

審議結果報告書

平成 24 年 11 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エルカルチンFF内用液10 %、同FF静注1000 mg

[一 般 名] レボカルニチン

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成24年3月8日

[審 議 結 果]

平成 24 年 10 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

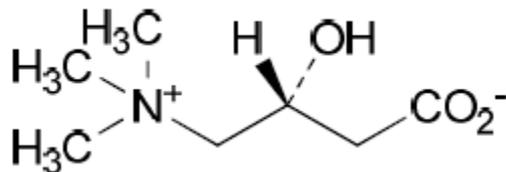
審査報告書

平成 24 年 10 月 9 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]	①エルカルチン FF 内用液 10 %、②エルカルチン FF 静注 1000 mg
[一般名]	レボカルニチン
[申請者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 8 日*
[剤形・含量]	①1 mL 中にレボカルニチン 100 mg を含有する経口服液 ②1 管 (5 mL) 中にレボカルニチン 1000 mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分医薬品
[化学構造]	



分子式： $C_7H_{15}NO_3$

分子量： 161.20

化学名：

(日本名) (R)-3-ヒドロキシ-4-トリメチルアンモニオブタノアート

(英名) (R)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

* エルカルチン FF 内用液 10 % とエルカルチン FF 静注 1000 mg は個別に承認申請されたが、承認申請に至った経緯や臨床データパッケージの構成内容等から、両製剤について 1 つの審査報告書にまとめることは可能と機構は判断した。

審査結果

平成 24 年 10 月 9 日

[販 売 名] ①エルカルチン FF 内用液 10 %、②エルカルチン FF 静注 1000 mg

[一 般 名] レボカルニチン

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 3 月 8 日

[審査結果]

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は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、長期使用における安全性及び有効性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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] ①②カルニチン欠乏症

[用法・用量] ①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。

②通常、レボカルニチンとして 1 回体重 1 kg あたり 50 mg 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 1 kg あたり 300 mg 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 1 kg あたり 10～20 mg 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。

審査報告 (1)

平成 24 年 9 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①エルカルチン FF 内用液 10 %、②エルカルチン FF 静注 1000 mg
[一 般 名]	レボカルニチン
[申 請 者 名]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 8 日 ¹
[剤形・含量]	①1 mL 中にレボカルニチン 100 mg を含有する経口液剤 ②1 管 (5 mL) 中にレボカルニチン 1000 mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	①②カルニチン欠乏症
[申請時用法・用量]	①通常、成人には、レボカルニチンとして、1 日 1.5～3 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、レボカルニチンとして、1 日体重 1 kg あたり 25～100 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。 ②通常、レボカルニチンとして 1 回体重 1 kg あたり 50 mg 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 1 kg あたり 300 mg とする。 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 1 kg あたり 10～20 mg 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。

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 FF 内用液 10 %及びエルカルチン FF 静注 1000 mg は、レボカルニチン (フリー体) を有効成分とする経口液剤及び注射剤である。

レボカルニチンは、食事 (肉類、魚、乳製品) による摂取と生体内 (肝臓、腎臓、脳) での生合成により供給される生体内物質であり、小腸粘膜に存在するカルニチントランスポーター organic cation transporter 2 (OCTN2) を介して主として骨格筋、心臓、肝臓などの組織に取り込まれ濃縮されて存在しており、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

¹ エルカルチン FF 内用液 10 %とエルカルチン FF 静注 1000 mg は個別に承認申請されたが、承認申請に至った経緯や臨床データパッケージの構成内容等から、両製剤について 1 つの審査報告書にまとめることは可能と機構は判断した。

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、これらの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来すことが知られている。カルニチン欠乏症の原因としては、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、カルニチンの投与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、カルニチンの投与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。

本邦では、有効成分としてレボカルニチン塩化物を 100 mg 又は 300 mg 含有する錠剤（以下、「エルカルチン錠」）が平成 2 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。」としてアース製薬株式会社が承認を得た。その後、平成 4 年に本申請の申請者である大塚製薬株式会社にエルカルチン錠の医薬品製造販売承認が承継され、また、平成 14 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）。一方、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症以外の原因によるカルニチン欠乏症を含んだ効能・効果への変更、及び乳幼児や急性期の患者への投与が可能な剤形の開発について日本先天代謝異常学会及び日本小児科学会から申請者に要望書が提出されていた。このような背景等を踏まえ、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）においてエビデンスの収集と評価が行われ、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効能・効果をカルニチン欠乏症に変更するための承認事項一部変更承認申請は可能と判断され（「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））、公知申請により、平成 23 年 3 月 10 日にエルカルチン錠について「カルニチン欠乏症」への効能・効果の変更が承認された。また、検討会議においては、乳幼児や急性期の患者並びに経口投与できない患者に対しての剤形の追加（経口服液剤及び注射剤）についても医療上の必要性が高いと評価され、当該検討結果を受けて厚生労働省より申請者に開発要請がなされた（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 22 年 5 月 21 日付 医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号））。

今般、申請者は、経口服液剤及び注射剤を速やかに本邦の医療現場に提供することが重要と判断し、海外で Sigma-tau 社が上市している経口服液剤及び注射剤（ただし、有効成分のレボカルニチンは、本邦で既承認のエルカルチン錠（塩化物）と異なりフリー体）を導入するための医薬品製造販売承認申請（申請区分：新有効成分含有医薬品）を行った。

レボカルニチン（フリー体）を有効成分とする経口液剤及び注射剤は、2012年7月現在、欧米・アジア各国をはじめ31カ国及び32カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶状、pH、解離定数、融点、分配係数について検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル (IR)、紫外吸収スペクトル (UV)、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、質量スペクトル (MS)、示差走査熱量測定、熱質量測定、比旋光度測定により確認されている。

2) 製造方法

原薬は[]を出発物質として合成される。重要工程として、[]工程と[]工程が設定されている。また、重要中間体として[]が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、比旋光度)、旋光度、pH、純度試験 ([]、クロトノイルベタイン []、[]、[]類縁物質 ([]、[]、[]、水分、[]、エンドトキシン試験、定量法 (滴定終点検出法) 及び微生物限度試験が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりであり、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 9ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) シリカゲル入り	60ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH	+	6ヵ月
				ポリエチレン製ドラム	

以上より、原薬の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」)に基づき、[]するとき、[]と設定された。

(2) 製剤 (エルカルチン FF 内用液 10%)

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1 mL中に原薬100 mg含有する経口液剤である。製剤には、D,L-リンゴ酸、希塩酸、安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、精製水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、調製、[]、[]、[]、[]、[] 充てんからなる工程により製造される。なお、[]、[]、[]、[]、[] 工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、pH、[]及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりであり、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5ロット	25℃	60%RH	褐色ガラスボトル (ポリエチレン製キャップ) + 紙箱	60ヵ月
加速試験	実生産 5ロット (3ロットは倒置)	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、褐色ガラスボトル（ポリエチレン製キャップ）に充てんし、これを紙箱で室温保存するとき、60ヵ月と設定された。

(3) 製剤（エルカルチン FF 静注 1000 mg）

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1管（5 mL）中に原薬を1000 mg含有する注射剤である。製剤には、希塩酸、注射用水が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は調製、[]、[]からなる工程により製造される。なお、[]、[]、[]、[]工程には工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、採取容量試験、エンドトキシン試験、無菌試験及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりであり、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5ロット	25℃	—	褐色ガラス アンプル	48ヵ月
中間的試験	実生産 2ロット	30℃	—		6ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	—		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、褐色ガラスアンプルで室温保存するとき、48ヵ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 出発物質の妥当性について

機構は、出発物質について原薬の品質を担保する上で製造工程数及び製造工程における管理（重要中間体の管理項目及び管理値も含む）が適切であるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。出発物質である [] は、構造及び化学的性質が既知であり、 [] されている化学物質である。原薬は、出発物質から [] [] 工程を経て合成される。 [] 工程では、 [] [] を保証するため、 []、 [] 工程では [] で [] を工程管理している。また、 [] 工程においても []、 [] しており、高品質の原薬を恒常的に製することが可能であり、製造工程数及び製造工程における管理は適切と考える。機構は、回答を了承した。

(2) 経口液剤の開封後の安定性について

機構は、経口液剤が分割使用される可能性があるため、開封後の安定性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。経口液剤（1瓶）を開封後、1回 250 µL（レボカルニチン 25 mg）、1日3回採取した際の安定性について、性状、pH、含量、微生物限度試験及び [] [] を試験項目として検討した。その結果、いずれの試験項目においても変化は認められず、開封後2週間の安定性が確認された。

機構は、回答を了承した。

(3) 新添加剤について

機構は、経口液剤に用いられる希塩酸の使用量が前例を超えるために新添加剤に該当するものの、提出された資料から、臨床使用において希塩酸に起因する安全上の問題が生じる可能性

は極めて低いと考え、希塩酸の使用に特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において新たに実施された試験はない。

<審査の概略>

(1) 薬効薬理について

機構は、効力を裏付ける試験を実施していないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。活性本体は、既承認のエルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）と申請製剤では同一（レボカルニチン（フリー体））であり、レボカルニチン塩化物の場合は胃でレボカルニチン（フリー体）に遊離した後、小腸粘膜に存在するカルニチントランスポーターorganic cation transporter 2（以下、「OCTN2」）により吸収され、骨格筋や心筋細胞の細胞膜に存在する OCTN2 により細胞内に濃縮されてミトコンドリアで機能する。また、レボカルニチン（フリー体）は糸球体でろ過されるが、尿細管に存在する OCTN2 によりそのほとんどが再吸収される。レボカルニチン（フリー体）及びレボカルニチン塩化物の分子量はそれぞれ 161.20 及び 197.66 と異なるが、いずれも生体内ではフリー体として存在することから、薬理学的プロファイルは同様と考えられる。本申請に際し、日本人を対象にレボカルニチン塩化物錠 1200 mg とレボカルニチン（フリー体）経口液剤 1000 mg 投与時の薬物動態及び安全性を比較検討するための臨床薬理試験（172- -002 試験）を実施した結果、同様の薬物動態を示すことが確認された（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (2) レボカルニチン経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠における薬物動態比較試験」の項を参照）。

以上のように、レボカルニチン（フリー体）の薬効薬理は既に明らかにされていると考え、効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないと判断した。

機構は、本申請において効力を裏付ける試験が新たに実施されていないものの、申請製剤と既承認のエルカルチン錠の活性本体が同一であることを勘案すると、本申請において効力を裏付ける試験を新たに実施する必要はないと考え、回答を了承した。

(2) 安全性薬理について

機構は、安全性薬理試験を実施していないことの妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。レボカルニチン（フリー体）を用いた安全性薬理試験は実施していないものの、申請製剤と既承認のエルカルチン錠の活性本体が同一であることから、レボカルニチン塩化物を用いた一般薬理試験成績からレボカルニチン（フリー体）の安全性薬理を考察することは可能と考えた。当該試験では、中枢神経系、呼吸及び心血管系、消化器系、摘出平滑筋臓器、末梢神経系、水及び電解質代謝並びに血液凝固系等に及ぼす影

響が検討され、多くの試験項目において最高用量でも作用はみられず、また、作用がみられた場合でもいずれも高用量投与時における軽度な作用であった。健康成人女性にレボカルニチン（フリー体）2 g 以上を経口投与した場合、血漿中遊離カルニチン濃度に飽和がみられることが報告されており（Harper P *et al.*, *Eur J Clin Pharmacol*, 1988; 35: 69-75）、正確な曝露量の推定は困難であるが、エルカルチン FF 内用液 10 %の臨床推奨用量は、成人で 1.5~3 g/日であり、患者の状態に応じて適宜増減されることを踏まえて最大用量を 120 mg/kg/日（体重 50 kg の場合 6 g/日）と仮定すると、健康成人男性への 90 mg/kg 単回経口投与時の AUC_{24h} を参考に推定した曝露量²は、レボカルニチン塩化物の一般薬理試験における無作用量投与時の推定曝露量³を下回った。また、エルカルチン FF 静注 1000 mg の臨床最大用量は 300 mg/kg/日であり、健康成人男性への 30 mg/kg 単回静脈内投与時の AUC_{24h} を参考に推定した曝露量⁴は、レボカルニチン塩化物の一般薬理試験における無作用量投与時の推定曝露量³を上回った。ヒトにおけるレボカルニチン塩化物投与時の主な副作用は食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感等の消化器症状、顔面浮腫、血尿及び貧血等であり、重篤な副作用は報告されていない。レボカルニチン（フリー体）の経口服液剤及び注射剤は 2012 年 7 月時点で欧米を含む世界 31 カ国及び 32 カ国で臨床使用されており、重篤な副作用は報告されていないことから、レボカルニチン塩化物における副作用に比べ明らかな差異はないと考える。さらに、レボカルニチン FF 内用液 10 %及びレボカルニチン FF 静注 1000 mg の申請用量は海外の承認用量⁵と同様であり、レボカルニチンの国内外の臨床使用実績を踏まえると、レボカルニチン（フリー体）を有効成分とする申請製剤の臨床使用において安全上の大きな問題は生じないと考えた。

機構は、本申請において安全性薬理試験が新たに実施されていないことについて、申請製剤と既承認のエルカルチン錠の活性本体が同一であることを勘案すると、申請者の回答は一部理解できるものの、ヒトにおける安全性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について」の項を参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請において新たにサルにレボカルニチン塩化物粉末剤又はレボカルニチン（フリー体）

² 172-001 試験において、日本人健康成人男性にレボカルニチン（フリー体）経口服液剤 90 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの遊離カルニチンの AUC_{24h} (466.09 nmol・h/mL) の 1.33 倍として約 620 nmol・h/mL と推定。

³ エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）の製造販売承認申請時に実施された一般薬理試験において各動物にレボカルニチン塩化物の無作用量を投与したときのレボカルニチン（フリー体）としての曝露量は、マウスに 300 mg/kg 経口投与時の推定 AUC_{24h} は 2249 nmol・h/mL、ラットに 100 mg/kg 経口投与時の実測 AUC_{24h} は 1540 nmol・h/mL、ラットに 200 mg/kg 静脈内投与時の推定 AUC_{24h} は 9418 nmol・h/mL、ネコに 30 mg/kg 静脈内投与時の推定 AUC_{24h} は 638 nmol・h/mL、イヌに 100 mg/kg 経口投与時の実測 AUC_{24h} は 1627 nmol・h/mL 及びイヌに 100 mg/kg 静脈内投与時の推定 AUC_{24h} は 2125 nmol・h/mL であった。

⁴ 172-003 試験において、日本人健康成人男性にレボカルニチン（フリー体）注射剤 30 mg/kg を空腹時に単回静脈内投与したときの遊離カルニチンの AUC_{24h} (2059.39 nmol・h/mL) より約 20000 nmol・h/mL と推定。

⁵ 米国における承認用量は経口服液剤については体重 50 kg の成人で 1~3 g/日、乳児及び小児で 50~100 mg/kg/日、注射剤については 50 mg/kg/日（治療に応じた用量が推奨されており、投与した最高用量は 300 mg/kg/日）である。

経口液剤を投与したときの薬物動態を検討した試験の成績が参考資料として提出された。また、既承認のエルカルチン錠の承認申請時に提出された薬物動態試験の成績が再度提出された。新たに提出された試験の生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) 法が用いられた。以下に、本申請において新たに提出された試験成績を記述する。

吸収 (4.2.2.2 (エルカルチン FF 内用液 10 %) : 参考資料)

雌雄サル (雌雄各8例) にレボカルニチン塩化物粉末剤をイオン交換水に溶解した溶液又はレボカルニチン (フリー体) 経口液剤に、それぞれレボカルニチン塩化物の¹⁴C標識体を含む溶液を混合し単回経口投与⁶したときの血漿中放射能濃度から算出した t_{max} (平均値、以下同様) は、レボカルニチン塩化物粉末剤群及びレボカルニチン (フリー体) 経口液剤群 (以下同順) で雄では12及び14 h、雌では14及び17 h、 $t_{1/2}$ は雄では2.9及び6.7 h、雌では3.2及び3.8 hであった⁷。

<審査の概略>

申請者は、以下のように説明している。レボカルニチン塩化物の経口剤としての非臨床薬物動態試験成績は、エルカルチン錠の承認申請資料として提出している。エルカルチン FF 内用液 10 %及びエルカルチン FF 静注 1000 mg はレボカルニチン塩化物の有効成分であるレボカルニチン (フリー体) を原体とする経口液剤及び注射剤である。エルカルチン錠の非臨床薬物動態試験はレボカルニチン塩化物を溶解して経口投与又は静脈内投与していることから、投与液中で塩は解離しており、フリー体として存在していると考えられる。また、レボカルニチン塩化物について、吸収後の生体内では、レボカルニチン (フリー体) として存在していることから、体循環へ移行後の体内動態 (分布、代謝、排泄) は、エルカルチン錠承認申請時の非臨床薬物動態試験成績から評価することが可能と考えた。

機構は、レボカルニチン (フリー体) の非臨床薬物動態試験の成績については、エルカルチン錠の審査において評価済みであり、また、申請者の説明も踏まえると、提出された資料について特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

レボカルニチン (フリー体) の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験及びその他の毒性試験 (不純物の安全性評価) が実施された。なお、レボカルニチン (フリー体) はレボカルニチン塩化物の遊離塩基であることから、レボカルニチン (フリー

⁶ レボカルニチン塩化物粉末剤群の用量 (フリー体換算) は雄及び雌 (各4例) で 72.9 (59.5) 及び 63.3 (55.7) mg/kg、レボカルニチン (フリー体) 経口液剤群 (各4例) の用量は雄及び雌で 83.0 及び 101.7 mg/kg であった。投与放射能量は、レボカルニチン塩化物粉末剤群の雄及び雌 (各4例) で 19.2 及び 10.3 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ 、レボカルニチン (フリー体) 経口液剤群の雄及び雌 (各4例) で 16.7 及び 15.9 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ であった。なお、これらのデータは Sigma-tau 社から入手したものであり、それぞれの用量が異なる詳細な理由は不明とされている。

⁷ レボカルニチン塩化物粉末剤群の雌の t_{max} 及び $t_{1/2}$ は、各3例のデータ。

体) の反復投与毒性及び生殖発生毒性は、既承認のエルカルチン錠の承認申請時に提出された資料から評価可能と判断され、一部の毒性試験成績が参考資料として提出された。

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与並びに静脈内投与試験が実施された。なお、マウス、ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験の成績については、機構は参考資料として評価した。

1) マウスを用いた単回経口投与及び静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-01、4.2.3.1-02 (エルカルチン FF 内用液 10 %)、4.2.3.1-01、4.2.3.1-02 (エルカルチン FF 静注 1000 mg))

雌雄 ICR マウスにレボカルニチン (フリー体) 0 及び 3000 mg/kg⁸を単回経口投与、又はレボカルニチン (フリー体) 0 及び 1000 mg/kg⁹を単回静脈内投与する試験が実施された。その結果、経口投与ではレボカルニチン (フリー体) 投与による影響はみられなかったが、静脈内投与では痙攣、啼鳴、呼吸促迫、四肢蒼白、過興奮等が認められた。概略の致死量は、経口投与について 3000 mg/kg 超、静脈内投与について 1000 mg/kg 超と判断されている。

2) ラットを用いた単回経口投与及び静脈内投与毒性試験 (4.2.3.1-03 (エルカルチン FF 内用液 10 %)、4.2.3.1-03 (エルカルチン FF 静注 1000 mg))

雌雄 SD ラットにレボカルニチン (フリー体) 0 及び 3000 mg/kg⁸を単回経口投与、又はレボカルニチン (フリー体) 0 及び 1000 mg/kg⁹を単回静脈内投与する試験が実施され、いずれの投与経路でもレボカルニチン (フリー体) 投与による影響は認められなかった。概略の致死量は、経口投与について 3000 mg/kg 超、静脈内投与について 1000 mg/kg 超と判断されている。

3) マウス、ラット及びウサギを用いた単回投与毒性試験 (4.2.3.1-04 (エルカルチン FF 内用液 10 %) : 参考資料、4.2.3.1-04 (エルカルチン FF 静注 1000 mg) : 参考資料)

雌雄 ICR マウス、Wistar ラット及び NZW ウサギを用いた単回投与毒性試験が実施された。その結果、経口投与、静脈内投与及び腹腔内投与時のレボカルニチン (フリー体) の LD₅₀ 値は、表 4 のように判断された。

⁸ 溶媒は脱イオン水

⁹ 溶媒は生理食塩液

表4 経口投与、静脈内投与及び腹腔内投与時のレボカルニチン（フリー体）のLD₅₀値

投与方法	LD ₅₀ 値 (g/kg)		
	ICR マウス	Wistar ラット	NZW ウサギ
経口投与	雄：30.0 ^{a)} 、雌：28.9 ^{a)}	雄：18.7 ^{b)} 、雌：14.5 ^{b)}	—
静脈内投与	雌雄：2.2 ^{c)} 、又は雌雄：>5.0 ^{d)}	—	雌雄：>7.8 ^{e)}
腹腔内投与	雄：11.0 ^{f)} 、雌：12.4 ^{f)}	雌雄：8.3 ^{g)}	—

- a)レボカルニチン（フリー体）15220、21310、29480及び41780 mg/kgを経口投与
 b)レボカルニチン（フリー体）7770、10880、15230、21320及び29850 mg/kgを経口投与
 c)レボカルニチン（フリー体）1670、2000、2400及び2880 mg/kgを静脈内投与（10 mL/kgを15秒間で投与）
 d)レボカルニチン（フリー体）2780、3900及び5460 mg/kgを静脈内投与（10 mL/kgを45秒間で投与）
 e)レボカルニチン（フリー体）4000、5600及び7840 mg/kgを静脈内投与（4 mL/kgを3分間で投与）
 f)レボカルニチン（フリー体）4500、6300、8800、12348及び17287 mg/kgを腹腔内投与
 g)レボカルニチン（フリー体）7070、7770、8550、9400及び10340 mg/kgを腹腔内投与

(2) 反復投与毒性試験

イヌを用いた13週間静脈内投与毒性試験が実施された。なお、ラットを用いた52週間混餌投与毒性試験及びイヌを用いた52週間経口投与毒性試験の成績については、機構は参考資料として評価した。

1) イヌを用いた13週間静脈内投与毒性試験（4.2.3.2-01（エルカルチンFF静注1000mg））

雌雄ビーグル犬にレボカルニチン（フリー体）150、300及び600 mg/kg/日⁸、並びに生理食塩水を1日1回13週間静脈内投与する試験が実施された。その結果、レボカルニチン（フリー体）投与により毒性学的に意義のある変化は認められなかった。無毒性量は、600 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた52週間混餌投与毒性試験（4.2.3.2-01（エルカルチンFF内用液10%）：参考資料）

雌雄SDラットにレボカルニチン（フリー体）0、150、450及び1350 mg/kg/日を52週間混餌投与投与する試験が実施された。その結果、1350 mg/kg/日で摂水量の増加、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少がみられたが、貧血による代償性変化は認められなかった。無毒性量は、1350 mg/kg/日と判断されている。

3) イヌを用いた52週間経口投与毒性試験（4.2.3.2-02（エルカルチンFF内用液10%）：参考資料）

雌雄ビーグル犬にレボカルニチン（フリー体）0、300、600及び1200 mg/kg/日⁸を1日1回52週間経口投与する試験が実施された。その結果、300 mg/kg/日以上で腎皮髄境界部の尿細管において脂肪滴増加、600 mg/kg/日以上で血中クロライドの増加、赤血球数、ヘモグロビン及び血中血球容積の減少、1200 mg/kg/日で血中カリウムの増加、平均赤血球容積の増加が認められた。ビーグル犬では尿細管における脂肪滴増加は自然発生性に認められることから（Morishima H, *et al.*, *Exp Anim*, 1990; 39: 239-248、Yasuba M, *et al.*, *Jpn J Vet Sci*, 1987; 49: 51-59、Sato J, *et al.*, *J Toxicol Pathol*, 2012; 25: 103-134）、本試験での当該所見は自然発生性の変化が促進されたものであり、尿検査、血液学的検査及び生化学的検査において腎毒性を示唆する変化は認められなかったこと、尿細管上皮の壊死は観察されなかったことも踏まえ、その毒性学的意義は低いと考察されている。無毒性量は、1200 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-01、4.2.3.3.1-02、4.2.3.3.2-01 (エルカルチン FF 内用液 10 %)、4.2.3.3.1-01、4.2.3.3.1-02、4.2.3.3.2-01 (エルカルチン FF 静注 1000 mg))

細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血由来リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄を用いた小核試験が実施された。いずれの試験においても結果は陰性であったことから、レボカルニチン（フリー体）は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

レボカルニチン（フリー体）が生体内成分であること及び反復投与毒性試験において前がん病変は認められなかったことから、レボカルニチン（フリー体）を用いたがん原性試験は実施されなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性に関する評価資料は提出されていないが、レボカルニチン（フリー体）の経口投与による生殖発生毒性試験（ラットを用いた交配前、妊娠及び授乳期投与試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の成績について、機構は参考資料として評価した。

1) ラットを用いた交配前、妊娠及び授乳期投与試験 (4.2.3.5.1-01 (エルカルチン FF 内用液 10 %) : 参考資料)

雌雄 SD ラットにレボカルニチン（フリー体）0、300、600 及び 1200 mg/kg/日⁸を、雄は交配 60 日前から雌の妊娠期間終了まで、雌は交配 14 日前から分娩後 21 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、親動物では 600 mg/kg/日以上で下痢がみられたが、親動物の生殖能、胚・胎児及び出生児（F₁ 及び F₂）に対する影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性（下痢を除く）及び生殖能、胚・胎児発生、次世代の発生・生殖について 1200 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-01 (エルカルチン FF 内用液 10 %) : 参考資料)

妊娠 SD ラットにレボカルニチン（フリー体）0、350、700 及び 1400 mg/kg/日⁸を妊娠 6～15 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物では 1400 mg/kg/日で軟便がみられたが、胚・胎児にはレボカルニチン（フリー体）投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、胚・胎児発生について 1400 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-02 (エルカルチン FF 内用液 10 %) : 参考資料)

妊娠 NZW ウサギにレボカルニチン（フリー体）0、150、300 及び 600 mg/kg/日⁸を妊娠 6

～18日まで1日1回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物では600 mg/kg/日で死亡(2/20例)がみられ、当該動物では下痢が認められた。胚・胎児ではレボカルニチン(フリー体)投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について300 mg/kg/日、母動物の生殖能、胚・胎児発生について600 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(4.2.3.5.3-01(エルカルチンFF内用液10%):参考資料)

妊娠SDラットにレボカルニチン(フリー体)0、350、700及び1400 mg/kg/日⁸を妊娠15日から分娩後21日まで1日1回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物及び出生児(F₁)ではレボカルニチン(フリー体)投与による影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖能、出生児の発生について1400 mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

イヌを用いた13週間静脈内投与毒性試験(4.2.3.2-01)において静脈内投与による局所刺激性が評価され、レボカルニチン(フリー体)投与に起因する投与部位の変化は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

不純物の毒性試験

レボカルニチン(フリー体)に不純物として含まれるクロトノイルベタインは、安全性に関する閾値を超えて規格設定されていることから、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験並びに心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を評価する試験が実施された。

①単回投与毒性試験(4.2.3.7.6-01、4.2.3.7.6-02(エルカルチンFF内用液10%)、4.2.3.7.6-01、4.2.3.7.6-02(エルカルチンFF静注1000mg))

雌雄ICRマウス及びSDラットにクロトノイルベタインを単回経口投与又は単回静脈内投与する試験が実施された。その結果、経口投与ではマウスで歩行困難及びうずくまり、ラットで立毛及び鎮静が認められ、LD₅₀はマウス及びラットで5000 mg/kg超と判断されている。静脈内投与ではマウスで振戦、歩行困難、痙攣等、ラットで振戦、歩行困難、痙攣、呼吸促迫、肺のうっ血等が観察され、LD₅₀はマウスでは雄で1697 mg/kg、雌で1771 mg/kg、ラットでは雄で1212 mg/kg、雌で1537 mg/kgと判断されている。

②反復投与毒性試験(4.2.3.7.6-03、4.2.3.7.6-04(エルカルチンFF内用液10%)、4.2.3.7.6-03、4.2.3.7.6-04(エルカルチンFF静注1000mg))

雌雄ビーグル犬にクロトノイルベタインを1日1回4週間経口投与又は静脈内投与する試験が実施された。その結果、静脈内投与では90 mg/kg/日まで、経口投与では180 mg/kg/日まで毒性学的に意義のある所見は認められなかった。クロトノイルベタインの無毒性量(経口投与:180 mg/kg/日、静脈内投与:90 mg/kg/日)における曝露量は、レボカルニチン

(フリー体)の臨床最大用量(経口投与:6g/日、静脈内投与:300mg/kg/日)を投与したときのクロトノイルベタインの推定曝露量と比較して■倍(経口投与)及び■倍(静脈内投与)とされ、臨床において安全上の大きな問題が生じる可能性は低いと判断されている。

③遺伝毒性試験(4.2.3.7.6-05(エルカルチンFF内用液10%)、4.2.3.7.6-05(エルカルチンFF静注1000mg))

クロトノイルベタインの変異原性を評価するため、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された結果、陰性であった。

④心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響(4.2.3.7.6-06(エルカルチンFF内用液10%)、4.2.3.7.6-06(エルカルチンFF静注1000mg))

雌雄の無麻酔ビーグル犬にクロトノイルベタインを50mg/kgまで漸増投与する静脈内投与試験が実施された。その結果、25mg/kg以上で心室の脱分極相への影響、50mg/kgで収縮期血圧低下が認められたが、いずれも軽度であったことから、クロトノイルベタインは心血管系及び呼吸器系に対して、50mg/kgの用量まで毒性学的に重篤な影響を及ぼさないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 静脈内投与時の安全性について

機構は、静脈内投与による長期の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施されていないことから、ヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。レボカルニチン(フリー体)の単回静脈内投与では、マウスで3900mg/kg、ラットで1000mg/kg(最高用量)、ウサギで5600mg/kgの用量で死亡はみられず、レボカルニチン(フリー体)の反復経口投与では、ラットを用いた52週間混餌投与毒性試験及びイヌを用いた52週間経口投与毒性試験において重篤な毒性変化は認められなかった。以上のことから、レボカルニチン(フリー体)の毒性は動物種及び投与経路によらず弱いと考え、他の動物種を用いた毒性試験及び長期毒性試験を追加実施しても、イヌを用いた13週間静脈内投与毒性試験と大きく異なる毒性所見は得られないと判断した。また、レボカルニチン(フリー体)の生殖発生への影響については、レボカルニチン(フリー体)及び代謝産物であるアセチルレボカルニチンが精子のエネルギー代謝に重要な役割を果たすこと(Jeulin C & Lewin L *Human Reproduction Update*, 1996; 2: 87-102)及び男性不妊症患者に経口投与することで精子濃度、精子数、精子の運動性が増加すること(Costa M *et al.*, *Andrologia*, 1994; 26: 155-159)が報告されているが、レボカルニチン(フリー体)のイヌを用いた13週間静脈内投与毒性試験(最高用量600mg/kg)及びラットを用いたレボカルニチン塩化物の13週間経口投与毒性試験(最高用量5000mg/kg)では、雌雄の生殖器に病理組織学的変化は観察されず、レボカルニチン塩化物の一般薬理試験では静脈内投与により非妊娠子宮運動に

対する影響も認められていない（藤村一、他、医薬品研究 1988; 19: 424-445）。レボカルニチン（フリー体）の注射剤は、米国、英国、仏国、伊国等では一次性及び二次性のカルニチン欠乏症に対する安全かつ不可欠な治療薬の一つとして臨床使用されており、主な副作用は消化器症状であるが、生殖系への影響を含めて重篤な副作用は報告されていない。さらに、本邦での申請用量は海外の承認用量の範囲内であり、レボカルニチン（フリー体）は食品の摂取及び生体内における生合成により供給されることも勘案すると、レボカルニチン（フリー体）の静脈内投与による長期投与毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施する必要はないと判断した。

(2) クロトノイルベタインの遺伝毒性について

機構は、クロトノイルベタインを用いた染色体異常試験が実施されていないことから、ヒトでの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。クロトノイルベタインの遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験において突然変異誘発性は認められなかったが、染色体異常を検出する試験は実施していない。しかしながら、マウス骨髄を用いた小核試験においてレボカルニチン（フリー体）2000 mg/kg を単回腹腔内投与した結果、小核頻度の上昇は認められず陰性であった。当該試験に使用したレボカルニチン（フリー体）中のクロトノイルベタインの含有率は■■■■%であったことから、クロトノイルベタインの用量は■■■■mg/kg/日（2000 mg/kg/日×■■■■%）と考える。一方、クロトノイルベタインが規格値の上限である■■■■%含まれると仮定した場合、レボカルニチン（フリー体）の臨床最大用量（静脈内投与：300 mg/kg/日）を投与した際のクロトノイルベタインの用量は■■■■mg/kg/日と考えられるが、小核試験における用量（■■■■mg/kg/日）の0.28倍に相当することから、クロトノイルベタインが生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考える。

機構は、(1) 及び (2) について以下のように考える。レボカルニチン（フリー体）の静脈内投与毒性試験については、試験の種類や試験期間に不十分な箇所が散見されることから、レボカルニチン（フリー体）の毒性評価が十分になされているとは言い難いと考え。しかしながら、静脈内投与時の一般毒性が概ね捉えられていること、欧米等における臨床使用実績があり、安全性に特段の懸念は認められていないこと等を勘案すると、追加の毒性試験等を実施する必要はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する新たな資料は提出されていない。

国内臨床試験では、海外（伊国）の市販製剤が使用された。臨床試験に関するヒト生体試料中の総カルニチン及び遊離カルニチンの定量には、酵素サイクリング法又は放射酵素法が

用いられ、酵素サイクリング法のヒト血清（血漿）及び尿中の定量下限は総カルニチン及び遊離カルニチンともに 2.0 及び 8.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。放射酵素法は液体シンチレーションカウンタ法によって測定された¹⁰。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

エルカルチン FF 内用液 10% の評価資料として、国内臨床試験 2 試験 (172-■■■-001、172-■■■-002 試験)、エルカルチン FF 静注 1000 mg の評価資料として国内臨床試験 1 試験 (172-■■■-003 試験) の成績が提出され、両製剤の参考資料として、海外臨床試験 1 試験 (Sigma-tau 社臨床薬理試験) の成績が提出された。

(1) レボカルニチン経口液剤における薬物動態試験 (5.3.3.1-01 (エルカルチン FF 内用液 10%) : 172-■■■-001 試験<20■■■年■■■月~■■■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 10 例) を対象に、レボカルニチン (フリー体) 経口液剤単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 I 期、第 II 期及び第 III 期に、レボカルニチン (フリー体) 経口液剤をそれぞれ 30、60 及び 90 mg/kg を空腹時に単回経口投与とされ、休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち薬物濃度データを欠測した 10 例を除く他の 10 例が薬物動態解析対象集団とされた¹¹ (安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照)。

レボカルニチン (フリー体) 経口液剤単回経口投与時における血漿中及び尿中薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

¹⁰ アシルカルニチン濃度は、総カルニチン濃度から遊離カルニチン濃度を減じて算出されている。なお、総カルニチン濃度と遊離カルニチン濃度のいずれかが定量下限未満の場合は、アシルカルニチン濃度は欠測値とされている。

¹¹ 本試験開始後、第 I 期において 10 例の被験者を対象に治験薬が投与されたが、治験薬投与直後に全例の投与前 12~0 時間の蓄尿データが欠測していることが判明したため、第 I 期の時点で治験が中止された。その後、再試験が実施され、他の 10 例の被験者を対象に第 I 期から第 III 期までに治験薬の投与が行われた。

表5 レボカルニチン（フリー体）経口液剤単回投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ^{a)}

パラメータ	用量	遊離カルニチン	総カルニチン	アシルカルニチン ^{b)}
C _{max} (μmol/L)	30 mg/kg	31.59±8.87	37.89±12.56	7.54±3.92
	60 mg/kg	43.89±14.47	53.71±18.34	11.84±4.69
	90 mg/kg	51.06±19.80	67.43±26.12	18.36±7.98
AUC _{12h} (μmol・h/L)	30 mg/kg	226.55±61.56	263.98±78.69	38.54±20.38
	60 mg/kg	294.98±87.71	353.12±112.51	60.01±25.72
	90 mg/kg	325.75±123.59	415.78±159.50	90.35±56.04
AUC _{24h} (μmol・h/L)	30 mg/kg	334.91±98.74	391.18±120.71	56.84±28.80
	60 mg/kg	432.32±130.56	501.14±160.86	70.81±34.77
	90 mg/kg	466.09±188.10	565.24±227.38	102.23±81.23
t _{max} (h)	30 mg/kg	5.00 (4.00, 6.00)	5.00 (3.00, 5.00)	5.00 (2.00, 24.00)
	60 mg/kg	5.00 (3.00, 5.00)	5.00 (4.00, 5.00)	4.50 (2.00, 8.00)
	90 mg/kg	3.50 (2.00, 5.00)	5.00 (2.00, 5.00)	4.50 (2.00, 8.00)
t _{1/2} (h)	30 mg/kg	41.57±47.38	45.73±76.93	40.61±46.51 ^{c)}
	60 mg/kg	34.45±21.26	22.94±14.03	8.73±7.48 ^{d)}
	90 mg/kg	24.71±13.33	24.83±25.13	112.14±290.52 ^{e)}
Ae _{24h} (μmol)	30 mg/kg	811.08±360.47	1044.08±488.98	232.99±130.58
	60 mg/kg	1376.69±363.72	1727.53±467.09	350.82±110.47
	90 mg/kg	1970.78±617.58	2526.76±811.72	555.97±201.79
fe _{24h} (%)	30 mg/kg	6.92±3.02	8.88±4.08	1.97±1.08
	60 mg/kg	5.92±1.88	7.43±2.38	1.51±0.54
	90 mg/kg	5.59±1.85	7.16±2.46	1.58±0.63

平均値±標準偏差 (n=10)、t_{max}：中央値（最小値，最大値）

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{12h}：投与12時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{24h}：投与24時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失相の消失半減期、Ae_{24h}：投与24時間後までの累積尿中排泄量、fe_{24h}：投与24時間後までの用量に対する累積尿中排泄率

a) 治験薬初回投与前日の測定対象の値をベースラインとして内因性カルニチン濃度を補正した薬物動態パラメータ（ノンコンパートメント解析）

b) アシルカルニチン濃度は、総カルニチン濃度から遊離カルニチン濃度を減じて算出

c) n=7

d) n=9

e) n=8

(2) レボカルニチン経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠における薬物動態比較試験 (5.3.3.1-02 (エルカルチンFF内用液10%)：172- -002 試験<20 年 月 月>)

日本人健康成人男性（目標被験者数20例）を対象に、レボカルニチン（フリー体）経口液剤とレボカルニチン塩化物錠単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検2群2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第I期及び第II期に、レボカルニチン（フリー体）経口液剤1000mg又はレボカルニチン塩化物錠1200mg（フリー体換算：978.7mg）を空腹時に単回経口投与とされ、休薬期間は7日間とされた。

総投与例数20例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた（安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照）。

レボカルニチン（フリー体）経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠単回投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータは、表6のとおりであった。

表 6 レボカルニチン（フリー体）経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠単回投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ^{a)}

パラメータ	レボカルニチンの用量	遊離カルニチン	総カルニチン	アシルカルニチン ^{b)}
C _{max} (μmol/L)	フリー体 1000 mg	23.06±8.02	27.06±9.94	5.61±3.67
	塩化物 1200 mg	24.74±9.98	29.82±12.63	6.69±3.50
AUC _{12h} (μmol·h/L)	フリー体 1000 mg	153.43±61.91	176.91±78.62	27.06±25.41
	塩化物 1200 mg	174.95±76.02	201.30±90.51	28.44±18.32
AUC _{24h} (μmol·h/L)	フリー体 1000 mg	228.34±107.30	260.55±137.94	41.43±40.49
	塩化物 1200 mg	265.49±123.68	298.71±147.67	38.62±30.46
t _{max} (h)	フリー体 1000 mg	5.00 (2.00, 6.00)	5.00 (2.00, 6.00)	5.00 (1.00, 12.00)
	塩化物 1200 mg	5.00 (0.50, 8.00)	5.00 (0.50, 5.00)	5.00 (4.00, 24.00)
t _{1/2} (h)	フリー体 1000 mg	46.08±77.86	48.72±146.13	39.09±43.58 ^{d)}
	塩化物 1200 mg	64.93±119.83	22.74±25.01 ^{e)}	15.98±28.92 ^{e)}
fe _{24h} (%)	フリー体 1000 mg	9.67±5.32	12.45±6.86	2.79±1.68
	塩化物 1200 mg	11.58±3.80	14.66±4.69	3.09±1.10

平均値±標準偏差 (n=20)、t_{max} : 中央値 (最小値, 最大値)

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC_{12h} : 投与 12 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{24h} : 投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2} : 消失相の消失半減期、fe_{24h} : 投与 24 時間後までの用量に対する累積尿中排泄率

a) 治験薬初回投与前日の測定対象の値をベースラインとして内因性カルニチン濃度を補正した薬物動態パラメータ (ノンコンパートメント解析)

b) アシルカルニチン濃度は、総カルニチン濃度から遊離カルニチン濃度を減じて算出

c) n=19

d) n=10

e) n=13

(3) レボカルニチン注射剤における薬物動態試験 (5.3.3.1-01 (エルカルチン FF 静注 1000 mg) : 172-■■-003 試験<20■■年■月~■月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 10 例) を対象に、レボカルニチン (フリー体) 注射剤単回静脈内投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 I 期及び第 II 期に、レボカルニチン (フリー体) 注射剤を 30 及び 60 mg/kg を空腹時に単回静脈内投与とされ、休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 10 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた¹²⁾ (安全性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項を参照)。

レボカルニチン (フリー体) 注射剤単回静脈内投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータは、表 7 のとおりであった。

¹²⁾ 薬物動態解析対象集団とされた 10 例のうち、第 II 期において 60 mg/kg 投与 30 分後の採血時間が許容範囲外であった 1 例については投与 30 分後の血中濃度データが薬物動態解析から除外された。

表7 レボカルニチン（フリー体）注射剤単回静脈内投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ^{a)}

パラメータ	用量	遊離カルニチン	総カルニチン	アシルカルニチン ^{b)}
C _{max} (μmol/L)	30 mg/kg	1326.19±266.07	1347.52±271.69	32.81±10.04
	60 mg/kg	2606.30±552.44	2582.45±549.67	24.06±10.58 ^{c)}
AUC _{12h} (μmol·h/L)	30 mg/kg	1826.35±180.86	1913.30±196.32	86.95±22.10
	60 mg/kg	3508.76±244.76	3635.24±253.20 ^{c)}	130.04±44.80 ^{c)}
AUC _{24h} (μmol·h/L)	30 mg/kg	2059.39±216.80	2190.86±243.38	131.47±32.04
	60 mg/kg	3856.16±294.28	4066.51±319.84 ^{c)}	213.91±70.69 ^{c)}
t _{max} (h)	30 mg/kg	0.170 (0.08, 0.17)	0.170 (0.08, 0.17)	0.170 (0.08, 2.00)
	60 mg/kg	0.125 (0.08, 0.17)	0.125 (0.08, 0.17)	1.00 (0.08, 6.00) ^{c)}
t _{1/2} (h)	30 mg/kg	25.73±11.41	20.82±8.69	18.46±17.80 ^{c)}
	60 mg/kg	23.73±5.78	21.72±4.52	18.19±13.31
Ae _{24h} (μmol)	30 mg/kg	8675.61±1198.34	9294.71±1207.26	619.12±162.42
	60 mg/kg	17243.37±2454.96	18622.00±2605.17	1378.62±360.65
fe _{24h} (%)	30 mg/kg	75.80±5.42	81.25±4.84	5.44±1.45
	60 mg/kg	75.20±3.82	81.26±4.45	6.05±1.61

平均値±標準偏差 (n=10)、t_{max}：中央値 (最小値, 最大値)

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{12h}：投与12時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{24h}：投与24時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失相の消失半減期、Ae_{24h}：投与24時間後までの累積尿中排泄量、fe_{24h}：投与24時間後までの用量に対する累積尿中排泄率

a) 治験薬初回投与前日の測定対象の値をベースラインとして内因性カルニチン濃度を補正した薬物動態パラメータ (ノンコンパートメント解析)

b) アシルカルニチン濃度は、総カルニチン濃度から遊離カルニチン濃度を減じて算出

c) n=9

(4) Sigma-tau 社臨床薬理試験 (5.3.3.1-02 (エルカルチン FF 静注 1000 mg)、5.3.3.1-03 (エルカルチン FF 内用液 10%)：参考資料)

白人の健康成人男性 (目標被験者数 10 例) を対象に、レボカルニチン (フリー体) 経口服液剤及びレボカルニチン (フリー体) 注射剤の薬物動態を検討するため、非盲検 5 群 5 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、レボカルニチン (フリー体) 経口服液剤 30、60 及び 90 mg/kg を空腹時に単回経口投与又はレボカルニチン (フリー体) 注射剤 30 mg/kg を空腹時に単回静脈内投与とされ、さらにレボカルニチン経口服液剤 30 mg/kg/日を空腹時に 1 日 2 回朝夕の 8 日間 (8 日目は朝のみ投与) 反復経口投与とされ、それぞれの休薬期間は 7 日間以上とされた。

総投与例数 10 例全例が薬物動態解析対象集団とされた¹³⁾。

レボカルニチン (フリー体) 経口服液剤及び注射剤単回投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

¹³⁾ 単回投与試験において、レボカルニチン経口服液剤 30 mg/kg 経口投与時及び 60 mg/kg 経口投与時の尿中排泄量に異常値が認められた 2 例の被験者については、尿中薬物動態の解析対象集団から除外された。また、レボカルニチン注射剤 30 mg/kg 静脈内投与時の尿中排泄量に異常値が認められた 1 例の被験者については、絶対的バイオアベイラビリティの計算値が他の被験者の平均値と比較して異常に高値であったことから、当該被験者は絶対的バイオアベイラビリティの解析対象集団から除外された。

表 8 レボカルニチン（フリー体）経口液剤及び注射剤単回投与時の血漿中及び尿中薬物動態パラメータ^{a)}

パラメータ	投与経路	用量	遊離カルニチン	総カルニチン
C _{max} (μmol/L)	i.v.	30 mg/kg	1119.6±103.2	1372.1±177.5
	p.o.	30 mg/kg	26.0±12.7	49.8±27.5
	p.o.	60 mg/kg	42.3±14.9	70.9±22.4
	p.o.	90 mg/kg	49.3±14.9	86.2±19.2
AUC _{12h} (μmol・h/L)	i.v.	30 mg/kg	1501.83±304.00	1887.74±424.99
	p.o.	30 mg/kg	143.25±76.89	238.01±197.80
	p.o.	60 mg/kg	250.52±87.13	381.82±188.76
	p.o.	90 mg/kg	309.72±93.98	540.79±167.30
AUC _{24h} (μmol・h/L)	i.v.	30 mg/kg	1624.73±330.41	2022.24±597.64
	p.o.	30 mg/kg	185.90±116.31	257.81±251.37
	p.o.	60 mg/kg	300.52±106.72	422.42±313.07
	p.o.	90 mg/kg	409.12±121.87	649.09±285.19
t _{max} (h)	i.v.	30 mg/kg	0.08 (0.08, 0.08)	0.08 (0.08, 0.17)
	p.o.	30 mg/kg	4.50 (3.00, 8.00)	4.50 (1.00, 6.00)
	p.o.	60 mg/kg	3.00 (2.00, 6.00)	4.00 (2.00, 6.00)
	p.o.	90 mg/kg	3.50 (3.00, 6.00)	5.00 (2.00, 6.00)
Ae _{0-24h} ^{b)} (μmol)	i.v.	30 mg/kg	6624±2535	10402±3557
	p.o.	30 mg/kg	1016±242	1602±346
	p.o.	60 mg/kg	1385±430	2401±537
	p.o.	90 mg/kg	1913±291	3267±929
BA ^{b)} (%)	i.v.	30 mg/kg	—	—
	p.o.	30 mg/kg	11.4±7.9	11.6±13.6
	p.o.	60 mg/kg	14.7±6.2	14.8±5.3
	p.o.	60 mg/kg	9.3±5.2	10.4±7.7
	p.o.	90 mg/kg	10.7±6.2	11.6±3.9
	p.o.	90 mg/kg	8.4±3.0	10.9±4.6
			9.8±4.0	10.3±2.8

平均値±標準偏差 (n=10)、t_{max}：中央値（最小値、最大値）、—：算出せず

C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{12h}：投与 12 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、AUC_{24h}：投与 24 時間後までの血漿中濃度時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、Ae_{0-24h}：投与 24 時間後までの累積尿中排泄量 (n=8)、BA：バイオアベイラビリティ（上段：AUC_{24h} (Sigma-tau 社から提供された臨床薬理試験の報告書から得られた AUC_{24h}) を基に算出したバイオアベイラビリティ、下段：Ae_{0-24h} (Sigma-tau 社から提供された臨床薬理試験の報告書から得られた Ae_{0-24h}) を基に算出したバイオアベイラビリティ)

a) プラセボ経口投与時の測定対象の値をベースラインとして内因性カルニチン濃度を補正した薬物動態パラメータ (Sigma-tau 社から提供された臨床薬理試験の報告書には薬物動態パラメータ算出に関する詳細な記述がなかったため、大塚製薬株式会社が当該報告書の個々のデータを用いて国内臨床薬理試験と同様にノンコンパートメント解析によって再解析を行って得られた薬物動態パラメータ)

b) Sigma-tau 社から提供された臨床薬理試験の報告書から得られた薬物動態パラメータ

レボカルニチン（フリー体）経口液剤の反復経口投与時の薬物動態は、投与 3 日目から定常状態に達した。内因性の血漿中遊離カルニチン及び総カルニチン濃度（平均値±標準偏差）は 37±4 及び 71±15 nmol/mL であり、投与 8 日目の朝投与 24 時間後の血漿中遊離カルニチン及び総カルニチン濃度は 42±7 及び 75±17 nmol/mL であった。遊離カルニチン及び総カルニチンの累積尿中排泄量は投与 1 日目からそれぞれ内因性の値より約 6 倍及び約 4 倍増加し、反復投与中は持続した。

<審査の概略>

(1) 国内外におけるレボカルニチン（フリー体）の経口液剤及び注射剤投与時の薬物動態について

機構は、国内外におけるレボカルニチン（フリー体）の経口液剤及び注射剤投与時の薬物動態について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施したレボカルニチン経口液剤の薬物動態試験 (172-■■■-001 試験) と海外で実施された Sigma-tau 社臨床薬理試験におけるベースライン

の内因性カルニチン濃度で補正した血漿中遊離カルニチンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比（日本人/白人）とその両側 90%信頼区間（以下同様）は、30 mg/kg 投与時で 1.33 [0.93, 1.90] 及び 1.79 [1.14, 2.79]、60 mg/kg 投与時で 1.02 [0.76, 1.38] 及び 1.44 [1.08, 1.92]、90 mg/kg 投与時で 0.99 [0.74, 1.33] 及び 1.08 [0.78, 1.48]、血漿中総カルニチンは 30 mg/kg 投与時で 0.81 [0.56, 1.18] 及び 1.90 [1.03, 3.52]、60 mg/kg 投与時で 0.72 [0.51, 1.01] 及び 1.17 [0.77, 1.79]、90 mg/kg 投与時で 0.73 [0.55, 0.98] 及び 0.86 [0.57, 1.29] であり、特に 30 mg/kg 投与時では血漿中遊離カルニチン濃度及び総カルニチン濃度が白人に比べ日本人で高値を示した。これは日本人及び白人ともに本薬の経口投与（30 mg/kg）により、内因性の遊離カルニチン濃度に上乘せられた濃度が小さく¹⁴、さらに白人における内因性の血漿中遊離カルニチン及び総カルニチン濃度の日間変動の平均は、日本人に比べてそれぞれ 2 倍以上、日内変動の平均は、日本人に比べてそれぞれ 1.5 倍以上大きいことが背景にあると考える。白人における内因性の血漿中総カルニチン濃度のばらつきが大きかったことについては、Sigma-tau 社臨床薬試験における測定法（放射酵素法）の精度（日内）が $\leq 23\%$ であり、172-001 試験における測定法（酵素サイクリング法）の精度 $\leq 0.95\%$ と比較して低いことが原因の一つと考える。このように、当該補正方法では、低用量側の白人と日本人の曝露量の比較は十分に評価することが困難であったが、一方で経口投与由来の血漿中遊離カルニチン濃度及び総カルニチン濃度が内因性の遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中濃度に比べて高くなる高用量側では補正の影響は受け難いことが考えられ、また、ベースラインの内因性カルニチン濃度で補正していない薬物動態パラメータの検討結果¹⁵からも用量間において白人と日本人において差がないものと考えられること等も踏まえて、国内外の曝露量は同程度であると考ええる。

さらに、国内で実施したレボカルニチン注射剤の薬物動態試験（172-003 試験）と海外で実施された Sigma-tau 社臨床薬理試験におけるベースラインの内因性カルニチン濃度で補正した血漿中遊離カルニチンの C_{max} 及び AUC_{24h} の幾何平均値の比（日本人/白人）とその両側 90%信頼区間は、30 mg/kg 投与時で 1.17 [1.04, 1.32] 及び 1.29 [1.13, 1.47]、血漿中総カルニチンは 0.97 [0.85, 1.11] 及び 1.12 [0.94, 1.34] であり、血漿中遊離カルニチン濃度が白人に比べ日本人でやや高い値を示した。これは、血漿中遊離カルニチン濃度の C_{max} が他の被験者と比較して高い被験者が日本人 4 例に認められたことが原因と考えるが、当該被験者背景からその原因を特定することはできなかった。なお、経口服液剤ほど白人に比べて日本人で曝露量が高かったことへの影響は大きくないと考えるものの、国内外の測定法の精度により、補正に用いる内因性の濃度との差が小さくなる本薬の投与後 10 時間以降の時点の濃度が補正時に過剰に補正され、低い濃度が算出された被験者が白人が多かったことも原因の一つと考える。

¹⁴ レボカルニチン 30 mg/kg 経口投与由来の血漿中遊離カルニチン及び総カルニチンの C_{max} （補正後）は、内因性の血漿中遊離カルニチン及び総カルニチン濃度に対して平均で約 0.7 倍であった。

¹⁵ 血漿中遊離カルニチンの AUC_{24h} の幾何平均値の比（日本人/白人）とその両側 90%信頼区間は、30 mg/kg 投与時で 1.18 [1.09, 1.29]、60 mg/kg 投与時で 1.16 [1.06, 1.26]、90 mg/kg 投与時で 1.09 [0.99, 1.21]、血漿中総カルニチンは 30 mg/kg 投与時で 0.77 [0.69, 0.87]、60 mg/kg 投与時で 0.76 [0.67, 0.87]、90 mg/kg 投与時で 0.71 [0.63, 0.80] であった。

以上のように、国内外における経口液剤及び注射剤投与時の薬物動態の比較について、検討した試験のデザイン、患者背景等を踏まえて評価した結果、白人において内因性の血漿中遊離カルニチン濃度及び総カルニチン濃度のばらつきが大きいこと等により厳密な比較を行うことは困難であったが、国内外の薬物動態に特段大きな違いはないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験において、白人による内因性の血漿中遊離カルニチン濃度及び総カルニチン濃度のばらつきにより薬物動態パラメータが過補正となった可能性は否定できないとする申請者の回答は理解できるものと考え、ベースラインの内因性カルニチン濃度で補正していない薬物動態パラメータの検討等を踏まえた国内外の臨床試験成績、既承認のエルカルチン錠のデータ、エルカルチン錠に係る検討会議において海外データも含めて評価されたこと等を勘案すると、日本人と白人との間に臨床的に大きな問題が生じるような薬物動態の違いはないと判断した。

(2) 日本人におけるレボカルニチン（フリー体）経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠投与時の薬物動態について

機構は、レボカルニチン（フリー体）経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠の薬物動態の比較について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。経口液剤及び塩化物錠における薬物動態比較試験（172-002試験）において、ベースラインの内因性カルニチン濃度で補正した血漿中遊離カルニチンの C_{max} 及び AUC_{24h} の対数変換値の平均値の差（経口液剤－塩化物錠）とその両側 90%信頼区間（以下同様）は、 $\log(0.94)$ [$\log(0.81)$, $\log(1.09)$] 及び $\log(0.88)$ [$\log(0.72)$, $\log(1.07)$]、血漿中総カルニチンは $\log(0.92)$ [$\log(0.80)$, $\log(1.06)$] 及び $\log(0.77)$ [$\log(0.58)$, $\log(1.02)$] であった。また、原因は不明であるが、経口液剤及び塩化物錠投与時において投与後 0.5～1 時間のベースラインの内因性カルニチン濃度で補正した血漿中遊離カルニチン濃度は 20 例中 17 例が経口液剤と比較して塩化物錠で高く、血漿中濃度の立ち上がりにも多少の違いが認められたものの、両剤はともに投与後 2 時間以降は同様な濃度推移を示し、 t_{max} 及び C_{max} も同程度の値であった。両剤の $t_{1/2}$ について、血漿中遊離カルニチン濃度の $t_{1/2}$ は塩化物錠で長く、血漿中総カルニチン及びアシルカルニチン濃度の $t_{1/2}$ は経口液剤で長い傾向が認められたが、これは消失相のカルニチン濃度が低く、ベースラインの内因性カルニチン濃度における日内変動の誤差等によってばらつきの影響を大きく受けたものと考えられ、さらに、血漿中アシルカルニチン濃度においては、ベースラインの内因性総カルニチン濃度で補正した総カルニチン濃度からベースラインの内因性遊離カルニチン濃度で補正した遊離カルニチン濃度を減じて算出していること、また、アシルカルニチン濃度が非常に低いことから、 $t_{1/2}$ のばらつきの影響が大きいものと考えられた。以上のように、経口液剤及び塩化物錠における薬物動態は、ベースラインの内因性カルニチン濃度における補正等が一部に影響した可能性があるものの、両剤の薬物動態に特段大きな違いはないと考える。

機構は、経口液剤及び塩化物錠の薬物動態に特段大きな違いはないとする回答を了承する

が、経口液剤及び塩化物錠における剤形の切り替え時の安全性及び有効性については製造販売後調査において情報収集する必要があると考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (7) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

申請者は、公表文献等（参考資料）からレボカルニチン（フリー体）の有効性及び安全性を評価することが可能と判断したことから、本申請において有効性及び安全性の検討を主目的とした新たな臨床試験は実施されていない。以下に、評価資料における安全性の成績及び参考資料の概略を記載する。

(1) 国内臨床試験

1) レボカルニチン経口液剤における薬物動態試験（5.3.3.1-01（エルカルチン FF 内用液 10%）：172-■■-001 試験<20■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 10 例）を対象に、レボカルニチン（フリー体）経口液剤単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 I 期、第 II 期及び第 III 期に、レボカルニチン（フリー体）経口液剤をそれぞれ 30、60 及び 90 mg/kg 空腹時に単回経口投与とされ、休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象集団とされた¹¹（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照）。

安全性について、有害事象は第 I 期における 30 mg/kg 投与時の 1/20 例に 2 件（悪心、嘔吐、各 1 件）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

2) レボカルニチン経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠における薬物動態比較試験（5.3.3.1-02（エルカルチン FF 内用液 10%）：172-■■-002 試験<20■■年■■月～■■月>）

日本人健康成人男性（目標被験者数 20 例）を対象に、レボカルニチン（フリー体）経口液剤及びレボカルニチン塩化物錠単回投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 I 期及び第 II 期に、レボカルニチン（フリー体）経口液剤 1000 mg 又はレボカルニチン塩化物錠 1200 mg（フリー体換算：978.7 mg）を空腹時に単回経口投与とされ、休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 20 例全例が安全性解析対象集団とされた（薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照）。

安全性について、有害事象は経口液剤投与時の 1/20 例に 2 件（悪心、嘔吐、各 1 件）認められ、いずれも治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）と判断さ

れた。塩化物錠投与時では有害事象は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、臨床検査値及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

3) レボカルニチン注射剤における薬物動態試験(5.3.3.1-01 (エルカルチン FF 静注 1000 mg) : 172-■-003 試験<20■年■月～■月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数 10 例)を対象に、レボカルニチン(フリー体)注射剤単回静脈内投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第Ⅰ期及び第Ⅱ期に、レボカルニチン(フリー体)注射剤 30 及び 60 mg/kg を空腹時に単回静脈内投与とされ、休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 10 例全例が安全性解析対象集団とされた¹²(薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項を参照)。

安全性について、有害事象、副作用、死亡例、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。バイタルサイン、臨床検査値及び心電図において、特に問題となる変動は認められなかった。

(2) 公表文献

1) エルカルチン FF 内用液 10 %

レボカルニチン経口投与に関する公表文献 16 報(有効性評価 12 報¹⁶、安全性評価 9 報¹⁷)が提出された。各文献の概略は、表 9 のとおりであった。

¹⁶ 表 9 における F-01～12

¹⁷ 表 9 における F-02、03、07、08、11、13～16

表9 経口投与に関する公表文献

文献番号 ^{a)}	対象/例数 (投与開始時年齢)	用法・用量、投与期間	評価項目 (主要な評価時期)	結果の概要
一二次性カルニチン欠乏症				
F-01	一二次性カルニチン欠乏症患児/1例 (0歳3.5ヵ月)	100~120 mg/kg/日、14.5ヵ月間経口投与	有効性: (投与開始前、投与開始後4ヵ月) 血漿中FC及びTC、尿中、筋肉中及び肝臓中TC濃度、筋肉及び肝臓の生検所見、絶食試験時の血漿中BOB、FFA等 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与後に、血漿中TC濃度正常化、血漿中FC濃度、肝臓中TC濃度は正常化。筋肉中TC濃度は正常化せず。肝及び筋組織中の脂肪滴貯留の減少、肝細胞の脂肪酸酸化能(絶食試験による)正常化。
F-02	全身型カルニチン欠乏症患児/1例 (4歳4ヵ月)	660 mg×3回/日、32ヵ月間経口投与	有効性: (投与開始前、投与開始後3週;血液、3ヵ月;筋肉) 全般的健康状態、TC濃度(血液、尿、筋肉、肝臓)及びカルニチンクリアランス、筋生検による組織病理評価 安全性: 副作用	レボカルニチン投与後に血清中TC正常化。筋肉中TC濃度は正常化せず。全般的健康状態の改善、筋組織中の脂肪滴貯留の減少、タイプII筋線維萎縮の減少、筋細胞ミトコンドリアの構造的な改善 副作用として、「不快で強い体臭」が報告。
F-03	全身型カルニチン欠乏症患者/1例 (44歳:確定診断時)	1 g×3回/日、18ヵ月間経口投与	有効性: (投与開始前、投与開始後数ヵ月~18ヵ月) 筋力、臨床症状、臨床検査値 安全性: 副作用	レボカルニチン投与開始数ヵ月後に筋力正常化、筋萎縮改善、血清CK値正常化。顕著な副作用報告なし。
二次性カルニチン欠乏症				
F-04	CACT欠損症患児/2例 (兄弟) 症例1: 0歳2ヵ月 (発症時)、症例2: 出生時 (確定診断前)	【症例1】1500 mg×2回/日 (70 mg/kg/日)、4年10ヵ月間経腸又は経口投与 【症例2】200 mg×2回/日 (30 mg/kg/日)、3.5年間経口投与	有効性: ACプロファイル、臨床症状 安全性: 記載なし	症例1ではACプロファイルが正常化するも臨床症状は改善せず。症例2では症状発現なく正常に発育。
F-05	LCHAD欠損症患児/50例、うちレボカルニチン投与12例 (記載なし)	50~100 mg/kg/日、経口投与 (観察期間0.5~11年、中央値3.4年、投与期間記載なし)	有効性: 臨床症状、生化学的検査 安全性: 記載なし	再発性の代謝発作及び/又は筋痙攣の発現率には、レボカルニチン投与の有無で有意差なし。
F-06	有機酸代謝異常症患児/3例 (プロピオン酸血症2例、メチルマロン酸血症1例) (記載なし)	プロピオン酸血症2例に25 mg/kg、メチルマロン酸血症1例に100 mg/kgを単回経口投与	有効性: (投与後1~3時間;尿、3時間;血液)血漿中及び尿中TC、FC、AC濃度、ACプロファイル 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与後に血漿中FC正常化、尿中AC排泄量の増加。
F-07	イソ吉草酸血症患児/1例 (2歳)	60~100 mg/kg/日、38ヵ月超経口投与	有効性: (投与開始前、投与開始後1~38ヵ月) 臨床症状、血漿中及び尿中TC、FC、AC濃度、ACプロファイル、尿中有機酸濃度 安全性: 副作用	レボカルニチン投与後に、尿中イソバレリルグリシン排泄量の減少、急性の代謝性アシドーシスの発現頻度の減少。 副作用として投与初期の下痢が報告。
F-08	維持血液透析患者/26例 経口投与群6例 (平均50.9歳) 静脈内投与群9例 (平均54.8歳) 透析液添加群11例 (平均55.5歳)	【経口投与群】2 g/日経口投与 【透析液添加群】透析毎に0.0725 mmol/L (11.8 mg/L)を透析液に添加 【静脈内投与群】2 gを各透析終了時に静脈内投与 24週間投与	有効性: (投与開始前、投与開始後24週) 血漿中及び筋肉中TC濃度、筋肉の形態計測、組織病理評価、筋力、筋関連症状 安全性: 臨床検査及び心電図検査	いずれの投与経路でも、レボカルニチン投与後に、血漿中及び筋肉中TC濃度の上昇、タイプI及びIIa筋線維の直径増加、萎縮性筋線維の占有率の減少。約半数の症例で筋力及び臨床症状(筋痛、筋痙攣)の改善。 レボカルニチン投与前後で臨床検査及び心電図検査結果に有意差なし。

表9 経口投与に関する公表文献 (続き)

文献番号 ^{a)}	対象/例数 (投与開始時年齢)	用法・用量、投与期間	評価項目 (主要な評価時期)	結果の概要
F-09	バルプロ酸投与中でのてんかん患児/11 例 (13.3±2.3 歳)	50 mg/kg/日 (1 日 3 回に等分)、7 日間経口投与	有効性: (投与開始前、投与開始後 7 日) 高蛋白食摂取時の血清中 FC 濃度、血漿中アンモニア濃度、血清中バルプロ酸濃度の変化 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与後に、血清中 FC 濃度の上昇、蛋白質摂取後の血漿中アンモニア濃度上昇の緩和。血清中バルプロ酸濃度は変化なし。
F-10	バルプロ酸による急性、重症肝毒性症状及び検査所見を呈した患児/92 例。うちレボカルニチン投与例 42 例 (経腸投与 21 例、静脈内投与 21 例)、非投与 50 例 (肝毒性発現時の年齢分布の記載のみ: レボカルニチン投与例で <2 歳: 21%、2-5 歳: 45%、5-10 歳: 17%、>10 歳: 17%)	【レボカルニチン投与例】 大部分の症例で 50~100 mg/kg/日を静脈内又は経腸投与 【非投与例】 レボカルニチン非投与、支持療法 投与期間記載なし	有効性: 肝生存率 (死亡又は肝移植の発生をイベントとする) 安全性: 記載なし	肝生存率は、レボカルニチン投与例で 48%、非投与例で 10%。 投与経路別では、経腸投与例よりも、静脈内投与例で高く、特に静脈内投与開始が肝毒性発現後早期 (5 日未満) の例で高値。
F-11	一次治療としてイホスファミド又はシスプラチンを含む緩和的化学療法中に疲労を発現した固形癌患者/50 例 (中央値 61 歳)	2 g×2 回 (12 時間毎) /日、7 日間経口投与	有効性: (投与開始前、投与開始後 1~3 週) 血漿中 FC 濃度、疲労度 [疲労用 QOL 調査票 (FACT-F) による]、Hb 等 安全性: 忍容性	レボカルニチン投与後に、全ての患者で血漿中 FC 正常化。90%の患者で FACT-F スコアが改善し、次サイクルの化学療法まで効果が維持。Hb は変化せず。忍容性は良好で、化学療法の有効性に影響せず。
F-12	長期間の TPN が必要な乳児/14 例。うちレボカルニチン投与例 7 例 (95±93 日齢)、プラセボ投与例 7 例 (107±46 日齢)	【レボカルニチン投与例】 10 mg/kg/日、7 日間経腸投与 (経鼻胃管又は胃管) 【プラセボ投与例】レボカルニチン希釈液で用いた電解質溶液	有効性: (投与開始前、投与開始後 7 日) 血漿中 TC 濃度、尿中 TC 排泄量、脂肪負荷試験 (急速静注) での血漿中 BOB、アセト酢酸、FFA、TG の変化 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与群では、血漿中 TC 濃度及び尿中 TC 排泄量上昇、脂肪負荷後の血漿中 BOB 及びアセト酢酸濃度上昇。 プラセボ投与群では変化なし。
安全性成績のみ				
	対象/例数 (投与開始時年齢)	用法・用量、投与期間	結果の概要	
二次性カルニチン欠乏症				
F-13	SCAD 欠損症患児/1 例 (0 歳 11 ヶ月)	300 mg/kg/日 (有害事象により 100 mg/kg/日に減量)、経口投与、投与期間記載なし	持続的な下痢のため、レボカルニチンを 100 mg/kg/日に減量した。	
F-14	LCHAD 欠損症患児/1 例 (0 歳 9 ヶ月)	50 mg/kg、経口投与、投与期間記載なし	毒性の徴候はみられず。	
F-15	LCHAD 欠損症患児/9 例 (記載なし)	10~153 mg/kg/日 (平均 77 mg/kg/日)、経口投与、投与期間記載なし	有害な副作用の報告なし。	
F-16	グルタル酸血症 I 型患児/2 例 (記載なし)	【症例 1】1 g (200 mg/kg) 【症例 2】3.6 g (200 mg/kg) 単回経口投与	症例 1 及び症例 2 において、レボカルニチン投与後に、グルタル酸及び 3-ヒドロキシグルタル酸の尿中排泄量が増加。症例 2 ではケトosis を来し、治療を要した。	

TC: 総カルニチン、FC: 遊離カルニチン、AC: アシルカルニチン、CACT: カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、SCAD: 短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、LCHAD: 長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA デヒドロゲナーゼ、FFA: 遊離脂肪酸、BOB: β-ヒドロキシ酪酸、rHuEPO: リコンビナントヒトエリスロポエチン

a)F-01: Treem WR *et al.*, *N Engl J Med.* 1988; 319: 1331-1336、F-02: von Petrykowski W *et al.*, *Clin Neuropathol.* 1985; 4: 63-71、F-03: Levitan MD *et al.*, *Can J Neurol Sci.* 1987; 14: 50-54、F-04: Pierre G *et al.*, *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 815、F-05: den Boer ME *et al.*, *Pediatrics* 2002; 109: 99-104、F-06: Chalmers RA *et al.*, *Pediatr Res.* 1984; 18: 1325-1328、F-07: Mayatepek E *et al.*, *Pediatr Neurol.* 1991; 7: 137-140、F-08: Giovenali P *et al.*, *Kidney Int.* 1994; 46: 1616-1619、F-09: Gidal BE *et al.*, *Pediatr Neurol.* 1997; 16: 301-305、F-10: Bohan TP *et al.*, *Neurology.* 2001; 56: 1405-1409、F-11: Graziano F *et al.*, *Br J Cancer.* 2002; 86: 1854-1857、F-12: Helms RA *et al.*, *J Pediatr.* 1986; 109: 984-988、F-13: Coates PM *et al.*, *J Clin Invest.* 1988; 81: 171-175、F-14: Gillingham M *et al.*, *J Inherit Metab Dis.* 1999; 22: 123-131、F-15: Gillingham MB *et al.*, *Mol Genet Metab.* 2003; 79: 114-123、F-16: Chalmers RA *et al.*, *Mol Genet Metab.* 2006; 88: 29-37

2) エルカルチン FF 静注 1000 mg

レボカルニチン静脈内投与に関する公表文献 14 報(有効性評価 14 報¹⁸、安全性評価 6 報¹⁹) が提出され、有効性及び安全性について検討された。各文献の概要は、表 10 のとおりである。

表 10 静脈内投与に関する公表論文

文献番号 ^{a)}	対象/例数 (投与開始時年齢)	用法・用量、投与期間	評価項目 (主要な評価時期)	結果の概要
二次性カルニチン欠乏症				
FIV-01	CACT欠損症患者/1例 (生後7日目頃)	レボカルニチンを 200 mg/kg/日静脈内投与で開始。2 歳時まで、200~300 mg/kg/日投与中 (投与経路不明) 中鎖トリグリセリドオイルを多く含む食事を併用	有効性: (投与開始前、投与開始後2週、5ヵ月) 血漿中FC及びAC濃度、ACプロファイル 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与後に血漿中長鎖AC濃度の低下、心機能の正常化、心肥大及び低血糖症の回復。
FIV-02	安定した非糖尿病維持血液透析患者/82例。うちレボカルニチン投与群 38 例 (47.5±2.5歳)、プラセボ投与群44例 (48.0±2.4歳)	【レボカルニチン投与群】20 mg/kg/日 【プラセボ投与群】レボカルニチンと同量の 0.9 %食塩水 週3回 (プラセボ投与群の2例は週2回) の透析終了時に6ヵ月間静脈内投与	有効性: (投与開始前、投与開始後6ヵ月) 血漿中TC、FC及びAC濃度、ACプロファイル、赤血球内TC濃度、臨床症状、ホルター心電図、運動能力、最大酸素消費量 (VO _{2max})、身体計測 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与群で、血漿中FC/TC比及び短鎖AC/FC比の正常化傾向、赤血球内TC濃度の上昇、上腕筋面積の増加、平均VO _{2max} の増加。臨床症状 (筋肉の痙攣及び低血圧) の発現率の低下。臨床症状の改善がみられた割合はレボカルニチン投与群で50 %、プラセボ投与群18%。 心電図所見は変化なし。
FIV-03	AC/TC比が0.40を超える維持血液透析患者 Study A: レボカルニチン20 mg/kg投与群28例 (平均42歳)、プラセボ投与群28例 (平均45歳) Study B: レボカルニチン10 mg/kg投与群32例 (平均48歳)、20 mg/kg投与群30例 (平均48歳)、40 mg/kg投与群32例 (平均46歳) プラセボ投与群33例 (平均43歳)	【レボカルニチン投与群】 Study A: 20 mg/kg Study B: 10 mg/kg、20 mg/kg又は40 mg/kg 【プラセボ投与群】プラセボを透析終了時 (週3回) 24週間静脈内投与	有効性: (投与開始前、投与開始後12週、24週) 血漿中TC、FC、AC濃度、血液生化学検査、VO _{2max} 、QOL (KDQを指標) 安全性: 有害事象	レボカルニチン投与群で、血漿中TC、FC、AC濃度の上昇。QOL評価による倦怠感の改善傾向。 VO _{2max} の変化には投与群間で差なし。 有害事象の発現頻度及び重篤な有害事象の発現例数は投与群間で差なし。試験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は報告されず。
FIV-04	二次性カルニチン欠乏症を呈する維持血液透析患者/29例 レボカルニチン投与群 14 例 (記載なし)、プラセボ投与群15例 (記載なし)	【レボカルニチン投与群】20 mg/kg 【プラセボ投与群】生理食塩液 透析終了時 (週3回) 24週間静脈内投与	有効性: (投与開始前、投与開始後24週) 赤血球寿命、Hb、Ht 安全性: 有害事象、CRP、血清フェリチン	レボカルニチン投与群で赤血球寿命の改善傾向。 有害事象の発現割合、CRP、血清フェリチンは投与群間で差を認めず。

¹⁸ 表 10 における FIV-01~14

¹⁹ 表 10 における FIV-03~06、11、14

表 10 静脈内投与に関する公表論文 (続き)

文献番号 ^{a)}	対象/例数 (投与開始時年齢)	用法・用量、投与期間	評価項目 (主要な評価時期)	結果の概要
FIV-05	維持血液透析患者/26例 静脈内投与群 9 例 (平均 54.8 歳) 経口投与群 6 例 (平均 50.9 歳) 透析液添加群 11 例 (平均 55.5 歳)	【静脈内投与群】2 gを各透析終了時に静脈内投与 【経口投与群】2 g/日経口投与、【透析液添加群】透析毎に 0.0725 mmol/L (11.8 mg/L) を透析液に添加 24 週間投与	有効性: (投与開始前、投与開始後 24 週) 血漿中及び筋肉中 TC、FC、AC 濃度、筋肉の形態計測、組織病理評価、筋力、筋関連症状 安全性: 臨床検査及び心電図検査	いずれの投与経路でも、レボカルニチン投与後に血漿中及び筋肉中 TC、FC、AC 濃度の上昇、タイプ I 及びタイプ IIa 筋線維の直径増加、萎縮性筋線維の減少、約半数の症例で筋力及び臨床症状 (筋痛、筋痙攣) の改善。投与前後で臨床検査、心電図検査に有意な変化を認めず。
FIV-06	維持血液透析患者/40 例 レボカルニチン投与群 20 例 (54.3±17.0 歳、透析歴 30.0±17.5 ヶ月) 5 mg/kg 投与群 15 例 25 mg/kg 投与群 5 例 プラセボ投与群 20 例 (51.3±15.2 歳)	【レボカルニチン投与群】5 mg/kg 又は 25 mg/kg 【プラセボ投与群】レボカルニチンと同量の 0.9 % 食塩水 各透析終了時 (週 3 回) に 8 ヶ月間静脈内投与	有効性: (投与開始前、投与開始後 4 ヶ月) 赤血球数、Hb、rHuEPO 投与量、rHuEPO 抵抗性指数、血清中フェリチン、血清中トランスフェリン、トランスフェリン飽和度、血漿中 TC、FC 及び AC 濃度、赤血球中 TC 濃度 安全性: 副作用	レボカルニチン投与群 (低用量と高用量) の 19 例中 8 例で rHuEPO 必要量が減少、レボカルニチン投与群の 5 例中 2 例で赤血球寿命が増加。低用量及び高用量のサブグループ間で有効性に差はなかった。 副作用は報告されず。
FIV-07	維持血液透析患者 (平均透析歴 23.7 ヶ月) /24 例 レボカルニチン投与群 12 例 (平均 55.5 歳) 対照群 12 例 (記載なし)	【レボカルニチン投与群】15 mg/kg を各透析終了時 (週 3 回) に 6 ヶ月間静脈内投与 【対照群】 無治療 (レボカルニチン非投与)	有効性: (投与開始前、投与開始後 3、6、9 ヶ月) 血漿中 FC 濃度、脂質検査値、抗酸化マーカー (赤血球中 SOD 活性等)、血漿中マロンジアルデヒド濃度、栄養パラメータ (血清アルブミン等)、Hb、Ht、rHuEPO 投与量 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与群で、血漿中 FC 濃度の上昇、透析後血漿中 FC 濃度が低値の患者割合の減少、血漿中総コレステロール及び LDL コレステロールの低下、血清アルブミン濃度の上昇、抗酸化マーカーの上昇、脂質過酸化マーカー (血漿中マロンジアルデヒド濃度) の低下、平均 rHuEPO 投与量の減少。
FIV-08	6 つのコホート調査における維持血液透析患者 /800842 例 (うちレボカルニチン治療あり 37844 例)、 (記載なし)	「レボカルニチン治療あり」の患者の定義: 調査期間中の 1 ヶ月間に、透析 1 回あたり 1 g 以上のレボカルニチン静脈内投与が、10 回以上の透析時に実施された患者、投与期間記載なし	有効性: 入院日数 安全性: 記載なし	「レボカルニチン治療あり」の患者では、治療なしの患者に比べて、入院日数 (95 % 信頼区間) が 10.8% (9.7%, 11.9%) 減少 (p<0.01、人口統計学的因子及び重症度で調整した反復測定ポアソン回帰モデルで推定した Relative rates より算出)。
FIV-09	レボカルニチンを連続 3 ヶ月以上投与された維持血液透析患者 /2967 例 (65.1±14.1 歳、透析歴 1.7±1.1 年)	レボカルニチン 1.5±0.7 g/回を、各透析終了時に 9.7±5.4 ヶ月間静脈内投与	有効性: 入院回数、入院日数 (投与前観察期間 10.5±2.6 年の結果と、後ろ向き解析で比較) 安全性: 記載なし	レボカルニチン投与中では投与前に比べて、入院回数及び入院日数が減少。
FIV-10	バルプロ酸による急性、重症肝毒性症状及び検査値異常を呈した患児/92 例。 うちレボカルニチン投与例 42 例 (静脈内投与例 21 例、経腸投与例 21 例)、非投与例 50 例 (肝毒性発現時の年齢分布の記載のみ: レボカルニチン投与例で <2 歳: 21%、2-5 歳: 45%、5-10 歳: 17%、>10 歳: 17%)	【レボカルニチン投与例】 投与例の大部分で 50~100 mg/kg/日 が静脈内又は経腸投与 【非投与例】 レボカルニチン非投与、支持療法 投与期間記載なし	有効性: すべての患児での肝生存率 (死亡又は肝移植の発生をイベント、後ろ向き解析) 安全性: 記載なし	肝生存率は、レボカルニチン投与例で 48%、非投与例で 10%。投与経路別では、経腸投与例よりも、静脈内投与例で高く、特に静脈内投与開始が肝毒性発現後早期 (5 日未満) の例で高値。

表 10 静脈内投与に関する公表論文(続き)

文献番号 ^{a)}	対象/例数 (投与開始時年齢)	用法・用量、投与期間	評価項目(主要な評価時期)	結果の概要
FIV-11	在胎相当体重の未熟新生児で栄養管理に完全静脈栄養を要する患児/29例(在胎期間29~37週) レボカルニチン投与群15例(生後2日目) 対照群14例	【レボカルニチン投与群】 10 mg/kg/日を静脈栄養に添加して約5時間で4~8日間静脈内投与 【対照群】レボカルニチン非投与	有効性：(生後6~10日目) 血漿中TC、FC及びAC濃度、脂肪負荷試験での血漿中脂質検査値(BOB、TG、FFA)の変化 安全性：副作用	レボカルニチン投与群で、脂肪負荷試験での脂肪酸酸化能及びケトン体生成が改善。 副作用は報告されず。
FIV-12	静脈栄養が必要な新生児(在胎期間31.7±4.5週)43例 レボカルニチン投与群23例(2.2±1.0週齢) 対照群20例(2.7±1.7週齢)	【レボカルニチン投与群】 50 µmol/kg (8.1 mg/kg) /日(1~7日目)、100 µmol/kg (16.1 mg/kg) /日(8~14日目)を静脈栄養に添加して持続投与 【対照群】 無治療(レボカルニチン非投与)	有効性：(静脈栄養開始前、投与開始後7及び14日) 血漿中及び尿中TC濃度、カルニチンバランス、体重、窒素バランス、脂肪負荷試験による脂肪クリアランス及び利用率(TG、FFA、BOB及びアセト酢酸) 安全性：記載なし	レボカルニチン投与群で、血漿中TC濃度及びカルニチンバランスの上昇。窒素バランス及び体重増加量(投与2週目)はわずかに上昇。 投与開始後14日に実施した脂肪負荷試験において、血漿中FFA濃度の低下及び単位FFA濃度当たりのケトン体生成の相対効率が上昇。
FIV-13	静脈栄養が必要な早産新生児(在胎期間33週未満)/12例 レボカルニチン投与群6例(記載なし) プラセボ投与群6例(記載なし)	【レボカルニチン投与群】 10 mg/kg/日を静脈栄養に添加して持続投与、5~21日間(経腸栄養による摂取量が推奨摂取量の75%を超える場合、静脈栄養を中止) 【対照群】0.9%食塩液静脈内投与	有効性：(静脈栄養開始前、投与開始後2及び5日) 血漿中TC、FC及びAC濃度、尿中カルニチン排泄量、血液生化学検査(TG、BOB等) 安全性：記載なし	レボカルニチン投与群で、血漿中TC及びFC濃度の上昇。 投与後2日目のBOB濃度のみがプラセボ投与群と比較してレボカルニチン投与群で有意に高値。
FIV-14	生後48時間未満の早産新生児/43例 超低出生体重区分(出生体重751~1000g) レボカルニチン投与群、プラセボ投与群各11例 極低出生体重区分(出生体重1001~1500g)レボカルニチン投与群10例、プラセボ投与群11例	【レボカルニチン投与群】 50 µmol/kg/日(8.1 mg/kg)を静脈栄養に添加して持続投与(生後2~3日目の静脈栄養開始時から、摂取量の50%を経腸栄養で充足できるまで投与) 【対照群】無治療	有効性：(試験開始時及び投与開始後2週) 血漿中TC、FC、AC濃度及び赤血球中TC濃度、血清BOB、TG、栄養摂取量、体重 安全性：副作用	被験者全体で、レボカルニチン投与後に血漿中TC、FC、AC濃度の正常化、ケトン体生成の改善。 極低出生体重児のみ、赤血球中TC濃度、脂肪摂取量及び体重増加が改善。 副作用は報告されず。

TC：総カルニチン、FC：遊離カルニチン、AC：アシルカルニチン、CACT：カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ、SCAD：短鎖アシル-CoA 脱水素酵素、LCHAD：長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA デヒドロゲナーゼ、FFA：遊離脂肪酸、BOB：β-ヒドロキシ酪酸、rHuEPO：リコンビナントヒトエリスロポエチン、CRP：C-反応性蛋白、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット

a) FIV-01：Iacobazzi V *et al.*, *Am J Med Genet A*. 2004; 126A: 150-155、FIV-02：Ahmad S *et al.*, *Kidney Int*. 1990; 38: 912-918、FIV-03：Brass E *et al.*, *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: 1018-1028、FIV-04：Arduini A *et al.*, *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21: 2671-2672、FIV-05：Giovenali P *et al.*, *Kidney Int*. 1994; 46: 1616-1619、FIV-06：Kletzmayer J *et al.*, *Kidney Int Suppl*. 1999; 69:S93-106、FIV-07：Veselá E *et al.*, *Nephron*. 2001; 88: 218-223、FIV-08：Weinhandl ED *et al.*, *Am J Kidney Dis*. 2007; 50: 803-812、FIV-09：Kazmi WH *et al.*, *Am J Nephrol*. 2005; 25: 106-115、FIV-10：Bohan TP *et al.*, *Neurology*. 2001; 56: 1405-1409、FIV-11：Schmidt-Sommerfeld E *et al.*, *J Pediatr*. 1983; 102: 931-935、FIV-12：Helms RA *et al.*, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990; 14: 448-453、FIV-13：Larsson LE *et al.*, *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; 34: 501-505、FIV-14：Bonner CM *et al.*, *J Pediatr*. 1995; 126: 287-292

< 審査の概略 >

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。現時点で本邦においてカルニチン欠乏症の治療薬として承認されているものはエルカルチン錠のみであり、錠剤の服用ができない又は服用が困難な患者では水に懸濁する等の対応を余儀なくされており、また、急性期や血液透析に伴うカルニチン欠乏症に注射剤が使用できない状況にある。一方、海外においては、錠剤に加えて経口

液剤及び注射剤が上市されており、患者の年齢や状態に応じて適切と考えられる製剤が使い分けられているものとする。本邦における経口液剤及び注射剤の臨床的位置付けは、海外と同様になるものとする。今般申請されたエルカルチン FF 内用液 10 % 及びエルカルチン FF 静注 1000 mg は、関連学会からの要望に基づき、カルニチン欠乏症に係る本邦の治療環境を海外と同様にするために開発要請がなされた上で開発されたものであり、その必要性は高く、両製剤を本邦の医療現場に提供する意義は大きいと考える。なお、既承認のエルカルチン錠との切り替え時の注意については、「(5) 用法・用量について」の項を参照。

(2) 有効性について

機構は、以下のように考える。海外で既に多くのエビデンスが集積され、標準的な教科書 (The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease eighth edition、ネルソン小児科学原著第 17 版等) やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療としてカルニチン補充療法が挙げられている。このことが検討会議において確認された結果、「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」) がまとめられ、レボカルニチン塩化物を有効成分とする既承認のエルカルチン錠について、公知申請によるカルニチン欠乏症への効能・効果の変更が平成 23 年 3 月 10 日に承認された。また、この評価においては、レボカルニチン (フリー体) を用いた海外臨床報告等を用いることの妥当性についても検討され、分子量に従い用量を換算すれば、レボカルニチン (フリー体) に関する海外臨床報告等をレボカルニチン塩化物の評価に活用できるとされた。以上を踏まえると、当該評価の際の海外臨床報告等に用いられたレボカルニチン (フリー体) を有効成分とする経口液剤及び注射剤 (本申請の申請製剤) のカルニチン欠乏症に対する有効性については、検討会議報告書において評価済と判断する。

以上の点に加えて、レボカルニチン (フリー体) 投与時の薬物動態において日本人と白人との間に臨床的に問題となるような大きな違いがないことが示された (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外におけるレボカルニチン (フリー体) の経口液剤及び注射剤投与時の薬物動態について」の項を参照) ことから、カルニチン欠乏症に対する申請製剤 (経口液剤及び注射剤) の有効性は期待できるものとする。なお、日本人において申請製剤 (経口液剤及び注射剤) 及び既承認の錠剤を患者の年齢や状態に応じて経口製剤が切り替えられる場合や、急性期に一時的に注射剤が使用され、その後に経口製剤が使用された場合等の製剤の切り替え時の有効性も含めて、長期間使用したときの有効性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。欧米での添付文書において、副作用として悪心、嘔吐、下痢、軟便、胃炎等の消化器症状が発現する旨、まれに体臭 (魚臭) が発現する旨が記載されている。経口液剤を日本人健康成人男性に単回投与した 172-■■■-001 及び 172-■■■-002

試験では、悪心及び嘔吐が各 1 例に各 1 件認められたが、いずれの事象も軽度であり、無処置で回復した。注射剤を日本人健康成人男性に単回静脈内投与した 172-003 試験では、有害事象は発現しなかった。これらの国内 3 試験において、臨床検査値、バイタルサイン及び安静時心電図について、特に問題となる変化はみられなかった。

さらに、経口投与²⁰について、安全性に関する記載がある 9 報の公表文献¹⁷ (合計 72 例) に基づき安全性評価を行った。副作用として報告された事象は、魚臭 1 例 (全身型カルニチン欠乏症患者 1 例)、下痢 2 例 (イソ吉草酸血症患者 1 例、短鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症患者 1 例)、グルタル酸及び 3-ヒドロキシグルタル酸の尿中排泄量増加 2 例 (グルタル酸血症 I 型患者 2 例)、ケトーシス 1 例 (グルタル酸血症 I 型患者 1 例) であった。レボカルニチンの投与中止に至った事象、重篤な有害事象及び死亡は報告されなかった。臨床検査値の異常変動は、グルタル酸血症 I 型患者 2 例での副作用 (グルタル酸及び 3-ヒドロキシグルタル酸の尿中排泄量上昇等) 及び全身型カルニチン欠乏症患者 1 例での副作用 (魚臭) に伴う尿中トリメチルアミン上昇の報告のみであった。バイタルサインについて、臨床的に問題となる変化の報告はなかった。なお、4 報の文献 (乳児又は小児を対象とした 6 文献のうち 3 文献 (表 9 F-13、15、16)、成人を対象とした 3 文献のうち 1 文献 (表 9 F-11) で、米国添付文書における乳児及び小児に対する推奨用量 (50~100 mg/kg/日、最高用量 3 g/日) を超える用量が経口投与され、そのうち 2 報の文献 (表 9 F-13、16) でグルタル酸及び 3-ヒドロキシグルタル酸の尿中排泄量増加 2 例、下痢、ケトーシス、各 1 例の副作用が報告された。

注射剤については、安全性に関する記載がある 6 報の公表文献¹⁹ (合計 209 例) に基づき安全性評価を行った。これらのうち 3 報の文献 (血液透析に伴う二次性カルニチン欠乏症に関する 1 文献 (表 10 FIV-06)、後天的医学条件による二次性カルニチン欠乏症に関する 2 文献 (表 10 FIV-11、14)) では、注射剤投与時に副作用が認められなかった旨が記載されていた。残りの血液透析患者に伴う二次性カルニチン欠乏症に関する 3 報の文献 (表 10 FIV-03、04、05) では有害事象と注射剤投与との因果関係は記載されていなかった。そのうちの 1 報の文献 (表 10 FIV-03) (Study A: プラセボ投与群 28 例、注射剤 20 mg/kg 投与群 28 例、Study B: プラセボ投与群 33 例、注射剤 10 mg/kg 投与群 32 例、20 mg/kg 投与群 30 例、40 mg/kg 投与群 32 例 : 24 週間静脈内投与) では、発現割合が高かった有害事象はインフルエンザ症候群、注射部位反応、疼痛、咽頭炎、頭痛、高血圧であるが、重篤な有害事象も含めてプラセボ投与群と注射剤投与群で有害事象の発現割合に差はない旨が記載されていた。また、他の 1 文献 (表 10 FIV-04) (プラセボ投与群 15 例、注射剤 20 mg/kg 投与群 14 例 : 24 週間静脈内投与) においてもプラセボ群と注射剤群では有害事象の発現割合に差はない旨が記載され、さらに他の 1 文献 (表 10 FIV-05) (9 例に 2 g/日を 24 週間投与) では臨床検査値の異常変動がなかったことが記載されていた。死亡例については、血液透析に伴う二次性カルニチン欠乏症に関する 1 文献 (表 10 FIV-06) (プラセボ投与群 20 例、注射剤 5 mg/kg 投与群 15 例、25 mg/kg 投与群 5 例 : 8 ヶ月間静脈内投与) で 3 例 (心筋梗塞、敗血症、僧帽弁手術後の合併症) の

²⁰ 文献において剤形の記載はない。なお、海外においては経口投与用の剤形として錠剤と経口服液剤がある。

記載があったが、いずれの投与群かは記載されておらず、注射剤群で投与中止に至った有害事象として、インスリン投与を要する血中ブドウ糖増加（1例）の記載があったが、当該症例は糖尿病を有しており、副作用と判断されていなかった。

海外市販後報告では、最新の調査期間（2011年1月1日～2011年6月30日）において、80208人にSigma-tau社のレボカルニチン（フリー体）製剤が投与されており、経口製剤を投与された患者は38060人（1日あたり2gを6ヵ月間使用での推定）、注射剤を投与された患者は42149人（1週間に4.5gを9ヵ月間使用での推定）であった。当該期間に収集された重篤な副作用として、自発報告から1例1件（てんかん）、規制当局から1例2件（血腫及び出血）、文献から1例3件（横紋筋融解症、精神病性障害及び腎不全）が報告された。これらの事象はいずれも未知であり、既知の重篤な副作用は報告されなかった。2011年6月30日以降では、INR増加、皮膚異常臭、好酸球増加/全身症状を伴う薬疹、痙攣の4例が重篤な副作用として報告されている。

なお、レボカルニチン塩化物ではあるが、エルカルチン錠の国内の安全性報告について、製造販売後調査結果（収集例数288例、平均投与日数861.9日）では、9例（3.1%）15件の副作用が報告されており、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。腎疾患を合併する患者は36例で、1例に4件（「顔面浮腫」、「食欲減退」各2件）が認められたが、いずれも重篤度は軽微で転帰は回復であった。また、透析患者は23例であったが、副作用が認められた症例はなかった。市販後に収集された自発報告副作用は8例8件で、内訳は発疹、CK増加、点状出血、性器出血NOS、肝障害、血尿、CPK増加、高アンモニア血症（各1件）で、いずれも非重篤であった。腎疾患を合併する患者では1例1件（「血尿」）が報告されたが、重篤度は軽微で転帰は回復であった。

以上のように、レボカルニチン（フリー体）投与時に消化器症状が認められるものの、忍容性は良好であると判断する。

機構は、以下のように考える。レボカルニチン（フリー体）経口服液剤について、情報は限られているものの、公表文献及び海外市販後報告において、安全性に特段の懸念は認められていないこと、活性本体が同一である既承認のエルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）と同一の投与経路であること等を考慮し、安全性は許容可能と判断する。レボカルニチン（フリー体）注射剤についても、公表文献及び海外市販後報告において、安全性に特段の懸念は認められておらず、安全性は許容可能と考える。しかしながら、いずれの製剤（経口服液剤及び注射剤）も国内における使用経験は限られていること、特に注射剤については既承認製剤（錠剤）と投与経路が異なることから、引き続き製造販売後調査において安全性について情報収集する必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。レボカルニチン（フリー体）経口服液剤及び注射剤について、それぞれ172-■-001、172-■-003試験及びSigma-tau社臨床薬理試験の結果から、薬物動態に関して日本人と白人との間に臨床的に問題となるような大きな違いがないことが示された

（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外におけるレボカルニチン(フリー体)の経口服液剤及び注射剤投与時の薬物動態について」の項を参照)。さらに 172-■■■-002 試験において、レボカルニチン(フリー体)経口服液剤とレボカルニチン塩化物錠の薬物動態も概ね類似していることが確認された。平成 23 年 3 月 10 日にレボカルニチン塩化物(エルカルチン錠)の公知申請に基づくカルニチン欠乏症への効能・効果の変更が承認されており、レボカルニチン(フリー体)の経口服液剤及び注射剤においてもカルニチン欠乏症に対する有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する（「(2) 有効性について、(3) 安全性について」の項を参照)。なお、海外においては、国により効能・効果の表記が異なっているものの、エルカルチン FF 内用液 10 %及びエルカルチン FF 静注 1000 mg の効能・効果を本邦で既承認のエルカルチン錠と同様に「カルニチン欠乏症」とすることに大きな問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

1) レボカルニチン(フリー体)経口服液剤の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)とレボカルニチン(フリー体)経口服液剤の薬物動態は同様であったことから、欧米での承認内容を参考として既承認のエルカルチン錠と同様の用法・用量を経口服液剤で設定することは妥当と判断した。ただし、用量については、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)の承認用量をレボカルニチン(フリー体)に換算して設定した。

機構は、エルカルチン錠ではレボカルニチン塩化物として、経口服液剤ではレボカルニチン(フリー体)として用量が設定されていること(数値が異なること)について、適正使用の観点から、使用製剤が切り替えられた場合の情報提供を行う必要がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在は、エルカルチン錠の経口摂取が困難な患者ではエルカルチン錠を水に懸濁して投与されていることから、小児を中心に錠剤から経口服液剤に切り替えられると考える。これを踏まえ、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)とレボカルニチン(フリー体)経口服液剤での用量が異なることを製品情報概要等に明記するとともに、両製剤の体重 1 kg あたりの用量に関する換算表を作成し情報提供を行う予定である。

機構は、レボカルニチン(フリー体)経口服液剤とエルカルチン錠(レボカルニチン塩化物)の薬物動態の比較の結果やエルカルチン錠における経緯及び承認内容等を踏まえれば、レボカルニチン(フリー体)経口服液剤の申請用法・用量に大きな問題はないと考える。

2) レボカルニチン(フリー体)注射剤の用法・用量について

機構は、レボカルニチン(フリー体)注射剤の用法・用量を、米国の承認内容を参考に設定することが妥当と考えた根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国、英国、独国では効能・効果により用法・用量が設定されており、米国及び英国では、血液透析による二次性のカルニチン欠乏症に対しては 10~20 mg/kg/日、その他のカルニチン欠乏症に対しては、50~300 mg/kg/日とされ、独国で

は、血液透析に伴う二次性のカルニチン欠乏症に対しては 1~2 g/日、その他のカルニチン欠乏症に対しては 3~5 g/日（小児の場合は 25~100 mg/kg/日）とされている。レボカルニチン（フリー体）注射剤の有効性の評価に用いた臨床報告における用量は、先天代謝異常症及びバルプロ酸投与に伴う二次性カルニチン欠乏症での臨床報告で 50~200 mg/kg/日、血液透析に伴う二次性カルニチン欠乏症での臨床報告で 5~40 mg/kg/日（又は 2 g/日）であり、いずれも米国、英国及び独国の添付文書で推奨されている用量の適宜増減の範囲内であった。さらに、教科書、ガイドライン及び総説においても、血液透析に伴う二次性のカルニチン欠乏症に対しては、20 mg/kg/日を透析終了時に静脈内投与することが推奨されている。

以上のように、各国間で用法・用量に若干の違いはあるものの、いずれの国でも血液透析に伴う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では各々に用法・用量が設定されており、英国及び独国は米国の推奨用量の範囲内であることから、本邦での注射剤の用法・用量を米国の添付文書を参考に設定した。

機構は、以下のように考える。レボカルニチン（フリー体）注射剤の国内外の薬物動態の比較の結果、日本人と白人の健康成人の間に臨床的に問題となるような大きな違いがないことが示され、患者における薬物動態の国内外の類似性は不明ではあるものの、海外（米国）承認用法・用量を参考にレボカルニチン（フリー体）注射剤における用法・用量を設定することに大きな問題はないと考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。なお、国内における使用経験は限られていることから、用法・用量と安全性及び有効性との関係については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。

(6) 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、以下のように考える。海外の添付文書では、腎機能障害を有する場合は、その重症度により、用量依存的にレボカルニチンの血漿中濃度が上昇すること、経口投与時には消化管内でレボカルニチンの代謝産物であるトリメチルアミンが蓄積する可能性があり、これらの代謝産物が腎機能障害患者での病態の悪化に関連する懸念があることが注意喚起されている。本申請品目の添付文書案では、既承認のエルカルチン錠と同様に、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、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ていることから、申請者の対応に特段の問題はないと考える。なお、公表文献及び海外市販後報告において、血液透析患者に経口服液及び注射剤を投与した際に、臨床上特に問題となる事象は認められていないものの、製造販売後調査において、重篤な腎機能障害を有する患者及び透析患者における安全性及び有効性を確認する必要があると考える。

2) 薬物療法中の糖尿病患者への投与について

機構は、エルカルチン錠と比較して、申請製剤の添付文書案の使用上の注意の慎重投与の項において「治療中の糖尿病患者」を追記した根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Sigma-tau 社における「レボカルニチン」の企業中核安全性情報（以下、「CCSI」）では、明確な記載根拠となるデータや文献報告はないものの、長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に取り込み、エネルギーに変換する β 酸化系に関与しているカルニチンの生理作用を踏まえると、インスリンや経口糖尿病用薬で治療中の糖尿病患者では、レボカルニチン投与により代謝が向上することで、エネルギー源である血中グルコースの消費が促進し、低血糖が発現する恐れがあることが記載されており、英国及び独国では添付文書において注意喚起されている。また、第一回安全性定期報告（1961 年 6 月（レボカルニチン国際誕生時）～1997 年 5 月）では、拡張型心筋症患者を対象とした海外第 II 相又は第 III 相試験から、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を発現した糖尿病患者 7 例（すべて経口投与）が報告されている。既承認のエルカルチン錠では、承認時までの国内臨床試験、市販後の使用成績調査及び自発報告において低血糖の報告はなく、エルカルチン錠と糖尿病治療薬との相互作用に関する報告もない。しかしながら、レボカルニチン（フリー体）の国内投与経験は少なく、海外情報をもとに判断する必要があることから、CCSI の記載状況に鑑みて、添付文書案における使用上の注意の慎重投与の項において「治療中の糖尿病患者」を追記した。

機構は、以下のように考える。レボカルニチンの薬理作用から血中グルコース消費が亢進し、低血糖が発現する可能性について、国内外の安全性情報で低血糖症の報告がなされていないことから、「治療中の糖尿病患者」を慎重投与の項に記載する必要性は高くないと考えるものの、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、インスリン等の糖尿病治療薬を併用注意の項に記載して注意喚起を行うことが適切と考える。以上については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

(7) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査計画案（15 歳未満の小児対象、予定症例数 300 例、観察期間 6 ヶ月）について、レボカルニチン（フリー体）経口服液剤及び注射剤は小児だけではなく成人にも投与される可能性があること、長期に亘り使用される可能性があること等を踏まえ、その調査内容を再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。経口服液剤及び注射剤の投与対象等を踏まえ、経口服液剤を投与開始する患者（血液透析患者を除く）を対象に、調査予定症例数 300 例、観察期間 1 年間の長期特定使用成績調査と、注射剤を投与開始する血液透析患者を対象に、調査予定症例数 600 例、観察期間 1 年間の長期特定使用成績調査を行う。調査項目は、患者背景、経口服液剤又は注射剤の投与状況、有害事象、臨床検査値、心電図所見等を設定する。なお、いずれの調査においても、治療経過において剤形の切り替えが想定されることから、エルカルチン錠も含めて剤形の切り替え時における安全性及び有効性に関する情報についても収集する予定である。

機構は、提示された製造販売後調査計画案に大きな問題はないと考えるが、調査項目等の

詳細については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

(1) エルカルチン FF 内用液 10 %

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

(2) エルカルチン FF 静注 1000 mg

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

(1) エルカルチン FF 内用液 10 %

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（薬物動態評価に係るデータの一部欠測）及びこれに伴い症例が追加された事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(2) エルカルチン FF 静注 1000 mg

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

本申請において提出された資料及び既承認製剤の製造販売承認申請時に提出された資料を含めて、エルカルチン FF 内用液 10 %及びエルカルチン FF 静注 1000 mg に対する安全性は許容可能と考える。また、エルカルチン FF 内用液 10 %及びエルカルチン FF 静注 1000 mg は乳幼児及び急性期の患者並びに経口投与できない患者に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、日本人での検討症例は極めて限られており、安全性及び有効性の評価には限界があること、長期に亘って使用される可能性がある薬剤であること等から、製造販売後調査において安全性及び有効性を検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、エルカルチン FF 内用液 10 %及びエルカルチン FF 静注 1000 mg を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①エルカルチン FF 内用液 10 %、②エルカルチン FF 静注 1000 mg
[一 般 名]	レボカルニチン
[申 請 者]	大塚製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 8 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、レボカルニチン（フリー体）を有効成分とする経口服液及び注射剤（本申請の申請製剤）のカルニチン欠乏症に対する有効性については、「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」において評価済と判断した。

また、レボカルニチン（フリー体）投与時の薬物動態において日本人と白人との間に臨床的に問題となるような大きな違いがないことが示された（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 国内外におけるレボカルニチン（フリー体）の経口服液及び注射剤投与時の薬物動態について」の項を参照）ことから、カルニチン欠乏症に対する申請製剤（経口服液及び注射剤）の有効性は期待できるものと考えた。なお、日本人において申請製剤（経口服液及び注射剤）及び既承認の錠剤を患者の年齢や状態に応じて経口製剤が切り替えられる場合や、急性期に一時的に注射剤が使用され、その後に経口製剤が使用された場合等の製剤の切り替え時の有効性も含めて、長期間使用したときの有効性については、製造販売後調査において情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については、「(6) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(2) 安全性について

機構は、以下のように考えた。レボカルニチン（フリー体）経口服液について、情報は限られているものの、公表文献及び海外市販後報告において、安全性に特段の懸念は認められていないこと、活性本体が同一である既承認のエルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）と同一の投与経路であること等を考慮し、安全性は許容可能と判断する。レボカルニチン（フリー体）

注射剤についても、公表文献及び海外市販後報告において、安全性に特段の懸念は認められておらず、安全性は許容可能と考えた。しかしながら、いずれの製剤（経口液剤及び注射剤）も国内における使用経験は限られていること、特に注射剤については既承認製剤（錠剤）と投与経路が異なることから、引き続き製造販売後調査において安全性について情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された（製造販売後調査については、「(6) 製造販売後調査について」の項を参照）。

(3) 効能・効果について

機構は、海外においては、国により効能・効果の表記が異なっているものの、エルカルチン FF 内用液 10 % 及びエルカルチン FF 静注 1000 mg の効能・効果を本邦で既承認のエルカルチン錠と同様に「カルニチン欠乏症」とすることに大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。レボカルニチン（フリー体）経口液剤とエルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）の薬物動態の比較の結果やエルカルチン錠における経緯及び承認内容等を踏まえれば、レボカルニチン（フリー体）経口液剤の申請用法・用量に大きな問題はないと考えた。また、レボカルニチン（フリー体）注射剤の国内外の薬物動態の比較の結果、日本人と白人の健康成人の間に臨床的に問題となるような大きな違いがないことが示され、患者における薬物動態の国内外の類似性は不明ではあるものの、海外（米国）承認用法・用量を参考にレボカルニチン（フリー体）注射剤における用法・用量を設定することに大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

なお、申請者より以下のように用法・用量を整備する旨の申し出があった。

<変更案>

エルカルチン FF 内用液 10 %

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。

(下線部追加)

エルカルチン FF 静注 1000 mg

通常、レボカルニチンとして1回体重 1 kg あたり 50 mg 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 1 kg あたり 300 mg 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 1 kg あたり 10～20 mg 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。

(下線部追加)

機構は、変更案に問題はないと判断した。

(5) 薬物療法中の糖尿病患者への投与について

機構は、レボカルニチンの薬理作用から血中グルコース消費が亢進し、低血糖が発現する可能性について、国内外の安全性情報で低血糖症の報告がなされていないことから、「治療中の糖尿病患者」を慎重投与の項に記載する必要性は高くはないと考えるものの、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、インスリン等の糖尿病治療薬を併用注意の項に記載して注意喚起を行うことが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

機構は、インスリン等の糖尿病治療薬を添付文書の併用注意の項に記載して注意喚起するよう求め、申請者により適切に対応されたことを確認した。

(6) 製造販売後調査について

機構は、提示された製造販売後調査計画案（経口服液剤：調査予定症例数 300 例、観察期間 1 年間、注射剤：調査予定症例数 600 例、観察期間 1 年間）について、調査項目を含め大きな問題はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤（経口服液剤及び注射剤）を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] ①②カルニチン欠乏症

[用法・用量] ①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。

②通常、レボカルニチンとして 1 回体重 1 kg あたり 50 mg 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 1 kg あたり 300 mg 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 1 kg あたり 10～20 mg 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。