.00 | 1.82 | 0.43 | 0.13  | 1.07 | 0.61  |
| 脳     | 0.36                        | 0.79 | 0.55 | 0.14 | 0.04  | 0.19 | 0.23  |
| 肺     | 3.83                        | 1.44 | 0.61 | 0.22 | 0.015 | —    | —     |
| 脾     | 8.80                        | 2.26 | 1.20 | 0.61 | 0.17  | 0.17 | 0.77  |
| 精 巢   | 1.80                        | 1.11 | 1.12 | 0.57 | 0.31  | 0.30 | 0.34  |
| 脾     | 3.94                        | 1.70 | 0.54 | 0.21 | 0.07  | —    | —     |
| 唾 液 腺 | 4.78                        | 1.45 | 1.00 | 0.37 | 0.14  | 1.20 | 0.60  |
| 消化管壁  | 2.02                        | 0.98 | 0.77 | 0.66 | 0.17  | 2.00 | 1.05  |
| 皮 膚   | 3.31                        | 0.92 | 0.74 | 0.27 | 0.20  | —    | —     |
| 筋 肉   | 3.73                        | 3.21 | 1.30 | 0.21 | 0.05  | 0.16 | 0.42  |
| 血 液   | —                           | —    | —    | —    | —     | 0.09 | 0.09  |

各値は3例の平均値を示す。

—:測定せず。

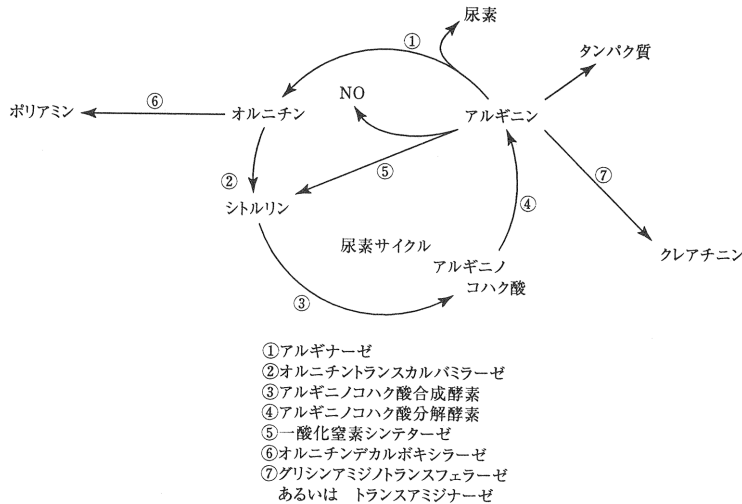
## VII. 薬物動態に関する項目

### 5. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

アルギニン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>8)</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>18,19)</sup>。



図VII-3. アルギニンの代謝

(文献より作図)

#### <参考>

#### マウスにおける静脈内投与時の代謝

マウスにアミジン基を標識した<sup>14</sup>C-L-アルギニン塩酸塩(500mg/kg)を静脈内投与し、組織(TCA抽出画分)及び尿中の放射能をアルギニン、尿素及びそのほかの代謝物に分離して測定した。

投与後10分における肝放射能の大部分は尿素であり、アルギニンは2.2%と少なく、肝臓が高いアルギニン活性を有するものと考えられる。そのほかの組織ではアルギニンの割合が多く、特に筋肉では投与後1時間まで約30%のアルギニンが認められた。

また投与後24時間までの尿中には投与量の6.7%がアルギニン、55.5%が尿素、11.8%がそのほかの代謝物として認められた<sup>17)</sup>。

表VII-5. マウスに<sup>14</sup>C-L-アルギニン塩酸塩を静脈内投与したときの  
組織TCA抽出画分中の代謝物の割合

| 組織 | 代謝物   | 放射能の割合(%) |      |      |      |
|----|-------|-----------|------|------|------|
|    |       | 10分       | 30分  | 1時間  | 3時間  |
| 肝  | アルギニン | 2.2       | 3.0  | 5.3  | 7.5  |
|    | 尿素    | 71.5      | 64.5 | 47.0 | 23.0 |
|    | 他の代謝物 | 26.3      | 32.5 | 47.7 | 69.5 |
| 腎  | アルギニン | 10.9      | 5.4  | 2.9  | 2.9  |
|    | 尿素    | 62.5      | 70.5 | 60.0 | 60.5 |
|    | 他の代謝物 | 26.6      | 24.1 | 37.1 | 36.6 |
| 筋肉 | アルギニン | 27.6      | 27.8 | 30.0 | 7.7  |
|    | 尿素    | 15.2      | 24.6 | 20.0 | 32.0 |
|    | 他の代謝物 | 57.2      | 47.6 | 50.0 | 60.3 |
| 脳  | アルギニン | 22.0      | 9.5  | 4.5  | 4.2  |
|    | 尿素    | 37.0      | 62.7 | 51.0 | 50.0 |
|    | 他の代謝物 | 41.0      | 27.8 | 44.5 | 45.8 |
| 脾  | アルギニン | 14.0      | 13.2 | 7.2  | 0.6  |
|    | 尿素    | 61.2      | 37.9 | 36.0 | 18.0 |
|    | 他の代謝物 | 24.8      | 48.9 | 56.8 | 81.4 |
| 血液 | アルギニン | 15.0      | 12.3 | 15.0 | 3.0  |
|    | 尿素    | 38.8      | 53.5 | 54.0 | 34.0 |
|    | 他の代謝物 | 46.2      | 34.2 | 31.0 | 63.0 |

各値は2例の平均値を示す

## 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>

1. 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>17)</sup>。

2. ラットにおける静脈内持続投与時の尿中排泄

絶食ラットにL-アルギニン塩酸塩を0.5及び1.5g/kgの用量で30分間静脈内持続投与したときのアミノ酸の尿中濃度を測定した。

アルギニンの尿中排泄量は0.5及び1.5g/kgを投与したとき、それぞれ20.53  $\mu$ mol(投与量の3.78%)及び338.94  $\mu$ mol(投与量の23.44%)であり、投与量に依存して増加した<sup>15)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

表VII-6. ラットにL-アルギニン塩酸塩を静脈内持続投与したときの  
アミノ酸の尿中排泄

|              | 排泄量 (μmol/8hr) |             |              |
|--------------|----------------|-------------|--------------|
|              | 対照             | 0.5g/5mL/kg | 1.5g/15mL/kg |
| Arg アルギニン    | 0.00           | 20.53       | 338.94       |
| Orn オルニチン    | 0.00           | 3.78        | 56.56        |
| Cit シトルリン    | 0.12           | 1.01        | 3.33         |
| Lys リシン      | 0.11           | 5.90        | 36.26        |
| His ヒスチジン    | 0.00           | 0.12        | 0.33         |
| Glu グルタミン酸   | 0.05           | 1.49        | 2.86         |
| Gln グルタミン    | 0.07           | 1.53        | 5.43         |
| Asp アスパラギン酸  | 0.09           | 0.19        | 0.21         |
| Asn アスパラギン   | 0.06           | 0.17        | 0.00         |
| Ile イソロイシン   | 0.00           | 0.21        | 0.30         |
| Leu ロイシン     | 0.24           | 0.87        | 1.72         |
| Val バリン      | 0.09           | 0.19        | 0.14         |
| Phe フェニルアラニン | 0.00           | 0.00        | 0.00         |
| Tyr チロシン     | 0.24           | 0.38        | 0.24         |
| Trp トリプトファン  | 0.00           | 0.10        | 0.00         |
| Met メチオニン    | 0.01           | 0.00        | 0.19         |
| Thr スレオニン    | 0.33           | 0.67        | 0.68         |
| Cys シスチン     | 0.03           | 0.38        | 2.65         |
| Gly グリシン     | 1.20           | 3.11        | 4.11         |
| Ala アラニン     | 0.17           | 0.40        | 0.65         |
| Pro プロリン     | 0.00           | 0.00        | 0.75         |
| Ser セリン      | 0.15           | 0.38        | 0.20         |

各値は2または3例の平均値を示す。

(文献の一部改変)

### 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)】

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。]

(解説)

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>20~22)</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。

### 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. 効能又は効果」7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. 用法及び用量」7頁参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

(1)高クロール性アシドーシスの患者[本剤に含まれるクロールによりアシドーシスを悪化させるおそれがある。]

(2)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。]

(3)気管支喘息の患者[症状を一時的に悪化させるおそれがある。]

(解説)

本剤と同一成分・濃度の日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」(下垂体機能検査用試薬)の慎重投与に準じて記載した。

(1)本剤に含まれるクロールにより、クロールが上昇し、高クロール性アシドーシスを惹起する可能性がある。既に高クロール性アシドーシスを来している患者に投与した場合、アシドーシスを更に悪化させるおそれがある<sup>3)</sup>。

(2)窒素の増加により、腎機能を悪化させるおそれがある。

(3)日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」において、アレルギー歴のある小児に投与したところ次のような症例が報告されている。なお、いずれも機序は明らかにされていない<sup>23)</sup>。

| 年齢・性別 | アレルギー歴          | 副作用症状  | 転帰     |
|-------|-----------------|--|--------|
| 13歳・男 | 気管支喘息<br>卵アレルギー | 10%L-アルギニン塩酸塩300mL を30分間で点滴静注。<br>20分を過ぎたころより眼瞼浮腫と鼻閉を生じた。                | 60分後消失 |
| 14歳・男 | 気管支喘息           | 10%L-アルギニン塩酸塩210mL を30分間で点滴静注。<br>静注終了時より下腿に蕁麻疹を生じ、眼瞼の浮腫と軽度の気管支喘息発作を生じた。 | 60分後消失 |



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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

#### (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、本剤は7例に投与されたが、副作用は認められていない。(承認時)市販後の使用成績調査では54例中、3例(5.6%)3件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、報告された副作用は、高アンモニア血症1件(1.6%)、皮膚潰瘍1件(1.6%)、血中尿素増加1件(1.6%)であった。(再審査終了時)

#### (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

同じ成分・濃度の「L-アルギニン塩酸塩注射液」(下垂体機能検査薬)では次の副作用が認められている。

|                   | 頻度不明   |
|-------------------|--------|
| 過敏症 <sup>注)</sup> | 発疹、蕁麻疹 |
| 消化器               | 一過性の嘔気 |

注)投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 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<br>(平成11年9月22日～<br>平成21年9月21日) | 合計         |
|-------------|-----------------|---------------------------------------|------------|
| 調査症例数       | 7例              | 54例                                   | 61例        |
| 副作用等の発現症例数  | 0例              | 3例                                    | 3例         |
| 副作用等の発現件数   | 0件              | 3件                                    | 3件         |
| 副作用等の発現症例率  | 0.00%           | 5.56%                                 | 4.92%      |
| 副作用等の種類     | 発現症例数(%), 件数(%) |                                       |            |
| 代謝および栄養障害   | —               | 1例 (1.85%)                            | 1例 (1.64%) |
| 高アンモニア血症    | —               | 1件 (1.85%)                            | 1件 (1.64%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | —               | 1例 (1.85%)                            | 1例 (1.64%) |
| 皮膚潰瘍        | —               | 1件 (1.85%)                            | 1件 (1.64%) |
| 臨床検査        | —               | 1例 (1.85%)                            | 1例 (1.64%) |
| 血中尿素増加      | —               | 1件 (1.85%)                            | 1件 (1.64%) |

### (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

市販後の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            |     | 33   | 2     | 6.06   |
|       | 女            |     | 21   | 1     | 4.76   |
| 年齢(歳) | 乳幼児(7歳未満)    |     | 29   | 1     | 3.45   |
|       | 小児(15歳未満)    |     | 9    | 1     | 11.11  |
|       | 成人(15～65歳未満) |     | 15   | 1     | 6.67   |
|       | 高齢者(65歳以上)   |     | 1    | 0     | 0      |
| 診断名   | CPSI欠損症      |     | 4    | 0     | 0      |
|       | OTC欠損症       |     | 22   | 1     | 4.55   |
|       | AS欠損症        |     | 15   | 0     | 0      |
|       | AL欠損症        |     | 2    | 0     | 0      |
|       | リジン尿性蛋白不耐症   |     | 1    | 0     | 0      |
|       | 適応外の疾患       |     | 10   | 2     | 20.00  |
| 合併症   | なし           |     | 32   | 2     | 6.25   |
|       | あり           |     | 20   | 1     | 5.00   |
|       | 不明・未記載       |     | 2    | 0     | 0      |

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、適応外の疾患(ミトコンドリア病、原因不明の高アンモニア血症等)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### (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。

### 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

該当しない

### 14. 適用上の注意

#### 投与時

本剤の血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成が報告されているので、点滴部位の観察を十分に行い、発赤、浸潤、腫脹などの血管外漏出の徴候があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

L-アルギニン塩酸塩を成分とする本剤及び「アルギニン点滴静注30g「AY」」において、薬剤の血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成についての報告があるため記載した。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

特になし

## 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は文献より評価した<sup>24~34)</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>35)</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<br>(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>24)</sup>               | ラット          | 経口        | L-アルギニン塩酸塩                  | 0.1g/kg<br>0.5g/kg<br>1.0g/kg | 影響なし  |
| 2. 鎮痛作用 <sup>25)</sup><br>酢酸ライジング法<br>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>26~29)</sup> | イヌ<br>(麻酔下)  | 静脈内       | L-アルギニン塩酸塩                  | 128mg/kg                      | 平均血圧低下<br>心拍数は不変<br>腎血流量増加                                    |
|  | ラット<br>(麻酔下) | 静脈内       | L-アルギニン塩酸塩                  | 12.5~<br>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<br>(無麻酔) | 静脈内       | L-アルギニン                     | 5~<br>200mg/kg                | 用量に依存した一過性の血圧低下   |
|  | ウサギ<br>(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>30)</sup>                       | ラット          | 胸部<br>大動脈 | L-アルギニン塩酸塩                  | —                             | 弛緩<br>IC <sub>50</sub> : $3 \times 10^{-6}$ mol/L             |
| 5. 胃粘膜に対する作用 <sup>31)</sup>                    | ラット          | 経口        | L-アルギニン                     | 100~<br>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<br>コラーゲン、ADP凝集 <sup>32)</sup>         | ラット          | —         | L-アルギニン塩酸塩<br>及び<br>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>33)</sup>                  | イヌ           | 静脈内       | L-アルギニン塩酸塩                  | 3mmol/kg<br>0.63g/kg          | 血液 pH:変化なし<br>血漿 Cl <sup>-</sup> :上昇<br>血漿 K <sup>+</sup> :上昇 |
|  |              |           |                             | 6mmol/kg<br>1.26g/kg          | 血液 pH:低下<br>血漿 Cl <sup>-</sup> :上昇<br>血漿 K <sup>+</sup> :上昇   |
| 8. ホルモンに対する作用 <sup>26,34)</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~<br>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<sup>36)</sup>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<sup>37)</sup>及び6週齢<sup>38)</sup>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。

#### 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>39)</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>40)</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<br>(mg/kg) | 性      | 例数     | 成績  |   |
|--|------|--|----------------|--------|--------|---|---|
|  |      |  |                |        |        | 致死量   | 特記所見  |
| ラット <sup>37)</sup><br>(SD系、<br>4日齢)    | 経口   | L-アルギニン<br>塩酸塩と L-ア<br>ルギニンの等<br>モル混合末 | 1000、<br>2000  | ♂<br>♀ | 6<br>6 | 概略致死量<br>>2000<br>(>1810)*<br>mg/kg   | 特になし  |
| ラット <sup>38)</sup><br>(SD系、<br>6週齢)    | 経口   | L-アルギニン<br>塩酸塩と L-ア<br>ルギニンの等<br>モル混合末 | 1000、<br>2000  | ♂<br>♀ | 6<br>6 | 概略致死量<br>>2000<br>(>1810)*<br>mg/kg   | 軟便  |
| ラット <sup>36)</sup><br>(SD系、<br>2ヵ月齢)   | 経口   | L-アルギニン<br>塩酸塩                         | /              | ♂<br>♀ | 5<br>5 | LD <sub>50</sub> 値:<br>12400<br>(10250)*mg/kg                                 | 運動失調、呼<br>吸困難、筋緊<br>張低下、正向<br>反射消失など        |
| ラット <sup>39)</sup><br>(Crj:CD、<br>6週齢) | 静脈内  | 10%L-アルギ<br>ニン塩酸塩                      | 1500~<br>4300  | ♂      | 3      | 最少致死量:<br>3300<br>(2729)*mg/kg<br>LD <sub>50</sub> 値:<br>3336<br>(2759)*mg/kg | 鎮静、腹臥、努<br>力性呼吸、眼<br>瞼下垂、耳介<br>発赤、チアノー<br>ゼ |
| ビーグル犬 <sup>40)</sup><br>(10ヵ月齢)        | 静脈内  | L-アルギニン                                | 1440           | ♂      | 2      | 概略致死量<br>>1440mg/kg*  | 嘔吐、潮紅、活<br>動低下、眼瞼<br>下垂、顔面浮<br>腫:一過性        |

\*:L-アルギニンとしての量

## Ⅸ. 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>41)</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>39)</sup>。

表Ⅸ-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>41)</sup><br>(SD系<br>6週齢) | 経口<br>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、<br>1000、<br>2000 | ♂<br>♀ | 12<br>12 | 2000<br>(1810)*<br>mg/kg | 特になし |
| ラット <sup>39)</sup><br>(SD系<br>6週齢) | 静脈内<br>2週間 | 10%L-アルギニン塩酸塩             | 500、<br>1000、<br>1500 | ♂      | 6        | 1000<br>(827)*<br>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<sup>42)</sup>。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>43)</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

製剤: 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

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. 使用後の残液は決して使用しないこと。
7. 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 29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 29頁参照

### 5. 承認条件等

該当しない



## X. 管理的事項に関する項目

---

### 6. 包装

200mL×2袋（プラスチックバッグ）

### 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:アルギニン点滴静注30g「AY」(エイワイファーマ=陽進堂)

同効薬:アルギU®配合顆粒(EAファーマ)

### 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®点滴静注20g

製造販売承認年月日:2008年(平成20年)10月1日

承認番号:22000AMX02169000

[注]アルギU®注(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®点滴静注20g

薬価基準収載年月:2008年(平成20年)12月19日

[注]アルギU®注(旧販売名)

薬価基準収載年月:2000年(平成12年)8月25日

経過措置期間終了:2009年(平成21年)8月31日

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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。

### 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<br>収載医薬品コード | レセプト<br>電算コード |
|--------------|-----------|-----------------------|---------------|
| アルギU®点滴静注20g | 113803001 | 3999421A1037          | 620008791     |

### 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 他:日本小児科臨床薬理学会雑誌, **9**(1), 39-43, 1996
- 2) Batshaw M.L., et al.:Pediatrics, **97**(6), 893-900, 1980
- 3) MARTINDALE the extra Pharmacopeia 32<sup>nd</sup> ed., 1334, 1999
- 4) 松田一郎 他:薬理と治療, **25**(2), 585-598, 1997
- 5) Brusilow S.W., et al.:Lancet, I-1, 124-127, 1979
- 6) Batshaw M.L., et al.:New Engl. J. Med. **306**(23), 1387-1392, 1982
- 7) 田中吉治 他:診断と新薬 **49**(7), 949-954, 2012
- 8) 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
- 9) Donn S.M.:Amino Acids-Chemistry, Biology and Medicine ed. By Lubec G. and Rosenthal, G.A., ESCOM, 1104-1107, 1990
- 10) Brusilow S.W.:J. Clin. Invest., **74**, 2144-2148, 1984
- 11) エイワイファーマ株式会社:社内資料(尿素サイクル酵素異常症治療薬ARG-Uの薬理学的研究  
-in vitroにおけるアルギニンの肝尿素サイクル酵素活性に及ぼす効果-)
- 12) Kawamoto S., et al.:Biochem. J., **232**, 329-334, 1985
- 13) Van Haeften T. M., et al.:Clin. Chem., **35**(6), 1024-1026, 1989
- 14) Wendel U., et al.:Eur. J. Pediatr., **148**, 349-352, 1989
- 15) エイワイファーマ株式会社: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) Campistron G., et al.:Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics, **7**(4), 307-313, 1982
- 17) 高橋忠男 他:Radioisotopes, **19**(8), 353-358, 1970
- 18) Gopalakrishna R., et al.:Indian J. Biochem. Biophys., **16**, 66-68, 1979
- 19) Barbul A.:J.P.E.N., **10**(2), 227-238, 1986
- 20) 鈴木康之 他:小児科臨床, **39**(12), 3423-3426, 1986
- 21) 松田一郎:肝臓の研究 織田敏次 他編(同文書院), P1090-1096, 1987
- 22) 遠藤文夫 他:小児科, **34**(7), 745-750, 1993
- 23) 横谷 進:Pharma Medica, **12**(5), 121-125, 1994
- 24) Drago F., et al.:Pharmacol. Res. Commun., **16**(9), 899-907, 1984
- 25) 高木博司:日薬理誌, **96**:85-96, 1990
- 26) Bornhof Ch., et al.:Res. Exp. Med., (Berl), **177**, 57-70, 1980
- 27) Wang Y.-X., et al.:Life Sci., **47**, 2217-2224, 1990
- 28) Cernadas M.R., et al.:Lancet, **336**, 1017, 1990
- 29) Rees D.D., et al.:Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **86**, 3375-3378, 1989
- 30) Schini V.B., et al.:Cir. Res., **68**(1), 209-216, 1991
- 31) Takeuchi K., et al.:Japan. J. Pharmacol., **61**, 13-21, 1993
- 32) Thomas G., et al.:Thrombosis Res., **60**(5), 425-429, 1990
- 33) Batlle D., et al.:Adv. Exp. Med. Biol., **151**, 239-249, 1982
- 34) 木村成昭 他:日本内分泌学会雑誌, **65**(2), 113-127, 1989
- 35) エイワイファーマ株式会社:社内資料(覚醒健常ラットの血圧・心拍数に及ぼす影響)

## XI. 文 献

---

- 36) Breglia R.J., et al.: J. Pharmaceutical Sciences, **62**(1), 49-55, 1973
- 37) エイワイファーマ株式会社: 社内資料(幼若ラットにおける経口単回投与毒性試験)
- 38) エイワイファーマ株式会社: 社内資料(6週齢ラットにおける経口単回投与毒性試験)
- 39) エイワイファーマ株式会社: 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)
- 40) 門田利人 他: Jpn. J. Antibiotics, **45**(6), 612-619, 1992
- 41) エイワイファーマ株式会社: 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)
- 42) Kaemmerer V.K., et al.: Dtsch. Tierarztl. Wschr., **82**, 457-460, 1975
- 43) 甲斐修一 他: Jpn. J. Antibiotics, **45**(6), 642-660, 1992

## 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

