

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

レボカルニチン製剤

**エルカルチン錠 100<sup>mg</sup>**  
**エルカルチン錠 300<sup>mg</sup>**

L-Cartin® tablets 100<sup>mg</sup>・300<sup>mg</sup>

処方せん医薬品

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	エルカルチン錠 100mg： 1錠中 レボカルニチン塩化物 100mg エルカルチン錠 300mg： 1錠中 レボカルニチン塩化物 300mg
一般名	和名：レボカルニチン塩化物（JAN） 洋名：Levocarnitine Chloride（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日： 2007年 1月25日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日： 2007年 6月15日（販売名変更による） 発売年月日： 1990年 6月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 <a href="http://www.otsuka.co.jp/medical/">http://www.otsuka.co.jp/medical/</a>

本 I F は 2011 年 3 月 改訂 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 改訂 し た。

最新 の 添付 文書 情報 に ついて は、 医薬品 医療 機器 情報 提供 ホーム ページ <http://www.info.pmda.go.jp/> に て ご 確認 下 さ い。

# IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 【IF の様式】

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

### 【IF の作成】

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### 【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

## 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関することがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 2
2. 一般名 ..... 2
3. 構造式又は示性式 ..... 2
4. 分子式及び分子量 ..... 2
5. 化学名（命名法） ..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 ..... 2
7. CAS 登録番号 ..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ..... 3
3. 有効成分の確認試験法 ..... 4
4. 有効成分の定量法 ..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 5
2. 製剤の組成 ..... 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ..... 5
4. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 ..... 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） ..... 6
7. 溶出性 ..... 7
8. 生物学的試験法 ..... 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 7
11. 力価 ..... 7
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 7
14. その他 ..... 7

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 8
2. 用法及び用量 ..... 8
3. 臨床成績 ..... 9

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 13
2. 薬理作用 ..... 13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 15
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 16
3. 吸収 ..... 17
4. 分布 ..... 17
5. 代謝 ..... 18
6. 排泄 ..... 18
7. 透析等による除去率 ..... 19

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	20
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23
13. 過量投与	23
14. 適用上の注意	23
15. その他の注意	23
16. その他	23

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	24
2. 毒性試験	24

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	26
2. 有効期間又は使用期限	26
3. 貯法・保存条件	26
4. 薬剤取扱い上の注意点	26
5. 承認条件等	26
6. 包装	26
7. 容器の材質	26
8. 同一成分・同効薬	26
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
11. 薬価基準収載年月日	26
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	27
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	27
14. 再審査期間	27
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
16. 各種コード	27
17. 保険給付上の注意	27

## XI. 文献

1. 引用文献	28
2. その他の参考文献	28

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	29
2. 海外における臨床支援情報	29

## XIII. 備考

その他の関連資料	30
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エルカルチン錠 100mg・300mg は、生体内物質であるレボカルニチンと光学的に同じ *L*-体として化学的に合成されたレボカルニチンの塩化物である。エルカルチン錠 100mg・300mg は、大塚製薬株式会社にて *L*-体を工業的に効率よく光学分割する方法が考案され、アース製薬株式会社が開発した。エルカルチンは、組織内の有害な「プロピオニル基」を排泄し<sup>1)</sup>、ミトコンドリア機能を保護してその代謝を賦活させる作用を有する<sup>2)</sup>新しいタイプのミトコンドリア機能賦活剤である。

本剤はアース製薬株式会社により承認申請され、1990年3月に効能・効果を「下記疾患におけるレボカルニチン欠乏の改善 ・プロピオン酸血症 ・メチルマロン酸血症」として承認され、同年6月に販売を開始し、1992年に大塚製薬株式会社に医薬品製造販売承認が承継された。

1994年12月には希少疾病用医薬品に相当すると認められ、再審査期間が10年に延長された。2002年3月には再審査結果として「効能・効果」及び「用法・用量」に変更のないことが通知された。

その後、日本先天代謝異常学会等からの要望に基づき、2010年10月6日に開催された「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、公知申請に該当すると評価され、同10月29日の「薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会」で公知申請についての事前評価が行われ、本剤の「カルニチン欠乏症」に係る公知申請を行っても差し支えないとされた。この結果に基づき公知申請を行い、2011年3月10日に承認された。

1990年 3月 エルカルチン錠100・300承認

1990年 6月 エルカルチン錠100・300発売

1992年 7月 アース製薬より大塚製薬へ承継

1994年12月 希少疾病用医薬品に相当すると認められ、再審査期間が10年に延長  
(薬発第1058号、平成6年12月7日付)

2002年 3月 再審査結果通知 (効能・効果、用法・用量に変更なし)

2007年 1月 エルカルチン錠100・300の販売名をエルカルチン錠100mg・300mgに変更\*

2010年10月 公知申請\*\*に該当すると評価

2011年 3月 公知申請により効能・効果及び用法・用量を変更

\*：平成12年9月19日付 医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」に基づく販売名変更の承認

\*\*：公知申請：医薬品の有効性や安全性が医学薬学上公知であるとして、臨床試験の全部又は一部を新たに実施することなく行う承認申請

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 組織内における慢性的なカルニチン欠乏状態を是正する (9頁参照)。
- ② 組織内で過剰に蓄積した有害なプロピオニル基をプロピオニルカルニチンとして尿中へ排泄する (10頁参照)。
- ③ 有害なプロピオニル基からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する (13、14頁参照)。
- ④ レボカルニチン塩化物 (*L*-体) はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示す (13、14頁参照)。
- ⑤ 副作用発現症例率は、3.07% (9/293例) で主な副作用は、食欲不振、下痢等であった (承認時及び再審査終了時)。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

エルカルチン錠 100mg、エルカルチン錠 300mg

## (2) 洋名

L-Cartin tablets 100mg、L-Cartin tablets 300mg

## (3) 名称の由来

特になし

## 2. 一般名

## (1) 和名(命名法)

レボカルニチン塩化物 (JAN)

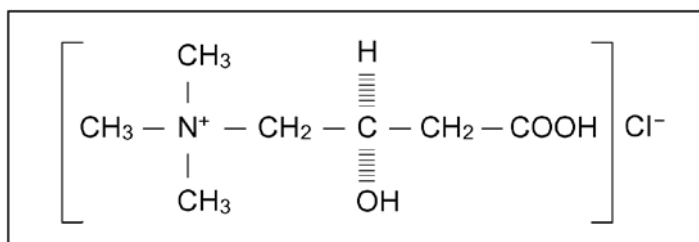
## (2) 洋名(命名法)

Levocarnitine Chloride (JAN)

## (3) ステム

該当しない

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>3</sub>

分子量：197.66

## 5. 化学名(命名法)

(-)-(R)-(3-carboxy-2-hydroxypropyl)trimethylammonium chloride (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LC-80 (治験番号)

## 7. CAS登録番号

6645-46-1

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。

#### (2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール、酢酸（100）又はエタノール（95）に溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

溶 媒	試料1gを溶かす溶媒量 (mL)
水	0.45
メタノール	2.5
酢酸(100)	6.5
エタノール(95)	7.0
アセトン	>10,000
n-ブタノール	>10,000
ジエチルエーテル	>10,000
クロロホルム	>10,000

#### (3) 吸湿性

本品を 20℃、相対湿度 32.3%、52%及び 81%の密閉容器中に 24 時間保存した結果、重量変化は相対湿度 32.3%では変化せず、52%では 6.5%増加、81%では 10.8%増加し、極めて吸湿性が強い。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：137～141℃

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa=3.85（滴定法による）

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

① 旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-22.7～-24.0°

（乾燥後、1g、水、50mL、100mm）

② 紫外吸収スペクトル：紫外部に特異な吸収は認められない。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	37カ月	シリカゲル入り ポリエチレン袋（気密）	乾燥減量の増加が認められた。
50±2℃	6カ月	ポリエチレン袋（気密）	変化なし
40±1℃ 75±5%RH	6カ月	シリカゲル入り ポリエチレン袋（気密）	乾燥減量の増加が認められた。
室内散光下	6カ月	ポリエチレン袋（気密）	変化なし

10%硫酸、10%水酸化ナトリウム液又は水に本品を加え試料濃度を5%とし、5時間煮沸したとき生成した分解物は、次の2種である。

化学名	構造式	強制加熱 分解溶液
(3-カルボキシ-2-プロ ペニル) トリメチルア ンモニウム (クロトンベタイン)	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COO}^- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	酸性溶液 アルカリ性溶液 水溶液
トリメチルアミン	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 - \text{N} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	アルカリ性溶液

### 3. 有効成分の確認試験法

#### ① ライネッケ塩による沈殿反応

水溶液にライネッケ塩試液を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じ、水酸化ナトリウム試液を追加するとき、沈殿は溶ける。この液に希塩酸 1mL を加えて酸性にするとき、再び沈殿する。

#### ② 塩化物の定性反応

日局塩化物の定性反応 (2)

#### ③ 赤外線吸収スペクトル

臭化カリウム錠剤法

波数  $1,723\text{cm}^{-1}$ 、 $1,475\text{cm}^{-1}$ 、 $1,401\text{cm}^{-1}$ 、 $1,189\text{cm}^{-1}$  及び  $1,089\text{cm}^{-1}$  に吸収を認める。

### 4. 有効成分の定量法

中和滴定法 (指示薬: フェノールフタレイン試液)







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

白色のフィルムコーティング錠である。

〔剤形の性状〕

	表面	裏面	側面	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エルカルチン錠100mg				7.2	3.2	約130
エルカルチン錠300mg				10.3	4.9	約390

#### (2) 製剤の物性

エルカルチン錠 100mg

硬 度：本品の直径方向の硬度は 5kg 以上である。

日局一般試験法 溶出試験の試験法により試験を行うとき、15 分間の溶出率は 80%以上である。

エルカルチン錠 300mg

硬 度：本品の直径方向の硬度は 5kg 以上である。

日局一般試験法 溶出試験の試験法により試験を行うとき、30 分間の溶出率は 85%以上である。

#### (3) 識別コード

エルカルチン錠 100mg OG53

エルカルチン錠 300mg OG52

表示部位：錠剤に刻印表示及び SP 分包シートの表面にも表示

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

〔製剤の組成〕

販売名	有効成分の含量	添加物
エルカルチン錠100mg	1錠中レボカルニチン塩化物 100mg	ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セル ロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マ グネシウム、タルク、ヒプロメロース、マ クロゴール6000、酸化チタン
エルカルチン錠300mg	1錠中レボカルニチン塩化物 300mg	

#### (2) 添加物

前項 (1) を参照

#### (3) その他

該当しない

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

## 〔エルカルチン錠 100mg 及び 300mg の安定性〕

保存条件	保存期間	保存形態	結果
40±1℃ 75±5%RH	12カ月	両面アルミSP包装	変化なし
25±1℃ 60±5%RH	60カ月	両面アルミSP包装	変化なし
30℃ 75%RH	1日	シャーレ（開放）	錠剤が丸みをおび、内部が液化

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

## 〔エルカルチン錠 100mg の懸濁後の安定性〕

処方量	希釈溶媒	全液量	主薬濃度		保存条件	調製直後	1日後	3日後	7日後				
12錠 (1,200mg)	水道水	200mL	6mg/mL	性状	4℃	白色の懸濁液で酸味を有する	変化なし						
				残存率(%)						100.0	101.0	102.0	100.4
				pH						2.8	2.8	2.8	2.8
	湯冷まし	200mL	6mg/mL	性状		白色の懸濁液で酸味を有する	変化なし						
				残存率(%)						100.0	100.8	101.3	100.6
				pH						2.8	2.8	2.8	2.8

## 〔エルカルチン錠 300mg の懸濁後の安定性〕

処方量	希釈溶媒	全液量	主薬濃度		保存条件	調製直後	1日後	3日後	7日後				
4錠 (1,200mg)	水道水	200mL	6mg/mL	性状	4℃	白色の懸濁液で酸味を有する	変化なし						
				残存率(%)						100.0	100.2	100.2	99.7
				pH						2.8	2.8	2.8	2.8
	湯冷まし	200mL	6mg/mL	性状		白色の懸濁液で酸味を有する	変化なし						
				残存率(%)						100.0	100.5	100.4	100.2
				pH						2.8	2.8	2.8	2.8

※錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。

注意：エルカルチン錠100mg・300mgには保存剤が添加されていないため、エルカルチン錠100mg・300mg懸濁液は用時調製をお勧めします。  
やむを得ず懸濁液を冷蔵庫に保存する場合は速やかに、ご使用願います。  
また、懸濁液調製に使用する容器は連続使用を避け、使用後洗浄し、乾燥した容器をご使用願います。

## 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 7. 溶出性

エルカルチン錠 100mg

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

規格：15 分間の溶出率は 80%以上

[出典：局外規第三部]

エルカルチン錠 300mg

条件：パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

規格：30 分間の溶出率は 85%以上

[出典：局外規第三部]

## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

## ① ライネッケ塩による沈殿反応

本品を水で抽出・ろ過した液に、ライネッケ塩試液を加えるとき、淡赤色の沈殿を生じ、水酸化ナトリウム試液を追加するとき、沈殿は溶ける。この液に希塩酸 1mL を加えて酸性にするとき、再び沈殿する。

## ② 塩化物の定性反応

日局塩化物の定性反応（2）

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

中和滴定法（指示薬：フェノールフタレイン試液）

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

塩化クロトンベタイン

## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

カルニチン欠乏症

#### 《効能又は効果に関連する使用上の注意》

(1) 本剤は、臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合にのみ投与すること。

(解説)

本剤の効能・効果は「カルニチン欠乏症」です。欧米の添付文書においては、国によって異なっていますが、投与の対象となる疾患の具体的症状が記載されている場合もあります。本剤でも、投与の対象とする疾患、症状を明確にするため、「臨床症状・検査所見からカルニチン欠乏症と診断された場合あるいはカルニチン欠乏症が発症する可能性が極めて高い状態である場合」を投与の対象としました。

(2) 本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患を特定すること。

(解説)

カルニチン欠乏症の原因となる疾患が確定診断されていることが望ましいのですが、カルニチン欠乏の原因にかかわらず重篤なカルニチン欠乏症では、低血糖発作による昏睡など生命を脅かす臨床症状を呈し、重篤で不可逆的な臓器障害を来すことが多く、その治療には早期のカルニチン補充が必要とされています。そのため、カルニチン欠乏症の原因となる疾患の確定診断時期の規定をしておりますが、本剤の投与に際しては、原則として、カルニチンの欠乏状態の検査に加え、カルニチン欠乏の原因となる原疾患の特定を行ってください。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

#### 《用法及び用量に関連する使用上の注意》

(1) 本剤の投与に際しては、低用量から投与を開始し、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度及び定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から投与量を総合的に判断すること。また、増量する場合には慎重に判断し、漫然と投与を継続しないこと。

(解説)

カルニチン欠乏症の病態の多様性を勘案すると、患者の病態に応じて本剤の用量を調節する必要があります。患者の安全性及び欧米の添付文書での記載を考慮し、本剤の投与に際しては低用量から投与を開始してください。

本剤の副作用として、本邦では消化管障害等が報告されていること、欧米では魚臭の報告もあることから、必要以上に多量に投与することは避けてください。

投与量は、国内の症例報告や欧米の添付文書の記載を考慮すると、定期的な血液検査、バイタルサイン、血中カルニチン濃度の測定等の情報を含めて設定されることが必要と考えられます。したがって、臨床症状の改善の程度と副作用の発現の程度並びに定期的な臨床検査、バイタルサイン、カルニチンの欠乏状態等から総合的に判断し投与量を適切に設定し、漫然と投与を継続することは避けてください。

(2) 血液透析患者への本剤の投与に際しては、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないこと。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照）

(解説)

血液透析患者への本剤の投与は、用法・用量の適宜増減の範囲内で、定期的な血液検査、バイタルサイン及び血中カルニチン濃度等を測定し、臨床症状の改善を診ながら投与量を調節してください。

欧米の添付文書で、重度に腎機能が低下した患者や透析下の末期腎疾患患者に対しては、高用量のレボカルニチン経口剤の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがあること、また、腎機能不全の患者での安全性・有効性は十分に評価されていないことが注意喚起されています。したがって、血液透析患者への投与は慎重に行い、高用量を長期間投与することは避け、本剤投与により期待する効果が得られない場合には、漫然と投与を継続しないでください。また、透析時の投与時期については、透析日には透析終了後に投与してください。

(3) 小児への投与に際しては、原則として、成人用量を超えないことが望ましい。

(解説)

患者の状態に応じて本剤の投与量を設定してください。小児の投与に際しては、1日1.8～3.6gを超えないことが望ましいので、注意してください。なお、本剤の用法・用量は以下のとおりです。

<用法・用量>

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

#### (2) 臨床効果<sup>1, 2)</sup>

プロピオン酸血症患児8例、メチルマロン酸血症患児13例を対象に、30mg/kg/日を4週間経口投与した。そして、効果が発現し副作用が認められなければ更に4週間投与を継続し、また、効果及び副作用が認められなければ60mg/kg/日に増量し、更に4週間投与した。

服薬しなかったプロピオン酸血症患児1例を除外し、20例について評価を行った結果、全般改善度は中等度改善以上が85.0% (17/20例)、有用度は有用以上が85.0% (17/20例)であった。

レボカルニチン塩化物は、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症患児に対して、投与量30～60mg/kg/日の範囲で尿中へのプロピオニルカルニチン排泄促進及び臨床症状の改善に効果が見られた。

#### 〔プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症に対する効果<sup>1, 2)</sup>〕

		全般改善度 (中等度以上)	安全度 (問題なし)	有用度 (有用以上)
プロピオン酸血症		6/7 (85.7)	7/8 (87.5)	6/7 (85.7)
メチルマロン酸血症	VB <sub>12</sub> 反応性	6/7 (85.7)	7/7 (100.0)	6/7 (85.7)
	VB <sub>12</sub> 非反応性	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)
	VB <sub>12</sub> 反応性不明	1/2 (50.0)	2/2 (100.0)	1/2 (50.0)
	小計	11/13 (84.6)	13/13 (100.0)	11/13 (84.6)
合計		17/20 (85.0)	20/21 (95.2)	17/20 (85.0)

注) 数字は有効例数/症例数 (有効率: %)

〔尿中プロピオニルカルニチン排泄量<sup>1)</sup>〕

		観察期	治療Ⅰ期	治療Ⅱ期
プロピオン酸血症 (7例)		161.06 ±80.79	1,532.80* ±692.62	1,778.15* ±718.38
メチルマロン酸血症	VB <sub>12</sub> 反応性 (7例)	10.20 ±7.27	495.71 ±161.58	1,271.91* ±645.77
	VB <sub>12</sub> 非反応性 (4例)	104.75 ±70.41	933.98 ±393.69	1,840.05 ±951.78
	VB <sub>12</sub> 反応性不明 (2例)	34.90	1,437.40	1,511.90
	小計	45.83 ±25.42	775.44** ±230.02	1,485.19** ±460.97
合計		88.28 ±34.96	1,040.52** ±285.67	1,577.70** ±378.45

Wilcoxon-test \* : P<0.05、\*\* : P<0.01 (Mean±S.E.)

杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌, 93(8), 1818-1827, 1989

杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌, 93(8), 1808-1817, 1989

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>3, 4)</sup>

① 健康成人男子 17 名 (年齢 20 歳～36 歳) を対象として、レボカルニチン塩化物 400mg、800mg、1,600mg を単回経口投与し、理学所見、血液学検査、血液生化学検査並びに随伴症状からみた安全性と血漿中薬物動態について検討した。その結果、理化学的検査及び臨床検査値には異常は認められなかった。

400mg 服用群で 5 例中 1 例に軽度の頭重感、他 1 例に頭痛及び下痢がみられ、1,600mg 服用群で 5 例中 1 例に頭痛がみられた。

② プロピオン酸血症 1 例及びメチルマロン酸血症 2 例の計 3 例を対象に、本剤を 30mg/kg/日、1 日 3 回で 5 日間、自覚症状を含む安全性に問題なしとされた場合引き続いて 60mg/kg/日、1 日 3 回で 5 日間経口投与した結果、30mg/kg/日の用量で、LDH、ヘマトクリット、総蛋白、クレアチニン及び尿中クレアチニンが各 1 例ずつ、また、60mg/kg/日の用量で総蛋白及び Cl が各 1 例ずつ投与後に正常値を逸脱したが、臨床的に特に問題はなかった。

なお、自覚症状及び理学所見に異常は認められなかった。

中島光好ほか：社内資料 (第一相試験), 1986

松田一郎ほか：社内資料 (プロピオン酸血症又はメチルマロン酸血症に対する効果), 1989

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1 日 1.8～3.6g を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。  
通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1 日体重 1 kg あたり 30～120mg を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」です。

## (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

## 2) 比較試験

該当資料なし

## 3) 安全性試験

長期投与試験<sup>5)</sup>

プロピオン酸血症 5 例及びメチルマロン酸血症 5 例の計 10 例を対象に、本剤を 20～60mg/kg/日、1 日 3 回の用量で数カ月間にわたり経口投与して検討した結果、副作用は認められず、臨床検査値異常も認められなかった。これにより本剤の安全性が認められた。

松田一郎ほか：社内資料（長期投与試験），1989

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1 日 1.8～3.6g を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。  
通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1 日体重 1 kg あたり 30～120mg を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」です。

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

## &lt;安全性&gt;

288 例の解析対象の中で 9 例 15 件の副作用が報告された（副作用発現症例率：3.13%）。そのうち消化管障害（食欲減退、下痢、軟便、腹部膨満）が 4 例 6 件と最も多かったが、これらの消化管障害については既に使用上の注意の副作用の項に記載されている。また、安全性に影響を与えると考えられる要因別（性別、年齢、使用理由、入院・外来、合併症の有無、併用薬剤の有無、過敏症の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量、総投与量、投与日数）に解析を行った結果、有意差の認められた項目はなかった。

## &lt;有効性&gt;

承認の効能・効果で使用された症例について「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階、6 区分のうち、「著明改善」と「改善」を改善とし、その割合を改善率として評価している。なお、解析に際して、判定不能は除外している。有効性解析対象は 86 例（プロピオン酸血症 38 例、メチルマロン酸血症 48 例）であり、改善率はプロピオン酸血症 69.4%、メチルマロン酸血症で 73.2%であった。また、使用目的ごとに有効性に影響を与えると考えられる要因（性、年齢、入院・外来、合併症の有無、併用薬剤の有無、併用療法の有無、1 日平均投与量、1 回平均投与量、総投与量、投与日数）について改善率の解析が行われたところ、有意差の認められた項目はなかった。

## &lt;血中、尿中のカルニチン及び有機酸分析に基づく評価&gt;

使用成績調査で収集された承認の効能・効果で使用された症例のうち、1997 年（平成 9 年）7 月 31 日までに集められた 76 例について、第三者の臨床専門家によるエルカルチン錠中央委員会が設置され、使用成績調査とその臨床検体の血中、尿中のカルニチン及び有機酸分析結果に基づいて評価が行われた。その結果、臨床症状と血中のフリーカルニチンとの間に有意な相関が認められたため、血中のフリーカルニチンが有効性の指標となると考えられた。

## &lt;特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者、長期使用患者)&gt; 使用成績調査として収集された症例より抽出し、各々安全性・有効性が検討された。

## ・ 小児

208 例の症例が集積され、他の群に比べ副作用発現率 {小児：3.37%、成人（15 歳以上 65 歳未満）：2.94%} に有意差は見られなかった。

そのうち、2 例の未熟児（出生時 2,500g 未満で、かつ投与開始時においても 2,500g 未満と考えられる症例）を含む新生児（4 週未満）の症例は 16 例であったが、副作用は見られなかった。

乳児（1 歳未満）75 例では 2 例の下痢、軟便が認められたが、いずれも軽微であり特に問題は見られなかった。有効性は、プロピオン酸血症 38 例、メチルマロン酸血症 48 例の有効性解析症例について乳児（1 歳未満）、幼児（1 歳以上 7 歳未満）、小児（7 歳以上 15 歳未満）、成人（15 歳以上）の各群の改善率が比較された結果、有意差は認められなかった。

## ・ 高齢者については 12 例の症例が集積されたが、副作用発現症例は見られなかった

- ・ 妊産婦の投与例はなかった。
  - ・ 腎機能障害者は 36 例の症例が収集され、1 例 4 件の副作用が認められた（副作用発現率 2.78%）。
  - ・ 肝機能障害者は 15 例の症例が収集されたが副作用は認められなかった。
- 特別調査、市販後臨床試験は実施していない。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要  
該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

DL-塩化カルニチン

レボカルニチン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

レボカルニチン塩化物を投与することにより慢性的なレボカルニチンの欠乏状態は是正され、プロピオニル CoA からプロピオニルカルニチンへの変換が促進される。すなわち、レボカルニチン塩化物は、生体に対して有害な影響を及ぼすプロピオニル基を、毒性の弱いプロピオニルカルニチンとして、体外(尿中)へ排泄させるとともに遊離 CoA を増加させ、ミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活してエネルギー代謝を改善させるメカニズムにより治療効果を発現する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
2. 組織内で過剰に蓄積した有害な“プロピオニル基”をプロピオニルカルニチンとして体外(尿中)へ排泄する。
3. 有害な“プロピオニル基”からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する<sup>6)</sup>。  
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物 (*l*-体) を光学異性体である *d*-カルニチン塩化物及び *dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した<sup>6)</sup>。

#### ① カルニチンアセチルトランスフェラーゼ (CAT) に対する基質親和性<sup>6)</sup> (*in vitro*)

ラットの肝ミトコンドリアより精製した CAT を用いて、アセチル CoA、プロピオニル CoA 及びパルミトイル CoA それぞれの CAT に対する基質親和性を、Km 値と Vmax 値で比較した。その結果、CAT は、アセチル CoA 及びプロピオニル CoA のいずれに対しても作用したが、プロピオニル CoA の方が、アセチル CoA よりも CAT に対する基質親和性が高かった。また、パルミトイル CoA は、まったく CAT の作用を受けないことも認められた。したがって、プロピオニル CoA の濃度が増加した場合には、容易に CAT の作用を受けてレボカルニチンと結合し、プロピオニルカルニチンへと変換されることが示唆された。

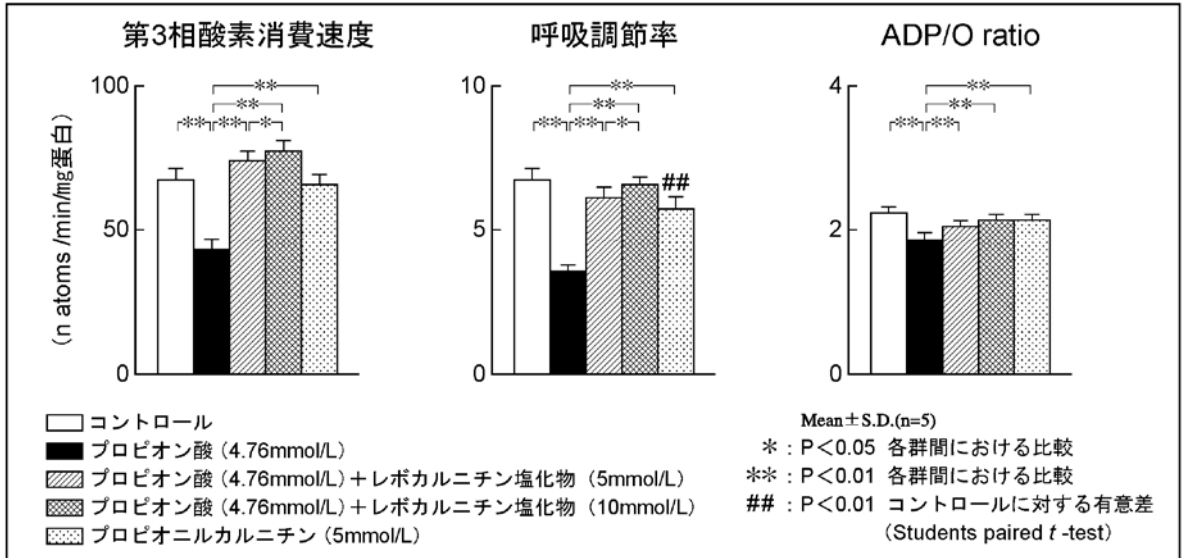
#### 〔CATに対する基質親和性〕

基質	Km値 ( $\mu$ mol/L)	Vmax値 (nmol/min/g湿重量)
アセチルCoA	23	22.1
プロピオニルCoA	15	28.8
パルミトイルCoA	測定不能	測定不能

各数値はLineweaver-Burkのプロットより求めた。

② プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸活性の阻害に対する効果<sup>6)</sup> (*in vitro*)

ラット肝ミトコンドリアを単離して、インキュベーション溶液中にプロピオン酸を添加してインキュベートすると、第3相における酸素消費量は抑制され、第3相と第4相の酸素消費量の比で求めた呼吸調節率 (RCR、Respiratory Control Ratio) も低下した。このプロピオン酸によるミトコンドリア呼吸の抑制作用は、レボカルニチン塩化物を同時にインキュベートすることにより有意にしかも用量依存的に回復した。更に、プロピオニルカルニチンは、ミトコンドリアの呼吸調節率を低下させたものの、プロピオン酸による抑制作用に比較するとその作用は軽度であった。



[プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸活性の抑制効果に対するレボカルニチン塩化物の効果 (ラット肝ミトコンドリア)]

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

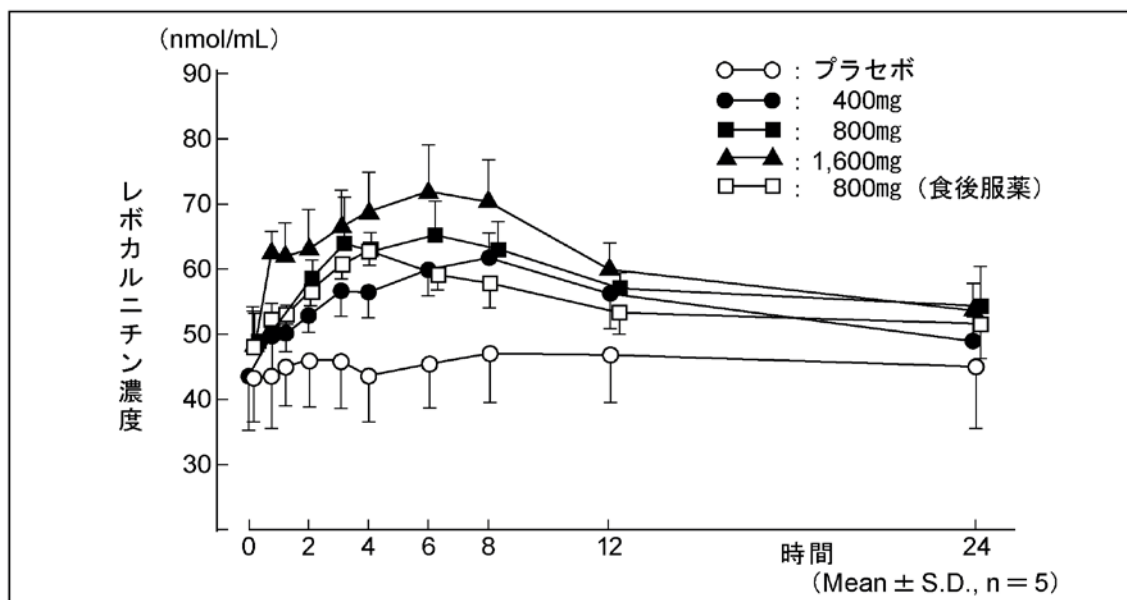
## (2) 最高血中濃度到達時間

投与後 3～8 時間<sup>3)</sup>

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

## ① 単回投与

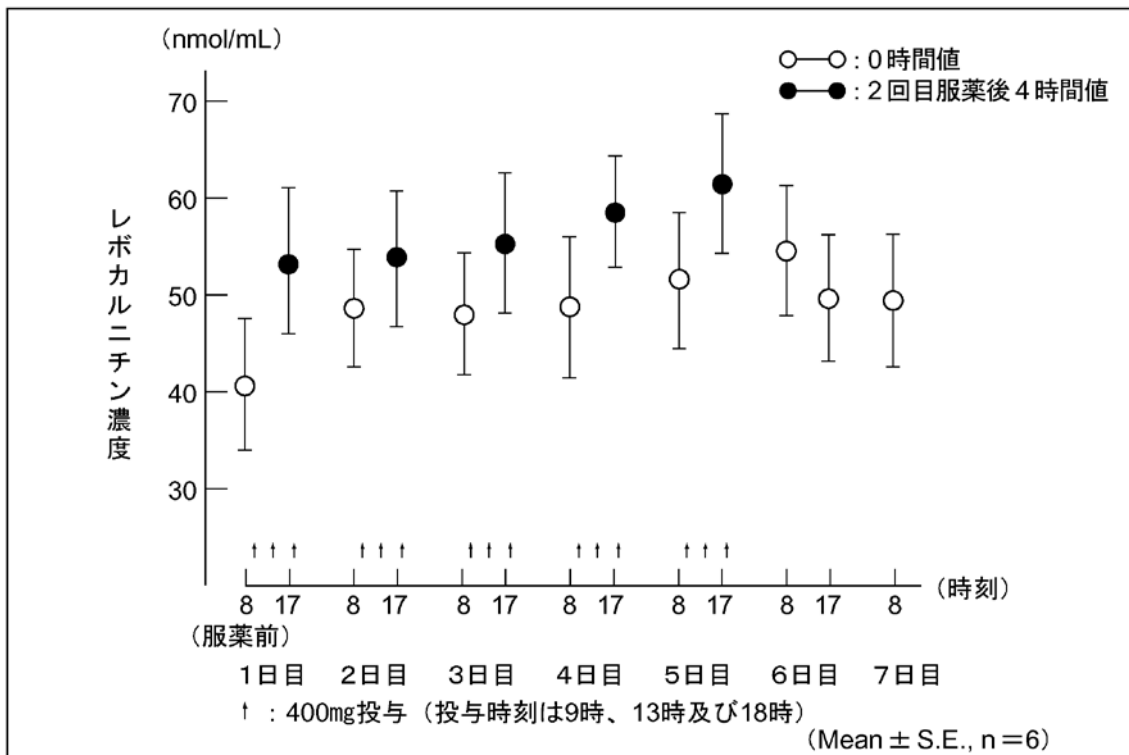
健康成人男子各 5 例にそれぞれレボカルニチン塩化物 400mg、800mg、1,600mg を空腹時に、また、800mg を食後に単回経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は 3～8 時間後に最高血漿中濃度に達し、服薬量と用量依存的な関係がみられた<sup>3)</sup>。1,600mg/body の用量で絶食時に単回経口投与したとき、レボカルニチン塩化物投与に由来すると考えられる血漿中濃度の半減期は  $23.4 \pm 11.1$  時間であった<sup>7)</sup>。



〔単回投与におけるレボカルニチンの血漿中濃度〕

## ② 連続投与

健康成人男子 6 例に 1 回 400mg、1 日 3 回合計 1,200mg を 5 日間連続経口投与した。血漿中レボカルニチン濃度は下図に示すように推移した<sup>3)</sup>。



〔連続投与におけるレボカルニチンの血漿中濃度〕

## (4) 中毒域

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響

食事の影響は認められなかった<sup>3)</sup>。

## (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数

該当資料なし

## (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

## (4) 消失速度定数

該当資料なし

## (5) クリアランス

該当資料なし

## (6) 分布容積

該当資料なし

## (7) 血漿蛋白結合率

ヒトの血漿を用いた *in vitro* 試験では蛋白結合は認められなかった<sup>8)</sup>。

## 3. 吸収

該当資料なし

<参考>

SD系ラット、ウサギ及びイヌに、[carboxyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物又は[N-methyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物を30mg/kgの用量で単回経口投与した場合、ラットの血漿中放射能濃度は、投与後4～8時間で最高値に達した後、8時間以降半減期7～9日と緩やかな減少を示した。ウサギ及びイヌでは、それぞれ3～4及び2～3時間で最高濃度に達し、8時間以降6～8及び5～7日の半減期で緩やかに減少した。また、ラットに21日間連続経口投与した場合、15日以降血液中放射能濃度は一定であった<sup>9～12)</sup>。なお、ラットにおいてレボカルニチンは小腸より吸収されることが報告されている<sup>13)</sup>。

## 4. 分布

## (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに[carboxyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物を30mg/kgの用量で単回経口投与した場合、脳中の放射能は他の組織に比べ低い濃度で推移した<sup>9)</sup>。

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠18日ラットに[carboxyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物を30mg/kgの用量で単回経口投与した場合、胎児に放射能が認められ胎盤通過性が確認された。投与後6時間では胎児のほとんどの組織中濃度は母体血液中濃度より高値を示したが、それぞれ対応する母体の組織中濃度より低値を示した。また、羊水中における放射能の分布は少なかった<sup>9)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中ラットに[carboxyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物を30mg/kgの用量で単回経口投与した場合、乳汁中の放射活性は投与後24時間に最高濃度に達した後、徐々に減少した<sup>9)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

SD系ラットに[carboxyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物を30mg/kgの用量で単回経口投与した場合、ほぼ全身へ分布し、ほとんどの組織において投与後6～24時間に最高となり、その後の減少は緩やかであった<sup>9)</sup>。

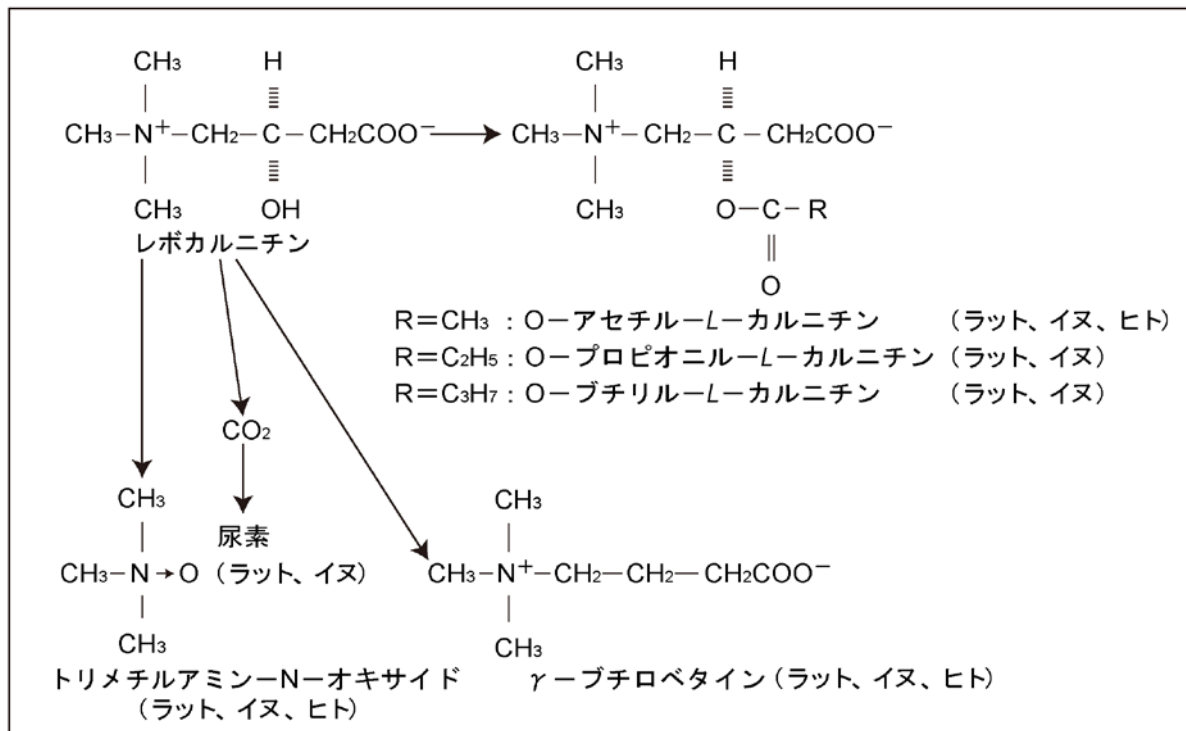
SD系ラットに[carboxyl-<sup>14</sup>C]レボカルニチン塩化物を30mg/kgの用量で1日1回21日間連続経口投与した。168時間後においてもハーダー氏腺、骨格筋、腹筋、横隔膜及び精巢上体に分布が認められ、単回投与より緩慢な減少を示した。また、分布に性差は認められなかった<sup>11)</sup>。

## 5. 代謝

## (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト、ラット及びイヌにレボカルニチン塩化物を経口投与時の尿中、糞中、血漿中又は主な組織中に検出された代謝産物の構造式を示した(下図)。いずれの動物でも尿中には主な代謝産物として、トリメチルアミンN-オキシドが検出された<sup>7,14,15)</sup>。

また、血漿中には主な代謝産物としてO-アセチル-L-カルニチンが存在したが、その割合は少なかった<sup>14)</sup>。



〔レボカルニチン塩化物の代謝産物の構造式及び推定代謝経路〕

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

## (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

## (1) 排泄部位及び経路

尿中及び糞中

<外国人のデータ>

健康成人に高カルニチン食及びレボカルニチン塩化物サプリメントとともに<sup>3</sup>H-メチル]-レボカルニチンを投与した時、投与放射能の 47-55%が尿及び糞中に排泄された<sup>16)</sup>。

## (2) 排泄率

健康成人男子にレボカルニチン塩化物を 1,600mg/body の用量で経口投与したとき、投与後 8 時間までにレボカルニチン塩化物に由来すると考えられるレボカルニチン、トリメチルアミン - N - オキシド、O-アセチル - L-カルニチン及びγ-ブチロベタインが尿中にそれぞれ投与量の  $15.2 \pm 5.9$ 、 $19.9 \pm 22.5$ 、 $2.2 \pm 0.8$  及び  $0.37 \pm 0.13\%$  (Mean  $\pm$  S.D.、n=5) が排泄された<sup>7)</sup>。

## (3) 排泄速度

該当資料なし

<参考>

ラットに [carboxyl-<sup>14</sup>C] レボカルニチン塩化物を 30mg/kg の用量で単回経口投与した場合、投与後 72 時間までに投与量の 7~9%が尿中に 46~50%が糞中に排泄された。また、投与後 72 時間までに投与量の 5~7%が呼気中に、4~6%が胆汁中に排泄された<sup>9)</sup>。

## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

**VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目**

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられるので、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けてください。

なお、本剤は有効成分としてレボカルニチン塩化物、添加物としてヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタンを含有しております。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」の項参照

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.治療に関する項目」の項参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

重篤な腎機能障害のある患者又は透析下の末期腎疾患患者〔本剤の高用量の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがある。低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないこと。重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない。〕

（解説）

重度に腎機能が低下した患者や透析下の末期腎疾患患者に対する投与に際しては、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与し、漫然と投与を継続しないようにしてください。

欧米の添付文書で、重度に腎機能が低下した患者や透析下の末期腎疾患患者に対しては、高用量のレボカルニチン経口剤の長期投与により、トリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積するおそれがあること、また、腎機能不全の患者での安全性・有効性は十分に評価されていないことが注意喚起されています。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤投与中は、定期的にバイタルサイン、臨床検査（血液検査、肝・腎機能検査、尿検査）、カルニチンの欠乏状態のモニタリングを行うことが望ましい。

（解説）

本剤は、漫然と長期に投与することを避けるためにも、臨床症状の改善を指標とする必要があります。そのため、臨床検査及び血中カルニチン濃度を一つの指標として定期的に観察することは投与量の調節に際しても有意義です。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

調査症例 293 例中 9 例（3.07%）に副作用が認められている。（承認時及び再審査終了時）

## (2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

## (3) その他の副作用

種類/頻度	1%未満
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〔副作用発現頻度一覧〕

時期	承認時	市販後調査の累計	合計
調査症例数	21	288 <sup>注1)</sup>	293 <sup>注2)</sup>
副作用発現症例数	0	9	9
副作用発現件数	0	15	15
副作用発現症例率(%)	0	3.13	3.07
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
自律神経系障害			
失神*		1 (0.35)	1 (0.34)
消化管障害			
食欲不振		2 (0.69)	2 (0.68)
下痢		2 (0.69)	2 (0.68)
軟便		1 (0.35)	1 (0.34)
腹部膨満感		1 (0.35)	1 (0.34)
肝臓・胆管系障害			
肝障害*		1 (0.35)	1 (0.34)
ALT (GPT) 上昇*		1 (0.35)	1 (0.34)
代謝・栄養障害			
低カリウム血症*		1 (0.35)	1 (0.34)
心拍数・心リズム障害			
QT延長*		1 (0.35)	1 (0.34)
赤血球障害			
貧血		1 (0.35)	1 (0.34)
泌尿器系障害			
血尿		1 (0.35)	1 (0.34)
一般的全身障害			
浮腫（顔面）		2 (0.69)	2 (0.68)

社内集計

注1) 使用成績調査の累計において、同一症例は1例として集計した。

注2) 承認時までの調査と使用成績調査の累計において、同一症例は1例として集計した。

\* 現行の使用上の注意に記載のない副作用

## (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

〔患者背景別副作用発現状況一覧表〕

要因		症例数	副作用 発現 症例数	副作用 発現 件数	副作用 発現 症例率 (%)	検定結果
性別	男	142	3	3	2.11	NS P=0.501
	女	146	6	12	4.11	
年齢別	5歳未満	104	3	4	2.88	NS P=0.951
	5歳以上～10歳未満	66	2	5	3.03	
	10歳以上～15歳未満	38	2	2	5.26	
	15歳以上～20歳未満	41	1	3	2.44	
	20歳以上	39	1	1	2.56	
使用理由別	プロピオン酸血症	38	2	4	5.26	NS P=0.223
	メチルマロン酸血症	48	3	6	6.25	
	その他	202	4	5	1.98	
入院・外来別	入院	47	0	0	0	NS P=0.100
	外来	114	2	5	1.75	
	入院・外来	127	7	10	5.51	
合併症の有無別	有	162	3	6	1.85	NS P=0.184
	無	125	6	9	4.80	
	未記載	1	0	0	0.00	
併用薬の有無別	有	247	8	12	3.24	NS P=1.000
	無	41	1	3	2.44	
併用療法の有無別	有	102	6	9	5.88	NS P=0.073
	無	184	3	6	1.63	
	未記載	2	0	0	0	
アレルギー素因の有無別	有	24	0	0	0	NS P=1.000
	無	253	9	15	3.56	
	不明・未記載	11	0	0	0	
一日平均投与量別	300mg未満	54	1	1	1.85	
	300mg以上～600mg未満	78	1	1	1.28	
	600mg以上～900mg未満	51	1	3	1.96	
	900mg以上～1,200mg未満	49	1	2	2.04	
	1,200mg以上	41	4	7	9.76	
	不明	15	1	1	6.67	
総投与量別	30g未満	272	2	5	0.74	
	30g以上～150g未満	233	1	2	0.43	
	150g以上～450g未満	159	2	2	1.26	
	450g以上～1,350g未満	106	0	0	0	
	1,350g以上	47	3	5	6.38	
	不明	16	1	1	6.25	
投与日数別	100日未満	275	3	7	1.09	
	100日以上～300日未満	233	1	1	0.43	
	300日以上～600日未満	193	1	1	0.52	
	600日以上～900日未満	120	0	0	0	
	900日以上	83	3	5	3.61	
	不明	13	1	1	7.69	
総症例数		288	9	15	3.13	

社内集計

検定は2群間比較はFisherの直接確率法で行った。3群以上のカテゴリーのあるものは $\chi^2$ 検定で行った。

NS : Not Significant

注意：本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。  
通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。」です。

## (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態を観察し、減量するなど十分に注意しながら本剤を投与すること。

(解説)

一般に生理機能の低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性があります。高齢者では減量するなど、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。

## 10. 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。〕

(解説)

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はありませんので、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

(解説)

動物実験(ラット)で乳汁中にレボカルニチンが移行することが報告されていますので、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせてください。

授乳中ラットに [carboxyl-<sup>14</sup>C] レボカルニチン塩化物を 30mg/kg の用量で単回経口投与した場合、乳汁中の放射活性は投与後 24 時間に最高濃度に達した後、徐々に減少した<sup>10)</sup>。

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(解説)

本剤は低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していませんが、市販後の使用成績調査において、幼児又は小児への使用経験があるものの、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していません。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。

<参考>

エルカルチン錠 100mg・300mg には保存剤が添加されていないため、用時調製し、調製後の保存は避け速やかにご使用ください。

## 15. その他の注意

該当資料なし

## 16. その他

該当しない

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

レボカルニチン塩化物の中樞神経系、呼吸・循環器系、消化器系、摘出平滑筋及び末梢神経系などに及ぼす影響を種々の層物を用いて検討したが、いずれの試験においても特記すべき事項は認められなかった<sup>17)</sup>。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>18~21)</sup>〔レボカルニチン塩化物のLD<sub>50</sub>値 (mg/kg)〕

動物種 (系統)	年 齢	性	LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)			
			経 口	静脈内	皮 下	腹腔内
マウス (ddY)	5週齢	雄	8,200	3,100	4,400	1,690
		雌	8,000	3,640	4,320	1,800
ラット (SD系)	5週齢	雄	6,900	1,590	>5,000	1,920
		雌	6,890	1,440	>5,000	2,270
		雄				5,455*
		雌				5,762*
	22日齢	雄	6,127			5,510*
		雌	6,299			5,730*
	10日齢	雄	4,374			3,823*
		雌	4,578			4,696*
ウサギ (日本白色種)	15週齢	雄	5,400	1,300		
		雌	6,000	1,200		
イヌ (ビーグル)	7カ月齢	雄	>1,600	2,444		
		雌	>1,600	2,272		

\*投与液を中和して使用

(2) 反復投与毒性試験

〔13週間経口投与毒性試験<sup>22,23)</sup>〕

動物種 (系統)	ラット (SD系)	イヌ (ビーグル)
動物数	30匹/群 (雄15、雌15)	8匹/群 (雄4、雌4)
投与量 mg/kg/日	0、100、450、1,500、5,000	0、50、200、800
投与経路	経口	経口
投与期間	13週間、5週間回復	13週間、5週間回復
無毒性量	450mg/kg/日	200mg/kg/日

〔12 カ月間経口投与毒性試験<sup>24, 25)</sup>〕

動物種 (系統)	ラット (SD系)	イヌ (ビーグル)
動物数	60匹/群 (雄30、雌30)	8匹/群 (雄4、雌4)
投与量 mg/kg/日	0、100、272、737、2,000	0、50、200、800、1,600
投与経路	経口	経口
投与期間	12カ月	12カ月
無毒性量	272mg/kg/日	200mg/kg/日

## (3) 生殖発生毒性試験

〔生殖発生毒性試験<sup>26~29)</sup>〕

試験の種類	投与経路	動物種	無毒性量
妊娠前及び 妊娠初期 投与試験	経口	ラット (SD系)	一般毒性学的影響 520mg/kg/日 生殖に対する影響 2,700mg/kg/日 次世代の発生に及ぼす影響 2,700mg/kg/日
器官形成期 投与試験	経口	ラット (SD系)	一般毒性学的影響 547.7mg/kg/日 生殖に対する影響 3,000mg/kg/日 胎児に対する影響 3,000mg/kg/日 出生児 (F <sub>1</sub> ) に対する影響 100mg/kg/日
		ウサギ (日本白色種)	一般毒性学的影響 316mg/kg/日 生殖に対する影響 1,000mg/kg/日 胎児に対する影響 1,000mg/kg/日
周産期及び 授乳期 投与試験	経口	ラット (SD系)	一般毒性学的影響 100mg/kg/日 生殖に対する影響 3,000mg/kg/日 次世代に対する影響 100mg/kg/日

## (4) その他の特殊毒性

① 抗原性試験<sup>30)</sup>

モルモットを用いた能動性全身アナフィラキシー試験、受身皮膚アナフィラキシー試験、遅延型皮膚反応試験及びシュルツディール反応試験のいずれにおいても、抗原性はみられなかった。

② 遺伝毒性試験<sup>31)</sup>

微生物試験系の修復試験、復帰変異試験、培養細胞試験系の染色体異常試験及びマウスにおける小核試験の結果、遺伝毒性は認められなかった。

③ がん原性試験<sup>32,33)</sup>

雌雄の F344/DUCrj ラットに 104 週間経口投与した試験及び雌雄の B6C3F1 マウスに 78 週間経口投与した試験において、がん原性を示唆する所見は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：エルカルチン錠 100mg・300mg 処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）

有効成分：レボカルニチン塩化物 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後5年（外箱に表示）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存（吸湿性が強いので、SP包装開封後は速やかに使用すること。）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

吸湿性が強いので、SP包装開封後は速やかに使用すること。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

本剤の主成分は潮解性を有するので、服用直前にSP包装（アルミシート）から錠剤を取り出すこと。

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

エルカルチン錠 100mg：100錠・500錠（SP）

エルカルチン錠 300mg：100錠・500錠（SP）

### 7. 容器の材質

SP：アルミ箔、セロハン

### 8. 同一成分・同効薬

該当しない

### 9. 国際誕生年月日

1990年3月30日（国内開発）

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

	製造承認年月日	承認番号
エルカルチン錠100mg	2007年1月25日〔販売名変更による〕	21900AMX00030000
エルカルチン錠300mg	2007年1月25日〔販売名変更による〕	21900AMX00031000

旧販売名：エルカルチン錠100、エルカルチン錠300 承認年月日：1990年3月30日

### 11. 薬価基準収載年月日

	薬価基準収載年月日
エルカルチン錠100mg	2007年6月15日〔販売名変更による〕
エルカルチン錠300mg	2007年6月15日〔販売名変更による〕

旧販売名：エルカルチン錠100、エルカルチン錠300 薬価基準収載年月日：1990年5月25日

## 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

変更年月日	2011年3月10日（公知申請に基づく一部変更承認）
効能・効果	<u>カルニチン欠乏症</u>
用法・用量	<u>通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</u> <u>通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1kgあたり30～120mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。</u>

下線部：変更箇所

## 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2002年3月18日

再審査結果公表内容：薬事法第14条第2項各号(承認拒否理由)のいずれにも該当しない〔効能・効果及び用法・用量に変更なし〕

## 14. 再審査期間

10年（1990年3月30日～2000年3月29日）

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号（改正：平成22年3月5日付 厚生労働省告示第76号）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しないが、投薬量は予見することができる必要期間に従ったものとする。

## 16. 各種コード

	HOT(9桁)番号	厚生省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
エルカルチン錠100mg	108836601	3999009F1030	620004948
エルカルチン錠300mg	108837301	3999009F2037	620004949

## 17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌, **93**(8), 1818-1827, 1989
- 2) 杉山成司ほか：日本小児科学会雑誌, **93**(8), 1808-1817, 1989
- 3) 中島光好ほか：社内資料（第一相試験）, 1986
- 4) 松田一郎ほか：社内資料（プロピオン酸血症又はメチルマロン酸血症に対する効果）, 1989
- 5) 松田一郎ほか：社内資料（長期投与試験）, 1989
- 6) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, **93**(5), 305-313, 1989
- 7) 堀康郎：社内資料（ヒトにおける代謝試験）, 1989
- 8) 重松昭世：社内資料（ヒト血漿蛋白結合試験）, 1987
- 9) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, **19**(2), 324-340, 1988
- 10) 間瀬靖夫ほか：医薬品研究, **19**(2), 341-349, 1988
- 11) 泉二奈緒美ほか：医薬品研究, **19**(2), 350-366, 1988
- 12) 重松昭世：社内資料（ウサギ及びビヌにおける静脈内及び経口投与後の薬物動態試験）, 1983
- 13) Shaw, R.D. et al. : Am.J.Physiol., **245**, G376-G381, 1983
- 14) 三浦孝夫ほか：医薬品研究, **20**(5), 1010-1018, 1989
- 15) 三浦孝夫ほか：医薬品研究, **21**(1), 80-87, 1990
- 16) Rebouche, C.J. : Metabolism, **40**(12), 1305-1310, 1991
- 17) 藤村 一ほか：医薬品研究, **19**(3), 424-445, 1988
- 18) 土志田和夫ほか：医薬品研究, **19**(3), 446-453, 1988
- 19) 成田延子ほか：医薬品研究, **19**(2), 191-196, 1988
- 20) 工藤 悟ほか：医薬品研究, **19**(4), 689-699, 1988
- 21) 菊森幹人ほか：医薬品研究, **19**(2), 238-243, 1988
- 22) 山手丈至ほか：医薬品研究, **19**(2), 197-220, 1988
- 23) 菊森幹人ほか：医薬品研究, **19**(2), 244-260, 1988
- 24) 工藤 悟ほか：医薬品研究, **19**(2), 221-237, 1988
- 25) 菊森幹人ほか：医薬品研究, **19**(2), 261-281, 1988
- 26) 板橋正文ほか：医薬品研究, **19**(3), 454-464, 1988
- 27) 中村 厚ほか：医薬品研究, **19**(3), 465-489, 1988
- 28) 板橋正文ほか：医薬品研究, **19**(3), 490-509, 1988
- 29) 迎野 勲ほか：医薬品研究, **19**(3), 510-521, 1988
- 30) 長谷川隆司：社内資料（抗原性試験）, 1983
- 31) 浜井義則ほか：医薬品研究, **19**(3), 522-528, 1988
- 32) 今井 清：社内資料（ラットにおけるがん原性試験）, 1987
- 33) 今井 清：社内資料（マウスにおけるがん原性試験）, 1987

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

---

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

## 版数表示

エルカルチン錠 100mg、300mg インタビューフォーム

---

2002年6月	1-0	(新様式第1版)
2004年6月	2-0	(改訂第2版)
2005年7月	3-0	(改訂第3版)
2007年4月	3-1	
2007年8月	4-0	(改訂第4版)
2009年3月	5-0	(改訂第5版)
2009年10月	6-0	(改訂第6版)
2011年3月	7-0	(改訂第7版) I F 記載要領 2008 に準拠して作成