

\*\*2016年4月改訂(第7版)  
\*2011年2月改訂

貯 法：室温保存(開封後は吸湿に注意して保管すること。)  
使用期限：製品及び外箱に表示

## 尿素サイクル異常症薬

# アルギU<sup>®</sup>配合顆粒

アルギニン製剤

Argi-U<sup>®</sup> Granule

日本標準商品分類番号

873999

承認番号	22100AMX00460
薬価収載	2009年9月
販売開始	1999年12月
*再審査結果	2010年12月

D0150013

### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 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。〕
2. リジン尿性蛋白不耐症の患者で、アルギニンの吸収阻害の程度が大きい患者〔本剤投与により下痢を起こすことがある。〕

### 【組成・性状】

#### 1. 組成

本剤は、1.3g中に下記の成分を含有する。

L-アルギニン塩酸塩	605mg
L-アルギニン	500mg
(L-アルギニンとして計)	1000mg

添加物として結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロースを含有する。

#### 2. 製剤の性状

本剤は白色の顆粒剤で、においはなく、わずかに特異な味がある。

### 【効能又は効果】

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)

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

本剤は、先天性尿素サイクル異常症(アルギナーゼ欠損症を除く)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)と診断された患者に投与すること。

### 【用法及び用量】

通常、1日量として、体重1kg当たり0.15~0.50g(L-アルギニンとして0.12~0.38g)を3~6回に分割し、経口投与する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。一般に少量より開始し、血中アンモニア濃度、自覚症状等を参考に十分な効果が得られるまで漸増する。また、

食事管理(低蛋白食)及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に投与する。

#### 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の適用患者の維持期(高アンモニア血症による非発作時)の基本は栄養治療であり、食事管理(低蛋白食)及び必須アミノ酸補給等の十分な栄養管理の下に本剤を投与する必要があるため、食事指導を行うこと。
2. 風邪、過激な運動、食事及び便秘等により高アンモニア血症が悪化した場合は適宜増量する。また、急激に血中アンモニア濃度が上昇した場合にはアルギニン注射剤あるいは他の治療法を検討すること。

### 【使用上の注意】

#### \*1. 副作用

承認時までの臨床試験において、総症例40例中、5例(12.5%)9件に副作用が認められた。副作用の内訳は、AST(GOT)の上昇2件(5.0%)、ALT(GPT)の上昇2件(5.0%)、嘔吐2件(5.0%)、悪心・嘔気1件(2.5%)、そう痒感1件(2.5%)、眠気1件(2.5%)であった。(承認時)

市販後の使用成績調査では222例中、18例(8.1%)24件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は、肝機能異常4件(1.8%)、下痢4件(1.8%)等であった。(再審査結果時)

	0.1~5%未満 <sup>注)</sup>
消化器	嘔吐、下痢、悪心・嘔気
皮膚	そう痒感
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP上昇)
精神神経系	眠気

注) 発現頻度は、承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査の結果を合わせて算出した。

#### 2. 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。]

### 3. 過量投与

過量投与により嘔気及び嘔吐等の症状が出現することがあるので、その場合は減薬等の適切な処置を講ずること。

### 【薬物動態】(参考)

絶食したイヌに塩酸アルギニンとL-アルギニンの等モル混合末を0.959mmol/kg (アルギニンとして0.167g/kg) の用量で経口投与したとき、投与後15分からアルギニンの血漿中濃度の上昇が認められ、投与1時間後に最高血漿中濃度の42.2 $\mu$ mol/dL (投与前値の約3.8倍) に達した。その後、アルギニンの血漿中濃度は徐々に減少し、投与後6時間には20.5 $\mu$ mol/dL (投与前値の約1.8倍) に減少し、投与後24時間で投与前値に復した<sup>1)</sup>。

### 【臨床成績】

#### 1. 一般臨床試験<sup>2)</sup>

先天性尿素サイクル異常症21例 (カルバミルリン酸合成酵素欠損症2例、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症9例、シトルリン血症4例、アルギニノコハク酸尿症3例、リジン尿性蛋白不耐症3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覚症状等の経時的变化をみた有効率 (「有効」以上) は76.2% (16/21) であった。

#### 2. 長期臨床試験

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3例、シトルリン血症1例、アルギニノコハク酸尿症2例、リジン尿性蛋白不耐症1例) を対象に最長430日間投与した長期臨床試験において、血中アンモニア濃度、血中アルギニン濃度、尿中オロト酸量、臨床検査値及び自覚症状より評価した有効率 (「有効」以上) は100% (7/7) であった。

### 【薬効薬理】

#### 1. 血中アンモニア濃度の上昇抑制<sup>3~5)</sup>

カルバミルリン酸合成酵素 (CPSI) 欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ (OTC) 欠損症、シトルリン血症及びアルギニノコハク酸尿症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

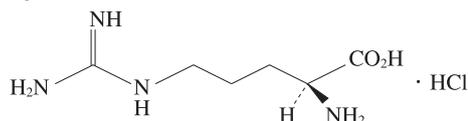
- (1) ラット肝ホモジネートあるいは単離ミトコンドリアを用いた *in vitro* での OTC 及び CPSI 活性に対するアルギニン添加試験において、いずれの酵素活性も有意に上昇させることが認められた<sup>6)</sup>。
- (2) ラット及びマウスの肝ミトコンドリアを用いた *in vitro* 試験で、アルギニンが N-アセチルグルタミン酸合成酵素活性を亢進することが認められた<sup>7)</sup>。

### 【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：L-アルギニン塩酸塩 (L-Arginine Hydrochloride)

化学名：(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid mono-hydrochloride

構造式：



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

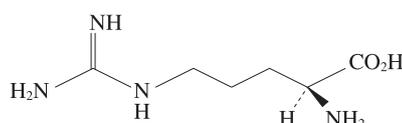
分子量：210.66

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、わずかに特異な味がある。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。

一般名：L-アルギニン (L-Arginine)

化学名：(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid

構造式：



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

分子量：174.20

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末で、特異なにおいがある。水又はギ酸に溶けやすく、エタノール (99.5) にほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。吸湿性である。

### 【包装】

500g

### 【主要文献】

- \*\* 1) EAファーマ株式会社：社内資料 (生体内動態)
- 2) 松田一郎 他：薬理と治療, **25**(2), 585, 1997
- 3) Brusilow, S.W., et al. : Lancet, **I-1**, 124, 1979
- 4) Donn, S. M. : Amino Acids - Chemistry, Biology and Medicine ed. by Lubec, G. and Rosenthal, G. A., ESCOM, 1104, 1990
- 5) Brusilow, S. W. : J. Clin. Invest., **74**, 2144, 1984
- \*\* 6) EAファーマ株式会社：社内資料 (アンモニア代謝促進)
- 7) Kawamoto, S., et al. : Biochem. J., **232**, 329, 1985

### \*\*【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

EAファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

☎ 0120-917-719

\*\* 製造販売元



EAファーマ株式会社

東京都中央区入船二丁目1番1号