

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

レボカルニチン製剤

処方箋医薬品 **エルカルチン® FF 静注 1000^{mg} シリンジ**

レボカルニチン注射液

L-Cartin® FF injection 1000^{mg} syringes

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 シリンジ（5mL）中レボカルニチン 1000mg
一般名	和名：レボカルニチン（JAN） 洋名：Levocarnitine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年 9月19日 薬価基準収載年月日：2017年 11月29日 販売開始年月日：2017年 12月20日
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 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/

本 I F は 2020 年 11 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、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. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 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……………9
2. 薬理作用……………9

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………11
2. 薬物速度論的パラメータ……………12
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………12
4. 吸収……………12
5. 分布……………12
6. 代謝……………13
7. 排泄……………13
8. トランスポーターに関する情報……………14
9. 透析等による除去率……………14
10. 特定の背景を有する患者……………14
11. その他……………14

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……………15
2. 禁忌内容とその理由……………15
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………15
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………15
5. 重要な基本的注意とその理由……………15
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………15
7. 相互作用……………16
8. 副作用……………17
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………19
10. 過量投与……………19
11. 適用上の注意……………20
12. その他の注意……………20

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………21
2. 毒性試験……………21

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………23
2. 有効期間……………23
3. 包装状態での貯法……………23
4. 取扱い上の注意……………23
5. 患者向け資材……………23
6. 同一成分・同効薬……………23
7. 国際誕生年月日……………23
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………23

9. 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	23
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	23
11. 再審査期間	23
12. 投薬期間制限に関する情報	24
13. 各種コード	24
14. 保険給付上の注意	24

XI. 文献

1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	27

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	28
2. その他の関連資料	28

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エルカルチン FF 静注 1000 mg 及びシリンジ（以下本剤とする）は、レボカルニチン（Levocarnitine）を有効成分とする静脈内投与用の注射剤である。

レボカルニチンは、食事による摂取と、生体内での生合成により供給される生体内物質で、長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックス内への輸送、TCA 回路や尿素回路などの代謝に重要な遊離 CoA プールの維持、更に細胞毒であるアシル化合物をカルニチンエステルとして細胞内より除去し尿中へ排泄する役割を有する。

細胞内のカルニチンが欠乏すると、カルニチンの機能が不十分となり肝臓、脳、骨格筋、心筋など種々の臓器で異常が生じ、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きたす。

大塚製薬では、先にレボカルニチン塩化物*を有効成分とするエルカルチン錠 100 mg 及び 300 mg を販売していたが、日本先天代謝異常学会等から「カルニチン欠乏症への効能効果の変更、用法・用量の変更」及び「乳幼児や急性期患者への投与が可能な剤形の開発」についての要望が提出された。これらの要望について、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」にて検討され、その後公知申請を経てエルカルチン錠 100 mg 及び 300 mg の「カルニチン欠乏症」への効能・効果の変更等は、2011 年 3 月 10 日に承認された。

注射剤の開発は「急性期患者のための投与が可能な剤形の開発」という要請の趣旨を鑑み、速やかに臨床現場に薬剤を提供することが重要と判断し、当時、既に海外で上市されているレボカルニチン（フリー体）を有効成分とする Sigma-Tau 社の注射剤（ガラスアンプル包装）を日本に導入し開発を行い 2012 年 12 月 25 日に承認された。その後、より安全・簡便に投与できる包装が望まれたため、医療現場で必要性が高いプレフィルドシリンジ包装の製造販売承認を 2017 年 9 月 19 日に取得した。

外国においては、米国、英国、独国及び仏国を含め、世界 30 カ国以上で承認されている（2017 年 8 月現在）。

2010 年 10 月 「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、エルカルチン錠に対する「カルニチン欠乏症」への効能効果の変更等は公知申請**に該当すると評価、また、剤形追加（経口服液剤及び注射剤）の開発要請

2011 年 3 月 公知申請によりエルカルチン錠の効能・効果及び用法・用量を変更

2012 年 12 月 エルカルチン FF 静注 1000 mg 承認

2017 年 9 月 エルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジ承認

*：エルカルチン FF 静注 1000mg 及びシリンジはフリー体のレボカルニチンであるが、エルカルチン錠 100 mg 及び 300 mg はレボカルニチン塩化物である。

**：公知申請：医薬品の有効性及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. 製品の治療学的特性

- (1) 経口摂取できない患者、嚥下困難な患者にも投与可能である。
- (2) 速やかに血中遊離カルニチン濃度を上昇させることができる。（11 頁参照）
- (3) 透析患者において、透析終了時に透析回路静脈側より投与できるため、服薬管理が容易である。
- (4) 欧米においては 1980 年代に承認され、2017 年 8 月現在では 30 カ国以上で承認されており、世界各国で使用実績がある。（26 頁参照）
- (5) 本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物錠）において、調査症例 293 例中 9 例（3.07%）に副作用が認められている。（エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時）。

3. 製品の製剤学的特性

プレフィルドシリンジは、①薬液を注射筒に移し変える必要がなく、細菌汚染や異物混入のリスクを低減できること、②シリンジに薬剤名が記載されているため薬剤を取り間違えるリスクを低減できること、③

薬液がシリンジに充填されているため開封後即時使用でき利便性が向上すること及び④針刺しによる感染のリスクが軽減できる。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2020年11月現在)

本剤は、「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、剤形追加の開発要請を受け、申請し承認を得た製剤である（1頁参照）。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

なし

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当資料なし

II. 名称に関する項目

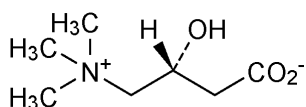
1. 販売名

- (1) 和名
エルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジ
- (2) 洋名
L-Cartin FF injection 1000 mg syringes
- (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（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
Levocarnitine（JAN）
- (3) ステム（s t e m）
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：C₇H₁₅NO₃

分子量：161.20

5. 化学名（命名法）又は本質

(*R*)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ST198、LC-80FIV

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすい。
水溶液 (1→20) の pH は 6.5～8.5 である。

(3) 吸湿性

吸湿性である。

25℃/80%RH、28 日間の保存の条件下では、約 10%の水分増加が認められた。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 200℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa = 3.72

(6) 分配係数

1-オクタノール/水におけるレボカルニチンの分配係数は約 0.6 であった。

(7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：-30.0～-32.0°

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	二重ポリエチレン袋 (シリカゲル入り) / ポリエチレンドラム	60 箇月	変化なし	
加速試験	40℃ 75%RH	二重ポリエチレン袋 (シリカゲル入り) / ポリエチレンドラム	6 箇月	変化なし	
苛 酷 試 験	温湿度	50℃ 75%RH	ガラスアンプル	28 日	変化なし
	湿度	25℃ 80%RH	ガラス容器 (開放)	28 日	水分増加 (10%)
	光	キセノンランプ	ガラスシャーレ (開放)	7 時間 ¹⁾	変化なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

〔確認試験法〕

赤外吸収スペクトル測定法 (ATR 法) 及び旋光度測定法により確認する。

〔定量法〕

滴定終点検出法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

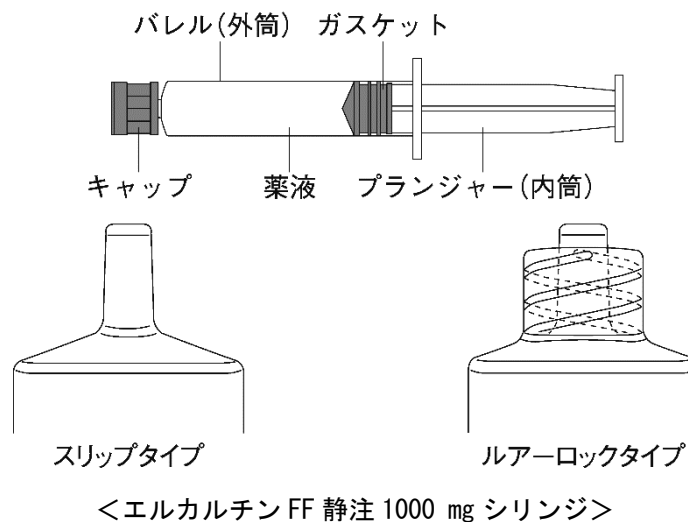
(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は無色～微黄色澄明の注射液である。

プレフィルドシリンジ



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0～6.5

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約7

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分：1 シリンジ（5 mL）中レボカルニチン 1000 mg

添加剤：希塩酸（pH 調整剤）

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

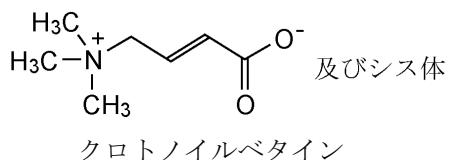
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当資料なし

4. 力価

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物



6. 製剤の各種条件下における安定性

〔エルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジの安定性〕

試験の種類		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		25℃ 60%RH	18 箇月	シリンジ/ブリスター/紙箱*	変化なし ¹⁾
		25℃ 40%RH	18 箇月	シリンジ	変化なし ²⁾
加速試験		40℃ 75%RH	6 箇月	シリンジ/ブリスター/紙箱*	変化なし ¹⁾
		40℃ 20%RH	6 箇月	シリンジ	変化なし ²⁾
苛酷試験	温度	60℃	1 箇月	シリンジ/ブリスター/紙箱*	変化なし ³⁾
	光	白色蛍光ランプ/ 近紫外蛍光ランプ**	400 時間	シリンジ	変化なし ³⁾

測定項目：1) 性状、pH、確認試験、含量、類縁物質、無菌、エンドトキシン、質量変化試験 等

2) 質量変化試験のみ実施

3) 性状、pH、確認試験、含量、類縁物質、質量変化試験 等

*：質量変化試験の保存形態はシリンジ

**：3,000 lx・50 μ W/cm²

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤との併用が予想される薬剤との配合変化表の詳細を「XIII. 備考 2. その他の関連資料」の項に記載。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

エルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジ：スリップタイプ 5 mL×10 シリンジ

ルアーロックタイプ 5 mL×10 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

プラスチック

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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)

カルニチン欠乏症の病態の多様性を勘案し、投与の対象とする疾患、症状を明確にするため設定した。

5.2 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る。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はしていないが、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うこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、レボカルニチンとして1回体重1kgあたり50mgを3～6時間ごとに、緩徐に静注(2～3分)又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日の最大投与量は体重1kgあたり300mgとする。

血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重1kgあたり10～20mgを透析終了時に、透析回路静脈側に注入(静注)する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

欧米で承認されている内容を参考に、二次性のカルニチン欠乏症とその他のカルニチン欠乏症に分けて、用法及び用量を(1)のように設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与に際しては、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。[8.参照]

(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る。本剤の副作用として、海外で悪心・嘔吐等の消化器系障害や魚臭等が報告されていることから、必要以上に多量に投与することは避けること。

投与量は、定期的な臨床検査、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することが必要と考えられる。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ること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験¹⁾

健康成人男性 10 例を対象としてレボカルニチン 30 及び 60 mg/kg を単回静脈内投与し、安全性と血漿中薬物動態について検討した。その結果、いずれの用量でも有害事象は認められなかった。また、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図検査においても特に注目すべき変化は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

本剤での臨床試験は実施していないので、公表論文の成績を以下に示す（外国人による成績）。

① 先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

i) カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症患者 1 例にレボカルニチン 200 mg/kg/日を静脈内投与したところ、血漿中遊離カルニチン濃度の上昇及び長鎖アシルカルニチン濃度の低下が認められ、心機能が正常化し、不整脈が消失した²⁾。

② 透析患者での二次性カルニチン欠乏症

i) 非糖尿病性の安定期維持透析患者 38 例にレボカルニチン 20 mg/kg/日を静脈内投与したところ、血清中尿素窒素（SUN）、クレアチニン及び無機リン値の減少、透析中の筋肉痙攣及び低血圧の発現率の減少、身体持久力などの臨床症状の改善が認められた³⁾。

ii) 末期腎不全の血液透析患者 58 例にレボカルニチン 20 mg/kg/日を静脈内投与したところ、血漿中カルニチン濃度が上昇し、倦怠感の改善が認められた⁴⁾。

iii) 慢性腎不全の安定した血液透析患者 14 例にレボカルニチン 20 mg/kg/日を静脈内投与したところ、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の上昇が認められた⁵⁾。

iv) 血液透析患者 12 例にレボカルニチン 15 mg/kg/日を静脈内投与したところ、ヘマトクリット値は上昇し、ヒトエリスロポエチン投与量は減少した⁶⁾。

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

レボカルニチン塩化物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レボカルニチン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 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⁷⁾ (*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。

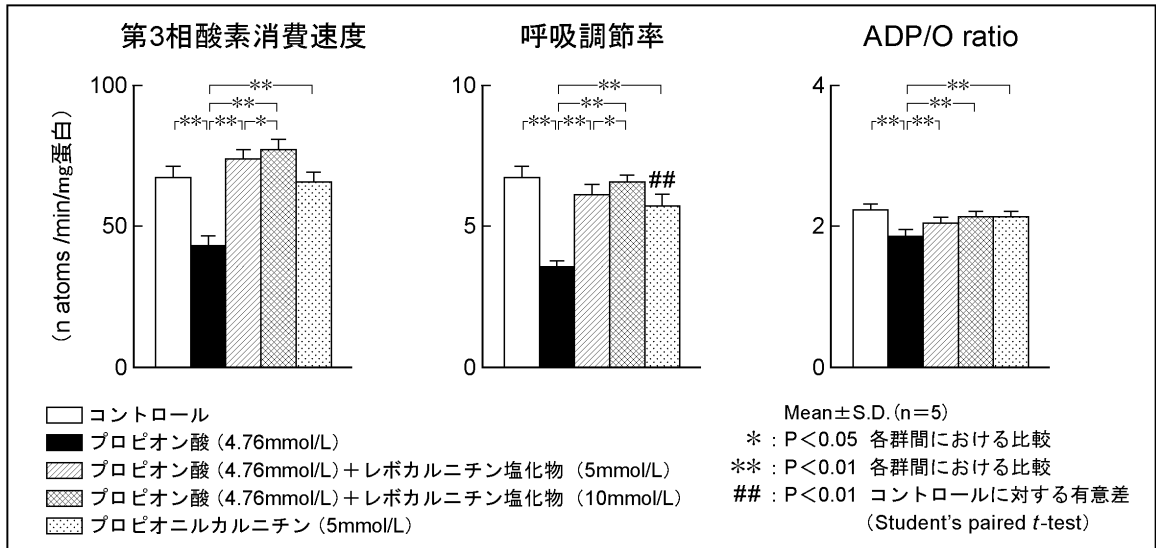
〔CATに対する基質親和性〕

基質	Km 値 ($\mu\text{mol/L}$)	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⁷⁾ (*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

(1) 治療上有効な血中濃度

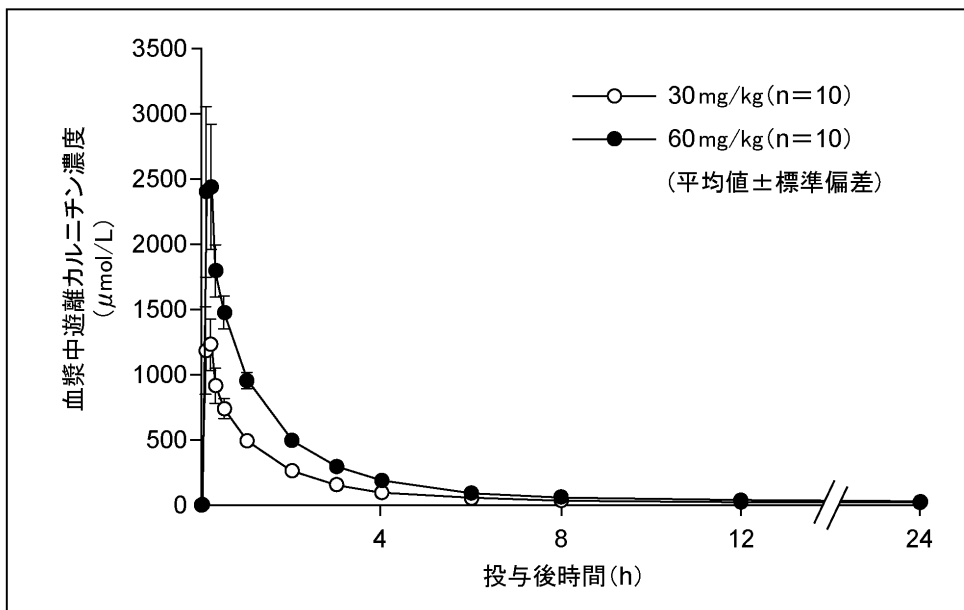
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与¹⁾

健康成人に、本剤 30 及び 60 mg/kg を 5 分間かけて空腹時、単回静脈内投与した時の血漿中遊離カルニチン濃度の推移を図に示す。また、遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの薬物動態パラメータを表に示す。

遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{24h}) は用量増加に伴い上昇した。



〔レボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移〕

〔レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ〕

	投与量	C_{max} ($\mu\text{mol/L}$)	AUC_{24h} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
遊離カルニチン	30 mg/kg	1,326.19 (266.07)	2,059.39 (216.80)	0.170 (0.08–0.17)	25.73 (11.41)
	60 mg/kg	2,606.30 (552.44)	3,856.16 (294.28)	0.125 (0.08–0.17)	23.73 (5.78)
総カルニチン	30 mg/kg	1,347.52 (271.69)	2,190.86 (243.38)	0.170 (0.08–0.17)	20.82 (8.69)
	60 mg/kg	2,582.45 (549.67)	4,066.51 (319.84) ^a	0.125 (0.08–0.17)	21.72 (4.52)
アシルカルニチン	30 mg/kg	32.81 (10.04)	131.47 (32.04)	0.170 (0.08–2.00)	18.46 (17.80) ^a
	60 mg/kg	24.06 (10.58) ^a	213.91 (70.69) ^a	1.000 (0.08–6.00) ^a	18.19 (13.31)

平均値、() は標準偏差、ただし t_{max} のみ中央値 (最小値–最大値)、10 例 (a : 9 例)

投与後の血漿中濃度は、本剤を投与していない状態で測定した内因性の血漿中濃度をベースラインとし、ベースラインで補正した濃度 (「投与後の測定値」 – 「ベースラインでの測定値」) として示した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

遊離カルニチンの消失速度定数は、30 mg/kg では $0.03216 \pm 0.01399 \text{ h}^{-1}$ 、60 mg/kg では $0.03080 \pm 0.007487 \text{ h}^{-1}$ であった¹⁾。

(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) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに [carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物を 30 mg/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⁸⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 18 日ラットに [carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物を 30 mg/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⁸⁾。

(3) 乳汁への移行性

授乳中ラットに [carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物を 30 mg/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⁸⁾。

(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

SD 系ラットに [carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物を 30 mg/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⁸⁾。

SD系ラットに [carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物を 30 mg/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⁹⁾。

(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¹⁰⁾。

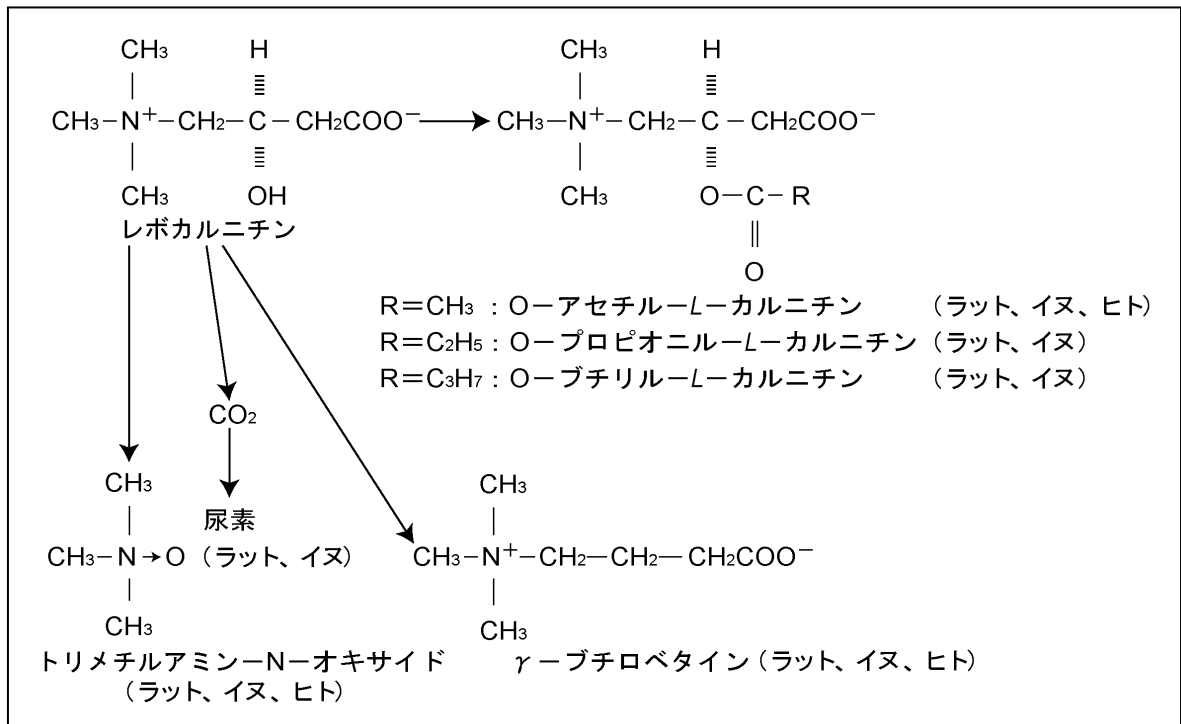
6. 代謝

(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^{11~13)}。

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¹²⁾。

トリメチルアミン N-オキシドと γ-ブチロベタインの生成は主に腸内細菌の寄与が報告されており、ラットに [methyl-¹⁴C]レボカルニチン静脈内投与後に放射能は主に尿中に排泄され、その大部分は未変化体であった¹⁴⁾。また、ヒトに 30 及び 60 mg/kg の用量で単回静脈内投与後、投与量の 70%以上が未変化体として尿中に排泄された¹⁾。



〔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) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

排泄部位及び経路:

尿中及び糞中

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 [methyl-³H] 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¹⁵⁾ (外国人経口投与時のデータ)。

ラットに [carboxyl-¹⁴C] レボカルニチン塩化物を 30 mg/kg の用量で単回静脈内投与した場合、投与後 72 時間までに投与量の 46～51%が尿中に排泄され、糞中への排泄は 3%未満であった⁸⁾。

排泄率：

健康成人に、レボカルニチン 30 及び 60 mg/kg を 5 分間かけて空腹時、単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの尿中に遊離カルニチン、総カルニチン、アシルカルニチンが、それぞれ投与量の 75.80%及び 75.20%、81.25%及び 81.26%、5.44%及び 6.05%排泄された (各用量 n=10)¹⁾。

排泄速度：

健康成人に、レボカルニチン 30 及び 60 mg/kg を 5 分間かけて空腹時、単回静脈内投与したとき、投与後 12 時間までの尿中に遊離カルニチン、総カルニチン、アシルカルニチンが、それぞれ投与量の 72.79%及び 70.89%、77.45%及び 75.81%、4.64%及び 4.92%排泄された。また、投与後 24 時間までの尿中に遊離カルニチン、総カルニチン、アシルカルニチンが、それぞれ投与量の 75.80%及び 75.20%、81.25%及び 81.26%、5.44%及び 6.05%排泄された (各用量 n=10)¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

レボカルニチンは、有機カチオン/カルニチントランスポーター (OCTN2) の基質である¹⁶⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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）

一般的注意事項として記載した。

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ため、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「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注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。[7.参照]

（解説）

漫然と長期投与することを避けるため、忍容性と治療効果の評価指標として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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

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。レボカルニチン経口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。重篤な腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.2.2 血液透析患者

本剤の投与に際しては、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。

（解説）

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、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る。

- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない
- (5) 妊婦

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のみ投与すること。レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット：経口）で胎児への移行が報告されている⁸⁾。

(解説)

「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照。

(6) 授乳婦

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。レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット：経口）で乳汁中への移行が報告されている⁸⁾。

(解説)

「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照。

- (7) 小児等
設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者に対する一般的注意事項として設定した。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない

- (2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤 等	低血糖症状があらわれるおそれがある。	機序は不明である。

(解説)

機序は不明だが、海外臨床試験において少数であるが経口糖尿病用薬とレボカルニチン併用時に重篤な低血糖が報告されていることから設定した。インスリン又は経口糖尿病治療薬で治療中の患者に本剤を投与する場合には、血糖値を定期的にモニタリングするなど患者の状態を観察すること。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	1%未満 ^{注)}	頻度不明
消化器	食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感	悪心・嘔吐、腹痛
過敏症		発疹、そう痒感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

注) エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物錠）の使用成績調査における発現頻度

◆副作用頻度一覧表等

エルカルチン錠 100mg・300mg（レボカルニチン塩化物錠）の承認時及び再審査終了時までの副作用は、以下のとおりである。

時期	エルカルチン錠100mg・300mg		合計
	承認時	市販後調査の累計	
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。

◆患者背景別副作用発現状況一覧表
参考情報（レボカルニチン塩化物経口剤）

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 全般的な注意

使用時には以下の点に注意すること。

- ・シリンジが破損するおそれがあるので、シリンジを鉗子等で叩くなど、強い衝撃を与えないこと。特に低温下ではシリンジが破損しやすいので注意すること。
- ・押子（プランジャー）が外れたり、ガスケットが変形し薬液が漏出したりするおそれがあるので押子のみを持たないこと。
- ・押子を反時計回りに回転させると接続に緩みが生じ、ガスケットから押子が外れるおそれがあるので、押子を反時計回りに回転さないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤はシリンジポンプでは使用できない。

14.2.2 使用に際しては、ブリスター包装を開封口からゆっくり開け、外筒（バレル）を持って取り出すこと。

14.2.3 押子の緩みがないか確認すること。緩みが認められた場合は、押子を時計回りに回転させ締め直すこと。

14.2.4 筒先のキャップをゆっくり回転させながら外して、カテーテル、エクステンションチューブ又は注射針等を確実に接続すること。キャップを外した後は、筒先に触れないこと。

14.3 薬剤投与後の注意

シリンジの再滅菌はしないこと。開封後の使用は 1 回限りとし、使用後の残液はシリンジとともに速やかに廃棄すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 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事項は認められなかった¹⁷⁾。

(3) 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

〔レボカルニチンのLD₅₀値 (mg/kg)〕¹⁸⁾

動物種 (系統)	年 齢	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	
			経 口	静脈内
マウス (ICR)	31日齢	雄	>3,000	>1,000
		雌	>3,000	>1,000
ラット (SD)	7週齢	雄	>3,000	>1,000
		雌	>3,000	>1,000

(2) 反復投与毒性試験

〔レボカルニチンの13週間反復静脈内投与毒性試験〕¹⁸⁾

動物種 (系統)	イヌ (ビーグル)
動物数	8 匹/群 (雄 4、雌 4)
投与量 mg/kg/日	0、150、300、600
投与経路	静脈内
投与期間	13 週間
無毒性量	600 mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験¹⁸⁾

細菌を用いた復帰変異試験、初代培養ヒト末梢血リンパ球を用いた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

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験¹⁸⁾

局所刺激性試験は実施していないが、イヌにおける13週間反復静脈内投与毒性試験において、投与部位の肉眼観察及び病理組織学的検査を実施した。その結果、レボカルニチン投与に起因した変化はみられなかった。

(7) その他の特殊毒性

クロトノイルベタイン (不純物) の毒性試験

- ・ 単回投与毒性試験¹⁸⁾

マウス及びラットにおける単回投与毒性試験において、経口投与による動物の死亡は認められなかった。経口投与時の LD₅₀ は 5000 mg/kg より高用量であった。静脈内投与時のマウスの LD₅₀ は雄で 1697 mg/kg、雌で 1771 mg/kg、ラットの LD₅₀ は雄で 1212 mg/kg、雌で 1537 mg/kg であった。これらの試験から、クロトノイルベタインの低急性毒性が示された。

• 4週間反復投与毒性試験¹⁸⁾

イヌにおける4週間反復投与毒性試験において、経口投与では最高用量の 180 mg/kg/day まで、静脈内投与では最高用量の 90 mg/kg/day まで重篤な毒性は認められなかった。

• 復帰突然変異試験¹⁸⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験の結果、遺伝毒性は認められなかった。

• 心血管・呼吸器系の薬理試験¹⁸⁾

無麻酔イヌに 12.5 及び 25 mg/kg を4日間反復静脈内投与、50 mg/kg を15日間反復静脈内投与した。25 及び 50 mg/kg で投与後の最初の数分間に、軽度の心室の脱分極相への影響が、50 mg/kg で、投与直後に軽度の収縮期血圧低下がみられた以外、心血管系及び呼吸器系の評価項目に対する毒性学的に重篤な影響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 FF 静注 1000 mg シリンジ
 劇薬、処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
 有効成分：レボカルニチン 該当しない

2. 有効期間

36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

20.1 ブリスター包装は使用直前まで開封しないこと。

20.2 以下の場合には、本剤を使用しないこと。

- ・ブリスター包装が破損している場合
- ・シリンジから薬液が漏れている場合
- ・性状その他薬液に異常が認められる場合
- ・シリンジに破損等の異常が認められる場合
- ・キャップが外れている場合

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：エルカルチン FF 内用液 10%、エルカルチン FF 内用液 10%分包、エルカルチン FF 錠
 同 効 薬：レボカルニチン塩化物

7. 国際誕生年月日

1969 年 9 月 1 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
エルカルチンFF静注 1000mgシリンジ	2017年9月19日	22900AMX00952000	2017年11月29日	2017年12月20日

9. 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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エルカルチン FF 静注 1000mg シリンジ	3999436G1028	3999436G1028	125132601	622513201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 桐生千花：社内資料（単回静脈内投与試験）. 2011.
- 2) Iacobazzi, V. et al.: *Am J Med Genet A*. 2004; 126A(2):150-155. (PMID: 15057979)
- 3) Ahmad, S. et al.: *Kidney Int*. 1990; 38(5): 912-918. (PMID: 2266675)
- 4) Brass, E.P. et al.: *Am J Kidney Dis*. 2001; 37(5): 1018-1028. (PMID: 11325685)
- 5) Arduini, A. et al.: *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(9): 2671-2672. (PMID: 16611680)
- 6) Veselá, E. et al.: *Nephron*. 2001; 88(3): 218-223. (PMID: 11423752)
- 7) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌. 1989; 93(5): 305-313.
- 8) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 324-340.
- 9) 泉二奈緒美ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 350-366.
- 10) 重松昭世：社内資料（ヒト血漿蛋白結合試）. 1983.
- 11) 堀康郎：社内資料（ヒトにおける代謝試験）. 1989.
- 12) 三浦孝夫ほか：医薬品研究. 1989; 20(5): 1010-1018.
- 13) 三浦孝夫ほか：医薬品研究. 1990; 21(1): 80-87.
- 14) Rebouche, C.J. et al. : *Biochemistry*. 1984; 23(26): 6422-6426. (PMID: 6529558)
- 15) Rebouche, C.J. : *Metabolism*. 1991; 40(12): 1305-1310. (PMID: 1961125)
- 16) 崔 吉道：ビタミン. 2010; 84(12): 604-609.
- 17) 藤村 一ほか：医薬品研究. 1988; 19(3): 424-445.
- 18) 白菊敏之：社内資料（レボカルニチンの非臨床 安全性試験）. 1997.

2. その他の参考文献

該当しない

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

レボカルニチンを有効成分とする注射剤は、欧米を含め 30 カ国以上で承認されている。主な外国での発売状況は以下のとおりである（2017 年 8 月現在）。

発売国	販売名	会社名	剤形	承認年月	効能効果
米国	CARNITOR (levocarnitine) Injection 1 g per 5 mL vial	sigma-tau Pharmaceutical Inc.	注射剤	1992 年 12 月	二次性カルニチン欠乏症に至った 先天性代謝異常症患者の急性及び 慢性治療。 透析中の末期腎疾患患者のカルニ チン欠損症の予防及び治療。
英国	Carnitor 1 g Solution for Injection	sigma-tau Pharmaceutical Ltd	注射剤	1994 年 8 月	成人、小児、幼児、新生児の一次 性及び二次性カルニチン欠乏症の 治療。 血液透析患者の二次性カルニチン 欠乏症の治療。 以下のような症状を有する長期血 液透析患者は二次性カルニチン欠 乏症が疑われる。 1. 血液透析中の重度で持続的な 筋攣縮及び／又は低血圧発作 2. QOL に重大な悪影響を及ぼす 無気力 3. 骨格筋力の低下及び／又は筋 障害 4. 心筋症 5. 高用量のエリスロポエチン投 与を必要とする、又はエリスロ ポエチン抵抗性の、尿毒症に伴 う貧血 6. 栄養失調による筋肉量の減少
ドイツ	L-Carn 1 g	sigma-tau GmbH	注射剤	1985 年 2 月	一次性及び二次性の全身性カルニ チン欠乏症に対する補充療法。 長期血液透析患者における透析に よるレボカルニチン欠乏（二次性 カルニチン欠乏症）に対する補充 療法。 筋肉内の一次性カルニチン欠乏を 原因とする脂質蓄積を伴う特殊な 筋ジストロフィーの治療。 注射液は、レボカルニチンの経口 投与が不可能な場合にのみ適用す る。

2. 海外における臨床支援情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」の項の記載は以下の通りであり、米国、欧州の添付文書とは異なる。

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。レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット：経口）で胎児への移行が報告されている。

米国の添付文書（2018年4月）

Pregnancy

Reproductive studies have been performed in rats and rabbits at doses up to 3.8 times the human dose on the basis of surface area and have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to CARNITOR®. There are, however, no adequate and well controlled studies in pregnant women.

Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

英国の添付文書（2019年11月）

Pregnancy

Reproductive studies were performed in rats and rabbits. There was no evidence of a teratogenic effect in either species. In the rabbit but not in the rat there was a statistically insignificant greater number of post implantation losses at the highest dose tested (600mg/kg daily) as compared with control animals. The significance of these findings in man is unknown. There is no experience of use in pregnant patients with primary systemic carnitine deficiency.

Taking into account the serious consequences in a pregnant woman who has primary systemic carnitine deficiency stopping treatment, the risk to the mother of discontinuing treatment seems greater than the theoretical risk to the foetus if treatment is continued.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

この配合変化試験は、エルカルチン FF 静注 1000 mg 又はエルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジが医療機関で配合して投与されることが予想されるため、予想される処方について社内で実施された配合変化試験結果をまとめたものです。

他剤との同時投与については各薬剤の添付文書をご確認ください。

保存形態：ガラス容器及び輸液バッグ

保存条件：室温

試験期間：配合直後、1 時間、6 時間、24 時間

試験項目：性状（外観）、含量あるいは残存率（配合直後のレボカルニチン含量を 100%とした）、pH

配合量：本品を他剤と下表の配合比で配合

試験実施：2012、2013 年、2017 年（配合薬の販売名、性状、pH 及び会社名は試験実施時点のもの）

試験結果 (1)

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビューフォームより)	配合比	試験項目	保存期間			
				配合直後	1 時間	6 時間	24 時間
大塚生食注 (大塚製薬工場)	無色澄明 4.5～8.0	1 : 20	性状	無色澄明		無色澄明	無色澄明
			含量(%)	100.2		100.3	100.3
			pH	6.05		6.06	6.10
		1 : 1	性状	無色澄明	無色澄明		
			含量(%)	101.2	100.0		
			pH	6.25	6.25		
大塚糖液 5% (大塚製薬工場)	無色澄明 3.5～6.5	1 : 20	性状	無色澄明		無色澄明	無色澄明
			含量(%)	100.2		101.2	101.0
			pH	5.97		5.96	5.98
		1 : 1	性状	無色澄明	無色澄明		
			含量(%)	101.8	100.6		
			pH	6.19	6.19		
エルネオバ 2 号輸液 (大塚製薬工場)	黄色澄明 約 5.3	1 : 20	性状	黄色澄明		黄色澄明	黄色澄明
			含量(%)	99.6		99.6	100.3
			pH	5.37		5.37	5.40
		1 : 1	性状	黄色澄明	黄色澄明		
			含量(%)	100.6	99.9		
			pH	5.92	5.94		

試験結果 (2)

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビュー フォームより)	配合比	試験項目	保存期間			
				配合直後	1 時間	6 時間	24 時間
アミノレバン点滴静注 (大塚製薬) + 強力ミノファゲン静注 20mL (ミノファゲン)	無色澄明 5.5~6.5 無色澄明 6.0~7.0	1 : 50(アミ ルバン) : 2(ミノファ ゲン)	性状	無色澄明	/	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	/	99.5	100.0
			pH	5.92	/	5.91	5.97
キドミン輸液 (大塚製薬工場)	無色澄明 6.5~7.5	1 : 20	性状	無色澄明	/	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	/	100.0	100.2
			pH	6.82	/	6.88	6.89
		1 : 1	性状	無色澄明	無色澄明	/	/
			残存率(%)	100.0	100.3	/	/
			pH	6.51	6.51	/	/

試験結果 (3)

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビューフ ォームより)	配合比	試験項目	保存期間		
				配合直後	6 時間	24 時間
アミカマイシン注射液 100mg (MeijiSeika ファルマ)	無色~微黄色澄明 6.0~7.5	1 : 0.2*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.6	100.3
			pH	6.38	6.37	6.33
アルギU点滴静注 20g (味の素製薬)	無色澄明 5.0~6.0	1 : 40	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	98.0	97.8
			pH	5.92	5.92	5.88
イセパシン注射液 200 (MSD)	無色澄明 5.5~7.5	1 : 0.4*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	98.3	97.9
			pH	6.27	6.28	6.23
ガスター注射液 20mg (アステラス製薬)	無色~淡黄色澄明 5.8~6.2	1 : 0.4*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.3	100.6
			pH	5.93	5.93	5.94
カルチコール注射液 8.5%5mL (日医工)	無色澄明 6.0~8.2	1 : 1*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	99.6	99.3
			pH	5.97	5.97	5.98
KCL 補正液 1mEq/mL (大塚製薬工場)	黄色澄明 5.0~6.5	1 : 0.4*	性状	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			残存率(%)	100.0	99.8	100.1
			pH	5.92	5.92	5.93
セファゾリン Na 点滴静注用 1g バッグ「オーツカ」 (大塚製薬工場)	白色~淡黄白色(粉末) 4.5~6.5 (1g/生食 100mL)	1 : 20	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.1	99.5
			pH	6.02	6.05	6.01
セフォタックス注射用 0.5g (日医工サノフィ)	白色~淡黄白色(粉末) 4.5~6.5 (1g/注射用水 4mL)	5mL : 0.5g *	性状	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			残存率(%)	100.0	99.9	98.7
			pH	5.94	5.86	5.70
ソル・メドロール静注用 125mg (ファイザー)	白色(粉末) 7.0~8.0 (125mg/注射 用水 2mL)	5mL : 125mg*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.2	100.3
			pH	6.73	6.73	6.71
パニマイシン注射液 50mg (MeijiSeika ファルマ)	無色澄明 5.5~7.5	1 : 0.2*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.0	98.8
			pH	6.60	6.60	6.53
パンスポリン静注用 1g バッグ S (武田薬品工業)	白色~淡黄色(粉末) 5.7~7.2 (1g/生食 100mL)	1 : 20	性状	淡黄色澄明	淡黄色澄明	淡黄色澄明
			残存率(%)	100.0	99.8	99.1
			pH	6.19	6.13	5.95
ピクシリン注射用 0.5g (MeijiSeika ファルマ)	白色~淡黄白色(粉末) 8.0~10.0 (1g/水 10mL)	5mL : 0.5g *	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	99.5	98.1
			pH	8.62	8.44	8.29
プリンペラン注射液 10mg (アステラス製薬)	無色~わずかに黄色を 帯びた澄明 2.5~4.5	1 : 0.4*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.0	100.6
			pH	5.87	5.85	5.82

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビューフォームより)	配合比	試験項目	保存期間		
				配合直後	6時間	24時間
ラシックス注 20mg (サノフィ)	無色澄明 8.6~9.6	1 : 0.4*	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	100.8	100.8
			pH	5.96	5.96	5.96
ロセフィン点滴静注用 1g バッグ (中外製薬)	白色~淡黄白色(粉末) 6.3~6.9 (1g/生食 100mL)	1 : 20	性状	淡褐色澄明	淡褐色澄明	淡褐色澄明
			残存率(%)	100.0	98.1	98.4
			pH	6.29	6.32	6.34

*配合薬剤に生理食塩液 50mL を加え希釈した。

試験結果 (4)

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビューフォームより)	配合比	試験項目	保存期間	
				配合直後	1時間
注射用フサン 50 (鳥居薬品)	白色(多孔質の軽い塊) 3.5~4.0 (1 バイアル/水 50mL)	5mL : 0.5mg*	性状	無色澄明	無色澄明
			残存率(%)	100.0	99.8
			pH	6.11	6.06
フェジン静注 40mg (日医工)	暗褐色粘性 9.0~10.0	1 : 1	性状	暗褐色懸濁	暗褐色懸濁
			残存率(%)	100.0	100.7
			pH	9.27	9.23

*配合薬剤に大塚糖液 5%500mL を加え希釈した。

