

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

処方箋医薬品

エルカルチン® FF錠 100mg
エルカルチン® FF錠 250mg
エルカルチン® FF内用液 10%
エルカルチン® FF内用液 10% 分包 5mL
エルカルチン® FF内用液 10% 分包 10mL
 レボカルニチン製剤
 L-Cartin® FF

剤形	エルカルチンFF錠 100 mg・250 mg : フィルムコーティング錠 エルカルチンFF内用液 10% : 液剤 エルカルチンFF内用液 10% 分包 5 mL・10 mL : 液剤						
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	エルカルチンFF錠 100 mg : 1 錠中レボカルニチン 100 mg エルカルチンFF錠 250 mg : 1 錠中レボカルニチン 250 mg エルカルチンFF内用液 10% : 1mL中レボカルニチン 100 mg エルカルチンFF内用液 10% 分包 5 mL : 1 包 5mL中レボカルニチン 500 mg エルカルチンFF内用液 10% 分包 10 mL : 1 包 10mL中レボカルニチン 1000 mg						
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・ 発売年月日	<table border="1"> <tr> <td>製造販売承認年月日：</td> <td>エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 6 月 26 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 6 月 26 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2012 年 12 月 25 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 9 月 19 日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日：</td> <td>エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 11 月 28 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 11 月 28 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2013 年 2 月 22 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 11 月 29 日</td> </tr> <tr> <td>発売年月日：</td> <td>エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 12 月 5 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 12 月 5 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2013 年 2 月 26 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 12 月 4 日</td> </tr> </table>	製造販売承認年月日：	エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 6 月 26 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 6 月 26 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2012 年 12 月 25 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 9 月 19 日	薬価基準収載年月日：	エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 11 月 28 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 11 月 28 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2013 年 2 月 22 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 11 月 29 日	発売年月日：	エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 12 月 5 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 12 月 5 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2013 年 2 月 26 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 12 月 4 日
製造販売承認年月日：	エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 6 月 26 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 6 月 26 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2012 年 12 月 25 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 9 月 19 日						
薬価基準収載年月日：	エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 11 月 28 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 11 月 28 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2013 年 2 月 22 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 11 月 29 日						
発売年月日：	エルカルチン FF 錠 100 mg : 2014 年 12 月 5 日 エルカルチン FF 錠 250 mg : 2014 年 12 月 5 日 エルカルチン FF 内用液 10% : 2013 年 2 月 26 日 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL : 2017 年 12 月 4 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 医療関係者向けホームページ https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/						

本 I F はエルカルチン FF 錠は 2021 年 7 月、エルカルチン内用液は 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 ―日本病院薬剤師会―

(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、I F 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 I F の位置付け、I F 記載様式、I F 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 I F 記載要領の改訂を行ってきた。

I F 記載要領 2008 以降、I F は P D F 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 I F が速やかに提供されることとなった。最新版の I F 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 I F 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 I F 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、I F 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. I F とは

I F 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。

I F に記載する項目配列は日病薬が策定した I F 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 I F 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 I F 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。

I F 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. I F の利用にあたって

電子媒体の I F 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 I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 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、I F 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、I F 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、I F 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	2
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	6
4. 力価	6
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	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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14
2. 薬物速度論的パラメータ16
3. 母集団（ポピュレーション）解析17
4. 吸収17
5. 分布17
6. 代謝18
7. 排泄19
8. トランスポーターに関する情報19
9. 透析等による除去率19
10. 特定の背景を有する患者19
11. その他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20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由20
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由20
5. 重要な基本的注意とその理由20
6. 特定の背景を有する患者に関する注意20
7. 相互作用21
8. 副作用21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響24
10. 過量投与25
11. 適用上の注意25
12. その他の注意25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験26
2. 毒性試験26

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分28
2. 有効期間28
3. 包装状態での貯法28
4. 取扱い上の注意28
5. 患者向け資材28
6. 同一成分・同効薬28
7. 国際誕生年月日28
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28

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	28
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
11. 再審査期間	29
12. 投薬期間制限に関する情報	29
13. 各種コード	29
14. 保険給付上の注意	29

XI. 文献

1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	31
2. 海外における臨床支援情報	31

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	32
2. その他の関連資料	33

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エルカルチン FF 錠 100mg・250mg, エルカルチン FF 内用液 10%及びエルカルチン FF 内用液 10%分包 5mL・10mL (以下本剤とする) は、レボカルニチン (Levocarnitine) を有効成分とする製剤である。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^{注1)}を有効成分とするエルカルチン錠 100 mg 及び 300 mg^{注2)}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。

経口服液剤の開発は「乳幼児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たレボカルニチン (フリー体) を有効成分とする Sigma-Tau 社の液剤を日本に導入し開発を行い、エルカルチン FF 内用液 10%として 2012 年 12 月 25 日に承認を取得した。2017 年 9 月に 100mL 瓶包装追加の承認を取得した。また、軽量で取扱いが容易であるエルカルチン FF 内用液 10%分包 5mL 及び 10mL の製造販売承認を 2017 年 9 月に取得した。

また、液剤と同じフリー体のレボカルニチンを有効成分とした錠剤を自社開発し、2014 年 6 月にエルカルチン FF 錠 100 mg・250 mg として製造販売承認を取得した。

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^{注3)}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 内用液 10%承認

2014 年 6 月 エルカルチン FF 錠 100 mg・250 mg 承認

2017 年 9 月 エルカルチン FF 内用液 10%の 100mL 瓶包装追加一変承認
エルカルチン FF 内用液 10%分包 5 mL・10 mL 承認

2021 年 7 月 エルカルチン FF 錠の組成変更一変承認

注 1) : 本剤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り、用法・用量が異なる。

注 2) : 販売中止 (2016 年 3 月 31 日 : 経過措置期間終了)

注 3) : 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. 製品の治療学的特性

(1) 欧米においては 1980 年代に承認され、世界各国で使用実績がある。(31 頁参照)

(2) 副作用の概要

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。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 投与量のきめ細かな調整が可能である（内用液）。
- (2) 錠剤が服用困難な小児・乳幼児及び高齢者が服用可能な内用液を開発した。

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
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

効能又は効果の変更及び用法及び用量の変更は、公知申請による承認である（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 錠 100 mg
 エルカルチン FF 錠 250 mg
 エルカルチン FF 内用液 10%
 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5 mL
 エルカルチン FF 内用液 10% 分包 10 mL

(2) 洋名

L-Cartin FF tablets 100 mg
 L-Cartin FF tablets 250 mg
 L-Cartin FF oral solution 10%
 L-Cartin FF oral solution 10% 5mL packs
 L-Cartin FF oral solution 10% 10mL packs

(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）

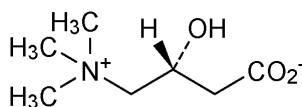
(2) 洋名（命名法）

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-80F

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0.2 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	無包装 ¹⁾	28 日	水分増加（10%）
	光	キセノンランプ	無包装 ¹⁾	7 時間 ²⁾	変化なし

1) ガラスシャーレ（開放）

2) 120 万 lx・h 以上及び 200 W・h/m² 以上

測定項目：性状、比旋光度、クロトノイルベタイン、水分、含量

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）、旋光度測定法

〔定量法〕

滴定終点検出法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

下記(2)項参照

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	性 状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
エルカルチン FF 錠 100 mg	白色のフィルムコーティング錠		7.4	4.1	約 192
エルカルチン FF 錠 250 mg			10.5	5.4	約 437
エルカルチン FF 内用液 10% エルカルチン FF 内用液 10%分包 5 mL エルカルチン FF 内用液 10%分包 10 mL	無色～微黄色の澄明の液で、わずかに特異なおいがある。 味は甘味と酸味がある。				

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

エルカルチン FF 内用液 10%

pH : 4.3～4.7

(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

販売名	有効成分の含量	添加剤
エルカルチン FF 錠 100 mg	1 錠中レボカルニチン 100 mg	ケイ酸カルシウム、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン、グリセリン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム
エルカルチン FF 錠 250 mg	1 錠中レボカルニチン 250 mg	
エルカルチン FF 内用液 10% エルカルチン FF 内用液 10%分包 5 mL エルカルチン FF 内用液 10%分包 10 mL	1 mL 中レボカルニチン 100 mg	DL-リンゴ酸（pH 調整剤）、希塩酸（pH 調整剤）、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、精製水

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

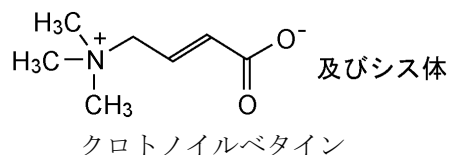
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

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 錠 100mg・250mg の安定性〕

組成変更品（吸湿改善を目的とした組成変更：2021 年 7 月 28 日一部変更承認）

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験		40℃／75%RH	PTP＋アルミピロー	6箇月	変化なし
苛酷試験	光	D65 ランプ (照度 2000lx)	無包装 ¹⁾	120 万 lx・h	変化なし
	高温度	60℃±2℃	PTP＋アルミピロー	3 箇月	わずかに溶出性低下及び崩壊性遅延の傾向が認められた。

1) ガラスシャーレ（開放）

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、硬度、崩壊試験、溶出試験、含量

（旧組成品での結果）

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	両面アルミ SP 包装	36 箇月	変化なし
加速試験		40℃／75%RH	両面アルミ PTP 包装	6 箇月	変化なし
相対比較試験		40℃／75%RH	両面アルミ PTP 包装	3 箇月	両面アルミ SP 包装と差はなかった。
苛酷試験	光	D65 ランプ (照度 2000lx)	無包装 ¹⁾	120 万 lx・h	変化なし
	湿度 ²⁾	25℃／75%RH	無包装 ¹⁾	1 日	8 時間で錠剤の膨張、硬度の低下及び質量の増加が認められた。

1) ガラスシャーレ（開放）

2) 性状、硬度、厚み及び質量変化のみ評価

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、水分、硬度、崩壊試験、溶出試験、含量

〔エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5 mL・10 mL〕

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	分包品 (アルミラミネートフィルム)	36 箇月	変化なし (試験継続中)
加速試験	40℃／75%RH	分包品 (アルミラミネートフィルム)	6 箇月	変化なし

測定項目：性状、pH、確認試験、含量、類縁物質、保存剤含量、微生物限度、製剤均一性、保存効力

〔エルカルチン FF 内用液 10%の安定性〕

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	10 mL 瓶充填品／紙箱	60 箇月	変化なし
		100 mL 瓶充填品	36 箇月	変化なし (試験継続中)
加速試験	40℃／75%RH	100 mL 瓶充填品	6 箇月	変化なし
苛酷試験 (光)	キセノンランプ	10 mL 瓶充填品	7 時間 ¹⁾	変化なし

1) 120 万 lx・h 以上及び 200 W・h/m² 以上

測定項目：性状、pH、確認試験、含量、類縁物質、保存剤含量、保存効力（100 mL 瓶のみ）、微生物限度

〔エルカルチン FF 内用液 10%の使用時の安定性〕

・1 日 3 回開封（1 回 250 μ L ずつ採取）（100 mL 瓶）

保存条件	試験項目	保存期間			
		開封直後	1 箇月	2 箇月	3 箇月
25℃／60%RH	性状	無色～微黄色澄明の液	無色～微黄色澄明の液	無色～微黄色澄明の液	無色～微黄色澄明の液
	含量 (%)	99.9	100.8	100.0	99.6
	pH	4.53	4.54	4.53	4.54

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）

エルカルチン FF 内用液 10%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

エルカルチン FF 錠 100 mg・250 mg

溶出試験法（パドル法）

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 錠 100 mg〉 PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

〈エルカルチン FF 錠 250 mg〉 PTP：100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）

〈エルカルチン FF 内用液 10%〉 瓶：100mL×1 瓶

〈エルカルチン FF 内用液 10%分包 5 mL〉 分包：5mL×10 包

〈エルカルチン FF 内用液 10%分包 10 mL〉 分包：10mL×10 包

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販 売 名	包 装 形 態		材 質
エルカルチン FF 錠 100mg・250mg	アルミピロー		ポリエステル、ポリエチレン、アルミニウム箔
	PTP		ポリプロピレン、アルミニウム箔
エルカルチン FF 内用液 10% (100 mL 瓶)	瓶	容器	ガラス
		キャップ	ABS 樹脂
		キャップシール	ポリエチレンテレフタレート
エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5mL・10mL	アルミラミネートフィルム		PET/アルミ箔/PET/ポリエチレン積層フィルム

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使用上の注意

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ることが多く、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、成人には、レボカルニチンとして、1日 1.5～3 g (15～30 mL) *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、レボカルニチンとして、1日体重 1 kg あたり 25～100 mg (0.25～1 mL) *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。

* : () の記載は内用液のみ

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

欧米での承認内容を参考に設定したエルカルチン錠と同様の用法及び用量を設定した。なお、用量については、レボカルニチン塩化物で設定した用量を、レボカルニチンに換算し設定した。

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

7.1 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。[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。患者の安全性を考慮し、本剤の投与に際しては低用量から投与を開始すること。

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。

7.2 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ること。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。[9.2.2 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、定期的な臨床検査、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すること。

本剤は、高用量での長期投与により、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。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。

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こと。

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すること。

7.3 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すること。小児の投与に際しては、1日 3 g (30 mL) *を超えないことが望ましいので、注意すること。なお、本剤の用法・用量は以下のとおりである。

＜用法・用量＞

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日 1.5～3 g (15～30 mL) *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、レボカルニチンとして、1日体重 1 kg あたり 25～100 mg (0.25～1 mL) *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。

* : () の記載は内用液のみ

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験¹⁾

レボカルニチン 30、60 及び 90 mg/kg を健康成人男性それぞれ 20 例、10 例、10 例に単回経口投与し、安全性と血漿中薬物動態について検討した。その結果、30 mg/kg 投与時の 1 例に悪心及び嘔吐がそれぞれ 1 件認められた。これらの有害事象は、いずれも軽度であり、治験薬との関連性は否定された。

60 mg/kg 及び 90 mg/kg 投与時には有害事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図検査では、いずれの投与量でも、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

該当しない

(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 一次性カルニチン欠乏症

- i) 一次性（全身性）カルニチン欠乏症患者に、レボカルニチン 1 g 1 日 3 回経口投与したところ、筋萎縮の減少、筋力の改善が認められた²⁾。

② 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) 欠損症患者にレボカルニチン 200 mg を 1 日 2 回 (30 mg/kg/日) 経口投与したところ、低血糖症や重度のアンモニア血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた³⁾。

- ii) プロピオン酸血症患者にレボカルニチン 25 mg/kg/日、メチルマロン酸血症患者にレボカルニチン 100 mg/kg/日を単回経口投与したところ、血漿中遊離カルニチン、短鎖・長鎖アシルカルニチン濃度が上昇した。また尿中遊離カルニチン及びアシルカルニチン濃度が上昇した⁴⁾。

- iii) イソ吉草酸血症患者にレボカルニチン 60～100 mg/kg/日を投与したところ、血漿中総カルニチン、遊離カルニチンはほぼ基準値まで上昇し、治療期間中持続した。投与開始後 30 ヶ月時には運動発達もほぼ正常となり、成長及び発達は正常な状態に回復した⁵⁾。

③ 透析患者での二次性カルニチン欠乏症

- i) 透析患者での二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン 2 g/日 経口投与により、筋力の回復、筋痛、筋痙攣等の臨床症状の改善が認められた⁶⁾。

④ 薬剤性の二次性カルニチン欠乏症

- i) バルプロ酸投与による二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン 50 mg/kg/日 経口投与により、高蛋白摂取時の血漿中アンモニア濃度の上昇抑制が認められた⁷⁾。

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⁸⁾ (*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。

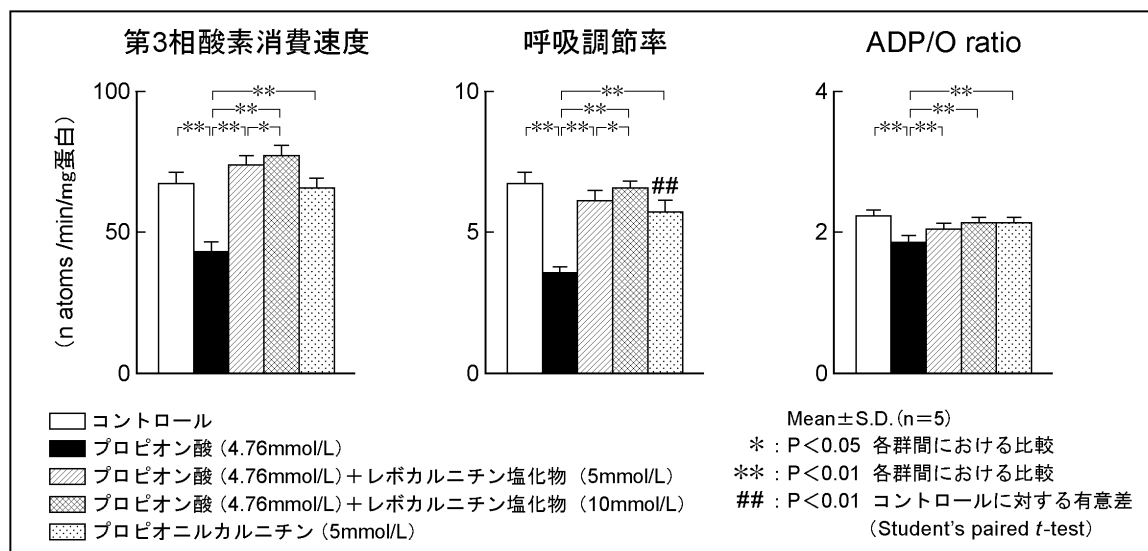
〔CATに対する基質親和性〕

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⁸⁾ (*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

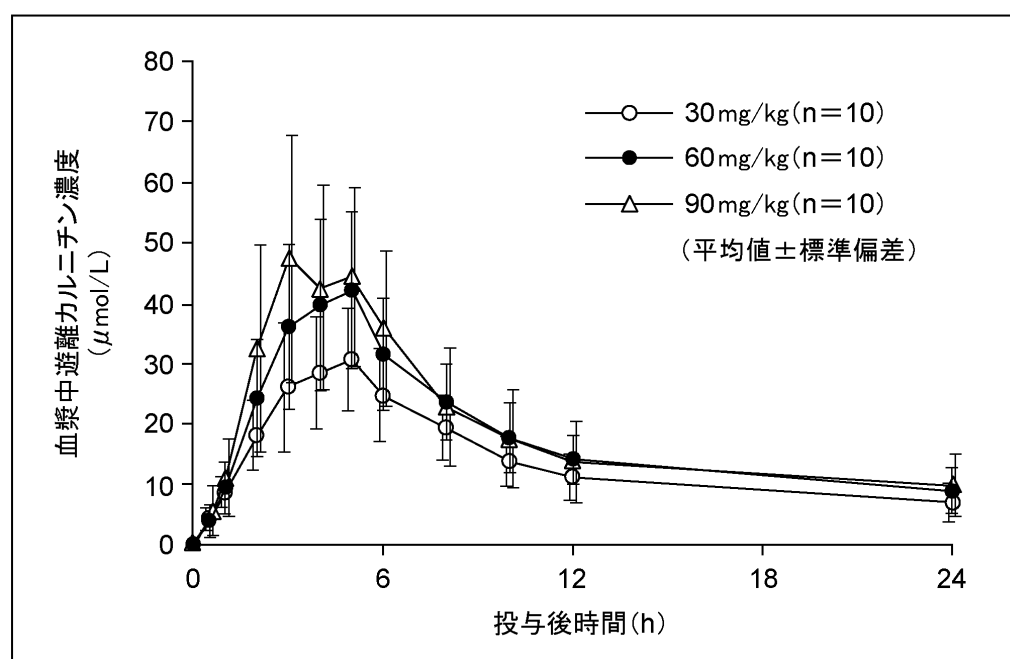
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与（レボカルニチン内用液）¹⁾

健康成人に、レボカルニチン内用液 30～90 mg/kg を空腹時単回経口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、総カルニチン及びアシルカルニチンの血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC_{24h}) は用量依存的に増加したが、用量比例的な増加ではなかった。



〔レボカルニチン内用液単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移〕

〔レボカルニチン内用液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	31.59 (8.87)	334.91 (98.74)	5.000 (4.00—6.00)	41.57 (47.38)
	60 mg/kg	43.89 (14.47)	432.32 (130.56)	5.000 (3.00—5.00)	34.45 (21.26)
	90 mg/kg	51.06 (19.80)	466.09 (188.10)	3.500 (2.00—5.00)	24.71 (13.33)
総カルニチン	30 mg/kg	37.89 (12.56)	391.18 (120.71)	5.000 (3.00—5.00)	45.73 (76.93)
	60 mg/kg	53.71 (18.34)	501.14 (160.86)	5.000 (4.00—5.00)	22.94 (14.03)
	90 mg/kg	67.43 (26.12)	565.24 (227.38)	5.000 (2.00—5.00)	24.83 (25.13)
アシルカルニチン	30 mg/kg	7.54 (3.92)	56.84 (28.80)	5.000 (2.00—24.00)	40.61 (46.51) ^a
	60 mg/kg	11.84 (4.69)	70.81 (34.77)	4.500 (2.00—8.00)	8.73 (7.48) ^b
	90 mg/kg	18.36 (7.98)	102.23 (81.23)	4.500 (2.00—8.00)	112.14 (290.52) ^c

平均値、() 内は標準偏差、ただし t_{max} のみ中央値（最小値—最大値）

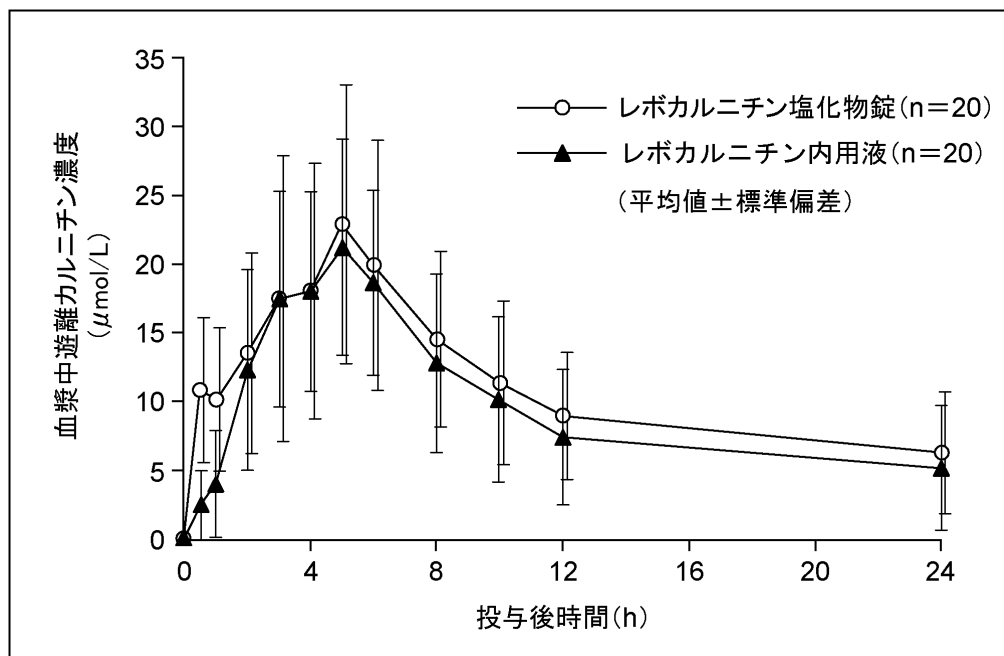
10 例 (a : 7 例、b : 9 例、c : 8 例)

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。

②薬物動態比較試験（レボカルニチン内用液とレボカルニチン塩化物錠）⁹⁾

健康成人に、レボカルニチン内用液 1,000 mg 及びレボカルニチン塩化物錠 1,200 mg を空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチンの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。

レボカルニチン内用液及びレボカルニチン塩化物錠のいずれにおいても、投与後 5 時間にピークに達し、以降緩徐に減少した。遊離カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} 、 AUC_{24h} 、 t_{max}) は、両製剤でほぼ類似していた。



〔単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移（レボカルニチン内用液とレボカルニチン塩化物錠）〕

〔単回投与時の薬物動態パラメータ（レボカルニチン内用液とレボカルニチン塩化物錠）〕

	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	レボカルニチン内用液 (1,000 mg)	23.06 (8.02)	228.34 (107.30)	5.000 (2.00–6.00)	46.08 (77.86)
	レボカルニチン塩化物錠 (1,200 mg)	24.74 (9.98)	265.49 (123.68)	5.000 (0.50–8.00)	64.93 (119.83)
総カルニチン	レボカルニチン内用液 (1,000 mg)	27.06 (9.94)	260.55 (137.94)	5.000 (2.00–6.00)	48.72 (146.13)
	レボカルニチン塩化物錠 (1,200 mg)	29.82 (12.63)	298.71 (147.67)	5.000 (0.50–5.00)	22.74 (25.01) ^a
アシルカルニチン	レボカルニチン内用液 (1,000 mg)	5.61 (3.67)	41.43 (40.49)	5.000 (1.00–12.00)	39.09 (43.58) ^b
	レボカルニチン塩化物錠 (1,200 mg)	6.69 (3.50)	38.62 (30.46)	5.000 (4.00–24.00)	15.98 (28.92) ^c

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

20 例 (a : 19 例、b : 10 例、c : 13 例)

投与後の血漿中濃度は、薬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。

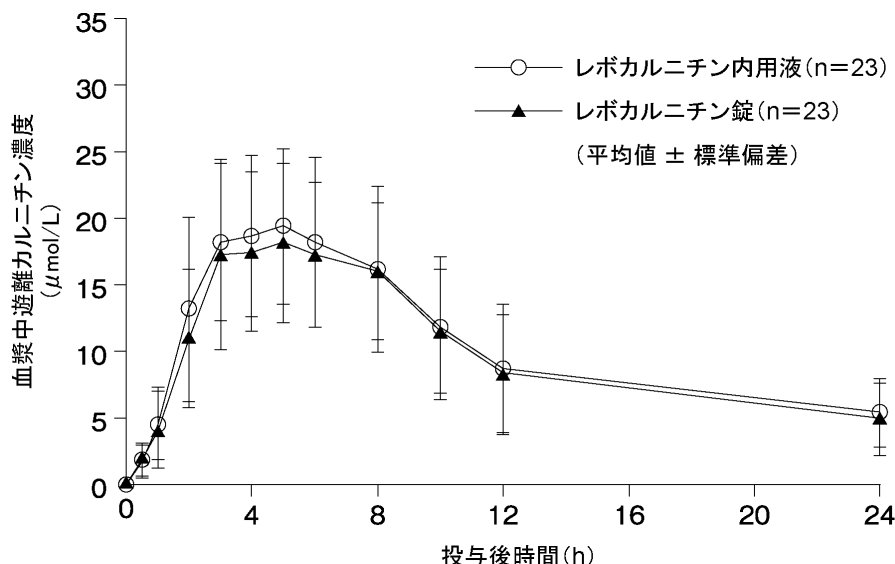
エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）1,200 mg は、分子量よりレボカルニチンとして 978.7 mg に換算され、エルカルチン FF 内用液（レボカルニチン）1,000 mg にほぼ相当する。

注）組成変更品は旧組成品と生物学的同等性が確認されている。

③薬物動態比較試験（レボカルニチン錠とレボカルニチン内用液）¹⁰⁾

健康成人にレボカルニチン 1,000 mg（錠又は内用液）を空腹時単回経口投与した時の血漿中遊離カルニチンの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。

錠剤及び内用液のいずれにおいても、遊離カルニチンの血漿中濃度は、投与後 5 時間にピークに達し、以降緩徐に減少した。錠 1,000 mg（250 mg×4 錠）と内用液 1000 mg（10% 10 mL）は生物学的に同等であることが確認された。



〔単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移（レボカルニチン錠とレボカルニチン内用液）〕

〔単回投与時の薬物動態パラメータ（レボカルニチン錠とレボカルニチン内用液）〕

	投与量	C _{max} (μmol/L)	AUC _{24h} (μmol·h/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
遊離カルニチン	錠 (1,000 mg)	21.22(5.80)	236.29(81.48)	5.000(2.00-8.00)	10.80 (4.84)
	内用液 (1,000 mg)	22.22(5.98)	249.49(88.06)	5.000(2.00-8.00)	11.50 (5.34)
総カルニチン	錠 (1,000 mg)	27.20(6.90)	294.02(80.50)	4.000(2.00-6.00)	11.60 (5.81)
	内用液 (1,000 mg)	28.55(6.22)	302.69(81.48)	5.000 (2.00-8.00)	11.37 (3.78)
アシルカルニチン	錠 (1,000 mg)	7.57(2.43)	60.99(25.58)	5.000 (3.00-10.00)	42.46 (95.38)
	内用液 (1,000 mg)	7.66(2.09)	56.78(22.01)	4.000 (2.00-24.00)	16.31 (23.39)

平均値、() 内は標準偏差、ただし t_{max} のみ中央値（最小値－最大値）

23 例

血漿中濃度は、投与前の血漿中カルニチン濃度（内因性カルニチン濃度）を差し引いた値

(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

該当資料なし

(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 $0.02946 \pm 0.01837 \text{ h}^{-1}$ 、60 mg/kg では $0.03122 \pm 0.02597 \text{ h}^{-1}$ 、90 mg/kg では $0.03805 \pm 0.02289 \text{ h}^{-1}$ 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

- 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 [methyl-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、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^{11～14)}。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¹⁵⁾。

- バイオアベイラビリティ

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時の血漿中遊離カルニチンの平均 AUC_{24h} はそれぞれ 2059.39 及び 3856.16 $\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$ であった¹⁶⁾。
この数値をもとに算出したバイオアベイラビリティは、30 mg/kg では 16.3%、60 mg/kg では 11.2% であった。

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¹¹⁾。

(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¹¹⁾。

(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¹¹⁾。

(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- ^{14}C] 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¹¹⁾。

SD 系ラットに [carboxyl- ^{14}C] 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¹³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

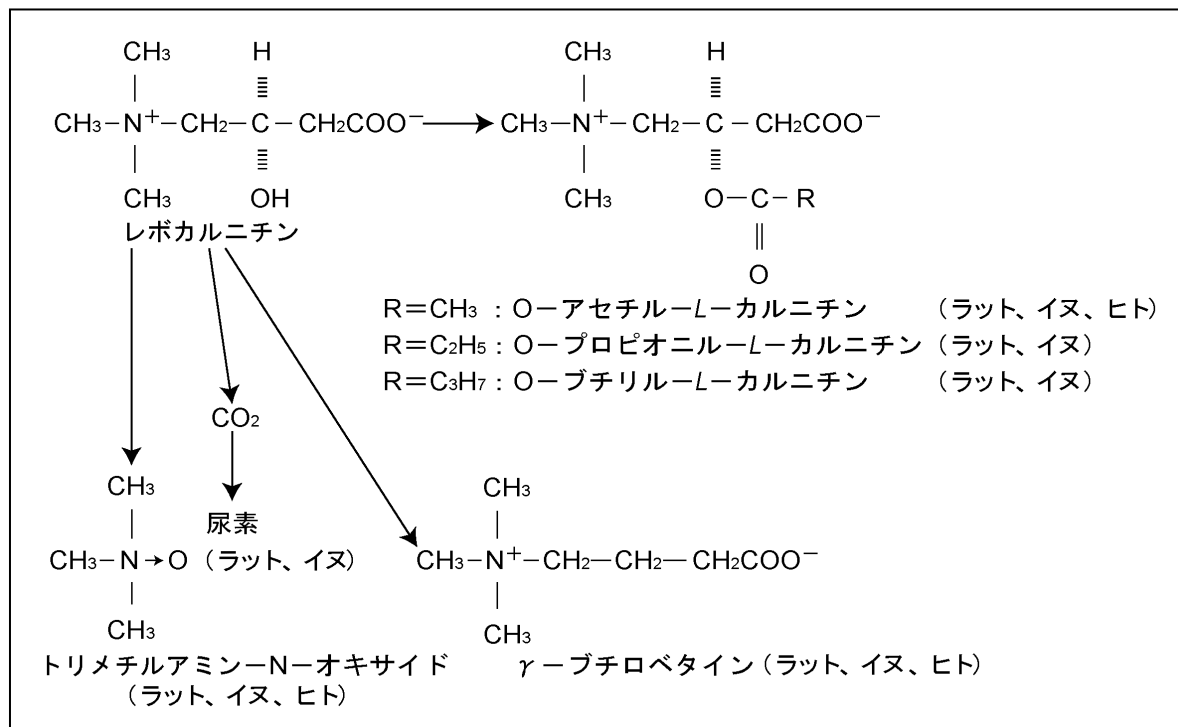
ヒトの血漿を用いた *in vitro* 試験では蛋白結合は認められなかった¹⁷⁾。

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^{18～20)}。なお、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には腸内細菌の寄与が報告されている²¹⁾。

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¹⁹⁾。



〔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 (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

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²²⁾。(外国人のデータ)
- ・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¹¹⁾。

排泄率：健康成人男子にレボカルニチン（エルカルチン FF 内用液 10%）を 30、60 及び 90 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、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 5.59～6.92、7.16～8.88、1.51～1.97%排泄された（各用量 n=10）¹⁾。

排泄速度：健康成人男子にレボカルニチン（エルカルチン FF 内用液 10%）を 30、60 及び 90 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、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 4.50～5.76、5.62～7.26、1.11～1.51%排泄された（各用量 n=10）。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 5.59～6.92、7.16～8.88、1.51～1.97%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²³⁾。

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. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。〔7.1 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臓疾患患者

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。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。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。〔7.2 参照〕

（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臓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）で胎児への移行が報告されている¹¹⁾。

（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）で乳汁中への移行が報告されている¹¹⁾。

（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

<参考情報（レボカルニチン塩化物錠）>

〔副作用の種類別発現頻度一覧表〕

エルカルチン錠 100 mg・300 mg（レボカルニチン塩化物錠）の承認時及び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。

◆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

<参考情報（レボカルニチン塩化物錠）>

〔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

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

エルカルチン FF 錠 100mg・250mg

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤は一包化調剤を避けること。[20.参照]

14.2 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

14.1

湿度の影響を受けやすいので、一包化調剤をしないこと。

14.2

PTP 誤飲対策の一環として日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき記載した。

エルカルチン FF 内用液 10%5mL・10mL

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 分包品は、1 回使い切りである。開封後は全量を速やかに服用すること。

14.1.2 小児の手の届かない所に保管すること。

(解説)

14.1.1

分包品は、1 回使い切りの全量飲み切りを想定しているので、小分け使用はしないこと。

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²⁴⁾。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

レボカルニチンの反復投与毒性及び生殖発生毒性試験については、レボカルニチン塩化物の有効成分の活性本体とレボカルニチンは同一であり、吸収後の毒性学的プロファイルは塩化物と同様であることから、レボカルニチン塩化物の試験結果を記載した。

レボカルニチンのがん原性試験については、レボカルニチンが生体内成分であること、レボカルニチンの遺伝毒性が陰性であったこと及び反復投与毒性試験において前がん病変を疑わせる変化がみられなかったことから、レボカルニチン塩化物の試験結果を記載した。

(1) 単回投与毒性試験

〔レボカルニチンのLD₅₀値 (mg/kg)〕²⁵⁾

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

〔レボカルニチン塩化物の13週間経口投与毒性試験〕^{26, 27)}

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

〔レボカルニチン塩化物の12箇月間経口投与毒性試験〕^{28, 29)}

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 箇月	12 箇月
無毒性量	272mg/kg/日	200mg/kg/日

(3) 遺伝毒性試験²⁵⁾

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

〈レボカルニチン塩化物〉

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^{30, 31)}。

(5) 生殖発生毒性試験

〔レボカルニチン塩化物の生殖発生毒性試験〕^{32～35)}

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 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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

① 抗原性試験³⁶⁾

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。

④ 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²⁵⁾

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 5000mg/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 1697mg/kg、雌で 1771mg/kg、ラットの LD₅₀ は雄で 1212mg/kg、雌で 1537mg/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²⁵⁾

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 180mg/kg/day まで、静脈内投与では最高用量の 90mg/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²⁵⁾

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²⁵⁾

無麻酔イヌに 12.5 及び 25mg/kg を 4 日間反復静脈内投与、50mg/kg を 15 日間反復静脈内投与した。25 及び 50mg/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、50mg/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 錠 100 mg・250 mg、エルカルチン FF 内用液 10%、エルカルチン FF 内用液 10% 分包 5 mL・10 mL

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

エルカルチン FF 錠 100mg・250mg

20.取扱い上の注意

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。[14.1 参照]

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 静注 1000 mg、エルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジ

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錠 100 mg	2014年6月26日	22600AMX00717000	2014年11月28日	2014年12月5日
エルカルチンFF錠 250 mg	2014年6月26日	22600AMX00718000	2014年11月28日	2014年12月5日
エルカルチンFF内 用液10%	2012年12月25日	22400AMX01483000	2013年2月22日	2013年2月26日
エルカルチンFF内 用液10%分包5 mL	2017年9月19日	22900AMX00953000	2017年11月29日	2017年12月4日
エルカルチンFF内 用液10%分包10 mL	2017年9月19日	22900AMX00954000	2017年11月29日	2017年12月4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

	再審査期間
エルカルチンFF錠100 mg	残余期間（2014年6月26日～2020年12月24日）
エルカルチンFF錠250 mg	残余期間（2014年6月26日～2020年12月24日）
エルカルチンFF内用液10%	8年（2012年12月25日～2020年12月24日）
エルカルチンFF内用液10%分包5 mL	残余期間（2017年9月19日～2020年12月24日）
エルカルチンFF内用液10%分包10 mL	残余期間（2017年9月19日～2020年12月24日）

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 錠 100 mg	3999033F1026	3999033F1026	123058101	622305801
エルカルチン FF 錠 250 mg	3999033F2022	3999033F2022	123059801	622305901
エルカルチン FF 内用液 10%	3999033S1024	3999033S1024	121986901	622198601
エルカルチンFF内用液10% 分包5 mL	3999033S2020	3999033S2020	125837001	622583701
エルカルチンFF内用液10% 分包10 mL	3999033S3027	3999033S3027	125838701	622583801

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（単回経口投与試験）. 2011.
- 2) Levitan, M. D. et al.: Can J Neurol Sci. 1987; 14(1): 50-54. (PMID: 3815165)
- 3) Pierre, G. et al.: J. Inherit. Metab Dis. 2007; 30(5): 815. (PMID: 17508264)
- 4) Chalmers, R. A. et al.: Pediatr Res. 1984; 18(12): 1325-1328. (PMID: 6441143)
- 5) Mayatepek, E. et al.: Pediatr Neurol. 1991; 7(1): 137-140.
- 6) Giovenali, P. et al.: Kidney Int. 1994; 46(6): 1616-1619. (PMID: 7700019)
- 7) Gidal, B. E. et al.: Pediatr Neurol. 1997; 16(4): 301-305. (PMID: 9258962)
- 8) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌. 1989; 93(5): 305-313.
- 9) 桐生千花：社内資料（レボカルニチン塩化物錠との薬物動態比較試験）. 2012.
- 10) 社内資料：レボカルニチン錠とレボカルニチン内用液との生物学的同等性試験
- 11) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 324-340.
- 12) 間瀬靖夫ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 341-349.
- 13) 泉二奈緒美ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 350-366.
- 14) 重松昭世：社内資料（ウサギ及びイヌにおける静脈内及び経口投与後の薬物動態試験）. 1983.
- 15) Shaw, R.D. et al. : Am.J.Physiol. 1983; 245: G376-G381. (PMID: 6614180)
- 16) 桐生千花：社内資料（単回静脈内投与試験）. 2011.
- 17) 重松昭世：社内資料（ヒト血漿蛋白結合試験）. 1983.
- 18) 堀康郎：社内資料（ヒトにおける代謝試験）. 1989.
- 19) 三浦孝夫ほか：医薬品研究. 1989; 20(5): 1010-1018.
- 20) 三浦孝夫ほか：医薬品研究. 1990; 21(1): 80-87.
- 21) Rebouche, C.J. et al. : Biochemistry. 1984; 23(26): 6422-6426. (PMID: 6529558)
- 22) Rebouche, C.J. : Metabolism. 1991; 40(12): 1305-1310. (PMID: 1961125)
- 23) 崔 吉道：ビタミン. 2010; 84(12): 604-609.
- 24) 藤村 一ほか：医薬品研究. 1988; 19(3): 424-445.
- 25) 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.
- 26) 山手丈至ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 197-220.
- 27) 菊森幹人ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 244-260.
- 28) 工藤 悟ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 221-237.
- 29) 菊森幹人ほか：医薬品研究. 1988; 19(2): 261-281.
- 30) 今井 清：社内資料（ラットにおけるがん原性試験）. 1987.
- 31) 今井 清：社内資料（マウスにおけるがん原性試験）. 1987.
- 32) 板橋正文ほか：医薬品研究. 1988; 19(3): 454-464.
- 33) 中村 厚ほか：医薬品研究. 1988; 19(3): 465-489.
- 34) 板橋正文ほか：医薬品研究. 1988; 19(3): 490-509.
- 35) 辻野 勲ほか：医薬品研究. 1988; 19(3): 510-521.
- 36) 長谷川隆司：社内資料（抗原性試験）. 1983.

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製剤は、世界各国で幅広く使用されている。

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）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

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

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については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

【エルカルチン FF 内用液 10%の配合変化試験結果】

この配合変化試験は、エルカルチン FF 内用液 10%が医療機関で配合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。

【エルカルチン FF 内用液 10% 薬剤との配合変化 (1)】

エルカルチン FF 内用液 10%の性状

性状：無色～微黄色澄明

pH：4.3～4.7

保存形態：ガラス容器

保存条件：室温（但し、配合する薬剤の保管条件に冷蔵又は遮光保存が必要な場合は、配合品もその条件で保存した。）

試験項目：性状（外観）、含量、pH

配 合 量：エルカルチン FF 内用液 10%と配合薬の 1 日処方量から配合比を算出した。

試験実施：2012、2013 年（製品の販売名及び製造販売会社名は試験実施時点の名称）

エルカルチン FF 内用液 10%の配合変化試験結果

	配合薬剤名 (製造販売会社)	配合比	配合薬の性状・ pH (添付文書、イン タビューフォームより)	試験項目	保存期間			
					配合直後	3 日	14 日	30 日
抗てん かん剤	デパケンシロップ 5% (協和発酵キリン)	1 : 0.53	赤色澄明 7.0～7.8	性状	淡ピンク色, 濁り*	淡ピンク色 澄明	淡ピンク色 澄明	淡ピンク色 澄明
				含量 (%)	98.7	101.0	100.0	100.3
				pH	5.28	5.29	5.31	5.32
	ザロンチンシロップ 5% (第一三共)	1 : 0.4	だいたい色～だ いたい赤色澄明 5.0～6.5	性状	桃黄色澄明	桃黄色澄明	桃黄色澄明	桃黄色澄明
				含量 (%)	99.5	101.0	100.1	100.1
				pH	4.59	4.59	4.61	4.61
	ガバペンシロップ 5% (ファイザー) (1)	1 : 0.8	無色～微黄色 澄明 5.8～7.8	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量 (%)	99.1	101.2	99.5	98.5
				pH	4.75	4.74	4.77	4.77
	アレビアチン散 10% (大日本住友製薬)	1 mL : 0.4 g	白色(散剤) —	性状	無色, 白色沈殿	無色, 白色沈殿	無色, 白色沈殿	無色, 白色沈殿
				含量 (%)	99.4	100.0	101.0	100.5
				pH	4.58	4.60	4.60	4.60
催眠鎮 静剤	フェノバル エリキシル 0.4% (藤永製薬)	1 : 0.5	桃紅色澄明 5.2	性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
				含量 (%)	99.3	101.5	100.6	101.0
				pH	4.67	4.67	4.69	4.71
	フェノバル 散 10% (藤永製薬)	1 mL : 0.02 g	淡紅色(散剤) —	性状	無色, 白色沈殿	無色, 白色沈殿	無色, 白色沈殿	無色, 白色沈殿
				含量 (%)	99.7	102.0	101.2	99.1
				pH	4.60	4.60	4.60	4.60
抗精神 病剤	リスパダール内用 液 1mg/mL (ヤンセンファーマ)	1 : 0.2	無色澄明 2.0～4.0	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量 (%)	98.7	100.6	101.3	100.8
				pH	4.51	4.52	4.52	4.52
鎮咳剤	アスベリンシロ ップ 0.5%	1 : 0.8	白色～淡黄灰 白色懸濁	性状	白色懸濁	白色懸濁・ 沈殿	白色懸濁・ 沈殿	白色懸濁・ 沈殿

配合薬剤名 (製造販売会社) (田辺三菱=田 辺) ⁽²⁾	配合比	配合薬の性状・ pH (添付文書、イ ンピュフォームより) 4.3～5.5	試験項目	保存期間			
				配合直後	3 日	14 日	30 日
			含量 (%)	100.0	100.4	100.3	99.5
			pH	4.60	4.58	4.60	4.57

(1) 冷蔵保存

(2) 遮光保存

* : 液面にわずかな油状物が分離

配合薬剤名 (製造販売会社)		配合比	配合薬の性状・ pH (添付文書、イ ンピュフォームよ り)	試験項目	保存期間			
					配合直後	3 日	14 日	30 日
去たん剤	ムコダインシロップ 5% (杏林)	1 : 2.4	褐色 5.5～7.5	性状	褐色澄明	褐色澄明	褐色澄明	褐色澄明
				含量(%)	100.0	100.8	100.4	98.4
				pH	4.74	4.84	4.83	4.75
抗ヒスタ ミン剤	アリメジンシロップ 0.05% (ニプロパッチ=第 一三共) ⁽²⁾	1 : 1.2	赤色澄明 2.5～3.2	性状	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明	赤色澄明
				含量(%)	100.0	100.2	102.2	101.7
				pH	4.56	4.53	4.54	4.50
	タベジールシロップ 0.01% (ノバルティスファーマ)	1 : 2	無色 約 6.4	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	100.0	99.5	98.7
				pH	4.72	4.71	4.71	4.68
気管支拡張 剤	ポララミンシロップ 0.04% (MSD)	1 : 1	だいたい色で ほとんど澄明 5.5～6.8	性状	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明
				含量(%)	100.0	101.3	101.2	100.5
				pH	4.55	4.62	4.63	4.54
	イノリンシロップ 0.1% (田辺三菱=田辺) ⁽¹⁾	1 : 0.8	無色～淡黄褐 色澄明 3.0～5.0	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	100.7	98.8	99.4
				pH	4.56	4.55	4.56	4.52
副腎ホル モン剤	メプチンシロップ 5 μg/mL (大塚) ⁽²⁾	1 : 2	無色澄明 3.5～4.5	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	101.1	101.6	100.2
				pH	4.44	4.46	4.47	4.41
	セレスタミン配合シ ロップ (MSD) ⁽²⁾	1 : 2	だいたい色で ほとんど澄明 約 3.1	性状	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明
				含量(%)	100.0	100.5	99.6	98.4
				pH	4.44	4.42	4.43	4.38
抗プラス ミン剤	リンデロンシロップ 0.01% (塩野義) ⁽²⁾	1 : 0.2	だいたい色の ほとんど澄明 2.5～3.5	性状	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明	橙色澄明
				含量(%)	100.0	101.3	101.5	100.3
				pH	4.56	4.60	4.62	4.55
	トランサミンシロッ プ 5% (ニプロパッチ=第 一三共) ⁽²⁾	1 : 1.07	淡赤色 5.7～6.5	性状	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明	淡赤色澄明
				含量(%)	100.0	100.4	103.8	103.3
				pH	5.14	5.12	5.13	5.10
気道粘液 溶解剤	ビスルボンシロップ 0.08% (日本ベーリンガー) ⁽²⁾	1 : 1	無色澄明 2.0～3.0	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	99.6	99.0	99.4
				pH	4.56	4.55	4.56	4.52
消化器機 能異常治 療剤	プリンペランシロッ プ 0.1% (アステラス)	1 : 2	無色澄明 2.0～3.0	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	100.3	99.5	99.8
				pH	4.38	4.38	4.38	4.36
抗アレルギー 剤	ペリアクチンシロッ プ 0.04% (日医工) ⁽²⁾	1 : 2	無色～微黄色 澄明 3.5～4.5	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	101.5	101.2	98.4
				pH	4.56	4.64	4.63	4.52
酵素製剤	レフトーゼシロップ 0.5% (シオエ=日本新薬)	1 : 1.07	無色澄明 3.5	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
				含量(%)	100.0	101.0	101.3	99.3
				pH	4.53	4.59	4.60	4.52
解熱・ 鎮痛剤	ポンタールシロップ 3.25% (第一三共=ファイ ザー)	1 : 2.4	白色懸濁 3.5～5.5	性状	白色懸濁	白色懸濁・沈殿	白色懸濁・沈殿	白色懸濁・沈殿
				含量(%)	100.0	100.9	101.3	100.7
				pH	4.56	4.52	4.48	4.46

(1) 冷蔵保存

(2) 遮光保存

配合薬剤名 (製造販売会社)		配合比	配合薬の性状・pH (添付文書、インタビューフォームより)	試験項目	保存期間	
					配合直後	1 日
肝不全用経口栄養剤	アミノレバン EN 配合散 (大塚製薬)	1(5mL) : 10(50g) [※]	(水と混和後) 白色～淡黄色懸濁 5.5～7.0	性状	淡黄色懸濁	淡黄色懸濁
				含量(%)	定量不可	定量不可
				pH	5.87	5.91
生理的腸管機能改善・高アンモニア血症用剤	モニラック・シロップ 65% (中外製薬)	1 : 2	無色～淡黄色澄明 3.5～5.5	性状	淡黄色懸濁	淡黄色懸濁
				含量(%)	100.0	100.8
				pH	4.54	4.58

※アミノレバン EN 配合散 1 包 (50g) を約 180mL の水に溶解し、本剤 5mL と配合した。

〔エルカルチン FF 内用液 10% 薬剤との配合変化 (2)〕

エルカルチン FF 内用液 10%の性状

性状：無色～微黄色澄明

pH：4.3～4.7

保存形態：ガラス容器

保存条件：室温

試験項目：外観 (直後、1 時間後)、味 (直後)、におい (直後)

配合量：1:1 (40g : 40g)

試験実施：2013 年

エルカルチン FF 内用液 10%の配合変化試験結果

配合薬剤名 (製造販売会社)	配合比	試験項目	保存期間	
			配合直後	1 時間
10%ショ糖溶液 [†]	1 : 1	外観	無色澄明	無色澄明
		味	未配合より良好なマスキング効果を示した。	—
		におい	エルカルチン FF 内用液特有のにおい	—

[†]：社内にて調製した溶液

〔エルカルチン FF 内用液 10% 水道水との配合変化〕

エルカルチン FF 内用液 10%の性状

性状：無色～微黄色澄明

pH：4.3～4.7

保存形態：ガラス容器

保存条件：室温

試験項目：性状 (外観)、含量、pH

配合量：エルカルチン FF 内用液 10%を水道水 (pH 7.35) で 5 倍希釈した。

(エルカルチン FF 内用液 10%：水道水＝20mL：80mL)

試験実施：2013 年

エルカルチン FF 内用液 10%の水道水との配合変化試験結果

試験項目	保存期間		
	配合直後	7 日	14 日
性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
含量(%)	100.0	100.9	99.1
pH	4.47	4.48	4.47

