

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 22100AMX00460

販売開始 1999年12月

尿素サイクル異常症薬
アルギニン製剤アルギU[®]配合顆粒
ARGI-U[®] Combination Granules

D0150014

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 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。〕

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アルギU [®] 配合顆粒
有効成分	本剤1.3g中 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）
添加剤	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

3.2 製剤の性状

剤形	色	特徴
顆粒	白	においはなく、わずかに特異な味がある

4. 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）

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満
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上昇、ALT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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

絶食したイヌにL-アルギニン塩酸塩と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 μ 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 μ 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¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相一般臨床試験

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変化をみた有効率（「有効」以上）は76.2%（16/21）であった²⁾。安全性解析対象症例25例中、5例（20.0%）に副作用が認められ、その内訳は、AST、ALTの上昇及び嘔吐各2件（8.0%）、悪心・嘔気、そう痒感及び眠気各1件（4.0%）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ相長期臨床試験

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、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。また、本試験期間中、本剤に起因すると思われる副作用の発現はなかった。

17.2 製造販売後調査等

市販後に実施した使用成績調査において、血中アンモニア値のコントロールの程度が有効であった症例数は、評価症例数156例中127例（81.4%）、全般的コントロールの程度が有効であった症例数は、評価症例数156例中133例（85.3%）であった。

副作用（臨床検査値異常を含む）は安全性評価対象症例222例中、18例（8.1%）24件に認められ、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。

18. 薬効薬理

18.1 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尿素サイクルを形成している。

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、部分的に欠損している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が促進され、血中アンモニアが減少する³⁻⁵⁾。

18.2 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欠損症、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症、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³⁻⁵⁾。

18.3 アンモニア代謝促進

- ・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*でのオルニチントランスカルバミラーゼ及びカルバミルリン酸合成酵素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⁶⁾。
- ・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⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：L-アルギニン塩酸塩（L-Arginine Hydrochloride）

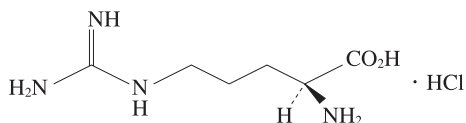
化学名：(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid monohydrochloride

分子式：C₆H₁₄N₄O₂ · 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。

化学構造式：



一般的名称：L-アルギニン（L-Arginine）

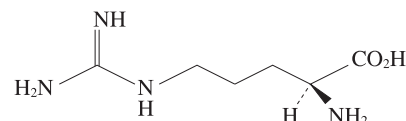
化学名：(2S)-2-Amino-5-guanidinopentanoic acid

分子式：C₆H₁₄N₄O₂

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

容器開封後は吸湿に注意して保管すること。

22. 包装

500g（ガラス瓶）

23. 主要文献

- 1) EAファーマ株式会社：社内資料（AUG-UGのビーグル犬における生体内動態）（1999年9月22日承認、申請資料概要へ.1.(1)(2)）
- 2) 松田一郎 他：薬理と治療、1997；25：585-598
- 3) Brusilow, S.W., et al. : Lancet, 1979；I-1：124-127
- 4) Donn, S.M. : Amino Acids - Chemistry, Biology and Medicine ed. by Lubec, G. and Rosenthal, G.A., ESCOM, 1990；1104-1107
- 5) Brusilow, S.W. : J. Clin. Invest., 1984；74：2144-2148
- 6) EA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 - ）（1999年9月22日承認、申請資料概要 ホ.1.(2)1)）
- 7) Kawamoto, S., et al. : Biochem. J., 1985；232：329-334

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社

くすり相談室

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

☎ 0120-917-719

26. 製造販売業者等

26.1 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

