

承認内容の要旨

一般名： 塩酸アルギニン、L-アルギニン
販売名： アルギU顆粒

一般名： 塩酸アルギニン
販売名： アルギU注

承認取得者名： ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社

承認日： 平成 11 年 9 月 22 日

効能・効果：

[アルギU顆粒]

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）

[アルギU注]

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

調査報告書

平成11年6月14日
新医薬品第一調査会

調 査 品 目	一 般 名	顆粒：塩酸アルギニン、L-アルギニン 注射：塩酸アルギニン
	販 売 名	アルギU顆粒、同注
製造承認を 申請した会社名		ルセル森下株式会社 (現：ヘキスト・マリオン・ルセル株式会社)
<p>調査の概要</p> <p><調査品目の概要></p> <p>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基づく高アンモニア血症に対する基質補充療法として、アルギニンやシトルリンの投与が有効であることが国内外の臨床研究で裏付けられてきている。これまでは、新生児や先天性尿素サイクル異常症患者の高アンモニア血症の急性期には、下垂体機能検査用負荷剤としての日局「塩酸アルギニン注射液」が転用され、また、症状維持のために、日局「塩酸アルギニン」末やL-アルギニン末が低蛋白食と併用されて経口投与されてきている。しかしながら、日局「塩酸アルギニン」末は、塩素イオンが多量に投与されることになるため、高クロル性アシドーシスを起こす心配があることや特有の味を有するため服用しにくいという問題点等が指摘されており、医療現場からは、日局「塩酸アルギニン注射液」の本疾患への効能・効果の取得とともに、投与しやすいアルギニンの経口製剤の開発が強く要望されていた。そこで、ルセル森下(株)〔現ヘキスト・マリオン・ルセル(株)〕では、医療現場からの高アンモニア血症治療薬の要望に応え、希少疾病用医薬品としてアルギニン製剤の開発を進めた結果、塩素量を減量でき、かつ臨床使用実績のある塩酸アルギニンとL-アルギニンの1：1混合物を水やミルクに溶けやすい顆粒剤としたものを開発した。これは、長期間投与や乳幼児への投与が予想されるため、投与時のコンプライアンスの向上を考慮したものである。今回、製造承認申請があったものは、1.3g 中に塩酸アルギニン 0.605g 及びL-アルギニン 0.500g を含有する（アルギニンとして 1.000g を含有する）顆粒剤、及び 200mL 中に塩酸アルギニン 20.0g を含有する注射剤である。</p> <p><規格及び試験方法></p> <p>物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する調査会審議では、1) 原薬である塩酸アルギニン及びL-アルギニンの確認試験に赤外吸収スペクトルを用いた方法</p>		

を設定できないか検討すること、2) 顆粒剤の規格に、溶出試験でなく崩壊試験を設定した根拠を示すことなどの点についてコメントを求めた。これらに対する回答も含めて検討した結果、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

<安定性>

安定性に関しては、顆粒剤については、長期保存試験(25℃, 75%RH, 36箇月)及び加速試験(40℃, 75%RH, 6箇月)が行われており、いずれにおいてもすべての測定項目においてほとんど変化は認められず安定であった。また、注射剤については、新効能医薬品であることから加速試験(40℃, 75%RH, 6箇月)を行っており、いずれの測定項目においてもほとんど変化は認められず安定であった。以上の結果から、顆粒剤は、25℃, 75%RHで3年間は安定であると判断された。また、注射剤は下垂体機能検査用負荷剤の効能を有するアルギニン注「モリシタ」と同等の安定性を有するものと推定され、室温で3年以上安定と判断された。

<一般毒性>

単回毒性試験は4日齢及び6週齢ラットを用いて本剤(顆粒剤)の経口投与で行われ、その結果、概略の致死量はいずれも2,000mg/kg(L-アルギニンとして1,810mg/kg)以上と判断された。文献調査として、イヌではアルギニン含有配合剤における概略の致死量はL-アルギニンとして771mg/kg以上であった。ラットの静脈内投与では、塩酸アルギニンのLD₅₀値は3,336mg/kg(L-アルギニンとして2,759mg/kg)と高い値であった。

反復毒性試験は、ラットを用いて本剤(顆粒剤)の5週間経口投与で行われ、その結果、2,000mg/kg(L-アルギニンとして1,810mg/kg)においても死亡は認められず、500mg/kg以上で尿中電解質排泄量の増加及び胃炎様変化が認められた。調査会では観察された胃炎様変化について、高濃度の塩化ナトリウム等の投与でも同様の変化がみられると考察していることから、これらの組織学的な異同を比較し、潰瘍性変化との関連について説明を求めたところ、本剤を投与した試験と塩化ナトリウム及びその他の塩の投与によって生じた変化はほぼ同様の変化であり、変化の程度は塩化ナトリウムとほぼ同等であった。また、この変化は前胃及び腺胃の境界縁近傍にほぼ限局した変化であり、ヒトにおいて本剤投与による局所刺激性に基づく潰瘍形成の可能性は極めて低いものと推察されたとの回答が得られ、これを了承した。なお、この試験における無毒性量は2,000mg/kgと判断した。文献調査によれば、ラットの離乳時(4週齢)におけるL-アルギニンの4週間混餌投与において3,320mg/kg以上で体重増加抑制がみられたが、死亡はみられなかった。アルギニン含有配合剤の5週間及び6ヵ月間反復投与試験ではL-アルギニンとして651mg/kgの投与でも毒性学的影響は認められなかった。イヌではアルギニン含有配合剤の5週間投与試験でL-アルギニンとして386mg/kgの投与でも毒性発現は認められなかった。ラットを用いた塩酸アルギ

ニンの2週間静脈内投与試験での無毒性量はL-アルギニンとして827mg/kgであり、またアルギニン含有配合剤の5週間投与試験での無毒性量はL-アルギニンとして615mg/kgであった。イヌを用いたアルギニン含有配合剤の5週間及び90日間投与試験での無毒性量はL-アルギニンとして307mg/kgであった。

<薬理>

本剤の効能を裏付ける作用としてアルギニン（混餌）の幼弱ラットにおける作用が検討され、その発育を促進し尿中尿素を低下させ、窒素代謝を改善することがしめされた。また、塩化アンモニウム負荷ラットにおいて腹腔内投与した本剤(5mmol/kg)及びその代謝物（オルニチン）の投与は血中アンモニアを低下させ、昏睡状態を改善することがしめされた。これらは本剤が尿素サイクルを活性化しアンモニア血症を抑制することに有効であることを示唆している。また、四塩化炭素で肝障害を起こしたラットから摘出した肝臓におけるアンモニア代謝を本剤(0.11mmol)は高めた。また、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損動物であるspfマウスにおけるアンモニア代謝の代償機構であるオロトン酸生成反応が本剤及びオルニチン投与により低下しており、尿素サイクルが促進されていることが示唆された。

in vitro の試験では本剤はラット肝ホモジネートにおいてオルニチン不存在下でオルニチン生成量を高めるとともに、OTC活性を高めたことから、本剤がオルニチンを介してOTC活性を高めているものと思われた。また、肝ミトコンドリア標本において本剤は尿素サイクルの調節因子であるカルバミルリン酸の合成酵素の必須因子であるN-アセチルグルタミン酸合成を高めた。同様の結果はspfマウスから調製した肝ミトコンドリア標本においても認められた。

調査会では本剤の臨床投与経路である経口投与時の血中アンモニア低下作用が示されていなかったことから、その動物実験結果を求めたところ、酢酸アンモニウム負荷による高アンモニア血症モデルにおいて本剤の経口投与(0.25g/kg以上)で血中アンモニア濃度を低下させることが示され、了承した。

本剤の一般薬理試験においては本剤の臨床用量より低い用量(5mg/kg)の静脈内投与により一過性ではあるが血圧低下が認められた。そこで、調査会では経口投与での試験結果を求めたところ、ラットに本剤を経口投与した場合には1g/kgにおいても血圧に影響しないことが明らかにされ、了承した。

<吸収・分布・代謝・排泄>

本剤の吸収、分布、代謝、排泄はマウス、ラット、イヌ及びヒトにおいて検討された。

本剤をラットに経口投与すると投与30分で最高血漿中濃度を示し、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。ラットに静脈内連続投与すると、投与終了直後に血漿中濃度は最高値を示し、消失半減期は25.7～32.1分であった。イヌに経口投与すると最高血漿中濃度は投与後1時間で最高値を示し、24時間後に

は投与前値まで回復した。

マウスに ^{14}C 標識体を静脈内投与した場合、投与後 1 時間の放射能は腎、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、副腎及び下垂体に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 24 時間で放射能はほとんど体内から消失した。

代謝は ^{14}C 標識体をマウスに静脈内投与して検討され、本剤の投与後 10 分における放射能の大部分は尿素であった。マウスにおける主要排泄経路は尿であり、呼気及び糞中に少量排泄された。

ヒトにおける検討では本剤の臨床試験では多くの患者が治験開始前に試薬の塩酸アルギニン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、並びに患者への負担を避けるため採血は最小限に抑えたことなどより、血漿中アミノ酸濃度推移など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。従ってアルギニン投与後の生体内動態については文献より評価し、申請資料概要中に記載された。

<臨床>

臨床試験は、第Ⅰ相は行われていない。これは、本剤は必須アミノ酸の一つであり、既承認薬の成分のひとつとして安全性が確認されており、文献から高用量負荷した場合でも副作用がなかったことによる。

第Ⅱ相試験は、アルギナーゼ異常を除く先天性尿素サイクル酵素代謝異常と先天性アミノ酸転送異常による高アンモニア血症患者を対象に、用量確認試験として 8 例（OTC 欠損症 4 例、AL 欠損症 2 例など）に対し、文献値から推定した安全量 1 日 0.5g/kg（L-アルギニンとして）から投与を開始して必要に応じて 4 週間毎に最大 0.9g/kg まで増量し、12 週間投与した。8 例中 6 例が既にアルギニン投与を受けており本剤のみの効果を評価することは難しかったが、いずれも 0.5g/kg/day 以下の量で血中アンモニア濃度は良好に推移し十分な治療効果が得られ、安全性にも問題がなかった。本試験から 0.3 - 0.5g/kg/day が至適用量と判断された。長期服薬試験として、同様症例を対象に 7 例に対して用量確認試験で確認された量で症状に応じて適宜増減しながら 1 年間の服薬効果が調べられた。1 例を除き血中アンモニア濃度は良好に保たれ、ケロール値の異常などの出現もなく安全性にも問題は認められなかった。なお、上記 1 例はアンモニア値高値であるが well control との主治医のコメントであった。

第Ⅲ相一般臨床試験は、同様疾患を有する 26 例（OTC 欠損症 14 例、AS 欠損症 4 例、AL 欠損症 3 例、LPI 3 例を含む）に対し、オープン試験が施行された。アルギニンとして 0.3 - 0.5g/kg/day を 4 ～ 15 週間投与され、血中アンモニアその他の評価が行われた。多くの症例には本剤投与前からアルギニンが投与されており、本剤の十分な評価が難しかったが、疾患の性質上やむを得ないと判断された。また、原疾患の悪化のため 1 例が除外された。最も重要視された評価項目は血中アンモニア濃度と自覚症状、ついで血中アルギニン濃度とされた。血中アンモニア濃度は治療上許容

出来る値は 180 μ g/dL 以下とすると判定委員会で判定された。本剤投与後これを越えたのは 21 例中 2 例であったがこの 2 例はそれぞれ 260、207 μ g/dL と高値を呈したが自他覚症状はなく有効と判定された。本剤投与中の血中アンモニア値は多くが 100 μ g/dL を越えており、アンモニア正常値は通常 70 μ g/dL 以下であるので自他覚症状がないとはいえ本剤の効果が十分か否かという議論があった。また、自他覚症状はスコア化され、21 例中投与前に比し悪化した症例は 3 例、不変例は 1 例、改善例は 1 例で、その他は最初から症状は認められなかった。さらに、多くの症例に併用薬が投与されており、また投与前後にも併用薬の増減量を行った症例もあり、評価に問題があることが議論されたが、本疾患の性質上やむを得ないと判断された。本剤の安全性は 76 % に問題がなく、4 例(16 %) にやや問題ありであった。このうち 2 例は肝機能障害、他の 2 例は嘔吐であった。なお、解析が除外された 1 例は、本剤顆粒投与開始 1 日目より原病の発作が生じ入院し、そのまま顆粒剤の投与を 12 日間を継続し、その後本剤注射に切換え 2 日間投与したが意識障害は改善せず、19 日目に死亡した症例(19 才女性)であった。本例は原病(OTC 欠損症)の重篤な悪化によって評価不能とされ解析から除外されていたので、本例について詳細に調査するように指摘した。しかし、結局剖検もなされておらず明確な本剤との因果関係は明らかにならなかった。この他は、本剤によると思われる重篤な副作用また臨床検査値異常は相当数に肝機能異常が生じる他は認められなかった。

OTC 欠損症以外は症例数が少なく評価が困難ではないかとの議論があったが本邦では対象患者数が著しく少ない現状ではやむを得ないということになり、再審査期間終了までは全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の効果・副作用についてデータの収集につとめることを承認条件とした。

以上、対象疾患の特殊性から十分な例数を対象にした評価ができなかったが、致死的な対象疾患に対する希少疾病用医薬品としての評価は十分であると考えられる。

[承認条件]

今回提出された臨床試験成績は、症例数が少なく、担当医の主観的評価が中心で曖昧な判定基準が用いられているなど、必ずしも十分とはいえない。今後、再審査期間の終了までは、全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤の効果、副作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

<結論>

以上のような審議の結果、本剤を承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。