

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	一般名：アルギニン製剤、商標名：アルギ U 注、およびアルギ U 顆粒
b. 剤型	注射剤：無色透明の水性注射剤 顆粒剤：無色透明の粉末
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい 基本的には現在のもので対応可能だが、発作予防に有効な内服剤（顆粒）に関しては、苦みが強く味が悪いので、将来は錠剤の開発が望まれる
d. 対象年齢	新生児から学童、成人まで全年齢が対象
e. 効能・効果、対象疾患	ミトコンドリア脳筋症、特に脳卒中を起こすサブタイプである MELAS における脳卒中発作の急性期治療とその予防 成人と同一か否か：はい 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・（はいの場合は以下に記載）遺伝的尿素サイクル異常症の高アンモニア血症に対する治療薬として、 Orphan 薬として承認済み。 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、アルギノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギノコハク酸分解酵素欠損症（アルギノコハク酸尿症）また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） 注射剤に関しては、成長ホルモン分泌不全症の診断の為の下垂体機能検査薬として適応がとれている
f. 年間症例数の予測（5 万例を超えるか？）	50 例程度 ミトコンドリア脳筋症の全国調査を平成 14 年に行い、全国で 750 名程度の患者数であり MELAS に関しては 240 症例が日本に存在するのみであり、5 万例は超えない
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	味の素株式会社 平成 13 年に L-アルギニン注射製剤（10%溶液としての塩酸 L-アルギニン）販売していた森下製薬を、さらに平成 15 年に味の素ファルマ社を吸収合併し、現在は味の素株式会社として一本化している
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・承認年月日 1999 年 9 月 小児での承認 有・ 開発状況（製剤追加の場合も含む） 承認時の条件；高アンモニア血症の治療薬として申請された時は、提出された臨床試験成績は 10 症例以下であり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、副作用に関するデータの収集を行うこと
c. 海外での開発・販売企業	ミトコンドリア脳筋症特に MELAS の脳卒中症状を対象とした治療法の開発は日本独自のものであり、外国での使用は成されていない。また、味の素ファルマ社からのみ L-アルギニンの単独製剤として製造販売されている
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有／無 承認年月日 無し 小児での承認 有／無 無し 開発中であれば開発国と開発状況を記載：外国での開発の予定は無いと考えている。承認の年月日も存在しない
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	アルギ U 注
b. 効能・効果、対象疾患	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、アルギノコハク酸合成酵素欠損症（シトルリン血症）、アルギノコハク酸分解酵素欠損症（アルギノコハク酸尿症） また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
c. 用法・用量	本剤は 1 袋（200ml）中に L-アルギニン 20.0g を含有する。通常 1 日量として体重 1 kg あたり 2-10ml を 1 時間以上かけて点滴静注する。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	①慎重投与；1）高クロル性アシドーシスの患者（本剤に含まれるクロルによりアシドーシスを悪化させる恐れがある）、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恐れがある。3）気管支喘息の患者（症状を一時的に悪化させる恐れがある） ②副作用；本剤は一般臨床試験で 7 例に投与されたが副作用は認められていない。同じ成分濃度の日局「アルギニン注射液（下垂体機能検査用試薬）」では次の副作用が認められている。発疹、蕁麻疹（頻度不明）、一過性の嘔気（頻度不明）この場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ③妊婦・産婦・授乳婦への投与；妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので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。
e. その他の問題点	同上
f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるのか	MELAS の脳卒中発作において保険適応がないため適応拡大、（適応外使用の承認）として使用したい。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：なし

	添付文書の記載内容：なし 効能・効果、対象疾患なし 用法・用量なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容なし
その他の国の状況	承認状況：なし
	添付文書の記載内容：なし 効能・効果、対象疾患なし 用法・用量なし 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容なし
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	Cochran Review には記載なし
Cochran Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
教科書への記載無し	教科書への記載無し
小児科、「小児期発症ミトコンドリア脳筋症に対する新しい治療法」p1361-1375、第44巻第九号、平成15年8月1日発行	要旨：MELASにおける脳卒中発作の成因は、血管説および細胞機能不全説などいまだ不明な点が多い。我々は、脳卒中発作の成因に血管説が大きく関与しているという仮説のもと、L-アルギニンを投与し、脳卒中に起因する種々の症状が劇的に改善する事を発見報告した。その後の研究で、検索したMELAS患者では、例外なく血管内皮機能が有意に低下しており、本来持っているはずの動脈の拡張機能が傷害されている事が判明した。また、MELAS患者急性発作時には、血漿中のL-アルギニンや生体内での動脈拡張機能に中心的役割を果たすNOの代謝産物（NOx）が有意に低下しており、かつADMA（asymmetrical dimethylarginine）が相対的に増加していることがわかった。L-アルギニン療法は、MELAS患者急性発作時の脳卒中後遺症を軽減できる有効な治療法であり、現在Orphan drugとして申請中である。
日本医事新報、「片頭痛とミトコンドリア病」、p19-25、第4153号、平成15年11月29日発行	要旨：頭痛（片頭痛）は小児科外来患者の主要な症状の一つである。日常診療で片頭痛を主訴に受診される患者の中に、エネルギー産生系酵素の遺伝的異常を有するミトコンドリア病が存在する。片頭痛を主訴に受診した患者で、ミトコンドリア病を見いだす際のポイントおよびその治療法に関し記載する。
Koga Y Brain Dev. 26(7):480, 2004	MELAS患者でのL-アルギニン療法の効果につき有効であることをコメントした。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	

対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー
Y. Koga et al, Neurology 58 : 827-828, 2002	MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニン を静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。3 名（15-18 歳の MELAS 患者）に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 16 回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。
Kubota M e al. Brain Dev. 26(7):481-483, 2004	MELAS 患者一名での脳卒中様発作時の MRS 画像で、 L-アルギニン が脳内の乳酸を低下させることを報告した。
Koga Y et al. Neurology 64 : 710-714, 2005	MELAS 患者 24 名の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニン を静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能であることを示した。24 名に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 32 回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。また、6 名の頻回発作型の MELAS 患者で L-アルギニン の内服を行い発作の重症度および頻度を有意に低下させ、発作間歇時の予防に有効であることを示した。
2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー

Y. Koga et al, Neurology 58: 827-828, 2002	MELAS 患者の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニン を静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能。3名（15-18 歳の MELAS 患者）に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 16 回の各発作の急性期（発症後 1 時間以内に L-アルギニン を 0.5g/kg/dose あるいはプラセボとしてデキストロース 0.5g/kg/dose を 15 分以上かけて静注した。静注の前後で臨床症状（clinical disability スコア 0-3、頭痛、嘔気、嘔吐、teichopsia）、血液中の L-アルギニン、L-シトルリン 濃度、ピルビン酸、乳酸濃度（髄液も一部測定）L/P 比を測定した。それぞれの評価は投与前、投与後 15 分、30 分、24 時間後の 4 回行った。また ECD-SPECT を投与前後に行い、脳血流を評価した。「結果」teichopsia 以外の臨床症状は $p < 0.05$ の有意差をもって改善を示した。また乳酸、ピルビン酸値は 24 時間後の値が有意に改善した。SPECT による脳血流評価では改善をみたが反対側の血流増加量の 13% の増加であった。これは以前からの古い梗塞巣の影響もあると考えられたが 4 ヶ月後に行った SPECT では虚血域に十分な血流を認め、予防的な意味で効果が証明された。L-アルギニン の持つ血管拡張作用などにより急性期の MELAS の脳卒中様発作の治療とその後の予防に効果があると考えられる。また L-アルギニン 投与中の副作用は認められなかった。
Koga Y et al. Neurology 64:710-714, 2005	MELAS 患者 24 名の脳卒中様発作の急性期に L-アルギニン を静注することにより、症状の軽減と次の発作の予防が可能であることを示した。24 名に対してインフォームドコンセントを得たのち合計 32 回の発作に対して二重盲検法を用いて臨床症状、検査値、脳 SPECT などの検討を行い、有意差を得た。また、6 名の頻回発作型の MELAS 患者で L-アルギニン の内服を行い発作の重症度および頻度を有意に低下させ、発作間歇時の予防に有効であることを示した。
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
同上の論文	文部科学省科学研究費（no.13670853） 厚生労働省科学研究費（H14-小児-006）
	上原記念生命科学財団、平成 15 年研究助成金
6. 臨床現場での必要性和、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	MELAS の発作を繰り返すことにより運動障害（麻痺）他後遺症が増大するのは必至であったが L-アルギニン の急性期における投与により症状の進行が抑えられ、患者の QOL の多大な向上につながる。
開発が行われなかった理由	患者数が少ない。平成 14 年度のミトコンドリア病全国調査で 741 名のミトコンドリア病患者が存在し、その

		内233名のMELAS患者が存在した。現在の薬価では、製造コストが薬価より高く、原価割れを起こし、採算ベースにならない。企業のメリットがない。
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法		その根拠
患者に投与する臨床試験（二重盲検法）		上記の論文に準じた方法で（医師主導、製薬会社主導どちらでも可能）急性期発作における有意性を積み重ねる。しかし、患者数が少ないため新GCPをクリアするべきランダム化2重盲検が出来にくい。また、この薬剤の有効性が患者家族の会でも知れ渡り、プラセボ試験が倫理上問題となる。
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
久留米大学 小児科 古賀靖敏	味の素株式会社	上記論文をもとにアルギUを用いた臨床試験（二重盲検法）、多施設間検討（phase II）を準備中。しかし、現在は味の素株式会社内での採算性が問題になり、治験開発としての実現が困難な状況である。今後、味の素株式会社へ各専門学会からの要望書および要請書をお願いし、会社として治験開発を行っていただけるように働きかける。また、会社としての採算ベースで治験開発が困難と判断されるのであれば、医師の自由研究として、単独での治験開発を国に働きかける必要がある。現在は、味の素株式会社内で採算面で治験開発にストップがかかっている状態である。 平成17年度の厚生労働省研究班公募に医師主導型治験として申請し、平成17年2月3日に厚生労働省本省でのヒアリングに出席発表した。現在は、その結果を待ち、平成17年度の採択に漏れれば、日本医師会の治験推進センターでの治験申請（平成17年5月公募の治験研究公募）を行う予定である。