

審査報告書

平成 23 年 1 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	エルカルチン錠 100 mg、同錠 300 mg
[一 般 名]	レボカルニチン塩化物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 2 日
[剤形・含量]	1 錠中に、レボカルニチン塩化物 100 mg 又は 300 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 6 号）に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 23 年 1 月 31 日

[販 売 名] エルカルチン錠 100 mg、同錠 300 mg
[一 般 名] レボカルニチン塩化物
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 11 月 2 日
[審 査 結 果]

平成 22 年 10 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：レボカルニチン塩化物、カルニチン欠乏症の効能の追加」に関する事前評価及び提出された資料から本剤のカルニチン欠乏症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] カルニチン欠乏症

(下線部変更)

[用法・用量] 通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1日1.8～3.6 gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1日体重1 kgあたり30～120 mg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。

(下線部変更)

審査報告

平成 23 年 1 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エルカルチン錠 100 mg、同錠 300 mg
[一 般 名]	レボカルニチン塩化物
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 11 月 2 日
[剤形・含量]	1 錠中に、レボカルニチン塩化物 100 mg 又は 300 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<u>カルニチン欠乏症</u> (下線部変更)
[申請時用法・用量]	通常、 <u>成人には、レボカルニチン塩化物として、2.4～3.6 g を 1 日 3 回に分割経口投与する。なお、レボカルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減する。</u> <u>通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、体重 1 kg あたり 30～120 mg を 1 日 3 回に分割経口投与する。なお、レボカルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減する。</u> (下線部変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エルカルチン錠 100 mg、同錠 300 mg（以下、「本剤」）は、レボカルニチン塩化物を有効成分とする経口製剤であり、アース製薬株式会社により承認申請され、1990 年 3 月に効能・効果を「下記疾患におけるレボカルニチン欠乏の改善 ・ プロピオン酸血症 ・ メチルマロン酸血症」、用法・用量を「通常、レボカルニチン塩化物を 1 日量として、体重 1 kg あたり 30～60 mg を 1 日 3 回に分割経口投与する。」として承認された。その後、1992 年に本申請の申請者である大塚製薬株式会社に本剤の医薬品製造販売承認が承継され、また、2002 年には薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しないとして再審査結果が通知された（平成 14 年 3 月 18 日付 医薬発第 0318001 号）。

カルニチン欠乏症の原因として、カルニチントランスポーター異常症（一次性カルニチン欠乏症）、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症などの先天代謝異常症、後天的医学条件（肝硬変や Fanconi syndrome など）及び医療行為（血液透析や薬剤性など）（二次性

カルニチン欠乏症)が挙げられている。カルニチントランスポーター異常症では、筋肉細胞へのカルニチン取り込み不全や腎尿細管からのカルニチンの再吸収障害により重篤なカルニチン欠乏を引き起こし、カルニチンの服用が唯一の治療方法とされている。また、二次性カルニチン欠乏症においても、カルニチンの服用により不可逆的慢性進行性障害(脳神経障害、腎不全、肝不全、心不全、筋肉障害等)の防止に有用とされている。

先天代謝異常症の治療ガイドラインとして、本邦では「タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針」(以下、「治療指針」)(特殊ミルク共同安全開発委員会、特殊ミルク情報 2006; 42(別冊): 1-39)が策定され、タンデムマス質量分析計によるスクリーニングで発見される 22 疾患中の 16 疾患でカルニチン欠乏症を呈することが明らかとなっており、カルニチン補充療法について記載されている。欧米でも「Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)」(Kölker S et al., *J Inherit Metab Dis*, 2007; 30: 5-22)が策定され、グルタル酸尿症 I 型治療におけるカルニチン投与について記載されている。

欧米においては、1985 年からレボカルニチンを有効成分とする錠剤や液剤が、「適応症: 一次性及び二次性カルニチン欠乏症」、「用法・用量: 100~200 mg/kg/day を 2~4 回に分けて分割投与(推奨用量の上限は国により異なる)」として承認されており、レボカルニチンのカルニチン欠乏症への臨床使用について、「The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease 8th ed.」(Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds., McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2001)や「ネルソン小児科学原著第 17 版」(衛藤 義勝 監修、五十嵐 隆 他編、エルゼビア・ジャパン株式会社、東京、2005)等の教科書において記載されている。

本邦の既承認効能・効果に関連する使用成績調査においてデータが収集された 288 例のうち、202 例は既承認効能・効果以外への投与症例であり、内訳はバルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症(79 例)、慢性腎不全における低カルニチン血症(23 例)、ミトコンドリア脳筋症(18 例)、オルニチントランスカルバミラーゼ(OTC)欠損症(14 例)、カルバミルリン酸合成酵素(CPS)欠損症(6 例)、グルタル酸尿症 II 型(4 例)、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症(4 例)等であり、二次性カルニチン欠乏症に対する多くの使用実態が認められた。

上記の臨床使用実態や日本先天代謝異常学会からの要望を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にてエビデンスの収集と評価が行われ、当該会議でまとめられた「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書: レボカルニチン塩化物、カルニチン欠乏症の効能の追加」(以下、「検討会議報告書」)に基づき、平成 22 年 10 月 29 日の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において事前評価がなされ、新たな臨床試験を実施することなく本剤のカルニチン欠乏症に係る承認事項一部変更承認申請は可能と判断された(「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 6 号))。また、本申請にお

いては、「薬事・食品衛生審議会における事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せず審査報告書を取りまとめた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議報告書及び添付文書（案）が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 効能・効果及び用法・用量について

1) 効能・効果

機構は、既承認効能・効果以外にもさまざまな病態によりカルニチン欠乏を生じること、開発当時から医療環境が変化し一次性カルニチン欠乏症の早期診断・早期治療が可能となったこと、海外では既に多くのエビデンスが集積され、その活用が行われていることから、効能・効果を「カルニチン欠乏症」とすることは妥当と判断した。

機構は、検討会議報告書に「種々の方法で疾患名を確定診断後、さらにその疾患に応じて定期的に血中及び尿中有機酸分析、カルニチンプロファイル分析をして、カルニチン欠乏症であることあるいは感染などを契機にカルニチン欠乏症が発症する危険が極めて高い状態であることを明確に診断するべきである。」と記載されていることを踏まえ、申請者に対し、適切な注意喚起を行うことを検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の投与にあたっては、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、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レボカルニチン補充が必要とされていることから、確定診断の時期を規定しないこととし、効能・効果に関連する使用上の注意においてカルニチン欠乏の原因となる疾患名についての診断を行う旨を注意喚起する。

機構は、カルニチン欠乏症は生命に重大な影響がある疾患であり早期の治療が必要であること、確定診断において重要な検査である血中又は尿中有機酸分析、カルニチンプロファイル分析、血中カルニチン濃度測定は現時点で保険適応が認められておらず、専門の医療機関でのみそれらの一部の検査等が行われている現状を勘案すると、確定診断の時期を規定しないことは止むを得ないと判断し、回答を了承した。

2) 用法・用量

申請者は、用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

米国、独国及び仏国では、推奨用量の上限は体重 1 kg あたり 100 mg/day（フリー体として）と設定されており、教科書等の記載も同様であった。一方、国内の治療指針には 30～200 mg/kg/日（塩化物として）と記載されており、文献では一次性カルニチン欠乏症には 100～150 mg/kg/day（塩化物として、国内報告）、100～400 mg/kg/day（フリー体として、海外報告）、その他の二次性カルニチン欠乏症には 20～100 mg/kg/day（塩化物として、国内報告）、15～400 mg/kg/day（フリー体として、海外報告）と報告されている。また、本剤は体内のカルニチンの欠乏状態によって投与量を増減すべきであり、本剤の副作用として消化管障害や魚臭が報告されていることから、必要以上に高用量を投与することは避けるべきと考えられた。これらを勘案した上で、米国等の承認用量や国際的な教科書の記載に従い、フリー体としての量を塩化物としての量に換算¹し、小児では推奨用量の上限を 120 mg/kg/day（塩化物として）とすることが妥当と考えられた。また、欠乏状態が重篤であり高用量投与が必要である場合を考慮して、カルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減して差し支えない旨を記載することが適切と考えられた。さらに、成人においては、体重 1 kg あたりの用量とした場合は必要以上に高用量が投与されるおそれがあるため、米国及び独国の承認用量を参考に、1 日量の目安を 2.4～3.6 g（塩化物として）とすることが妥当と考えられた。

機構は、成人における申請用量（1 日量として 2.4g～3.6g）は、既承認用量（1 日量として 30～60 mg/kg）と比較して下限値が高くなる場合があること（体重 60 kg の場合、既承認用量では 1 日量として 1.8 g となる）を踏まえ、成人における申請用量の下限値を低くする必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、体重 60 kg での既承認用量（1 日量として 30～60 mg/kg）の下限値は、申請用量（1 日量として 2.4g～3.6g）における適宜増減の範囲内にあると考えられることから、成人における申請用量の下限値を低くする必要性はないと考えたと回答した。

機構は、以下のように考える。カルニチン欠乏症の病態の多様性を勘案すると、患者の病態に応じて本剤の用量を調節する必要があり、また、小児と成人に分けて用法・用量を記載し、それらの用法・用量を海外の文献、教科書、これまでの使用実態等を参考に設定したことは妥当と考える。ただし、成人における申請用量については、既承認効能・効果における用法・用量との整合性の観点から医療現場の混乱を回避すべきであると考えするため、成人における通常用量を 1 日量として 1.8～3.6 g と修正することが適切と考える。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意において、低用量から開始する旨、十

¹ レボカルニチン塩化物の分子量 197.66 とレボカルニチンフリー体の分子量 161.20 を使用して換算。

分に注意して高用量の投与を行う旨、有効性が期待できる場合にのみ高用量の投与を行う旨を注意喚起する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の投与は低用量から投与を開始する旨、増量する場合は慎重に判断し漫然と投与を継続しない旨を注意喚起すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) 特別な患者集団について

1) 重篤な腎機能障害のある患者及び透析患者への投与

機構は、海外では重篤な腎機能障害のある患者及び透析患者への投与においては、腸内細菌叢により本剤から産生されるトリメチルアミン等の有害な代謝物が蓄積することが注意喚起されていること、また、血液透析患者に対する用量の上限値を規定している国があることを踏まえ、本邦において血液透析患者に対する用量の上限値及び投与タイミング（透析終了後）を規定する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。英国では1日量として1g、独国では1～2g（いずれもフリー体として）と規定されており、国によって上限値が異なっている。血液透析患者でのカルニチン欠乏症は長期間の透析による緩徐な欠乏が原因であり、急性代謝代償不全などは認められていないこと、血液透析患者における血中遊離カルニチン濃度は20～30 µmol/Lで中等度の欠乏であることが多い一方で、20 µmol/Lを下回る症例が30%程度存在すること（Sakurauchi *et al.*, *Am J Kidney Dis*, 1998; 32: 258-264）から、用法・用量の適宜増減の範囲内で、定期的に臨床検査、バイタルサイン及び血中カルニチン濃度等のモニタリングを行い、また、臨床症状の改善の程度を観察しながら用量を調節することが適切であると考ええる。以上から、上限値を規定することは不要と考える。投与タイミングについては海外の添付文書を参考に、血液透析日には透析終了後に投与する旨を用法・用量に関連する使用上の注意に記載する。

機構は、検討会議報告書、欧米の添付文書における記載を踏まえ、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慎重投与とする必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、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、欧米での注意喚起に合わせて慎重投与とし、また、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旨、重篤な腎機能障害のある患者に対する有効性及び安全性は確立されていない旨を注意喚起すると回答した。

機構は、本剤の投与に際しては低用量から投与を開始する旨、増量する場合には慎重に判断する旨、漫然と投与を継続しない旨が注意喚起されており、これらに加え、重篤な腎機能障害のある患者や透析下の末期腎疾患患者は慎重投与とする旨の注意

喚起がなされることから、回答を了承した。

2) 小児等への投与

機構は、使用成績調査でデータが収集された小児について、乳児・幼児別の例数、用量、安全性評価、それらを踏まえた添付文書での対応について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の現行の添付文書における「6.小児等への投与」には、「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）」と記載している。これまでの本邦における使用成績調査においては、安全性解析対象の288例のうち、15歳未満の小児は208例であり、このうち乳児（1歳未満）は17例で副作用は認められなかった。なお、幼児（1歳以上～7歳未満）は116例で、このうち4例5件（「下痢」が2件、「腹部膨満」、「血尿」、「軟便」各1件）に副作用が認められたが、いずれも重篤ではなかった。これら副作用発現例における1日あたりの用量は、「下痢」発現例では53.6 mg/kg、「下痢」及び「腹部膨満」発現例では78.9 mg/kg、「軟便」発現例では21.1 mg/kg、「血尿」発現例では96.9 mg/kgであった。文献では、新生児及び乳児の先天代謝異常症又は薬剤性のカルニチン欠乏症の症例も報告されているが、使用経験例として十分な例数ではないと考える。

以上のことから、1990年から現在までの低出生体重児、新生児及び乳児への症例報告及び使用経験は少ないため、現在の添付文書と同様に、「小児等への投与」に関する注意喚起を行うことは適切であると考ええる。

機構は、以下のように考える。先天代謝異常症や薬剤性カルニチン欠乏症では、新生児や乳児の発症例があり本剤投与の対象となるものの、現在データが得られている例数を勘案すると使用経験例として十分な例数ではないとする申請者の回答を了承した。なお、小児における申請用量は1日量として体重1 kgあたり30～120mg（塩化物として）であるが、年長小児においては体重により成人用量を超える場合もあると考えられることから、用法・用量に関連する使用上の注意において、原則として成人用量を超えないことが望ましい旨を注意喚起することが適切と考える。

(3) 承認後の情報収集について

機構は、承認後における副作用の発現傾向の変化や、未知の副作用の増加に関する情報収集をどのように行う予定であるのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。文献等によりカルニチン欠乏症に対する本剤の使用実態が確認されているが、承認後における有害事象について、通常実施している自発報告及び文献等により情報収集を行い、また、未知非重篤定期報告の際の検討会にて副作用の発現傾向の変化や未知の副作用の集積状況等を確認し、措置の要否を検討する予定である。

機構は、申請者の対応に概ね問題はないと考え回答を了承するが、未知非重篤定期報告の際のみに限らず、新たな情報が得られた場合にはその都度検討するよう指導した。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 10 月 29 日付 薬食審査発 1029 第 6 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 22 年 10 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議公知申請への該当性に係る報告書：レボカルニチン塩化物、カルニチン欠乏症の効能の追加」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] カルニチン欠乏症

(下線部変更)

[用法・用量] 通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、1 日 1.8～3.6 g を 3 回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
通常、小児には、レボカルニチン塩化物として、1 日体重 1 kg あたり 30～120 mg 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。

(下線部変更)