

アルギニン含有注射剤の「使用上の注意」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	①～⑭、⑯～㉑医療用配合剤のため該当しない ⑮L-リシン塩酸塩/L-アルギニン塩酸塩 ⑳L-アルギニン L-グルタミン酸塩水和物 ㉓㉔L-アルギニン塩酸塩	別紙参照
販売開始年月	別紙参照	
効能・効果	別紙参照	
改訂の概要	⑰⑱㉓㉔ 1. 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者」を追記する。 2. 「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の項を新設し、「アナフィラキシー」を追記する。 ㉑ 1. 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項に「本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者（チアミン塩化物塩酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者を除く）」を追記する。 2. 「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の項の「ショック」に「アナフィラキシー」を追記する。	
改訂の理由及び調査の結果	アナフィラキシー関連症例を評価した。症例の因果関係評価及び使用上の注意の改訂要否について、専門委員の意見も聴取した結果、アナフィラキシーとの因果関係が否定できない症例が集積した品目（⑰ <sup>*</sup> 、⑱、㉑、㉓、㉔ <sup>*1</sup> ）について、使用上の注意を改訂することが適切と判断した。他の品目（②、⑧、⑱）については、専門協議にてアナフィラキシーとの因果関係が否定できないと評価された症例があるものの、集積が少なくかつこれらの症例ではアナフィラキシー発現の原因として併用薬等も考えられることから、集積がない品目も含め、現時点では使用上の注意の改訂は不要と判断した。 検討の過程で、アルギニンのみを有効成分とし、添加剤を含まない注射剤投与後のアナフィラキシー関連症例の集積を踏まえ、アルギニンによるアナフィラキシー発現の可能性に関して、専門委員及び関連学会の意見を聴取したところ、アルギニンがマスト細胞を直接刺激しヒ	

	<p>スタミンなどの化学伝達物質を遊離させる可能性 (Subramanian H et al. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 700-10.) の指摘があったことから、調査対象はアルギニン含有注射剤のうち、「11. 副作用」の「11.1 重大な副作用」の項にアナフィラキシーの記載がない品目とした。</p> <p>しかしながら、その後の専門協議において、マスト細胞を直接刺激する機序については仮説に過ぎないとの意見があったこと、高浸透圧製剤の静脈内投与に起因する可能性があること、アルギニンは体内で生合成されるアミノ酸であることから、現時点でアルギニンそのものによりアナフィラキシーが発現し得るかは明確でないと判断し、アルギニン含有注射剤を一律に措置対象とするのではなく、措置の要否については、各品目の副作用症例の評価を基に検討した。</p> <p>なお、現時点でアルギニンそのものによりアナフィラキシーが発現し得るかは明確でないが、アルギニンを添加剤として含有する注射剤についても、上記と同様に、添付文書の記載状況を踏まえた上で、必要に応じてアナフィラキシー関連症例の確認・評価を実施するものとする。</p>
<p>参考：アナフィラキシー関連症例<sup>※2</sup>の国内症例の集積状況  <b>【転帰死亡症例】</b></p>	<p>①③④⑥⑦⑨⑩⑪⑫⑮⑯⑰⑲⑳㉑㉒</p> <p>0例</p> <p>②</p> <p>2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例2例）  <b>【死亡0例】</b></p> <p>⑤</p> <p>6例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例0例）  <b>【死亡4例（うち、医薬品と事象による死亡との因果関係が否定できない症例0例）】</b></p> <p>⑧</p> <p>3例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）  <b>【死亡0例】</b></p> <p>⑬</p> <p>1例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例0例）  <b>【死亡0例】</b></p> <p>⑭</p> <p>1例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例0例）  <b>【死亡0例】</b></p> <p>⑱</p> <p>4例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）  <b>【死亡0例】</b></p> <p>⑲</p> <p>6例<sup>※3</sup>（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例）</p>

	<p>【死亡0例】</p> <p>⑳</p> <p>15例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例4例） 【死亡3例（うち、医薬品と事象による死亡との因果関係が否定できない症例0例）】</p> <p>㉑</p> <p>2例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例1例であるが、承認効能・効果外の症例） 【死亡0例】</p> <p>㉒</p> <p>8例（うち、医薬品と事象との因果関係が否定できない症例6例） 【死亡0例】</p>
--	---

※1：製造販売業者から提出された、医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録開始前の症例等を含む

※2：医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例

※3：販売中止された製品の5例を含む

本調査に関する専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成20年12月25日付20達第8号）の規定により、指名した。

別紙

	No.	一般名	販売名（承認取得者）	販売開始年月	効能・効果
混合アミノ酸製剤	①	—	モリアミンS注 (エイワイファーマ株式会社)	1960年6月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
	②	—	ハイ・プレアミン注-10% (扶桑薬品工業株式会社)	1960年10月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
	③	—	プロテアミン12注射液 (テルモ株式会社)	1975年3月	下記状態時のアミノ酸補給 ○手術前後、消化管障害、食事制限など蛋白質の摂取または吸収に障害のある場合。 ○手術、熱傷などで蛋白質の損失が著しい場合。 ○各種疾患で低蛋白血症があり、かつ経口摂取の不良な場合。 ○熱性・消耗性疾患など蛋白質の消耗並びに需要が著しく増大している場合。
	④	—	モリプロンF輸液 (エイワイファーマ株式会社)	1982年1月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
	⑤	—	アミノレバン点滴静注（200mL袋）、同点滴静注（500mL袋） (株式会社大塚製薬工場)	1984年3月	慢性肝障害時における脳症の改善
	⑥	—	テルフィス点滴静注（200mL）、同点滴静注（500mL） (テルモ株式会社)	1999年9月	慢性肝障害時における脳症の改善

⑦	—	ヒカリレバン注 (200mL ソフトバッグ)、同注 (500mL ソフトバッグ) (光製薬株式会社)	2003年12月	慢性肝障害時における脳症の改善
⑧	—	アミパレン輸液 (200mL 袋)、同輸液 (300mL 袋)、同輸液 (400mL 袋) (株式会社大塚製薬工場)	1988年5月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
⑨	—	アミニック輸液 (エイワイファーマ株式会社)	1989年6月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
⑩	—	モリヘパミン点滴静注 (200mL)、同点滴静注 (300mL)、同点滴静注 (500mL) (エイワイファーマ株式会社)	1993年1月	慢性肝障害時における脳症の改善
⑪	—	アミゼット B 輸液 (テルモ株式会社)	1994年1月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
⑫	—	プレアミン-P 注射液 (扶桑薬品工業株式会社)	1995年9月	新生児、乳児及び1~3歳の幼児における下記状態時のアミノ酸補給に用いる。ただし、原則として新生児は出生時体重2kg以上とする。 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
⑬	—	キドミン輸液 (200mL 袋)、同輸液 (300mL 袋)	1996年9月	下記の状態にある急性・慢性腎不全時のアミノ酸補給

			(株式会社大塚製薬工場)		低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
	⑭	—	ネオアミュー輸液 (エイワイファーマ株式会社)	1996年9月	下記の状態にある急性・慢性腎不全時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
	⑮	L-リシン塩酸塩/L-アルギニン塩酸塩	ライザケア輸液 (ノバルティスファーマ株式会社)	2021年9月	ルテチウムオキソドトロオチド ( $^{177}\text{Lu}$ ) による腎被曝の低減
混合アミノ酸・ソルビトール製剤	⑯	—	ハイ・プレアミンS注-10% (扶桑薬品工業株式会社)	1962年10月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
混合アミノ酸・ブドウ糖製剤	⑰	—	プラスアミノ輸液 (200mL袋)、同輸液 (500mL袋) (株式会社大塚製薬工場)	1982年9月	下記状態時のアミノ酸補給 低蛋白血症、低栄養状態、手術前後
混合アミノ酸・ブドウ糖・無	⑱	—	ピーエヌツイン-1号輸液、同-2号輸液、同-3号輸液 (エイワイファーマ株式会社)	1993年12月	経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、アミノ酸、カロリー補給
	⑲	—	ツインバル輸液 (500mL)、同輸液 (1,000mL)	2004年9月	下記状態時のアミノ酸、電解質及び水分の補給

機塩類 製剤			(エイワイファーマ株式会社)		○経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は 軽度の低栄養状態にある場合 ○手術前後
その他 の配合 剤	⑳	—	パレセーフ輸液 (エイワイファーマ株式会社)	2006年6月	下記状態時のアミノ酸、電解質、ビタミン B <sub>1</sub> 及び水分の補給 ○経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は 軽度の低栄養状態にある場合 ○手術前後
	㉑	—	ビーフリード輸液 (500mL バッ グ)、同輸液 (1,000mL バッグ) (株式会社大塚製薬工場)	2006年6月	下記状態時のアミノ酸、電解質、ビタミン B <sub>1</sub> 及び水分の補給 ○経口摂取不十分で、軽度の低蛋白血症又は 軽度の低栄養状態にある場合 ○手術前後
㉒	L-アルギニン L-グ ルタミン酸塩水和 物	アルギメート点滴静注 10% (エイワイファーマ株式会社)	1961年12月	高アンモニア血症	
㉓	L-アルギニン塩酸 塩	アルギU点滴静注 20g (エイワイファーマ株式会社)	2000年11月	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
②4	L-アルギニン塩酸塩	アルギニン点滴静注 30g「AY」 (エイワイファーマ株式会社)	1981年9月	本品は下垂体機能検査に使用する。 正常反応は個々の施設で設定されるべきであるが、通常正常人では注射開始後60～120分でピークに達し、ラジオイムノアッセイによる血中成長ホルモン値は10ng/mLになる。 しかし、前値が低値でかつ最高値が5ng/mLをこえない場合には再度本試験を行って判定することが望ましい。