

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお、適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の特徴及び有用性 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. 有効成分の規制区分 3
2. 物理化学的性質 3
3. 有効成分の各種条件下における安定性 4
4. 有効成分の確認試験法 4
5. 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. 製剤の各種条件下における安定性 5
4. 混入する可能性のある夾雑物 6
5. 溶出試験 6
6. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
7. 製剤中の有効成分の定量法 7
8. 容器の材質 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 8

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 12
2. 薬理作用 12

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 14
2. 薬物速度論的パラメータ 15
3. 吸収 16
4. 分布 16
5. 代謝 17
6. 排泄 17
7. 透析等による除去率 18

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	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	19
8. 副作用	19
9. 高齢者への投与	22
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	22
11. 小児等への投与	22
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	22
13. 過量投与	22
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	22
15. その他の注意	22
16. その他	22

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	23
2. 毒性	23

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	25
2. 貯法・保存条件	25
3. 薬剤取扱い上の注意点	25
4. 承認条件	25
5. 包装	25
6. 同一成分・同効薬	25
7. 国際誕生年月日	25
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	25
9. 薬価基準収載年月日	25
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	25
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	25
12. 再審査期間	26
13. 長期投与の可否	26
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	26
15. 保険給付上の注意	26

XI. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
---------------	----

XIII. 備考

1. その他の関連資料	29
-------------	----

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¹⁾、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²⁾新しいタイプのミトコンドリア機能賦活剤である。

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*

*：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

2. 製品の特徴及び有用性

- 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。(プロピオン酸血症患児、メチルマロン酸血症患児、8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。
- 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 (*in vitro* 12、13頁参照)。
- ④生体に有害な作用を及ぼすD-カルニチン(d-体)を含まないので、dl-体に比較して有用性が高い (*in vitro* 12、13頁参照)。
- ⑤副作用発現症例率は、3.07% (9/293) 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. 構造式又は示性式

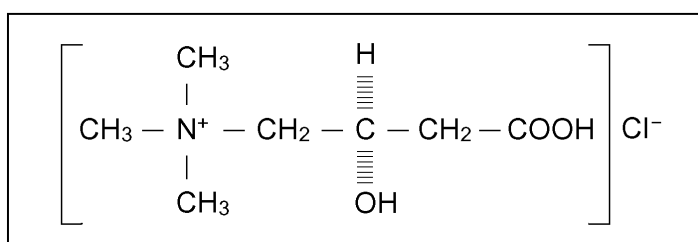


図1 レボカルニチン塩化物の構造式

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_7H_{16}ClNO_3$
 分子量 : 197.66

5. 化学名(命名法)

(-)-(R)-(3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)トリメチルアンモニウム塩化物

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : LC-80

7. CAS 登録番号

6645-46-1

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 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

表1 溶解性

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
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施光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-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。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表2 有効成分の安定性

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。

表3 強制分解による生成物

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

4. 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 cm^{-1} 、1,475 cm^{-1} 、1,401 cm^{-1} 、1,189 cm^{-1} 及び1,089 cm^{-1} に吸収を認める。

5. 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) 剤形の区別及び性状

白色のフィルムコーティング錠である。

表4 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

硬 度：本品の直径方向の硬度は5kg以上である。

崩壊試験：本品は崩壊試験法の操作法(2)『白糖又はその他の適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤』により試験を行うとき、これに適合する。

(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

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

エルカルチン錠100mg及びエルカルチン錠300mgはそれぞれ1錠中にレボカルニチン塩化物を100mg又は300mgを含有する。

(2) 添加物

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

3. 製剤の各種条件下における安定性

表5 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	6カ月	PTP+アルミピロー包装	変化なし
室温	6カ月	PTP+アルミピロー包装	変化なし
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

表6 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	溶状	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	溶状		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

表7 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	溶状	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	溶状		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。

社内資料より

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、使用后洗浄し、乾燥した容器をご使用願います。

4. 混入する可能性のある夾雑物

塩化クロトンベタイン：ラットへの経口投与によるLD₅₀は、雄で7,463mg/kg、雌で7,333mg/kgであった。

5. 溶出試験

局外規第三部「レボカルニチン塩化物錠」

試験条件：日局溶出試験法パドル法、50rpm

試験液：水（900mL）

	規定時間	溶出率
エルカルチン錠100mg	15分	80%以上
エルカルチン錠300mg	30分	85%以上

[出典：局外規第三部]

6. 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)

7. 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)

8. 容器の材質

SP：アルミ箔、セロハン

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

通常、レボカルニチン塩化物を1日量として、体重1kgあたり30～60mgを1日3回に分割経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1,2)}

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1例を除外し、20例について評価した。その結果、全般改善度は中等度改善以上が85.0% (17/20)、有用度は有用以上が85.0% (17/20)であった。尿中プロピオニルカルニチン排泄量はいずれも観察期に低値を示したが投与後は全例で増加し、プロピオニルカルニチンの尿中への排泄促進が認められた。

表8 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^{1,2)}

		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 ₁₂ 反応性	6/7 (85.7)	7/7 (100.0)	6/7 (85.7)
	VB ₁₂ 非反応性	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)
	VB ₁₂ 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：%)

表9 尿中プロピオニルカルニチン排泄量¹⁾

		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 ₁₂ 反応性 (7例)	10.20 ±7.27	495.71 ±161.58	1,271.91* ±645.77
	VB ₁₂ 非反応性 (4例)	104.75 ±70.41	933.98 ±393.69	1,840.05 ±951.78
	VB ₁₂ 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.)

以上より、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の患児に対して服薬量30～60mg/kg/日の範囲で臨床症状の改善及び尿中へのプロピオニルカルニチンの排泄促進効果がみられた。

また、副作用は認められなかった。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験^{3,4)}

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。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、レボカルニチン塩化物を1日量として、体重1kgあたり30～60mg/日を1日3回に分割経口投与する。」です。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

プロピオン酸血症7例及びメチルマロン酸血症13例の計20例を対象に、本剤を30mg/kg/日、1日3回の用量で、4週間投与した。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、1日3回に増量して検討した結果、本剤の有用性が確認され、用法・用量は30～60mg/kg/日、1日3回が妥当であると判断された^{1,3)}。また、60mg/kg/日の投与量を一定のまま、100mg錠から200mg錠あるいは100mg錠から300mg錠に変更して検討した結果、有用性に差はなかった^{1,2)}。

注：エルカルチン錠の200mgの製剤は発売されていません。

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

長期投与試験⁵⁾

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。

注意：本剤の承認されている用法・用量は「通常、レボカルニチン塩化物を1日量として、体重1kgあたり30～60mg/日を1日3回に分割経口投与する。」です。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

安全性については、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。

有効性については承認の効能・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。

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。

特別調査、市販後臨床試験は実施していない。

なお、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）については、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。

小児については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。

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。

また、生体に有害な作用を及ぼすd-体を含まないため、dH-体に比較して有用性が高い⁶⁾ (*in vitro*)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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⁶⁾ (*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。

表10 CATに対する基質親和性

基質	Km値 (μ 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⁶⁾ (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。

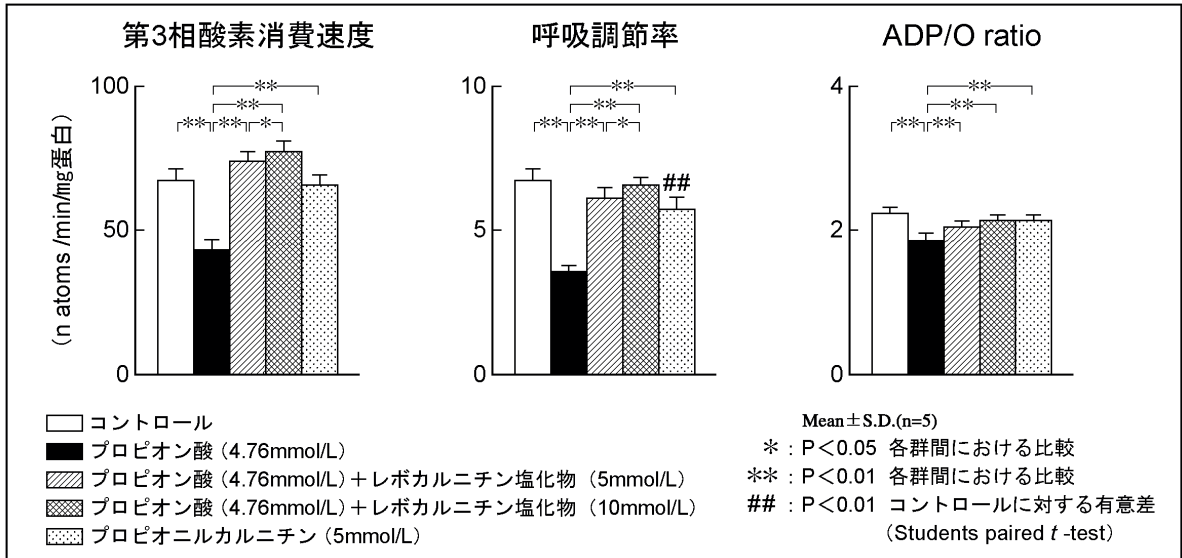


図2 プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸活性の抑制効果に対するレボカルニチン塩化物の効果 (ラット肝ミトコンドリア)

- (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³⁾
投与後3～8時間
- (3) 通常用量での血中濃度
「2. 薬物速度論的パラメータ」の項（本頁）参照
- (4) 中毒症状を発現する血中濃度
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ^{3,7)}

- ・血漿中濃度曲線と生物学的半減期

健康成人男子にレボカルニチン塩化物を単回経口投与した場合、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、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±11.1時間であった。また、食事の影響は認められなかった。

- (1) 吸収速度定数
該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

- ・生物学的同等性試験⁸⁾

臨床試験に用いたレボカルニチン塩化物の3種製剤^{注)}（エルカルチン錠100mg、エルカルチン錠の200mg製剤及びエルカルチン錠300mg）の生物学的同等性を評価する目的で、次に示す2種の試験を1,200mg/bodyの用量で実施した。

試験1：200mg錠（対照薬）と100mg錠（試験薬）

試験2：200mg錠（対照薬）と300mg錠（試験薬）

健康成人男子32名を無作為に4群に分け、1群8名の2剤2期クロスオーバー法により試験1及び試験2を実施した。その結果、レボカルニチン塩化物の3種製剤は生物学的に同等であると判断された。

注：エルカルチン錠の200mgの製剤は発売されていません。

表11 生物学的同等性試験

	薬剤	Cmax (nmol/mL)	AUC _{0~48} (nmol・hr/mL)
試験1	200mg錠	24.16±1.43	400.55±35.31
	100mg錠	24.96±1.55	433.64±45.21
試験2	200mg錠	28.41±2.52	436.82±44.22
	300mg錠	29.99±2.62	457.25±38.21

(Mean±S.E.,各8例)

- (3) 消失速度定数
該当資料なし

- (4) クリアランス
該当資料なし

- (5) 分布容積
該当資料なし

- (6) 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⁹⁾。

3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット、ウサギ、イヌ]

SD系ラット、ウサギ及びイヌに、[carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物又は [N-methyl-¹⁴C] 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^{10～13)}。なお、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¹⁴⁾。

4. 分布

該当資料なし

[参考：ラット]

SD系ラットに [carboxyl-¹⁴C] 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。SD系ラットに [carboxyl-¹⁴C] 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、横隔膜及び精巣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^{10,12)}。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに [carboxyl-¹⁴C] 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¹⁰⁾。

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

妊娠18日ラットに [carboxyl-¹⁴C] 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¹⁰⁾。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

[参考：ラット]

授乳中ラットに [carboxyl-¹⁴C] 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¹⁰⁾。

(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

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(図5)。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^{7, 15, 16)}。

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¹⁵⁾。

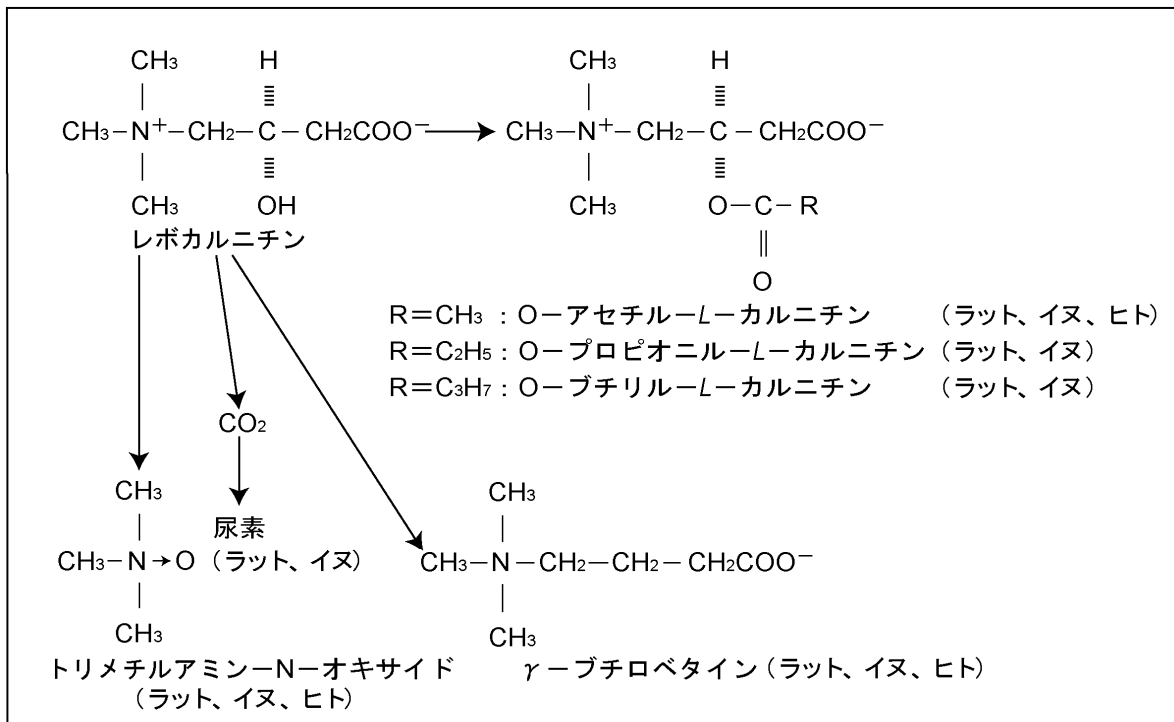


図5 レボカルニチン塩化物の代謝産物の構造式及び推定代謝経路

(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

6. 排泄

(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

[参考：ラット]

ラットに [carboxyl-¹⁴C] 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¹⁰⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤はプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にのみ投与すること。
 (2) 長期投与する場合には、観察を十分に行い、適宜臨床検査(血液検査、肝・腎機能検査、尿検査)を行うことが望ましい。

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）

1) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

2) その他の副作用

表12 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

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表13 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 ^{注1)}	293 ^{注2)}
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

(3) 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

表14 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 χ^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、レボカルニチン塩化物を1日量として、体重1kgあたり30～60mgを1日3回に分割経口投与する」です。

(4) 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

該当資料なし

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にのみ投与すること。(妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立されていない。)
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、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。]

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)。

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. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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使用すること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

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動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作用は認められなかった¹⁷⁾。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{18~21)}表15 レボカルニチン塩化物のLD₅₀値 (mg/kg)

動物種 (系統)	年 齢	性	LD ₅₀ 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

表16 13週間経口投与毒性試験^{22, 23)}

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
無影響量	450mg/kg/日	200mg/kg/日

表17 12カ月間経口投与毒性試験^{24, 25)}

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
無影響量	272mg/kg/日	200mg/kg/日

(3) 生殖発生毒性試験

表18 生殖発生毒性試験^{26~29)}

試験の種類	投与経路	動物種	無影響量
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 ₁) 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 依存性試験

資料なし(中枢神経系に対して作用を示さないことより実施していない。)

② 抗原性試験³⁰⁾

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。

③ 遺伝毒性試験³¹⁾

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。

④ がん原性試験^{32, 33)}

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. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限
使用期限：製造後5年（外箱に表示）
2. 貯法・保存条件
室温保存
3. 薬剤取扱い上の注意点
本剤は処方せん医薬品である。
注意—医師等の処方せんにより使用すること。
4. 承認条件
該当しない
5. 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）
6. 同一成分・同効薬
なし
7. 国際誕生年月日
1990年3月30日（日本における製造承認日）
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号
9. 薬価基準収載年月日

表19 承認番号等

	エルカルチン錠100mg	エルカルチン錠300mg
製造承認年月日	2007年1月25日	
承認番号	21900AMX00030000	21900AMX00031000
薬価基準収載年月日	2007年6月15日	

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容
該当しない
11. 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：効能・効果及び用法・用量に変更なし
品質再評価公表年月日：2006年3月9日
品質再評価結果内容：日本薬局方外医薬品規格第三部に収載
(IV. 製剤に関する項目 5. 溶出試験の項参照)

12. 再審査期間

再審査終了	10年	1990年3月30日～2000年3月29日
-------	-----	-----------------------

13. 長期投与の可否

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20年3月19日付 厚生労働省告示第97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。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

表20 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

販売名	厚生省薬価基準収載医薬品コード
エルカルチン錠100mg	3999009F1030
エルカルチン錠300mg	3999009F2037

15. 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, 1986
- 4) 松田一郎ほか：社内資料, 1989
- 5) 松田一郎ほか：社内資料, 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, 1989
- 8) 仁木敏晴：社内資料, 1988
- 9) 重松昭世：社内資料, 1987
- 10) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, **19**(2), 324-340, 1988
- 11) 間濑靖夫ほか：医薬品研究, **19**(2), 341-349, 1988
- 12) 泉二奈緒美ほか：医薬品研究, **19**(2), 350-366, 1988
- 13) 重松昭世：社内資料, 1983
- 14) Shaw, R.D. et al. : Am.J.Physiol., **245**, G376-G381, 1983
- 15) 三浦孝夫ほか：医薬品研究, **20**(5), 1010-1018, 1989
- 16) 三浦孝夫ほか：医薬品研究, **21**(1), 80-87, 1990
- 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) 辻野 勲ほか：医薬品研究, **19**(3), 510-521, 1988
- 30) 長谷川隆司：社内資料, 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, 1987
- 33) 今井 清：社内資料, 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

XIII. 備考

1. 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)