

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。—

再審査結果・使用上の注意改訂のお知らせ

2011年2月

尿素サイクル異常症薬

製造販売

味の素製薬株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

アルギU[®]配合顆粒

アルギU[®]点滴静注20g

この度、尿素サイクル異常症薬『アルギU[®]配合顆粒』および『アルギU[®]点滴静注20g』につきまして、薬事法の規定による再審査が終了し、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない（カテゴリー1）とされ、2010年12月24日付薬食発第1224第4号 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知「新医薬品の再審査結果 平成22年度（その3）について」にて再審査結果が公示されました。公示に基づく【効能又は効果】、【用法及び用量】の変更はございません。なお、公示に伴い【使用上の注意】について自主改訂を行いましたので、ご案内申し上げます。今後のご使用につきましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副作用などの治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社医薬情報担当者までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

再審査結果

『アルギU[®]配合顆粒』および『アルギU[®]点滴静注20g』は1999年9月22日に承認を取得し、10年間の再審査期間中に使用成績調査を実施して、2009年12月に再審査申請を行いました。

なお、本剤の【効能又は効果】、【用法及び用量】を下記に示しておりますので、ご参照下さい。

アルギU[®]配合顆粒

再審査結果	現行
【効能又は効果】 現行どおりで変更なし	【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）
【用法及び用量】 現行どおりで変更なし	【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、自他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。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

アルギ U[®] 点滴静注20g

再審査結果	現行
【効能又は効果】 現行どおりで変更なし	【効能又は効果】 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血症)] 又はリジン尿性蛋白不耐症
【用法及び用量】 現行どおりで変更なし	【用法及び用量】 通常、1日量として、体重1kg当たり2～10mLを1時間以上かけて点滴静注する。

使用上の注意改訂等

I. 改訂内容 (下線部追加改訂)

アルギ U[®] 配合顆粒

改訂後	改訂前																									
【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)	【使用上の注意】 1. 副作用 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)																									
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0.1～5%未満^{注)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔吐、下痢、悪心・嘔気</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>そう痒感</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、ALP上昇)</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>眠気</td> </tr> </tbody> </table>		0.1～5%未満 ^{注)}	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	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1～5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>嘔吐</td> <td>下痢、悪心・嘔気</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>そう痒感</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>眠気</td> </tr> </tbody> </table>		5%以上	0.1～5%未満	消化器	嘔吐	下痢、悪心・嘔気	皮膚		そう痒感	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇		精神神経系		眠気
	0.1～5%未満 ^{注)}																									
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																									
	5%以上	0.1～5%未満																								
消化器	嘔吐	下痢、悪心・嘔気																								
皮膚		そう痒感																								
肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 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。																										
【承認条件】 の削除	【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。																									

アルギ U[®]点滴静注20g

改訂後	改訂前												
<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 副作用</p> <p>承認時までの臨床試験において、本剤は7例に投与されたが、副作用は認められていない。(承認時)</p> <p>市販後の使用成績調査では54例中、3例(5.6%) 3件に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、報告された副作用は、高アンモニア血症1件(1.6%)、皮膚潰瘍1件(1.6%)、血中尿素増加1件(1.6%)であった。(再審査結果時)</p> <p>同じ成分・濃度の日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」(下垂体機能検査薬)では次の副作用が認められている。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>一過性の嘔気</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと</p> <p>【承認条件】の削除</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹	消化器	一過性の嘔気	<p>【使用上の注意】</p> <p>2. 副作用</p> <p>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。</p> <p>同じ成分・濃度の日局「L-アルギニン塩酸塩注射液」(下垂体機能検査薬)では次の副作用が認められている。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症^{注)}</td> <td>発疹、蕁麻疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>一過性の嘔気</td> </tr> </tbody> </table> <p>注) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと</p> <p>【承認条件】</p> <p>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。</p>		頻度不明	過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹	消化器	一過性の嘔気
	頻度不明												
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹												
消化器	一過性の嘔気												
	頻度不明												
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹												
消化器	一過性の嘔気												

II. 改訂理由

再審査の公示に伴い、『アルギ U[®]配合顆粒』および『アルギ U[®]点滴静注20g』の**【使用上の注意】**の副作用の項を使用成績調査の結果に基づき副作用発現状況(再審査結果時)を変更いたしました。また、再審査終了に伴い、承認条件が満たされたと判断されましたので**【承認条件】**の項を削除いたしました。

添付文書全文につきましては、味の素製薬株式会社の医療関係者向けサイトでもご覧になれます。(アドレス：<http://www.ajinomoto-seiyaku.co.jp/>へアクセスし、「医療関係者の皆さま」にお入りください。)なお、この改訂内容は医薬品安全対策情報(DSU) No.197に掲載される予定です。

【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。〕

【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、自他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 ^{注)}
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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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。〕

【効能又は効果】

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の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

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

原則として、診断が確定し、アルギニン製剤等の補助療法により治療が行われている患者に投与する。ただし、先天性尿素サイクル異常症が予測される患者で緊急に投与する場合は、血中アンモニア濃度、自他覚症状を参考にしながら投与する。

【用法及び用量】

通常、1日量として、体重1kg当たり2～10mLを1時間以上かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- (1) 本剤により高アンモニア血症の改善がみられなかった場合、腹膜透析、血液透析あるいは交換輸血等の治療も行い適切な併用処置を講ずること。
- (2) 塩酸塩を大量に投与することにより高クロール性アシドーシスになることがあるので、血液pH等を観察し、投与すること。なお、アシドーシスの可能性がある場合は本剤の投与を中止し、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ化剤を投与する等の適切な処置を講ずること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高クロール性アシドーシスの患者〔本剤に含まれるクロールによりアシドーシスを悪化させるおそれがある。〕
- (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おそれがある。〕
- (3) 気管支喘息の患者〔症状を一時的に悪化させるおそれがある。〕

***2. 副作用**

承認時までの臨床試験において、本剤は7例に投与されたが、副作用は認められていない。（承認時）
 市販後の使用成績調査では54例中、3例（5.6%）3件に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、報告された副作用は、高アンモニア血症1件（1.6%）、皮膚潰瘍1件（1.6%）、血中尿素増加1件（1.6%）であった。（再審査結果時）

同じ成分・濃度の「L-アルギニン塩酸塩注射液」（下垂体機能検査薬）では次の副作用が認められている。

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、蕁麻疹
消化器	一過性の嘔気

注）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。〕

4. 適用上の注意

投与時
 本剤の血管外漏出が原因と考えられる皮膚壊死、潰瘍形成が報告されているので、点滴部位の発赤、浸潤、腫脹などの血管外漏出の徴候があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

2010年1月

尿素サイクル異常症薬 アルギU[®]配合顆粒

発売
味の素ファルマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

製造販売
味の素株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

この度、尿素サイクル異常症薬 アルギU[®]配合顆粒の【使用上の注意】を改訂致しましたのでご案内申し上げます。今後のご使用につきましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって、副作用などの治療上好ましくない有害事象をご経験の際には、弊社医薬情報担当者までできるだけ速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

I. 改訂内容（(下線)部追加改訂）

改訂項目	改訂内容			備考
【使用上の注意】 1. 副作用		5%以上	0.1~5%未満	自主改訂
	消化器	嘔吐	下痢、悪心・嘔気	

II. 改訂理由

本剤の使用成績調査において、リジン尿性蛋白不耐症の患者3例で本剤投与によると考えられる「下痢」の報告がありました。リジン尿性蛋白不耐症は先天性代謝異常症で二塩基性アミノ酸の膜輸送障害により、小腸上皮血管側膜での転送阻害および腎尿細管での再吸収阻害がおこるため、患者では低アルギニン血症と高アンモニア血症がみられます。リジン尿性蛋白不耐症の患者に本剤を投与すると、L-アルギニンの吸収が抑制されることによる浸透圧性の下痢を起こすことがあることから、副作用に「下痢」を追加記載致しました。

なお、【禁忌】には「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〕」を記載しております。

流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干の日数が必要ですので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照いただきますようお願い申し上げます。

Ⅲ. 新旧比較表（下線_____部追加改訂）

改訂後			改訂前		
<p>1. 副作用 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）</p>			<p>1. 副作用 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）</p>		
	5%以上	0.1~5%未満		5%以上	0.1~5%未満
消化器	嘔吐	下痢、悪心・嘔気	消化器	嘔吐	悪心・嘔気
皮膚		そう痒感	皮膚		そう痒感
肝臓	AST（GOT）上昇、 ALT（GPT）上昇		肝臓	AST（GOT）上昇、 ALT（GPT）上昇	
精神神経系		眠気	精神神経系		眠気

この「使用上の注意改訂のお知らせ」は、味の素ファルマ株式会社の医療関係者向けサイトでもご覧になれます。（アドレス：<http://tnc.ajp.jp/> へアクセスし、「医療用医薬品一覧」をご覧ください。）
 なお、この改訂内容は医薬品安全対策情報（DSU）No. 187 に掲載される予定です。