

レボカルニチン製剤

処方箋医薬品^{注)}

レボカルニチン錠

レボカルニチンFF錠100mg「トーフ」

レボカルニチンFF錠250mg「トーフ」

LEVOCARNITINE FF TABLETS 100mg “TOWA”/ FF TABLETS 250mg “TOWA”

貯 法：室温保存

有効期間：3年

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	FF錠100mg	FF錠250mg
承認番号	30400AMX00143	30400AMX00144
販売開始	—	

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レボカルニチンFF錠100mg「トーフ」	レボカルニチンFF錠250mg「トーフ」
1錠中の有効成分	レボカルニチン ……100mg	レボカルニチン ……250mg
添加剤	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、ポビドン、クロスカルメロースNa、ステアリン酸Mg、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール6000、タルク	

3.2 製剤の性状

販売名		レボカルニチンFF錠100mg「トーフ」	レボカルニチンFF錠250mg「トーフ」
剤形		白色のフィルムコーティング錠	
本体表示	表	レボカルニチン FF 100 トーフ	レボカルニチン FF 250 トーフ
	裏		
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)		8.2	11.2
厚さ(mm)		3.8	5.2
質量(mg)		200.4	492

4. 効能又は効果

カルニチン欠乏症

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。

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。

6. 用法及び用量

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3g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1kgあたり25～100mg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。

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]

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]

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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

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]

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¹⁾。

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¹⁾。

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。

10. 相互作用

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。

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。

11.2 その他の副作用

	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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 服用直前にPTPシートから錠剤を取り出すこと。[20. 参照]

16. 薬物動態

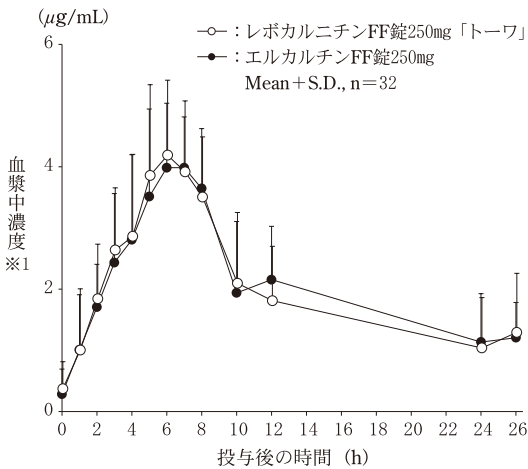
16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同等性試験

〈レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」〉

レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」とエルカルチンFF錠250mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ4錠（レボカルニチンとして1000mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（n=32）して血漿中遊離カルニチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、いずれもlog（0.80）～log（1.25）の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。²⁾

〔※1 血漿中遊離カルニチン濃度及び薬物動態パラメータの算出には、投与前の血漿中遊離カルニチン濃度（内因性遊離カルニチン濃度）を差し引いた値を用いた。〕



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-26h} ^{※1} (μg・h/mL)	C _{max} ^{※1} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」	51.2 ± 17.5	4.625 ± 1.338	5.6 ± 1.6	14.16 ± 9.24 ^{※2}
エルカルチンFF錠250mg	53.2 ± 16.3	4.609 ± 1.068	5.8 ± 1.6	13.27 ± 7.81 ^{※3}

(Mean ± S. D., n=32, ただし、※2はn=28、※3はn=29)
血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

16.5 排泄

16.5.1 尿中排泄率

健康成人に、レボカルニチン内用液30、60及び90mg/kgを空腹時単回経口投与した時の24時間までのベースラインで補正した遊離カルニチンの累積尿中排泄率（fe, 24h）は、それぞれ6.92%、5.92%及び5.59%と用量の増加に伴い低下した。³⁾

16.5.2 トランスポーター

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。⁴⁾

16.8 その他

〈レボカルニチンFF錠100mg「トーワ」〉

レボカルニチンFF錠100mg「トーワ」は、レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。⁵⁾

17. 臨床成績

17.3 その他

17.3.1 一次性カルニチン欠乏症

一次性（全身性）カルニチン欠乏症患者1例にレボカルニチン1回1g1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（公表論文の成績、外国人データ）。⁶⁾

17.3.2 先天性代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

- (1) カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症患児1例にレボカルニチン200mgを1日2回（30mg/kg/日）経口投与したところ、低血糖症や重度のアミノ酸血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた（公表論文の成績、外国人データ）。^{7), 8)}
- (2) プロピオン酸血症患児2例にレボカルニチン25mg/kg/日、メチルマロン酸血症患児1例にレボカルニチン100mg/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（公表論文の成績、外国人データ）。⁹⁾
- (3) イソ吉草酸血症患児1例にレボカルニチン60～100mg/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ヵ月時には運動発達はほぼ正常となり、成長及び発達は正常な状態に回復した（公表論文の成績、外国人データ）。¹⁰⁾

17.3.3 透析患者での二次性カルニチン欠乏症

透析患者での二次性カルニチン欠乏症患者6例において、レボカルニチン2g/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（公表論文の成績、外国人データ）。¹¹⁾

17.3.4 薬剤性の二次性カルニチン欠乏症

バルプロ酸投与による二次性カルニチン欠乏症患者11例において、レボカルニチン50mg/kg/日 経口投与により、高蛋白摂取時の血漿中アミノ酸濃度の上昇抑制が認められた（公表論文の成績、外国人データ）。¹²⁾

18. 薬効薬理

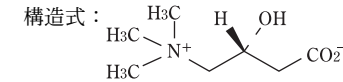
18.1 作用機序

レボカルニチンの投与により組織内における慢性的なカルニチン欠乏状態を是正し、組織内で過剰に蓄積した有害なプロピオニル基をプロピオニルカルニチンとして体外（尿中）へ排泄させる。また、有害なプロピオニル基からミトコンドリア機能を保護し、その代謝を賦活する。¹³⁾

18.2 ミトコンドリア呼吸能に対する作用

ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物（*l*-体）を光学異性体である*d*-カルニチン塩化物及び*dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した（*in vitro*）。¹³⁾

19. 有効成分に関する理化学的見解



一般名：レボカルニチン（Levocarnitine）

化学名：（*R*）-3-Hydroxy-4-trimethylammonibutanoate

分子式：C₇H₁₅NO₃

分子量：161.20

性状：白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、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。

20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するため、PTPシートのまま保存すること。[14.1.2参照]

22. 包装

〈レボカルニチンFF錠100mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

〈レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」〉

100錠 [10錠×10：PTP]

23. 主要文献

- 1) 羽鳥泰彦 ほか：医薬品研究. 1988；19(2)：324-340.
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（FF錠250mg）
- 3) 単回経口投与試験（エルカルチンFF内用液：2012年12月25日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 4) 崔 吉道：ビタミン. 2010；84(12)：604-609.
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験（FF錠100mg）
- 6) Levitan, M. D. et al. : Can J Neurol Sci. 1987；14(1)：50-54.
- 7) Pierre, G. et al. : J Inherit Metab Dis. 2007；30(5)：815.

- 8) 先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症-CACT 欠損症-
(エルカルチンFF内用液：2012年12月25日承認、申請資料概要
2. 7. 3. 2)
- 9) Chalmers, R. A. et al. : Pediatr Res. 1984 ; 18 (12) : 1325-1328.
- 10) Mayatepek, E. et al. : Pediatr Neurol. 1991 ; 7 (2) : 137-140.
- 11) Giovenali, P. et al. : Kidney Int. 1994 ; 46 (6) : 1616-1619.
- 12) Gidal, B. E. et al. : Pediatr Neurol. 1997 ; 16 (4) : 301-305.
- 13) 藤澤茂樹 ほか：日薬理誌. 1989 ; 93 (5) : 305-313.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

東和薬品株式会社 学術部DIセンター

〒570-0081 大阪府守口市日吉町2丁目5番15号

 0120-108-932 FAX 06-7177-7379

26. 製造販売業者等

26. 1 製造販売元

東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町2番11号