

エルカルチン FF 内用液 10% に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

エルカルチン FF 内用液 10%

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.2 開発の経緯	4
1.5.2.1 品質に関する開発経緯	4
1.5.2.2 非臨床に関する開発の経緯	4
1.5.2.3 臨床に関する開発経緯	5
1.5.2.4 開発経緯（その他）	8
1.5.3 特徴及び有用性	8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

エルカルチン FF 内用液 10%（以下本剤とする）は、レボカルニチン（L-Carnitine, (R)-3-ヒドロキシ-4-トリメチルアンモニオブタノアート）を有効成分とする経口投与用の液剤である。

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何らかの原因により欠乏すると、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。

レボカルニチンの補充療法は、各種カルニチン欠乏症に対し有効性が認められており、海外においては米国、英国、ドイツ、フランス、イタリア等で、一次性及び二次性のカルニチン欠乏症を適応として承認され臨床使用されており、安全で不可欠な治療法のひとつとして確立している。また剤型として錠剤のほか、液剤（内用薬）、注射剤などが承認されている。

一方、本邦においては、レボカルニチン塩化物を有効成分とするエルカルチン[®]錠が 1990 年 3 月 30 日に承認され、現在、大塚製薬株式会社が、エルカルチン[®]錠 100 mg 錠及び 300 mg 錠を販売している。しかし、エルカルチン[®]錠の効能・効果は「プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症におけるレボカルニチン欠乏の改善」であり、その他の原因によるカルニチン欠乏症に対して効能・効果がなく、また、剤型が錠剤のみであり、乳幼児等への投与を考慮した剤型の開発が要望されていた。

このような状況の中、2006 年 12 月 11 日に、日本先天代謝異常学会（衛藤義勝理事長）より、また 2007 年 3 月 26 日に社団法人日本小児科学会（別所文雄会長）より、一次性、二次性カルニチン欠乏症に対する効能・効果及びそれに伴う用法・用量等の承認事項一部変更承認申請の検討をするよう申請者に対して要望書が提出された。

その後、2009 年 7 月に、厚生労働省医薬食品局審査管理課によって未承認薬・適応外薬の公募が行われ、2010 年 2 月 8 日に、第 1 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、未承認薬等検討会議）」が開催され、エルカルチン[®]錠を含む多数の医薬品について、開発の必要性が協議された。更に 2010 年 4 月 27 日開催の第 3 回未承認薬等検討会議では、エルカルチン[®]錠の適応の拡大及び小児用法を加えた用法・用量の変更並びに剤型追加（経口液剤及び注射剤）について医療上の必要性が高いと評価され、2010 年 5 月 21 日 医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号「未承認薬・適応外薬の開発要請について」により申請者に対する開発要請が正式に通知された。

以上、学会からの要望及び当局からの開発要請を受け、大塚製薬としてエルカルチン[®]錠の適応拡大及び剤型の追加を行うことを決定した。

現在市販しているエルカルチン[®]錠の「カルニチン欠乏症」への適応拡大及び小児用法を加えた用法・用量の変更については 2010 年 10 月 6 日開催の第 5 回未承認薬等検討会議において公知

申請の妥当性が了承され、更に同月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会の事前評価においても公知申請を行うことが了承された。当該公知申請は 2010 年 11 月 2 日に行われ、2011 年 3 月 10 日に承認された。

1.5.2 開発の経緯

経口液剤については「国内における既存の製剤は錠剤のみであるが、乳幼児のための液剤の開発」という開発要請の趣旨を鑑み、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、既に海外で上市されているレボカルニチン（フリー体）を有効成分とする sigma-tau 社の液剤を日本に導入することとした。欧米においては、米国 1986 年 4 月 10 日、英国 1992 年 11 月 2 日、独
国 1985 年 2 月 13 日、仏国 1986 年 10 月 22 日に承認されており、2012 年 7 月現在世界 31 カ国で承認されている。

1.5.2.1 品質に関する開発経緯

sigma-tau 社は、レボカルニチンの化学構造の確認及び物理的・化学的性質の解明を行い、原薬の製造法、規格及び試験方法及び安定性の検討を行った。原薬の安定性は、長期保存試験及び加速試験の成績より、室温で 5 年間安定であることが確認された。

また、製剤については、ガラスバイアル/プラスチックキャップへの充てん下での安定性試験の結果から、室温下で 5 年間安定であることを確認している。

1.5.2.2 非臨床に関する開発の経緯

本剤に含有される有効成分はレボカルニチン（フリー体）であり、既に承認されているエルカルチン[®]錠に含有されるレボカルニチン塩化物と有効成分の活性本体は同一であり、添付資料の一部を省略可能と考えた。薬効薬理、薬物動態及び毒性の非臨床試験の計画を以下に記載した。

薬効薬理

カルニチン欠乏症モデル動物でのカルニチン投与の効力薬理研究がいくつか論文報告されている。そこで今回のカルニチン欠乏症の適応に関係したカルニチン欠乏症モデルにおけるカルニチン投与の効果を調べた主な効力薬理試験の公表論文についてまとめ、考察した。これらの公表論文の知見を評価することにより、本剤の有効成分であるレボカルニチンを、カルニチン欠乏症の治療や予防に使用することの科学的合理性が担保でき、非臨床試験における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。

安全性薬理に関しては、レボカルニチン塩化物の製造承認申請時に一般薬理試験として実施されていることから、新たに試験を実施する必要はないと判断した。

薬物動態

エルカルチン[®]錠の申請承認時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していることから、投与液中で塩は解離しており、フリーのレボカルニチンとして存在していると考えられる。したがって、レボカルニチン塩化物経口投与時の試験結果はレボカルニチン（フリー体）の薬物動態と同じと考えられる。また、アカゲサルにレボカルニチン（経口液剤）とレボカルニチン塩化物（粉末剤）を溶解して経口投与し、そのときの薬物動態を比較した結果、血漿中濃度推移に差が認められていない。これらのことから、本剤の申請にあたり、レボカルニ

チン（フリー体）の経口投与後の薬物動態は、レボカルニチン塩化物を溶解して経口投与した非臨床薬物動態試験成績で評価できることから、新たな分布、代謝、排泄に関する非臨床試験を実施する必要はないと判断した。また、公表文献の情報を加えて考察した。

毒性試験

sigma-tau 社が実施又は委託したレボカルニチン（フリー体）の単回投与毒性（マウス及びラット）、遺伝毒性（*in vitro* 及びマウス）を評価した。安全性の確認が必要な閾値を超える原薬中の不純物であるクロトノイルベタインについて、単回投与毒性（マウス及びラット）、反復投与毒性（イヌ）、遺伝毒性（*in vitro*）、無麻酔イヌにおける心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討した。

レボカルニチン（フリー体）の反復投与及び生殖発生毒性については、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と考えられる。また、レボカルニチン塩化物の反復投与及び生殖発生毒性は錠剤承認時に評価されていることから省略可能と判断したが、[REDACTED] で既に実施されていたため参考資料として提出する。がん原性試験は、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（フリー体）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はみられなかったことから、実施しなかった。

1.5.2.3 臨床に関する開発経緯

[REDACTED] 相談（受付日・番号：平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日・# [REDACTED]）を行い、申請データパッケージ及び国内で実施する臨床試験計画の妥当性について相談を行った。

その結果、

- レボカルニチンフリー体を有効成分とするレボカルニチン経口服液剤及び注射剤について、
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] と考える。
- [REDACTED]
レボカルニチン経口服液剤及びレボカルニチン注射剤の [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] と考える。

との見解を得た（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日 薬機審長発第 [REDACTED] 号）。

以上の経緯により、海外での文献報告等を用いた考察を臨床試験データとしてまとめ、国内において健康成人を対象とした臨床薬理試験を実施することとした。

(1) 単回投与での薬物動態試験（治験計画番号：172-[REDACTED]-001）

健康成人を対象に本剤の 30、60 及び 90 mg/kg を単回経口投与した時の薬物動態を検討する臨床薬理試験を実施した。

ベースライン補正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_{12h} 及び AUC_{24h} ）及び尿中排泄パラメータ（ Ae_{24h} ）は、いずれも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。ベースライン補正した総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC_{12h} 及び AUC_{24h}) は、いずれも用量依存的に増加した。また、ベースライン補正した遊離カルニチン及び総カルニチンの平均累積尿中排泄率 (fe_{24h}) は、用量増加に伴い低下した。

また、本試験結果と sigma-tau 社で実施された臨床薬理試験の再解析結果とを比較し、日本人と白人の薬物動態の類似性について検討した。ベースライン補正した遊離カルニチンについては、30mg/kg では白人に比べ日本人で高い推移を示したが、60mg/kg 及び 90mg/kg においては、ばらつきがやや大きいものの、日本人と白人でほぼ同様の濃度推移を示した。総カルニチンについては、いずれの用量においてもばらつきがやや大きいものの、日本人と白人でほぼ同様の濃度推移を示した。また、ベースライン補正した遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータは、 C_{max} についてはいずれの用量でも日本人と白人とでほぼ同様の値を示した。 AUC については、30mg/kg では白人に比べ日本人で高い値を示したが、60mg/kg 及び 90mg/kg においては、ばらつきがやや大きいものの、日本人と白人でほぼ同様の値を示した。

(2) エルカルチン[®]錠とレボカルニチン経口液剤の薬物動態比較試験（治験計画番号：172--002）

本申請により、既に製造販売承認されているエルカルチン[®]錠と本剤が臨床使用されることが想定される。そこで、両製剤の有効成分の活性本体であるレボカルニチン（フリー体）を同量換算して投与した際の薬物動態を比較検討するため、健康成人男子を対象とした単施設非盲検単回クロスオーバー試験を実施した。

ベースライン補正した遊離カルニチン及び総カルニチンの平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ (C_{max} , AUC 及び t_{max}) は、ほぼ類似しており、両製剤の薬物動態は同様であると考えられた。

平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを比較した結果、日本人のレボカルニチンの薬物動態は白人と類似しており、レボカルニチンフリー体を用いた海外での臨床報告等を国内申請資料とすることは問題ないと判断した。

また、レボカルニチン経口液剤と活性本体を等量換算したレボカルニチン塩化物錠との薬物動態を比較検討した結果、両製剤の薬物動態は同様であり、活性本体として同量を用いることで、いずれの製剤でも同様の有効性及び安全性が得られると考えられた。

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

試験実施期間		
試験項目		
欧米4ヵ国での承認状況		
品質に関する試験		
非臨床試験	毒性試験	単回投与毒性試験
		遺伝毒性試験
		不純物の毒性試験
臨床試験	第Ⅰ相試験	

(20 年 月現在)

GLP非適用で実施していた単回投与毒性試験（19 年～19 年実施）及び遺伝毒性試験（19 年実施）について，GLP適用にて再度実施したエルカルチン錠は1990年3月30日承認，2011年3月10日カルニチン欠乏症（公知申請）承認

図 1.5-1 LC-80F の開発の経緯図

1.5.2.4 開発経緯（その他）

本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定し、本薬の製造販売承認申請を行うこととした。

<効能・効果>

カルニチン欠乏症

<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。

1.5.3 特徴及び有用性

カルニチン欠乏症を発現する原因として、先天代謝異常、後天的医学条件、医療行為などが挙げられますが、先天代謝異常においては、対象として小児患者が多くなる。小児患者の中で特に新生児や乳幼児（7歳未満）においては、錠剤の服用が困難な場合が多く、現状では、液剤がないためエルカルチン錠をすりつぶしたり、水に溶解したりするなどの工夫がなされている。

以上より、エルカルチン FF 内用液 10%は、既承認のエルカルチン錠 100mg 及び同錠 300 mg の服用が困難な場合に有用な剤型と考えている。

- (1) エルカルチン FF 内用液 10%は、エルカルチン錠と活性本体として同量を用いることで、いずれの製剤でも同様の有効性及び安全性が得られる。
- (2) エルカルチン FF 内用液 10%は、投与量のきめ細かな調整が可能である。
- (3) エルカルチン FF 内用液 10%は、錠剤が服用困難な小児・乳幼児および高齢者でも服用しやすい。
- (4) エルカルチン FF 内用液 10%は、錠剤と異なり水なしで服用できる。
- (5) エルカルチン FF 内用液 10%は、欧米においては 1980 年半ばに承認され、2012 年 7 月現在では 31 カ国で承認されており、世界各国で豊富な使用実績がある。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

レボカルニチンの補充療法は、海外においては米国、英国、独国、仏国、イタリア等で、一次性及び二次性のカルニチン欠乏症を適応として承認されている。また剤型として錠剤のほか、液剤（内用薬）、注射剤などが承認されている。

2012年7月現在、レボカルニチンを有効成分とする液剤は世界31カ国（米国、英国、独国、仏国、アルゼンチン、アゼルバイジャン、オーストリア、チェコ、ギリシャ、オランダ、イタリア、ポルトガル、スペイン、カナダ、チリ、コスタリカ、エクアドル、グアテマラ、ホンジュラス、香港、イスラエル、韓国、メキシコ、ニカラグア、パナマ、フィリピン、ロシア、スイス、台湾、トルコ、ベネズエラ）で承認されている。主要な承認国（米国、英国、独国、仏国）における許可及び使用状況を表1.6-1に示す。また、米国及び独国の添付文書の原文と和訳を添付する。

表 1.6-1 外国での許可及び使用状況（内用液）

国名	米国	英国	独国	仏国
販売名	CARNITOR [®] (levocarnitine) Oral Solution CARNITOR [®] SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution	Carnitor TM Oral Single Dose 1 g (Oral Solution) Carnitor TM Paediatric Solution 30% (Paediatric Solution)	L-Carn [®] Trinklösung	LEVOCARNIL [®] 100 mg/ml, solution buvable
承認年月日	1986 年 4 月 10 日	Carnitor Oral Single Dose 1 g : 1993 年 5 月 26 日 Carnitor Paediatric Solution 30% : 1992 年 11 月 2 日	1985 年 2 月 13 日	1986 年 10 月 22 日
剤型・含量	CARNITOR [®] (levocarnitine) Oral Solution : 経口液剤の各 118 mL 容器には、10 mL あたりレボカルニチン 1 g を含有 CARNITOR [®] SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution : 無糖経口液剤の各 118 mL 容器には、10 mL あたりレボカルニチン 1 g を含有	Carnitor Oral Single Dose 1 g : 内服液 1 瓶 10 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有 Carnitor Paediatric Solution 30% : 30%濃度の内服液、1 瓶 20 mL	内服液 1 瓶 10 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有	内服液 1 瓶 10 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有
効能・効果	効能・効果： CARNITOR [®] （レボカルニチン）は一次性全身性カルニチン欠乏症の治療に適応される。報告された症例では、一次性全身性カルニチン欠乏症の臨床症状は、ライ様脳症、低ケトン性低血糖症及び/又は心筋症であった。随伴症状は、筋緊張低下、筋力低下、成長障害であった。一次性カルニチン欠損症と診断するには、血清中、赤血球中、組織中のカルニチン濃度が低く、患者が脂肪酸又は有機酸の酸化に一次的障害を有していないことが必要である。一部の患者、特に心筋症を呈する患者は、カルニチンの補充により徴候及び症状が速やかに軽減される。患者の症状に基づき、カルニチンの他に、	効能・効果： Carnitor Oral Single Dose 1 g : 成人及び 12 歳以上の小児の一次性及び二次性カルニチン欠乏症の治療。 Carnitor Paediatric Solution 30% : 12 歳未満の小児、幼児及び新生児の一次性及び二次性カルニチン欠乏症の治療。	効能・効果： 一次性および二次性の全身性カルニチン欠乏症に対する補充療法。 長期血液透析患者における透析によるレボカルニチン欠乏（二次性カルニチン欠乏症）に対する補充療法。 筋肉内の一次性カルニチン欠乏を原因とする脂質蓄積を伴う特殊な筋ジストロフィーの治療。	効能・効果： - 全身性または筋性の一次性カルニチン欠乏症 - 有機酸尿症を伴う二次性欠乏症 - 脂肪酸のβ酸化異常症

国名	米国	英国	独国	仏国
	補助療法などの治療法も併用すること。 CARNITOR [®] （レボカルニチン）は、二次性カルニチン欠乏症に至った先天性代謝異常症患者の急性及び慢性治療にも適応される。			
用法・用量	用法・用量： 経口投与用。静脈内投与しないこと。 成人：体重 50 kg の成人に対するレボカルニチンの推奨用量は 1～3 g/日であり、これは 10～30 mL/日の CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤又は CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤に相当する。高用量を投与する場合は、臨床的、生化学的に検討して、高用量投与によりベネフィットが得られる可能性があると考えられる場合にのみ、慎重に投与すること。投与は 1 g/日（10 mL/日）から開始し、忍容性及び治療反応を評価しながらゆっくりと増量すること。血液生化学検査、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度、全般的な臨床症状に関するモニタリングを定期的に行うこと。 乳児及び小児：レボカルニチンの推奨用量は 50～100 mg/kg/日であり、これは 0.5 mL/kg/日の CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤又は CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤に相当する。高用量を投与する場合は、臨床的、生化学的に検討して、高用量投与によりベネフィットが得られる可能性があると考えられる場合にのみ、慎重に投与すること。投与は 50 mg/kg/日から開始し、忍容性及び治療反応を評価しながら最高 3 g/日（30 mL/日）までゆっくりと増量すること。血液生化学検査、バイタル	用法・用量： 経口投与のみ ＜成人，小児，幼児及び新生児＞ 血漿中及び尿の両方の遊離カルニチン及びアシルカルニチン濃度を測定し，治療をモニターすることが望ましい。 ＜先天性代謝異常症の管理＞ 必要用量は特異的な先天性代謝異常症及びその治療時の症状の重症度による。しかしながら，以下の事項は，一般的な指針として考慮される。 他の症状で低用量で有効な場合も含めて，いくつかの欠損症の長期使用として，2～4 回に分けて 200 mg/kg/day までの用量の経口投与が推奨される。临床上や生化学的な症状が改善しない場合には，用量は短期的に増量する。急性的な代謝代償不全には 400 mg/kg/day までの高用量あるいは静脈投与が必要である。 ＜血液透析維持療法＞ Carnitor の静脈注射の初回治療で有効な临床上の有益性が得られている場合，維持療法は Carnitor 1 g/day を経口投与する。透析実施日には，Carnitor は，透析終了時に経口投与する。経口液剤は，そのまま服用するか，水又はフルーツジュースで希釈して服用する。	用法，用量および投与期間 用量： 他に指示がない限り，成人には通常レボカルニチン 1 日 3 g を 3 回に分けて投与する。この 1 日量は，L-CARN[®]内服液 1 回 1 瓶の 3 回投与に相当する。1 日最大量はレボカルニチン 5 g である。 小児には，1 日に 25～100 mg/kg（体重）を複数回に分けて投与する。 ＜腎機能障害がある場合の推奨用量＞ レボカルニチンは生体内物質であり，これまでの研究では代謝を受けることなく腎排泄によってのみ排泄されることが示されている。したがって，腎機能障害がある場合は，用量依存的にレボカルニチンの血漿中濃度が変化する可能性があるため，重度の糸球体ろ過量低下（10 mL/分未満）がある場合は，血清中濃度をモニタリングしながら投与を行う。 ＜血液透析患者における用量＞ 他に指示がない限り，毎血液透析終了後にレボカルニチン 1～2 g を投与する。この用量は L-CARN[®]内服液 1～2 瓶に相当する。 用法： L-CARN[®]内服液は，希釈してまたは原液のまま投与する。 投与期間：	用法・用量： 少量の水または砂糖水に希釈して服用すること。 レボカルニチンを 1 日 50～100 mg/kg，つまり LEVOCARNIL 内服液を体重 10 kg 当たり 1/2～1 本，以下の用法に従って 1 日 2～4 回に分けて服用する。 小児：レボカルニチンを 1 日 75～100 mg/kg 成人：レボカルニチンを 1 日 50～75 mg/kg

国名	米国	英国	独国	仏国
用法・ 用量	サイン，血漿中カルニチン濃度，全般的な臨床症状に関するモニタリングを定期的に行うこと。 CARNITOR [®] （レボカルニチン）経口液剤又はCARNITOR [®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は単独で服用するか，又は飲み物や他の流動食に溶解させて服用してもよい。1 日かけて等間隔（3～4 時間おき）で，できれば食事中または食後に服用し，忍容性を高めるためにゆっくりと服用すること。		投与期間は症状により調節する。原則として投与期間に制限はない。	
使用上の注意 等	禁忌： 知られていない。	禁忌： 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌： - 有効成分のレボカルニチンまたは添加物に対する過敏症 レボカルニチンは生体内物質であり，これまでの研究では，代謝を受けずに未変化体として尿中に排泄されることが示されている。したがって，腎機能障害がある場合は，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がある。重篤な腎機能障害を有する患者には，適切な用量を指示するよう注意すること。 長期間にわたり血液透析治療を受けている患者では，レボカルニチン投与により短期的にトリグリセリド濃度が低下することがある。HDL コレステロール濃度の上昇がみられる場合もあるため，トリグリセリド，VLDL コレステロールおよび HDL コレステロールのモニタリングを定期的に行い，それに応じて脂質低下薬の用量を調節すること。 糖尿病患者においては，レボカルニチン投与に	

国名	米国	英国	独国	仏国
使用上の注意等			よりグルコースの消費が増大する。インスリンまたはその他の抗糖尿病薬の投与中にレボカルニチンを併用すると、低血糖症が発現することがある。このような場合には、血糖値を定期的に測定し、場合によっては抗糖尿病薬の用量を調節する。 L-CARN[®]内服液におけるその他の禁忌： - 安息香酸ナトリウムに対する過敏症 重度の腎機能低下がある場合は、L-CARN[®]内服液の高用量での長期投与は避けること。腎機能不全患者におけるレボカルニチン経口用製剤の安全性と有効性については、これまでのところ十分な検証がなされていない。重篤な腎機能障害を有する患者、特に透析治療を受けている末期腎不全患者にレボカルニチンを高用量で長期間投与すると、腸内細菌叢によってレボカルニチンから産生される代謝産物であり、高濃度に蓄積すると毒性を示すトリメチルアミン（TMA）もしくはトリメチルアミン N-オキシド（TMAO）が、尿と共に排泄されずに血液中に蓄積するおそれがある。したがって、重度の腎機能低下を有する患者または血液透析患者への L-CARN[®]内服液の高用量での長期投与は避けること。 また、血液から TMA を十分に除去できないことにより、いわゆる魚臭症候群（呼気、尿、および汗に魚臭が生じる）が発現することがある。これに対し、レボカルニチンの静脈内投与では、この望ましくない随伴症状を大幅に回避することができる。したがって、末期腎不全を	

国名	米国	英国	独国	仏国
使用上の注意等	警告： なし。 全般的な注意： CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤及び CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は、経口投与/内服に限ること。 静脈内投与しないこと。 カルニチンをあまりに急速に服用すると、胃腸の反応が起こることがある。CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤及び CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は単独で服用するか、又は味覚疲労を軽減させるために飲み物や他の流動食に溶解させて服用してもよい。 ゆっくりと服用し、忍容性を高くするために 1 日かけて等間隔で投与すること。 経口レボカルニチンの安全性及び有効性は、腎機能不全患者では評価されていない。高用量のレボカルニチンを重度の腎機能障害患者又は透析中の ESRD 患者に慢性経口投与すると、毒性の可能性のある代謝物であるトリメチルアミン（TMA）やトリメチルアミン N-オキシド（TMAO）が蓄積する可能性がある。これらの代謝物は通常は尿中に排泄されるためである。 がん原性、変異原性、生殖能障害： <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>, <i>Schizosaccharomyces pombe</i> を用いて実施した変異原性試験から、レボカルニチンは変異原性ではないことが示されている。レボカ	警告及び使用上の注意： インスリンまたは経口血糖降下薬投与中の糖尿病患者へのレボカルニチン投与により、グルコース取り込みが促進され、低血糖となる可能性がある。必要であれば速やかに低血糖症の治療を調整するため、血漿グルコース値を定期的にモニターする必要がある。 30% oral solution は、ショ糖を含む。このことは、糖尿病の治療中又はカロリー摂取を控える食事療法中の患者には考慮が必要である。 経口レボカルニチンの安全性及び有効性は、腎機能不全患者では評価されていない。高用量のレボカルニチンを重度の腎機能障害患者又は透析中の ESRD 患者に慢性経口投与すると、毒性の可能性のある代謝物であるトリメチルアミン（TMA）やトリメチルアミン N-オキシド（TMAO）が蓄積する可能性がある。これらの代謝物は通常は尿中に排泄されるためである。本状態はレボカルニチンの静注では認められていない。	有する血液透析患者には L-CARN[®] 注射液を投与してもよい。 警告および使用上の注意： L-CARN[®] 内服液は安息香酸ナトリウムを含有する。安息香酸ナトリウムは過敏症反応を引き起こすことがあるため、L-CARN[®] 内服液の服用に際しては特に注意を要する。	

国名	米国	英国	独国	仏国
使用上の注意等	ルニチンのがん原性の可能性を評価するための長期動物試験は実施されていない。 副作用： L-カルニチン又は D,L-カルニチンの長期経口投与期間中に、一過性の悪心・嘔吐、腹部仙痛、下痢など、胃腸に関する軽度のさまざまな愁訴が報告されている。D,L-カルニチンを投与した尿毒症患者でのみ軽度の筋無力症が報告されている。CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口服液剤、又は液体に溶解させた CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口服液剤による胃腸の副作用は、液剤をゆっくり服用するか、又は希釈倍率を高くすれば、回避できる。投与量を減少させると、薬剤関連の患者の体臭又は胃腸症状（呈している場合）が軽減又は除去されることが多い。投与の1週目及び増量後は、忍容性のモニタリングを極めて密接に行うこと。 発作の発現が、発作活動の先在の有無にかかわらず、レボカルニチンの経口投与又は静脈内投与患者で報告された。発作活動が先在した患者は、発作の頻度や重症度が高まることが報告されている。	好ましくない事象： 長期のレボカルニチンの経口投与で様々な軽度の胃腸の不快感が報告されている。これらは一時的な吐き気や嘔吐、腹部の痙攣や下痢を含む。 薬剤に関連する患者の体臭又は胃腸症状が存在する場合、投与量の減量はしばしば症状を減少又は消失させる。忍容量は、投与の最初の週の間や用量を増加させたときには綿密にモニターすべきである。	副作用： 副作用の評価は以下の発現頻度に基づく： 極めて高頻度（$\geq 10\%$） 高頻度（$\geq 1\% \sim < 10\%$） 低頻度（$\geq 0.1\% \sim < 1\%$） まれ（$\geq 0.01\% \sim < 0.1\%$） 極めてまれ（$< 0.01\%$、または不明） レボカルニチンの忍容性は極めて良好であり、副作用はまれである。 <神経系> 特殊な症例として、レボカルニチンの投与後に脳痙攣発作が観察されたが、既知の発作体質との関連性は認められなかった。 <消化器系> レボカルニチンの服用後、特に高用量での服用後に、まれに悪心、嘔吐、下痢が発現することがある。レボカルニチンの静脈内投与後に、極めてまれに軽度の下痢が発現することがある。 <骨格筋> 尿毒症患者において、まれに筋無力症の徴候が認められた。 以上のような場合は、L-CARN[®]の服用または使用をすぐに中止すること。	副作用： 報告頻度が最多の望ましくない症例は、悪心、嘔吐、下痢など、胃腸に関するものである。用量が1日あたり3gを超えると、不快な体臭（魚の匂い）が生じる恐れがある。 1997年6月から2003年6月までの期間に経口投与を受けた519,798名の患者ならびに注射による投与を受けた136,595名の患者を対象とする最新の医薬品モニタリング定期報告書によれば、報告された171症例のうち、痙攣が11件、死亡が11件であった。これらの症例とレボカルニチンの摂取との間には、何らの関係も証明されなかった。
	妊娠： <妊娠カテゴリーB> ラット及びウサギに対し体表面積に基づいてヒ	妊娠および授乳婦： ラットおよびウサギによる生殖試験を実施した。どちらの種においても催奇形性作用の影響	妊娠および授乳時の使用： 十分な疫学調査の結果、妊娠および胎児／新生児の健康におけるレボカルニチンの副作用のり	

国名	米国	英国	独国	仏国
使用上の注意等	ト用量の 3.8 倍までの用量を投与する生殖試験を実施したところ、CARNITOR[®]に起因する受胎能の障害及び胎児への危害の所見は認められなかった。しかし、妊婦を対象とする適切かつ十分な対照をおいた比較試験は実施されていない。 動物を用いた生殖試験では必ずしもヒトの反応を予測できないため、妊娠期間中は本剤が明らかに必要である場合にのみ投与すること。 ＜授乳婦＞ 授乳婦に対するレボカルニチンの補充は、特に試験されていない。 乳牛を用いた試験から、レボカルニチンの乳汁中濃度は外因性レボカルニチン投与後に上昇することが示されている。レボカルニチン投与を受けている授乳婦の場合、カルニチンの過剰摂取による小児へのリスクと、母体へのレボカルニチン補充のベネフィットとを比較検討し、場合によっては授乳の中止又はレボカルニチン投与の中止を検討すること。	のエビデンスはなかった。ウサギにおいては、対照動物と比較して、統計学的に有意ではないものの最高用量（600 mg/kg/日）服用時に着床後胚損失率が増加したが、ラットにおいてはそうではなかった。ヒトに対するこれら知見の有用性は不明である。一次性カルニチン欠乏症の妊娠患者における投与の経験はない。 治療を中止した一次性全身カルニチン欠乏症の妊娠女性における深刻な結果を考慮すると、治療中止による母親への危険性は治療が継続された場合の胎児の理論上の危険性を上回るようである。 レボカルニチンは標準の母乳成分である。授乳婦へのレボカルニチン補充療法の実施は研究されてこなかった。	スクは示唆されていない。妊娠期間中においても L-CARN[®]は投与可能である。	
小児： 用法・用量の項を参照のこと。				
		他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用：知られているものはない。	他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用： インスリンまたはその他の抗糖尿病薬の投与中にレボカルニチンを併用すると、低血糖症が発現することがある。	
過量投与： レボカルニチンの過量投与による毒性は報告されていない。レボカルニチンは透析により血漿		過量投与： レボカルニチン過量投与による毒性は報告されていない。過量投与した場合は、対症療法を実	過量投与： 過量投与に関する報告はない。	過量投与： レボカルニチンの過量投与に関連する毒性作用は

国名	米国	英国	独国	仏国
使用上の注意等	中から容易に除去される。ラットにレボカルニチンを静脈内投与したときの LD ₅₀ は 5.4 g/kg であり、マウスにレボカルニチンを経口投与したときの LD ₅₀ は 19.2 g/kg である。多量のレボカルニチン投与により下痢が生じる可能性がある。	施すること。		報告されていない。
		運転および機械操作への影響：知られているものはない。	運転および機械操作に及ぼす影響：L-CARN [®] は、運転および機械操作に影響を及ぼさない。	

注) 特に製剤の記載がない場合には、いずれの製剤においても共通の記載である。

CARNITOR® (levocarnitine)

CARNITOR® (levocarnitine) Tablets (330 mg)

CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution (1 g per 10 mL multidose)

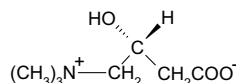
CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution (1 g per 10 mL multidose)

For oral use only. Not for parenteral use.

DESCRIPTION

CARNITOR® (levocarnitine) is a carrier molecule in the transport of long-chain fatty acids across the inner mitochondrial membrane.

The chemical name of levocarnitine is 3-carboxy-2(R)-hydroxy-N,N,N-trimethyl-1-propanaminium, inner salt. Levocarnitine is a white crystalline, hygroscopic powder. It is readily soluble in water, hot alcohol, and insoluble in acetone. The specific rotation of levocarnitine is between -29° and -32°. Its chemical structure is:



Empirical Formula: C₇H₁₅NO₃

Molecular Weight: 161.20

Each CARNITOR® (levocarnitine) Tablet contains 330 mg of levocarnitine and the inactive ingredients magnesium stearate, microcrystalline cellulose and povidone.

Each 118 mL container of CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution contains 1 g of levocarnitine/10 mL. Also contains: Artificial Cherry Flavor, D,L-Malic Acid, Purified Water, Sucrose Syrup. Methylparaben NF and Propylparaben NF are added as preservatives. The pH is approximately 5.

Each 118 mL container of CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution contains 1 g of levocarnitine/10 mL. Also contains: Natural Cherry Flavor, D,L-Malic Acid, Purified Water, Sodium Saccharin USP. Methylparaben NF and Propylparaben NF are added as preservatives. The pH is approximately 5.

CLINICAL PHARMACOLOGY

CARNITOR® (levocarnitine) is a naturally occurring substance required in mammalian energy metabolism. It has been shown to facilitate long-chain fatty acid entry into cellular mitochondria, thereby delivering substrate for oxidation and subsequent energy production. Fatty acids are utilized as an energy substrate in all tissues except the brain. In skeletal and cardiac muscle, fatty acids are the main substrate for energy production.

Primary systemic carnitine deficiency is characterized by low concentrations of levocarnitine in plasma, RBC, and/or tissues. It has not been possible to determine which symptoms are due to carnitine deficiency and which are due to an underlying organic acidemia, as symptoms of both abnormalities may be expected to improve with CARNITOR®. The literature reports that carnitine can promote the excretion of excess organic or fatty acids in patients with defects in fatty acid metabolism and/or specific organic acidopathies that bioaccumulate acylCoA esters.¹⁻⁶

Secondary carnitine deficiency can be a consequence of inborn errors of metabolism. CARNITOR® may alleviate the metabolic abnormalities of patients with inborn errors that result in accumulation of toxic organic acids. Conditions for which this effect has been demonstrated are: glutaric aciduria II, methyl malonic aciduria, propionic acidemia, and medium chain fatty acylCoA dehydrogenase deficiency.^{7,8} Autointoxication occurs in these patients due to the accumulation of acylCoA compounds that disrupt intermediary metabolism. The subsequent hydrolysis of the acylCoA compound to its free acid results in acidosis which can be life-threatening. Levocarnitine clears the acylCoA compound by formation of acylcarnitine, which is quickly excreted. Carnitine deficiency is defined biochemically as abnormally low plasma concentrations of free carnitine, less than 20 µmol/L at one week post term and may be associated with low tissue and/or urine concentrations. Further, this condition may be associated with a plasma concentration ratio of acylcarnitine/levocarnitine greater than 0.4 or abnormally elevated concentrations of acylcarnitine in the urine. In premature infants and newborns, secondary deficiency is defined as plasma levocarnitine concentrations below age-related normal concentrations.

PHARMACOKINETICS

In a relative bioavailability study in 15 healthy adult male volunteers, CARNITOR® Tablets were found to be bio-equivalent to CARNITOR® Oral

Solution. Following 4 days of dosing with 6 tablets of CARNITOR® 330 mg b.i.d. or 2 g of CARNITOR® oral solution b.i.d., the maximum plasma concentration (C_{max}) was about 80 µmol/L and the time to maximum plasma concentration (T_{max}) occurred at 3.3 hours.

The plasma concentration profiles of levocarnitine after a slow 3 minute intravenous bolus dose of 20 mg/kg of CARNITOR® were described by a two-compartment model. Following a single i.v. administration, approximately 76% of the levocarnitine dose was excreted in the urine during the 0-24h interval. Using plasma concentrations uncorrected for endogenous levocarnitine, the mean distribution half life was 0.585 hours and the mean apparent terminal elimination half life was 17.4 hours.

The absolute bioavailability of levocarnitine from the two oral formulations of CARNITOR®, calculated after correction for circulating endogenous plasma concentrations of levocarnitine, was 15.1 ± 5.3% for CARNITOR® Tablets and 15.9 ± 4.9% for CARNITOR® Oral Solution.

Total body clearance of levocarnitine (Dose/AUC including endogenous baseline concentrations) was a mean of 4.00 L/h.

Levocarnitine was not bound to plasma protein or albumin when tested at any concentration or with any species including the human.⁹

METABOLISM AND EXCRETION

In a pharmacokinetic study where five normal adult male volunteers received an oral dose of [³H-methyl]-L-carnitine following 15 days of a high carnitine diet and additional carnitine supplement, 58 to 65% of the administered radioactive dose was recovered in the urine and feces in 5 to 11 days. Maximum concentration of [³H-methyl]-L-carnitine in serum occurred from 2.0 to 4.5 hr after drug administration. Major metabolites found were trimethylamine N-oxide, primarily in urine (8% to 49% of the administered dose) and [³H]-γ-butyrobetaine, primarily in feces (0.44% to 45% of the administered dose). Urinary excretion of levocarnitine was about 4 to 8% of the dose. Fecal excretion of total carnitine was less than 1% of the administered dose.¹⁰

After attainment of steady state following 4 days of oral administration of CARNITOR® Tablets (1980 mg q12h) or Oral Solution (2000 mg q12h) to 15 healthy male volunteers, the mean urinary excretion of levocarnitine during a single dosing interval (12h) was about 9% of the orally administered dose (uncorrected for endogenous urinary excretion).

INDICATIONS AND USAGE

CARNITOR® (levocarnitine) is indicated in the treatment of primary systemic carnitine deficiency. In the reported cases, the clinical presentation consisted of recurrent episodes of Reye-like encephalopathy, hypoketotic hypoglycemia, and/or cardiomyopathy. Associated symptoms included hypotonia, muscle weakness and failure to thrive. A diagnosis of primary carnitine deficiency requires that serum, red cell and/or tissue carnitine levels be low and that the patient does not have a primary defect in fatty acid or organic acid oxidation (see Clinical Pharmacology). In some patients, particularly those presenting with cardiomyopathy, carnitine supplementation rapidly alleviated signs and symptoms. Treatment should include, in addition to carnitine, supportive and other therapy as indicated by the condition of the patient.

CARNITOR® (levocarnitine) is also indicated for acute and chronic treatment of patients with an inborn error of metabolism which results in a secondary carnitine deficiency.

CONTRAINDICATIONS

None known.

WARNINGS

None.

PRECAUTIONS

General

CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution and CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution are for oral/internal use only.

Not for parenteral use.

Gastrointestinal reactions may result from a too rapid consumption of carnitine. CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution and CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution may be consumed alone, or dissolved in drinks or other liquid foods to reduce taste fatigue. They should be consumed slowly and doses should be spaced evenly throughout the day to maximize tolerance.

The safety and efficacy of oral levocarnitine has not been evaluated in patients with renal insufficiency. Chronic administration of high doses of oral levocarnitine in patients with severely compromised renal function or in ESRD patients on dialysis may result in accumulation of the potentially toxic

metabolites, trimethylamine (TMA) and trimethylamine-N-oxide (TMAO), since these metabolites are normally excreted in the urine.

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

Mutagenicity tests performed in *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae*, and *Schizosaccharomyces pombe* indicate that levocarnitine is not mutagenic. No long-term animal studies have been performed to evaluate the carcinogenic potential of levocarnitine.

Pregnancy

Pregnancy Category B.

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.

Nursing Mothers

Levocarnitine supplementation in nursing mothers has not been specifically studied.

Studies in dairy cows indicate that the concentration of levocarnitine in milk is increased following exogenous administration of levocarnitine. In nursing mothers receiving levocarnitine, any risks to the child of excess carnitine intake need to be weighed against the benefits of levocarnitine supplementation to the mother. Consideration may be given to discontinuation of nursing or of levocarnitine treatment.

Pediatric Use

See Dosage and Administration.

ADVERSE REACTIONS

Various mild gastrointestinal complaints have been reported during the long-term administration of oral L- or D,L-carnitine; these include transient nausea and vomiting, abdominal cramps, and diarrhea. Mild myasthenia has been described only in uremic patients receiving D,L-carnitine. Gastrointestinal adverse reactions with CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution or CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution dissolved in liquids might be avoided by a slow consumption of the solution or by a greater dilution. Decreasing the dosage often diminishes or eliminates drug-related patient body odor or gastrointestinal symptoms when present. Tolerance should be monitored very closely during the first week of administration, and after any dosage increases.

Seizures have been reported to occur in patients with or without pre-existing seizure activity receiving either oral or intravenous levocarnitine. In patients with pre-existing seizure activity, an increase in seizure frequency and/or severity has been reported.

OVERDOSAGE

There have been no reports of toxicity from levocarnitine overdosage. Levocarnitine is easily removed from plasma by dialysis. The intravenous LD₅₀ of levocarnitine in rats is 5.4 g/kg and the oral LD₅₀ of levocarnitine in mice is 19.2 g/kg. Large doses of levocarnitine may cause diarrhea.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

CARNITOR® (levocarnitine) Tablets.

Adults: The recommended oral dosage for adults is 990 mg two or three times a day using the 330 mg tablets, depending on clinical response.

Infants and children: The recommended oral dosage for infants and children is between 50 and 100 mg/kg/day in divided doses, with a maximum of 3 g/day. Dosage should begin at 50 mg/kg/day. The exact dosage will depend on clinical response.

Monitoring should include periodic blood chemistries, vital signs, plasma carnitine concentrations and overall clinical condition.

CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution and CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution.

For oral use only. Not for parenteral use.

Adults: The recommended dosage of levocarnitine is 1 to 3 g/day for a 50 kg subject, which is equivalent to 10 to 30 mL/day of CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution or CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution. Higher doses should be administered only with caution and only where clinical and biochemical considerations make it seem likely that higher doses will be of benefit. Dosage should start at 1 g/day, (10 mL/day), and be increased slowly while assessing tolerance and therapeutic response. Monitoring should include periodic blood chemistries, vital signs, plasma carnitine concentrations, and overall clinical condition.

Infants and children: The recommended dosage of levocarnitine is 50 to 100 mg/kg/day which is equivalent to 0.5 mL/kg/day CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution or CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution. Higher doses should be administered only with caution and only where clinical and biochemical considerations make it seem likely that higher doses will be of benefit. Dosage should start at 50 mg/kg/day, and be increased slowly to a maximum of 3 g/day (30 mL/day) while assessing tolerance and therapeutic response. Monitoring should include periodic blood chemistries, vital signs, plasma carnitine concentrations, and overall clinical condition.

CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution or CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution may be consumed alone or dissolved in drink or other liquid food. Doses should be spaced evenly throughout the day (every three or four hours) preferably during or following meals and should be consumed slowly in order to maximize tolerance.

HOW SUPPLIED

CARNITOR® (levocarnitine) Tablets are supplied as 330 mg tablets embossed with "CARNITOR ST" in individual blisters, packaged in boxes of 90 (NDC 54482-144-07). Store at controlled room temperature (25°C). See USP. CARNITOR® (levocarnitine) Tablets are manufactured for Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. by Sigma-Tau S.p.A., 00040 Pomezia (Rome), Italy.

CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution is supplied in 118 mL (4 FL. OZ.) multiple-unit plastic containers. The multiple-unit containers are packaged 24 per case (NDC 54482-145-08). Store at controlled room temperature (25°C). See USP. CARNITOR® (levocarnitine) Oral Solution is manufactured for Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. by: Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. Amityville, NY 11701.

CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution is supplied in 118 mL (4 FL. OZ.) multiple-unit plastic containers. The multiple-unit containers are packaged 24 per case (NDC 54482-148-01). Store at controlled room temperature (25°C). See USP. CARNITOR® SF (levocarnitine) Sugar-Free Oral Solution is manufactured for Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. by: Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. Amityville, NY 11701.

CARNITOR® (levocarnitine) is also available in the following dosage forms for intravenous injection:

CARNITOR® (levocarnitine) Injection is available in 1 g per 5 mL single dose vials packaged 5 vials per carton (NDC 54482-147-01). CARNITOR® (levocarnitine) Injection 5 mL vial is manufactured for Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. by Sigma-Tau S.p.A., 00040 Pomezia (Rome), Italy or Chesapeake Biological Laboratories, Inc. Baltimore, MD 21230-2591.

Rx only.

REFERENCES

1. Bohmer, T., Rydning, A. and Solberg, H.E. 1974. Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin. Chim. Acta* 57:55-61.
2. Brooks, H., Goldberg, L., Holland, R. et al. 1977. Carnitine-induced effects on cardiac and peripheral hemodynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 17:561-568.
3. Christiansen, R., Bremer, J. 1976. Active transport of butyrobetaine and carnitine into isolated liver cells. *Biochim. Biophys. Acta* 448:562-577.
4. Lindstedt, S. and Lindstedt, G. 1961. Distribution and excretion of carnitine in the rat. *Acta Chem. Scand.* 15:701-702.
5. Rebouche, C.J. and Engel, A.G. 1983. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin. Proc.* 58:533-540.
6. Rebouche, C.J. and Paulson, D.J. 1986. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann. Rev. Nutr.* 6:41-66.
7. Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, D. 1989. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill.
8. Schaub, J., Van Hoof, F. and Vis, H.L. 1991. *Inborn Errors of Metabolism*. New York: Raven Press.
9. Marzo, A., Arrigoni Martelli, E., Mancinelli, A., Cardace, G., Corbellella, C., Bassani, E. and Solbiati, M. 1991. Protein binding of L-carnitine family components. *Eur. J. Drug Met. Pharmacokin.*, Special Issue III: 364-368.
10. Rebouche, C.J. 1991. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism* 40:1305-1310.



PREVIOUS EDITION IS OBSOLETE
Date of issue: 05/07 OFS-7

CARNITOR（カルニトール）[®]（レボカルニチン）

CARNITOR[®]（レボカルニチン）錠剤（330 mg）

CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤（1 g/10 mL を反復投与）

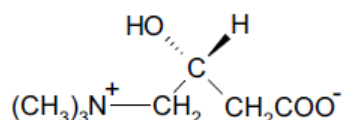
CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤（1 g/10 mL を反復投与）

経口投与用。静脈内投与しないこと。

性状

CARNITOR[®]（レボカルニチン）は、ミトコンドリア内膜へ長鎖脂肪酸を輸送する際の担体分子である。

レボカルニチンの化学名は、3-carboxy-2(*R*)-hydroxy-N,N,N-trimethyl-1-propanaminium, inner salt である。レボカルニチンは白色結晶の吸湿性粉末であり、水、温アルコールに溶解やすく、アセトンには溶けない。レボカルニチンの比旋光度は、-29°～-32°である。化学構造式を以下に示す。



実験式： C₇H₁₅NO₃

分子量： 161.20

CARNITOR[®]（レボカルニチン）錠剤には、レボカルニチン 330 mg、及び添加物のステアリン酸マグネシウム、微結晶性セルロース、ポビドンが含有されている。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤の各 118 mL 容器には、10 mL あたりレボカルニチン 1 g が含有されている。この他に、人工チェリーフレーバー、D,L-リンゴ酸、精製水、ショ糖シロップも含有されている。保存剤としてメチルパラベン NF 及びプロピルパラベン NF が添加されている。pH は約 5 である。

CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤の各 118 mL 容器には、10 mL あたりレボカルニチン 1 g が含有されている。この他に、天然チェリーフレーバー、D,L-リンゴ酸、精製水、サッカリンナトリウム（USP）が含有されている。保存剤としてメチルパラベン NF 及びプロピルパラベン NF が添加されている。pH は約 5 である。

臨床薬理

CARNITOR[®]（レボカルニチン）は、哺乳類のエネルギー代謝に必要な自然発生物である。細胞内ミトコンドリアへの長鎖脂肪酸の取り込みを促進し、酸化及びその後のエネルギー産生のための基質を輸送することが示されている。脂肪酸は、脳以外のすべての組織でエネルギー基質として利用されている。骨格筋及び心筋内では、脂肪酸はエネルギー産生のための主要な物質である。

一次性全身性カルニチン欠乏症の特徴は、血漿中、赤血球中、組織中のレボカルニチン濃度が低いことである。カルニチン欠乏症及び基礎疾患の器官酸血症は双方共に CARNITOR[®]で改善されると考えられるため、症状がどちらの疾患に起因するのか判定することができない。文献では、アシル CoA エステルを体内に蓄積する脂肪酸代謝障害患者や特定の器官の酸代謝異常患者において、カルニチンは過剰な有機物や脂肪酸の排泄を促進することができると報告されている¹⁻⁶。

二次性カルニチン欠乏症の原因は、先天性代謝異常である。CARNITOR[®]は毒性有機酸が蓄積する先天性異常を有する患者の代謝異常を軽減することができる。この作用が認められている症状は、グルタル酸尿症 II 型、メチルマロン酸尿症、プロピオン酸血症、中鎖脂肪アシル CoA 脱水素酵素欠損症^{7,8}である。これらの患者では、中間代謝を阻害するアシル CoA 化合物が蓄積して自家中毒が発生する。その後、アシル CoA 化合物が加水分解されて遊離酸となり、生命を脅かすアシドーシスに至る。レボカルニチンはアシルカルニチンを形成することでアシル CoA 化合物を処理し、速やかに排泄させる。カルニチン欠乏症の生化学的定義は、1 週過期の遊離カルニチンの血漿中濃度が 20 µmol/L 未満と異常に低いことであり、組織中や尿中の濃度が低い場合もある。さらにカルニチン欠乏症の場合、アシルカルニチン対レボカルニチンの血漿中濃度比が 0.4 を超えるか、又は尿中のアシルカルニチン濃度が異常に高くなることがある。早産児及び新生児の二次性カルニチン欠乏症の定義は、血漿中レボカルニチン濃度が年齢関連性の正常な濃度を下回るとされている。

薬物動態

健康成人男性被験者 15 名を対象とした相対的バイオアベイラビリティ試験では、CARNITOR[®]錠剤は CARNITOR[®]経口服液剤と生物学的に同等であることが判明した。CARNITOR[®] 330 mg 錠剤 6 錠 1 日 2 回、又は CARNITOR[®]経口服液剤 2 g 1 日 2 回を 4 日間投与したところ、最高血漿中濃度 (C_{max}) は約 80 µmol/L、最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 3.3 時間であった。

CARNITOR[®]を用量 20 mg/kg で 3 分間かけてゆっくりと静脈内ボラス投与したときのレボカルニチンの血漿中濃度プロファイルを、2-コンパートメントモデルで評価した。単回静脈内投与後 24 時間までにレボカルニチン投与量の約 76%が尿中に排泄された。内因性レボカルニチン未補正の血漿中濃度を用いると、平均分布半減期は 0.585 時間であり、見かけの平均終末消失半減期は 17.4 時間であった。

2 種類の CARNITOR[®]経口製剤を投与したときのレボカルニチンの絶対的バイオアベイラビリティは、循環中の内因性レボカルニチンの血漿中濃度を補正して算出した場合、CARNITOR[®]錠剤が 15.1 ± 5.3%、CARNITOR[®]経口服液剤が 15.9 ± 4.9%であった。

レボカルニチンの全身クリアランス（ベースラインの内因性濃度を含めた用量/AUC）の平均値は 4.00 L/時間であった。

レボカルニチンは、いずれの濃度で試験を行った場合も、またヒトなどいずれの種で試験を行った場合も、血漿蛋白やアルブミンには結合しなかった⁹。

代謝及び排泄

正常な成人男性被験者 5 名に対し、高カルニチン食及びカルニチン補充を 15 日間行った後に^[3H]メチル]-L-カルニチンを経口投与した薬物動態試験では、5～11 日で、投与した放射エネルギーの 58%～65%が尿中及び糞便中で回収された。薬剤投与の 2.0～4.5 時間後に、^[3H]メチル]-L-カルニチンは最高血漿中濃度に達した。認められた主代謝物は、主に尿中（投与量の 8%～49%）で認められたトリメチルアミン N-オキシド、及び主に糞便中（投与量の 0.44%～45%）で認められた^[3H]-γ-ブチロベタインであった。レボカルニチンの尿中排泄率は、投与量の約 4%～8%であった。総カルニチンの糞便中排泄率は、投与量の 1%未満であった¹⁰。

健康男性被験者 15 名に対して CARNITOR[®]錠（1980 mg を 12 時間毎）又は経口液剤（2000 mg を 12 時間毎）を 4 日間経口投与し、定常状態に達した後、投与間隔（12 時間）中のレボカルニチンの平均尿中排泄率は経口投与した用量の約 9%であった（内因性レボカルニチンの尿中排泄は未補正）。

効能・効果

CARNITOR[®]（レボカルニチン）は一次性全身性カルニチン欠乏症の治療に適応される。報告された症例では、一次性全身性カルニチン欠乏症の臨床症状は、ライ様脳症、低ケトン性低血糖症及び/又は心筋症であった。随伴症状は、筋緊張低下、筋力低下、成長障害であった。一次性カルニチン欠損症と診断するには、血清中、赤血球中、組織中のカルニチン濃度が低く、患者が脂肪酸又は有機酸の酸化に一次的の障害を有していないことが必要である（臨床薬理の項を参照）。一部の患者、特に心筋症を呈する患者は、カルニチンの補充により徴候及び症状が速やかに軽減される。患者の症状に基づき、カルニチンの他に、補助療法などの治療法も併用すること。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）は、二次性カルニチン欠乏症に至った先天性代謝異常症患者の急性及び慢性治療にも適応される。

禁忌

知られていない。

警告

なし。

使用上の注意

全般的な注意

CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤及び CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は、経口投与/内服に限ること。

静脈内投与しないこと。

カルニチンをあまりに急速に服用すると、胃腸の反応が起こることがある。CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤及び CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は単独で服用するか、又は味覚疲労を軽減させるために飲み物や他の流動食に溶解させて服用してもよい。ゆっくりと服用し、忍容性を高くするために1日かけて等間隔で投与すること。

経口レボカルニチンの安全性及び有効性は、腎機能不全患者では評価されていない。高用量のレボカルニチンを重度の腎機能障害患者又は透析中の ESRD 患者に慢性経口投与すると、毒性の可能性がある代謝物であるトリメチルアミン（TMA）やトリメチルアミン N-オキシド（TMAO）が蓄積する可能性がある。これらの代謝物は通常は尿中に排泄されるためである。

がん原性、変異原性、生殖能障害

Salmonella typhimurium、*Saccharomyces cerevisiae*、*Schizosaccharomyces pombe* を用いて実施した変異原性試験から、レボカルニチンは変異原性ではないことが示されている。レボカルニチンのがん原性の可能性を評価するための長期動物試験は実施されていない。

妊娠

妊娠カテゴリーB

ラット及びウサギに対し体表面積に基づいてヒト用量の 3.8 倍までの用量を投与する生殖試験を実施したところ、CARNITOR[®]に起因する受胎能の障害及び胎児への危害の所見は認められなかった。しかし、妊婦を対象とする適切かつ十分な対照をおいた比較試験は実施されていない。

動物を用いた生殖試験では必ずしもヒトの反応を予測できないため、妊娠期間中は本剤が明らかに必要である場合にのみ投与すること。

授乳婦

授乳婦に対するレボカルニチンの補充は、特に試験されていない。

乳牛を用いた試験から、レボカルニチンの乳汁中濃度は外因性レボカルニチン投与後に上昇することが示されている。レボカルニチン投与を受けている授乳婦の場合、カルニチンの過剰摂取による小児へのリスクと、母体へのレボカルニチン補充のベネフィットとを比較検討し、場合によっては授乳の中止又はレボカルニチン投与の中止を検討すること。

小児への投与

用法・用量の項を参照のこと。

副作用

L-カルニチン又は D,L-カルニチンの長期経口投与期間中に、一過性の悪心・嘔吐、腹部仙痛、下痢など、胃腸に関する軽度のさまざまな愁訴が報告されている。D,L-カルニチンを投与した尿毒症患者でのみ軽度の筋無力症が報告されている。CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤、又は液体に溶解させた CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤による胃腸の副作用は、

液剤をゆっくり服用するか、又は希釈倍率を高くすれば、回避できる。投与量を減少させると、薬剤関連の患者の体臭又は胃腸症状（呈している場合）が軽減又は除去されることが多い。投与の1週目及び増量後は、忍容性のモニタリングを極めて密接に行うこと。

発作の発現が、発作活動の先在の有無にかかわらず、レボカルニチンの経口投与又は静脈内投与患者で報告された。発作活動が先在した患者は、発作の頻度や重症度が高まることが報告されている。

過量投与

レボカルニチンの過量投与による毒性は報告されていない。レボカルニチンは透析により血漿中から容易に除去される。ラットにレボカルニチンを静脈内投与したときの LD₅₀ は 5.4 g/kg であり、マウスにレボカルニチンを経口投与したときの LD₅₀ は 19.2 g/kg である。多量のレボカルニチン投与により下痢が生じる可能性がある。

用法・用量

CARNITOR[®]（レボカルニチン）錠剤

成人：成人に対する推奨経口投与量は、臨床反応に応じて 990 mg を1日に2～3回、330 mg 錠で投与する。

乳児及び小児：乳児及び小児に対する推奨経口投与量は、50～100 mg/kg/日を分割投与するが、1日最高 3 g とする。投与量は 50 mg/kg/日から開始する。正確な用量は臨床反応に応じて変更する。

血液生化学検査、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度、全体的な臨床症状に関するモニタリングを定期的に行うこと。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口服液剤及び CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口服液剤経口投与用。静脈内投与しないこと。

成人：体重 50 kg の成人に対するレボカルニチンの推奨用量は 1～3 g/日であり、これは 10～30 mL/日の CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口服液剤又は CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口服液剤に相当する。高用量を投与する場合は、臨床的、生化学的に検討して、高用量投与によりベネフィットが得られる可能性があると考えられる場合にのみ、慎重に投与すること。投与は 1 g/日（10 mL/日）から開始し、忍容性及び治療反応を評価しながらゆっくりと増量すること。血液生化学検査、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度、全般的な臨床症状に関するモニタリングを定期的に行うこと。

乳児及び小児：レボカルニチンの推奨用量は 50～100 mg/kg/日であり、これは 0.5 mL/kg/日の CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口服液剤又は CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口服液剤に相当する。高用量を投与する場合は、臨床的、生化学的に検討して、高用量投与によりベネフィットが得られる可能性があると考えられる場合にのみ、慎重に投与すること。投与は 50 mg/kg/日から開始し、忍容性及び治療反応を評価しながら最高 3 g/日（30 mL/日）までゆっくり

りと増量すること。血液生化学検査、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度、全般的な臨床症状に関するモニタリングを定期的に行うこと。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤又は CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は単独で服用するか、又は飲み物や他の流動食に溶解させて服用してもよい。1 日かけて等間隔（3～4 時間おき）で、できれば食事中または食後に服用し、忍容性を高めるためにゆっくりと服用すること。

剤形・包装

CARNITOR[®]（レボカルニチン）錠剤は、「CARNITOR ST」の刻印のある 330 mg 錠がブリスター包装され、1 箱 90 錠入りである（NDC 54482-144-07）。温度を管理（25°C）した部屋で保存すること。米国薬局方を参照のこと。CARNITOR[®]（レボカルニチン）錠剤の販売業者は、Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.であり、製造業者は Sigma-Tau S.p.A., 00040 Pomezia (Rome), Italy である。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤は 118 mL（4 液量オンス）マルチプルユニットプラスチック容器入りで、1 ケースにマルチプルユニットプラスチック容器が 24 個入っている（NDC 54482-145-08）。

温度を管理（25°C）した部屋で保存すること。米国薬局方を参照のこと。CARNITOR[®]（レボカルニチン）経口液剤の販売業者は Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.であり、製造業者は Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. Amityville, NY 11701 である。

CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤は、118 mL（4 液量オンス）マルチプルユニットプラスチック容器入りで、1 ケースにマルチプルユニットプラスチック容器が 24 個入っている（NDC 54482-148-01）。温度を管理した部屋（25°C）で保存すること。米国薬局方を参照のこと。CARNITOR[®] SF（レボカルニチン）無糖経口液剤の販売業者は Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.であり、製造業者は Hi-Tech Pharmacal Co., Inc. Amityville, NY 11701 である。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）は静注用の以下の剤形もある。

CARNITOR[®]（レボカルニチン）注射剤は、5 mL 単回投与バイアル中に 1 g 含有されており、1 カートンにバイアル 5 本が入っている（NDC 54482-147-01）。CARNITOR[®]（レボカルニチン）注射剤 5 mL バイアルの販売業者は Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.であり、製造業者は Sigma-Tau S.p.A., 00040 Pomezia (Rome), Italy 又は Chesapeake Biological Laboratories, Inc. Baltimore, MD 21230-2591 である。

処方薬。

参考文献

1. Bohmer, T., Rydning, A. and Solberg, H.E. 1974 「Carnitine levels in human serum in health and disease（健康時及び疾患時のヒト血清中カルニチン濃度）」 *Clin. Chim. Acta* 57:55-61.

2. Brooks, H., Goldberg, L., Holland, R. *et al.* 1977 「Carnitine -induced effects on cardiac and peripheral hemodynamics (心臓及び末梢血行動態に及ぼすカルニチンによる作用)」 *J. Clin. Pharmacol.* 17:561-568.
3. Christiansen, R., Bremer, J. 1976 「Active transport of butyrobetaine and carnitine into isolated liver cells (分離肝細胞へのブチロベタイン及びカルニチンの能動輸送)」 *Biochim. Biophys. Acta* 448:562-577.
4. Lindstedt, S. and Lindstedt, G. 1961 「Distribution and excretion of carnitine in the rat (ラットにおけるカルニチンの分布と排泄)」 *Acta Chem. Scand.* 15:701-702.
5. Rebouche, C.J. and Engel, A.G. 1983 「Carnitine metabolism and deficiency syndromes (カルニチンの代謝及び欠乏症候群)」 *Mayo Clin. Proc.* 58:533-540.
6. Rebouche, C.J. and Paulson, D.J. 1986 「Carnitine metabolism and function in humans (ヒトにおけるカルニチンの代謝及び機能)」 *Ann. Rev. Nutr.* 6:41-66.
7. Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S. and Valle, D. 1989 「*The Metabolic Basis of Inherited Disease* (遺伝病の代謝基盤)」 New York: McGraw-Hill.
8. Schaub, J., Van Hoof, F. and Vis, H.L. 1991 「*Inborn Errors of Metabolism* (先天性代謝障害)」 New York: Raven Press.
9. Marzo, A., Arrigoni Martelli, E., Mancinelli, A., Cardace, G., Corbellella, C., Bassani, E. and Solbiati, M. 1991 「Protein binding of L- carnitine family components (L-カルニチンファミリー成分のタンパク質結合)」 *Eur. J. Drug Met. Pharmacokin.*, Special Issue III: 364-368.
10. Rebouche, C.J. 1991 「Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults (ヒト成人によるカルニチン補助剤の吸収及び分解の定量的評価)」 *Metabolism* 40:1305-1310.



旧版は廃止。

発行日：2007年5月 VIFS-7

1. Bezeichnung der Arzneimittel

L-CARN® Trinklösung
1 g Levocarnitin/10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen

L-CARN® 1 g
1 g Levocarnitin/5 ml, Injektionszubereitung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

Levocarnitin

L-CARN® Trinklösung:
1 Trinkfläschchen mit 10 ml Flüssigkeit enthält: Levocarnitin 1 g

L-CARN® 1 g:
1 Ampulle mit 5 ml Injektionszubereitung enthält: Levocarnitin 1 g

Sonstige Bestandteile:

L-CARN® Trinklösung:
Natriumbenzoat, Saccharin-Natrium 2 H₂O, Äpfelsäure, Salzsäure 23 %, Gereinigtes Wasser

L-CARN® 1 g:
Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

L-CARN® Trinklösung:
Flüssigkeit zum Einnehmen

L-CARN® 1 g:
Injektionszubereitung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Substitution bei primärem und sekundärem systemischen Carnitinmangel.
Zum Ersatz dialysebedingter Levocarnitin-Verluste bei chronischer Hämodialyse (sekundärer Carnitinmangel).

Als Behandlungsversuch bei Sonderformen der Muskeldystrophie mit Lipidakkumulation, die auf einem primären muskulären Carnitinmangel beruhen.

Die parenterale Darreichungsform ist nur dann angezeigt, wenn die orale Zufuhr von Levocarnitin nicht möglich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung:

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene durchschnittlich 3 g Levocarnitin pro Tag auf 3 Einzelgaben verteilt. Diese Tagesdosis entspricht 3 mal 1 Fläschchen L-CARN® Trinklösung oder 3 mal 1 Ampulle L-CARN® 1 g. Die Tageshöchst-dosis beträgt 5 g Levocarnitin.

Kinder erhalten 25 bis 100 mg/kg Körpergewicht Levocarnitin täglich in mehreren Einzelgaben.

Dosierungsempfehlungen bei Nierenfunktionsstörungen:

Da Levocarnitin eine körpereigene Substanz ist, die nach den vorliegenden Untersuchungen nicht metabolisiert, sondern nur renal eliminiert wird, kann es bei Nierenfunktions-

störungen zu einer Veränderung des dosisabhängigen Plasmaspiegels kommen. Daher sollte in Fällen mit schwerer Einschränkung des Glomerulusfiltrats (unter 10 ml/min) die Gabe unter Serumspiegelkontrolle erfolgen.

Dosierung bei Hämodialyse:

Soweit nicht anders verordnet, werden nach jeder Hämodialyse 1–2 g Levocarnitin verabreicht. Diese Dosis entspricht 1–2 Fläschchen L-CARN® Trinklösung oder 1–2 Ampullen L-CARN® 1 g.

Art der Anwendung:

L-CARN® Trinklösung:
L-CARN® Trinklösung wird unverdünnt oder verdünnt eingenommen.

L-CARN® 1 g:
L-CARN® 1 g wird langsam (über ca. 5–10 Minuten) intravenös injiziert.

Hämodialyse:

Ist die parenterale Applikation notwendig, wird am Ende einer Hämodialysebehandlung L-CARN über die liegende Rücklaufkanüle langsam (über ca. 5–10 Minuten) intravenös verabreicht.

Die parenterale Applikation erfolgt nur so lange, bis eine orale Zufuhr wieder möglich ist.

Dauer der Anwendung:

L-CARN® Trinklösung:
Die Zeitdauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsbild. Es besteht grundsätzlich keine Begrenzung der Anwendungsdauer.

L-CARN® 1 g:
Die parenterale Applikation erfolgt nur so lange, bis eine orale Zufuhr wieder möglich ist.

4.3 Gegenanzeigen

L-CARN® Trinklösung und L-CARN® 1 g:
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Levocarnitin oder einen der sonstigen Bestandteile

Da Levocarnitin eine endogene Substanz ist, die nach den vorliegenden Untersuchungen nicht katabolisiert, sondern unverändert über den Urin eliminiert wird, kann es bei Nierenfunktionsstörungen in Abhängigkeit vom Grad der Funktionsstörung zu Erhöhungen des dosisabhängigen Levocarnitin-Plasmaspiegels kommen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sind die entsprechenden Angaben zur Dosierung zu beachten.

Die Gabe von Levocarnitin kann bei Patienten unter Dauerbehandlung durch chronische Hämodialyse kurzfristig die Triglyceridspiegel senken. Da auch in einigen Fällen ein Anstieg der HDL-Cholesterin-Konzentration beobachtet wurde, sollten Triglyceride sowie VLDL- und HDL-Cholesterin regelmäßig überwacht werden. Die Dosierung von Lipidsenkern muss dementsprechend angepasst werden.

Bei Diabetikern verbessert die Gabe von Levocarnitin die Verwertung von Glucose. Bei Anwendung von Insulin oder anderen Antidiabetika, kann es bei gleichzeitiger Einnahme von Levocarnitin zu einer Hypoglykämie kommen. Aus diesem Grund ist in solchen Fällen der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu

kontrollieren, damit die Dosierung der Antidiabetika evtl. entsprechend korrigiert werden kann.

Zusätzlich bei L-CARN® Trinklösung:

Überempfindlichkeit gegenüber Natriumbenzoat

Unter stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten hohe Dosen L-Carn® Trinklösung nicht über längere Zeiträume eingenommen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit oraler Darreichungsformen von Levocarnitin wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz bislang noch nicht genügend untersucht. Wird Levocarnitin über längere Zeit in hoher Dosierung eingenommen, kann dies bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse, dazu führen, dass die durch die Darmflora aus Levocarnitin gebildeten, in größerer Anreicherung giftigen Ausscheidungsprodukte Trimethylamin (TMA) bzw. Trimethylamin-N-oxid (TMAO), im Blut angereichert, anstatt mit dem Urin ausgeschieden werden. Hohe Dosen L-Carn® Trinklösung sollten daher nicht über längere Zeiträume bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse zum Einsatz kommen.

Die ungenügende Entfernung von TMA aus dem Blut kann ferner zur Entwicklung des sog. Fischgeruchsyndroms führen (fischiger Geruch in Atem, Urin und Schweiß). Bei intravenöser Gabe von Levocarnitin lassen sich diese unerwünschten Begleiterscheinungen dagegen weitgehend vermeiden. Für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz steht deshalb L-Carn® zusätzlich als Injektionslösung zur Verfügung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

L-CARN® Trinklösung:

L-Carn® Trinklösung enthält Natriumbenzoat. Natriumbenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von L-Carn® Trinklösung ist daher erforderlich.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung von Insulin oder anderen Antidiabetika, kann es bei gleichzeitiger Gabe von Levocarnitin zu einer Hypoglykämie kommen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Gut durchgeführte epidemiologische Studien lassen nicht auf Nebenwirkungen von Levocarnitin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen schließen. L-Carn® kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

L-Carn® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

L-Carn[®] Trinklösung, - 1 g

sigma-tau
Arzneimittel GmbH

Sehr häufig (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)
Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

L-Carn[®] Trinklösung und L-Carn[®] 1 g:

Nebenwirkungen von Levocarnitin werden aufgrund der sehr guten Verträglichkeit nur selten beobachtet.

Nervensystem:

In Einzelfällen wurden nach Gabe von Levocarnitin zerebrale Krampfanfälle beobachtet, wobei keine Abhängigkeit von einer zuvor bekannten Anfallsbereitschaft festgestellt werden konnte.

Gastrointestinaltrakt:

Nach der Einnahme von Levocarnitin, insbesondere von hohen Dosen, kam es selten zu Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhöe. Nach Injektion von Levocarnitin kann es in sehr seltenen Fällen zu einer leichten Diarrhöe kommen.

Skelettmuskulatur:

Selten wurde bei Patienten mit Urämie Anzeichen von Muskelschwäche beobachtet.

In solchen Fällen sollte die Einnahme oder Anwendung von L-Carn[®] sofort abgesetzt werden.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alimentäres System und Stoffwechsel — Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel — Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel — Aminosäuren und Derivate — Levocarnitin

ATC-Code: A16AA01

Carnitin kommt als körpereigene Substanz in allen Körpergeweben vor. Der Bedarf an Carnitin wird normalerweise durch endogene Synthese aus Lysin und Methionin gedeckt, deren Endstufe beim Menschen in der Leber abläuft. Bei Carnitin-Mangelzuständen muss die Substanz exogen zugeführt werden.

Die Hauptfunktion von Levocarnitin ist der Transport der aktivierten langkettigen Fettsäuren über die Mitochondrienmembran in die Mitochondrien, wo sie der β -Oxidation zugeführt werden. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle in der Ketogenese der Leber. Ein Carnitinmangel kann schwere klinische Auswirkungen haben.

Die Substitution von Levocarnitin bei Carnitinmangel führt zu einer vermehrten Fettsäureoxidation, zu einer Zunahme der Ketogenese sowie einem insgesamt verbesserten Energiestoffwechsel, der sich klinisch auch in einer Zunahme der Muskelkraft zeigt.

Durch die Bildung von Carnitinstern können überschüssige kurz- und verzweigte Acylgruppen aus den Mitochondrien ins Cytosol transportiert werden. Bei einigen angeborenen Stoffwechselstörungen können dadurch vermehrt pathologische Metaboli-

ten ausgeschieden, Coenzym A regeneriert und der Energiestoffwechsel verbessert werden.

Im Myokard spielt Carnitin eine essentielle Rolle als Acetylgruppenreservoir und damit als Energiespeicher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Als körpereigene Substanz variiert die Halbwertszeit von Carnitin in Abhängigkeit von organspezifischen Pools. Nach parenteraler Zufuhr hoher Dosen Levocarnitin (3–12 g) steigt die Plasmakonzentration rasch an und fällt innerhalb von 2 Stunden wieder ab. Die Halbwertszeit liegt bei 4–5 Stunden. Die Verteilung im Organismus vollzieht sich rasch unter Bevorzugung von Leber, Herzmuskel und Skelettmuskel. Levocarnitin wird nicht metabolisiert und wird über die Nieren eliminiert. Exogen zugeführtes Levocarnitin wird praktisch innerhalb 24 Std. vollständig ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Levocarnitin ist eine endogene Substanz. Die Toxizität von Levocarnitin ist daher außerordentlich gering. Bei oraler Gabe liegen die LD₅₀-Werte für Ratte und Maus bei 20–30 g/kg KG, bei intraperitonealer Verabreichung bei 8–12 g/kg KG.

Toxische Wirkungen beim Menschen sind demnach nicht zu erwarten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-CARN[®] Trinklösung:
Natriumbenzoat, Saccharin-Natrium 2 H₂O, Äpfelsäure, Salzsäure 23 %, Gereinigtes Wasser

L-CARN[®] 1 g:
Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

L-CARN[®] Trinklösung:
L-CARN[®] Trinklösung kann verdünnt und unverdünnt angewendet werden. Es sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

L-CARN[®] 1 g:
L-CARN[®] 1 g Injektionszubereitung ist nach physikalisch-chemischen Kriterien wie Trübung, Fällung, Farbänderung etc. mit praktisch allen Infusionslösungen wie z. B. isotonischer Kochsalzlösung, Ringerlösung, Elektrolytlösung, Kohlenhydratlösung, Aminosäurelösungen kompatibel.

Bei auftretender Veränderung einer Mischung wie Verfärbung, Trübung oder Niederschlag ist die Lösung unbrauchbar und zu verwerfen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

L-CARN[®] Trinklösung und L-CARN[®] 1 g:
4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

L-CARN[®] Trinklösung und L-CARN[®] 1 g:
Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

L-CARN[®] Trinklösung:
Packungen mit 10, 30 und 50 Fläschchen mit jeweils 10 ml Flüssigkeit zum Einnehmen

L-CARN[®] 1 g:

Packungen mit 5, 30 und 50 Ampullen mit jeweils 5 ml Injektionszubereitung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

sigma-tau Arzneimittel GmbH
Schadowstr. 44
D-40212 Düsseldorf
Telefon: 0211-68 77 17-0
Telefax: 0211-16 15 27
E-Mail: info@sigma-tau.de

8. Zulassungsnummern

L-CARN[®] Trinklösung: 5493.00.01
L-CARN[®] 1 g: 5493.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

L-CARN[®] Trinklösung:
13. 02. 1985/13. 02. 2008

L-CARN[®] 1 g:
12. 02. 1985/13. 02. 2008

10. Stand der Information

Mai 2007

11. Verkaufsabgrenzung

L-CARN[®] Trinklösung:
Apothekenpflichtig
L-CARN[®] 1 g:
Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

添付文書

Sigma-tau
Arzneimittel GmbH

L-Carn[®] Trinklösung, -1 g

1. 医薬品名

L-CARN[®]内服液

10 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有。内服液

L-CARN[®]1 g

5 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有。注射液

2. 成分および含量

有効成分：

レボカルニチン

L-CARN[®]内服液：

内服液 1 瓶 10 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有

L-CARN[®]1 g：

注射液 1 アンプル 5 mL 中にレボカルニチン 1 g を含有

添加物：

L-CARN[®]内服液：

安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム 2 水和物、リンゴ酸、23%塩酸、精製水

L-CARN[®]1 g：

10%塩酸、注射用水

すべての添加物の一覧については 6.1 を参照。

3. 剤形

L-CARN[®]内服液：

内服液

L-CARN[®]1 g：

注射液

4. 臨床情報

4.1 効能・効果

一次性および二次性の全身性カルニチン欠乏症に対する補充療法。

長期血液透析患者における透析によるレボカルニチン欠乏（二次性カルニチン欠乏症）に対する補充療法。

筋肉内の一次性カルニチン欠乏を原因とする脂質蓄積を伴う特殊な筋ジストロフィーの治療。

注射液は、レボカルニチンの経口投与が不可能な場合にのみ適用する。

4.2 用法、用量および投与期間

用量：

他に指示がない限り、成人には通常レボカルニチン 1 日 3 g を 3 回に分けて投与する。この 1 日量は、L-CARN[®]内服液 1 回 1 瓶の 3 回投与または L-CARN[®]1 g 1 回 1 アンプルの 3 回投与に相当する。1 日最大量はレボカルニチン 5 g である。

小児には、1 日に 25～100 mg/kg（体重）を複数回に分けて投与する。

腎機能障害がある場合の推奨用量：

レボカルニチンは生体内物質であり、これまでの研究では代謝を受けることなく腎排泄によってのみ排泄されることが示されている。したがって、腎機能障害がある場合は、用量依存的にレボカルニチンの血漿中濃度が変化する可能性があるため、重度の糸球体ろ過量低下（10 mL/分未満）がある場合は、血清中濃度をモニタリングしながら投与を行う。

血液透析患者における用量：

他に指示がない限り、毎血液透析終了後にレボカルニチン 1～2 g を投与する。この用量は L-CARN[®]内服液 1～2 瓶または L-CARN[®]1 g 1～2 アンプルに相当する。

用法：

L-CARN[®]内服液：

L-CARN[®]内服液は、希釈してまたは原液のまま投与する。

L-CARN[®]1 g：

L-CARN[®]1 g は、緩徐に（約 5～10 分かけて）静脈内投与する。

血液透析患者への投与：

非経口投与を要する場合は、血液透析終了後に、挿入されている還流カニューレを介して緩徐に（約 5～10 分かけて）静脈内投与する。

非経口投与は、経口投与が再開可能となるまでの間に限る。

投与期間：L-CARN[®]内服液：

投与期間は症状により調節する。原則として投与期間に制限はない。

L-CARN[®]1 g：

非経口投与は、経口投与が再開可能となるまでの間に限る。

4.3 禁忌L-CARN[®]内服液および L-CARN[®]1 g：

有効成分のレボカルニチンまたは添加物に対する過敏症

レボカルニチンは生体内物質であり、これまでの研究では、代謝を受けずに未変化体として尿中に排泄されることが示されている。したがって、腎機能障害がある場合は、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がある。重篤な腎機能障害を有する患者には、適切な用量を指示するよう注意すること。

長期間にわたり血液透析治療を受けている患者では、レボカルニチン投与により短期的にトリグリセリド濃度が低下することがある。HDL コレステロール濃度の上昇がみられる場合もあるため、トリグリセリド、VLDL コレステロールおよび HDL コレステロールのモニタリングを定期的に行い、それに応じて脂質低下薬の用量を調節すること。

糖尿病患者においては、レボカルニチン投与によりグルコースの消費が増大する。インスリンまたはその他の抗糖尿病薬の投与中にレボカルニチンを併用すると、低血糖症が発現することがある。このような場合には、血糖値を定期的に測定し、場合によっては抗糖尿病薬の用量を調節する。

L-CARN[®]内服液におけるその他の禁忌：

安息香酸ナトリウムに対する過敏症

重度の腎機能低下がある場合は、L-CARN[®]内服液の高用量での長期投与は避けること。腎機能不全患者におけるレボカルニチン経口用製剤の安全性と有効性については、これまでのところ十分な検証がなされていない。重篤な腎機能障害を有する患者、特に透析治療を受けている末期腎不全患者にレボカルニチンを高用量で長期間投与すると、腸内細菌叢によってレボカルニチンから産生される代謝産物であり、高濃度に蓄積すると毒性を示すトリメチルアミン（TMA）もしくはトリメチルアミン N-オキシド（TMAO）が、尿と共に排泄されずに血液に蓄積するおそれがある。したがって、重度の腎機能低下を有する患者または血液透析患者への L-CARN[®]内服液の高用量での長期投与は避けること。

また、血液から TMA を十分に除去できないことにより、いわゆる魚臭症候群（呼気、尿、および汗に魚臭が生じる）が発現することがある。これに対し、レボカルニチンの静脈内投

与では、この望ましくない随伴症状を大幅に回避することができる。したがって、末期腎不全を有する血液透析患者には L-CARN[®]注射液を投与してもよい。

4.4 警告および使用上の注意

L-CARN[®]内服液：

L-CARN[®]内服液は安息香酸ナトリウムを含有する。安息香酸ナトリウムは過敏症反応を引き起こすことがあるため、L-CARN[®]内服液の服用に際しては特に注意を要する。

4.5 他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

インスリンまたはその他の抗糖尿病薬の投与中にレボカルニチンを併用すると、低血糖症が発現することがある。

4.6 妊娠および授乳時の使用

十分な疫学調査の結果、妊娠および胎児／新生児の健康におけるレボカルニチンの副作用のリスクは示唆されていない。妊娠期間中においても L-CARN[®]は投与可能である。

4.7 運転および機械操作に及ぼす影響

L-CARN[®]は、運転および機械操作に影響を及ぼさない。

4.8 副作用

副作用の評価は以下の発現頻度に基づく：

極めて高頻度 (≥10%)

高頻度 (≥1% ～ <10%)

低頻度 (≥0.1% ～ <1%)

まれ (≥0.01% ～ <0.1%)

極めてまれ (<0.01%、または不明)

L-CARN[®]内服液および L-CARN[®]1 g：

レボカルニチンの忍容性は極めて良好であり、副作用はまれである。

神経系：

特殊な症例として、レボカルニチンの投与後に脳痙攣発作が観察されたが、既知の発作体質との関連性は認められなかった。

消化器系：

レボカルニチンの服用後、特に高用量での服用後に、まれに悪心、嘔吐、下痢が発現することがある。レボカルニチンの静脈内投与後に、極めてまれに軽度の下痢が発現することがある。

骨格筋：

尿毒症患者において、まれに筋無力症の徴候が認められた。

以上のような場合は、L-CARN[®]の服用または使用をすぐに中止すること。

4.9 過量投与

過量投与に関する報告はない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：消化器系および代謝系—消化器系および代謝系に作用するその他の医薬品—消化管および代謝用のその他の医薬品—アミノ酸および誘導體—レボカルニチン製剤

ATC コード：A16AA01

カルニチンは生体内物質としてあらゆる体組織に存在する。通常、カルニチンは生体内でリジンとメチオニンから合成されて必要量が供給されているが、ヒトにおける合成の最終段階は肝臓で行われる。カルニチンが欠乏した場合は、本物質を体外から補充する必要がある。

レボカルニチンの主な働きは、活性化された長鎖脂肪酸をミトコンドリア膜を通過させてミトコンドリア内に運搬することである。ミトコンドリア内で長鎖脂肪酸は β 酸化される。また、レボカルニチンは肝臓におけるケトン体生成に重要な役割を果たしている。カルニチン欠乏は重大な臨床的影響を及ぼすことがある。

カルニチン欠乏においてレボカルニチンを補充することにより、脂肪酸の酸化およびケトン体生成が促進すると共に全体のエネルギー代謝が改善し、臨床的にも筋力の増強が認められる。カルニチンエステルの生成により、過剰な短鎖アシル基ならびに分枝鎖アシル基がミトコンドリアから細胞質ゾル内に運搬される。このような過程により、いくつかの先天性代謝障害では異常な代謝物の排泄が促され、コエンザイム A が再生され、エネルギー代謝が改善される。

心筋層では、カルニチンはアシル基貯蔵およびエネルギー貯蔵に不可欠な役割を果たしている。

5.2 薬物動態学的特性

生体内物質であるカルニチンの半減期は、臓器特異的な貯蔵量によって異なる。レボカルニチンを高用量（3～12 g）で経口投与すると、血漿中濃度は急速に上昇し、2 時間以内に再び低下する。半減期は 4～5 時間である。生体内では、主に肝臓、心筋、骨格筋に速やかに分布する。レボカルニチンは代謝を受けず、腎から排泄される。体外から供給されたレボカルニチンは、通常、24 時間以内に完全に排泄される。

5.3 安全性に関する非臨床データ

レボカルニチンは生体内物質であり、その毒性は極めて低い。ラットおよびマウスにおける LD₅₀ 値は、経口投与で 20～30 g/kg（体重）、腹腔内投与で 8～12 g/kg（体重）である。

したがって、ヒトにおける毒性は予測されない。

6. 製剤情報

6.1 添加物一覧

L-CARN[®]内服液：

安息香酸ナトリウム、サッカリンナトリウム 2 水和物、リンゴ酸、23%塩酸、精製水

L-CARN[®]1 g：

10%塩酸、注射用水

6.2 配合変化

L-CARN[®]内服液：

L-CARN[®]内服液は、希釈してまたは原液のまま投与できる。配合変化は報告されていない。

L-CARN[®]1 g：

L-CARN[®]1 g 注射液は、混濁、沈殿、変色などの物理化学的基準に従い、等張食塩水、リンゲル液、電解質溶液、糖液、アミノ酸溶液など、通常すべての輸液に適合する。

混合液に変色、混濁、沈殿などの変化がみられた場合は使用不能であり、廃棄すること。

6.3 使用期限

L-CARN[®]内服液および L-CARN[®]1 g：

4 年間

6.4 保存に関する特別な注意事項

L-CARN[®]内服液および L-CARN[®]1 g：

25℃を超える場所で保存しないこと。

6.5 包装形態

L-CARN[®]内服液：

内服液 10 mL/瓶の 10、30、50 瓶包装。

L-CARN[®]1 g：

注射液 5 mL/アンプルの 5、30、50 アンプル包装。

6.6 廃棄に関する特別な注意事項

未使用の医薬品または廃棄物は、国内の規制要件に従って処分すること。

7. 承認取得者

sigma-tau Arzneimittel GmbH
Schadowstr. 44
40212 Düsseldorf、ドイツ
電話：0211-687717-0
ファックス：0211-161527
E メール：info@sigma-tau.de

8. 承認番号

L-CARN[®]内服液： 5493.00.01
L-CARN[®]1 g： 5493.01.00

9. 承認取得日／承認更新日

L-CARN[®]内服液：
1985 年 2 月 13 日／2008 年 2 月 13 日

L-CARN[®]1 g：
1985 年 2 月 12 日／2008 年 2 月 13 日

10. 本文書の作成／改訂日

2007 年 5 月

11. 規制区分

L-CARN[®]内服液：
薬局医薬品

L-CARN[®]1 g：
処方せん医薬品

本社請求先：

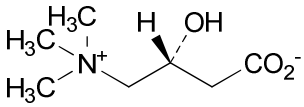
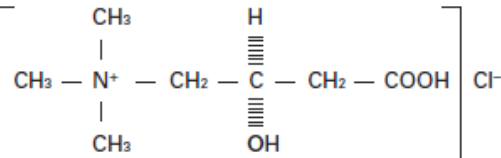
Rote Liste Service GmbH
FachInfo-Service
Postfach 11 01 71
10831 Berlin

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、本薬の塩化物であるレボカルニチン塩化物（エルカルチン[®]錠 100 mg，エルカルチン[®]錠 300 mg）がある。その他、カルニチン欠乏症を効能・効果とする医療用医薬品はない。

同種同効品一覧表を表 1.7-1 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	エルカルチン [®] FF 内用液 10%	エルカルチン [®] 錠 100 mg エルカルチン [®] 錠 300 mg
一般的名称	レボカルニチン	レボカルニチン塩化物
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
承認年月日	—	1990 年 3 月 30 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	2002 年 3 月
規制区分	—	処方せん医薬品
化学構造式		
剤型・含量	1 mL 中にレボカルニチンを 100 mg 含有する内用液	1 錠中にレボカルニチン塩化物を 100 mg または 300 mg 含有する白色のフィルムコーティング錠
効能・効果	カルニチン欠乏症	カルニチン欠乏症
効能・効果に関連する使用上の注意	(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。 (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。	(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。 (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。
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。	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。
用法・用量に関連する使用上の注意	(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。 (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、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、血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照） (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。	(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。 (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、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、血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照） (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。
禁忌	〔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	〔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

販売名	エルカルチン [®] FF 内用液 10%	エルカルチン [®] 錠 100 mg エルカルチン [®] 錠 300 mg												
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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〔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。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。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。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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〔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。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。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。〕												
	2. 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。	2. 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。												
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）	3. 副作用 調査症例 293 例中 9 例（3.07%）に副作用が認められている。（承認時及び再審査終了時）												
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>糖尿病用薬 経口糖尿病治療薬 インスリン製剤 等</td><td>低血糖症状があらわれるおそれがある。</td><td>機序は不明である。</td></tr></table>	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。	<table><tr><th>種類/頻度</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振，下痢，軟便，腹部膨満感</td></tr><tr><td>その他</td><td>顔面浮腫，血尿，貧血</td></tr></table>	種類/頻度	1%未満	消化器	食欲不振，下痢，軟便，腹部膨満感	その他	顔面浮腫，血尿，貧血
	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。												
種類/頻度	1%未満													
消化器	食欲不振，下痢，軟便，腹部膨満感													
その他	顔面浮腫，血尿，貧血													
4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物錠）において、調査症例 293 例中 9 例（3.07%）に副作用が認められている。（エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時）	4. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 6. 小児等への投与 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）。 7. 適用上の注意 錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。													
<table><tr><th>種類/頻度</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振，下痢，軟便，腹部膨満感</td><td>悪心・嘔吐，腹痛</td></tr><tr><td>その他</td><td>顔面浮腫，血尿，貧血</td><td>体臭</td></tr></table> *：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用	種類/頻度	1%未満	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	その他	顔面浮腫，血尿，貧血	体臭					
種類/頻度	1%未満	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												
その他	顔面浮腫，血尿，貧血	体臭												
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。														
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕														
備考	添付文書（案） 2012 年 9 月作成	添付文書 2011 年 3 月改訂												

※ 添付文書(案)は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

レボカルニチン製剤

日本標準商品分類番号

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1969年9月

エルカルチン® FF内用液 10%

レボカルニチン内用液

L-Cartin® FF oral solution 10%

貯 法：室温保存

使用期限：製造後5年(外箱等に表示)

〔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

〔組成・性状〕

1. 組成

販売名	有効成分	添加物
エルカルチンFF内用液10%	1 mL中レボカルニチン100mg	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. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の液である。pHは4.3～4.7である。

〔効能・効果〕

カルニチン欠乏症

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

- (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。
- (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。

〔用法・用量〕

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日15～3g(15～30mL)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(0.25～1mL)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。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

- (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。
- (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、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、血液透析日には透析終了後に投与すること。〔「1. 慎重投与」の項参照〕
- (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。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
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[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。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。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。]
2. 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。

3. 相互作用

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
糖尿病用剤 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。

4. 副作用

本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、エルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)において、調査症例293例中9例(3.07%)に副作用が認められている。(エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時)

種類/頻度	1%未満	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
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

*: レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。〕

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与試験²⁾

健康成人に、本剤30～90mg/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1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1に示す。

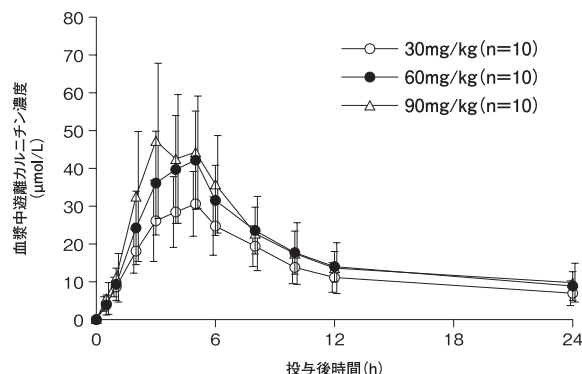
遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h})は用量依存的に増加したが、用量比例的な増加ではなかった。

図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

添付文書(案)

表1 レボカルニチン単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	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	30mg/kg	31.59 (8.87)	334.91 (98.74)	5.000 (4.00-6.00)	41.57 (47.38)
	60mg/kg	43.89 (14.47)	432.32 (130.56)	5.000 (3.00-5.00)	34.45 (21.26)
	90mg/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	30mg/kg	37.89 (12.56)	391.18 (120.71)	5.000 (3.00-5.00)	45.73 (76.93)
	60mg/kg	53.71 (18.34)	501.14 (160.86)	5.000 (4.00-5.00)	22.94 (14.03)
	90mg/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	30mg/kg	7.54 (3.92)	56.84 (28.80)	5.000 (2.00-24.00)	40.61 (46.51) ^a
	60mg/kg	11.84 (4.69)	70.81 (34.77)	4.500 (2.00-8.00)	8.73 (7.48) ^b
	90mg/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) エルカルチン錠との薬物動態比較試験³⁾

健康成人に、本剤(レボカルニチン内用液)1000mg及びエルカルチン錠(レボカルニチン塩化物錠)1200mg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推移を図2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2に示す。
本剤及びエルカルチン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。

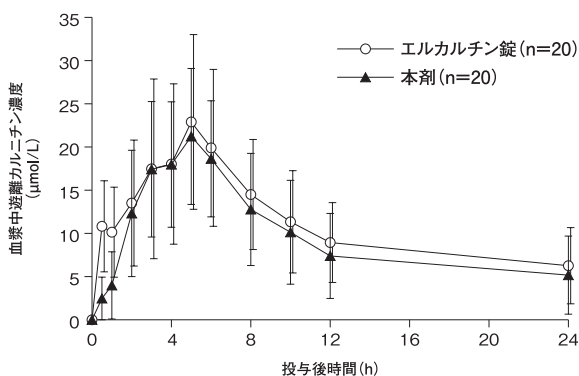


図2 健康成人における単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

表2 単回投与時の薬物動態パラメータ(遊離カルニチン、総カルニチン及びアシルカルニチン)

	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	本剤 (1000mg)	23.06 (8.02)	228.34 (107.30)	5.000 (2.00-6.00)	46.08 (77.86)
	エルカルチン錠 (1200mg)	24.74 (9.98)	265.49 (123.68)	5.000 (0.50-8.00)	64.93 (119.83)
総カルニチン	本剤 (1000mg)	27.06 (9.94)	176.91 (78.62)	5.000 (2.00-6.00)	48.72 (146.13)
	エルカルチン錠 (1200mg)	29.82 (12.63)	201.30 (90.51)	5.000 (0.50-5.00)	22.74 (25.01) ^a
アシルカルニチン	本剤 (1000mg)	5.61 (3.67)	41.43 (40.49)	5.000 (1.00-12.00)	39.09 (43.58) ^b
	エルカルチン錠 (1200mg)	6.69 (3.50)	38.62 (30.46)	5.000 (4.00-24.00)	15.93 (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)1200mgは、分子量よりレボカルニチンとして978.9mgに換算され、本剤1000mgにほぼ相当する。

2. 尿中排泄

健康成人に、本剤30、60及び90mg/kg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平均累積尿中排泄率(fe,24h)は、それぞれ6.92±3.02%、5.92±1.88%及び5.59±1.85%と用量の増加に伴い低下した²⁾。

3. その他

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⁾。

〔臨床成績〕

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)。

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⁵⁾。

先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

- 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ノモニア血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた⁶⁾。
- プロピオン酸血症患児にレボカルニチン25mg/kg/日、メチルマロン酸血症患児にレボカルニチン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⁷⁾。
- イソ吉草酸血症患児にレボカルニチン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⁸⁾。

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⁹⁾。

薬剤性の二次性カルニチン欠乏症

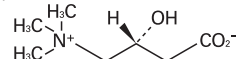
バルプロ酸投与による二次性カルニチン欠乏症患者において、レボカルニチン50mg/kg/日 経口投与により、高蛋白摂取時の血漿中アンモニア濃度の上昇抑制が認められた¹⁰⁾。

〔薬効薬理〕

- 組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態を是正する。
- 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)へ排泄する。
- 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¹⁰⁾。
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¹¹⁾。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：レボカルニチン〔Levocarnitine(JAN)〕
化学名：(*R*)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate
構造式：



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、エタノール(99.5)にやや溶けやすい。吸湿性である。
水溶液(1→20)のpHは6.5～8.5である。

融 点：約200℃(分解)

〔取扱い上の注意〕

小児の手の届かない所に保管すること。

〔包 装〕

エルカルチンFF内用液10%：10mL×10瓶

添付文書(案)

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 羽鳥泰彦ほか：医薬品研究, **19**(2), 324-340, 1988
- 2) 桐生千花：社内資料(単回経口投与試験), 2011
- 3) 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), 2011
- 4) 崔吉道：ビタミン, **84**(12), 604-609, 2010
- 5) Levitan, M. D. et al. : Can. J. Neurol. Sci., **14**(1), 50-54, 1987
- 6) Pierre, G. et al. : J. Inherit. Metab. Dis., **30**(5), 815, 2007
- 7) Chalmers, R. A. et al. : Pediatr. Res., **18**(12), 1325-1328, 1984
- 8) Mayatepek, E. et al. : Pediatr. Neurol., **7**(1), 137-140, 1991
- 9) Giovenali, P. et al. : Kidney Int., **46**(6), 1616-1619, 1994
- 10) Gidal, B. E. et al. : Pediatr. Neurol., **16**(4), 301-305, 1997
- 11) 藤澤茂樹ほか：日本薬理学雑誌, **93**(5), 305-313, 1989

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414


Otsuka 製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

製造元
Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A., イタリア

エルカルチン FF 内用液 10%

第 1 部（モジュール 1）：申請書等行政情報及び 添付文書に関する情報

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び 「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」 及び 「使用上の注意」 設定根拠	3
1.8.1 効能・効果設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果.....	3
1.8.1.2 設定根拠	3
1.8.2 用法・用量設定根拠	3
1.8.2.1 用法・用量.....	3
1.8.2.2 設定根拠	3
1.8.3 「使用上の注意」 及び設定根拠.....	4

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.1 効能・効果設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

カルニチン欠乏症

1.8.1.2 設定根拠

「未承認薬・適応外薬の開発要請について（医政研発 0521 第 1 号，薬食審査発 0521 第 1 号）」において要請されたエルカルチン錠の適応の拡大及び剤型の追加（経口服液剤及び注射剤の開発）では，効能・効果として「一次性カルニチン欠乏症をはじめその他の二次性カルニチン欠乏症」とされているが，海外において二次性カルニチン欠乏症の定義が異なっているなど，誤解を招くおそれがあるため，「カルニチン欠乏症」と規定することが妥当であると考え，エルカルチン錠において，「カルニチン欠乏症」で承認を得た。したがって，剤型の追加（経口服液剤の開発）の要請により開発を進める本剤についても，同様の効能・効果とすることが妥当と判断した。

なお，要請においては「国内における既存の製剤は錠剤のみであるが，乳幼児のための液剤の開発」とされているが，本剤は，成人においても錠剤の服用にあたっての不便さを改善するものと考えられ，乳幼児に限定しなかった。

1.8.2 用法・用量設定根拠

1.8.2.1 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。

1.8.2.2 設定根拠

海外の有効性，安全性のデータを日本人に外挿するためには，日本人でのレボカルニチンフリー体投与時の薬物動態と海外で報告されている薬物動態が同様であることを示すことが必要と考え，健康成人を対象とした単施設非盲検単回経口投与試験を実施した。比較対照としては，sigma-tau 社が健康成人男子を対象として仏国で実施した臨床薬理試験とした。その結果，日本人での血漿中の薬物動態は，海外臨床薬理試験で報告されている薬物動態とほぼ同様の推移を示すことが明らかとなり，本剤の用法・用量についても，欧米の添付文書での用法・用量を参考に設定することは妥当と判断した。

欧米における用法・用量は，いずれの国においても成人と小児に分けて用量が設定されており，中心用量は同様であるが，用量の範囲（下限及び上限用量），更に成人において英国，仏国では，体重あたりで用量が設定されているなど，若干の異なる点があった。

公知申請で適応拡大及びそれに伴う用法・用量の変更が承認となったエルカルチン錠では、欧米での承認内容を参考とし、用量範囲などについて、本邦において適切と考えられる用法・用量を設定している。そこで、エルカルチン錠と本剤の薬物動態を両製剤の有効成分の活性本体であるレボカルニチン（フリー体）を同量換算し比較検討した結果、両剤はほぼ同様の薬物動態を示すことが明らかとなった。

以上より、本剤においては、欧米での承認内容を参考とし、設定、承認されたエルカルチン錠と同様の用法・用量を設定することは妥当と判断した。なお、用量については、エルカルチンにおいてレボカルニチン塩化物で設定した用量を、レボカルニチンフリー体に換算し設定した。

1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績に基づき、平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」及び平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
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	安全性に対する一般的配慮並びに sigma-tau 社 Carnitine の企業中核安全性情報（CCSI）の記載から設定した。
《効能・効果に関連する使用上の注意》 (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。 (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。	対象疾患としては、種々の方法で疾患名を確定診断後、更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べきと判断した。なお、この記載は、レボカルニチン塩化物（エルカルチン錠）の〔効能・効果〕及び〔用法・用量〕の変更時に設定し承認された記載と同様である。
《用法・用量に関連する使用上の注意》 (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	本剤の投与に当たっては、臨床症状の改善程度と副作用の発現程度から総合的に投与量を決定

使用上の注意（案）	設定の根拠
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。 (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，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，血液透析日には透析終了後に投与すること。（「1. 慎重投与」の項参照） (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。	すべきであり，漫然と高用量投与をするべきではない。特に，血液透析患者における本剤の投与は，英国・独国において，投与の継続のために本剤の投与による臨床上的有効性の確認を求めており，我が国においても適切に規定を設けることで，症状の改善が認められずに漫然と投与されることは防止すべきと考えられる。なお，この記載は，レボカルニチン塩化物（エルカルチン錠）の〔効能・効果〕及び〔用法・用量〕の変更時に設定し承認された記載と同様である。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 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〔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。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。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。〕	sigma-tau 社 Carnitine の CCSI に，警告/使用上の注意として「重度の腎機能障害患者にレボカルニチン（経口製剤）高用量を慢性的に投与することによって，毒性を有する可能性のある代謝物が蓄積する可能性がある」と記載されていること，また，米国・英国・独国の本剤の添付文書において，腎機能不全の患者での安全性・有効性は評価されていないこと，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では，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恐れがあることの注意喚起がある。
2. 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	本剤は漫然と長期に投与することを避けるためにも，臨床症状の改善を指標とする必要があ

使用上の注意（案）		設定の根拠
状態のモニタリングを行うことが望ましい。		る。そのため、臨床検査及び血中カルニチン濃度を一つの指標として定期的に観察することとした。
3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		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とした。
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。
4. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、 <u>エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物錠）</u> において、調査症例 293 例中 9 例（3.07%）に副作用が認められている。（エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時）		レボカルニチン塩化物（エルカルチン錠）の副作用及び sigma-tau 社 Carnitine の CCSI の記載から設定した。
種類/頻度	1%未満	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
その他	顔面浮腫，血尿，貧血	体臭
*：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用		
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、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。		高齢者の安全性に関する一般的配慮により設定した。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、投与する場合は授乳を避けさせること。〔レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕		(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験はないことから設定した。 (2) 動物実験（ラット）で乳汁中にレボカルニチンが移行することが報告されていることから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 14 年 4 月 11 日付 医薬審発第 0411001 号により通知された。

一般的名称：（日本名） レボカルニチン
（英 名） Levocarnitine

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

[INN]

Levocarnitine (r-INN List 40, WHO Drug Information, Vol. 12, No.2, 1998)



医薬審発第 0411001 号
平成 14 年 4 月 11 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局審査管理課長

医薬品の一般的名称について（通知）

今般、医薬品一般的名称命名の申請又は届出のあった物質につき、新たに一般的名称を別表 1 及び別表 2 のとおり定めたので、御了知の上、別表 3 の「既に通知された一般的名称等の変更」とも併せ、関係方面に周知方御配慮願いたい。

別表 1 は、医薬品名称調査会において J A N が決定されたが、まだ I N N との整合が図られる可能性のある物質について、別表 2 は、本体若しくは遊離体について r - I N N が決定しているもの又は I S O 規格として採択されたもので、届出内容について医薬品名称調査会において検討し、J A N に収載された物質についてまとめたものである。

別表 1

登 録 番 号

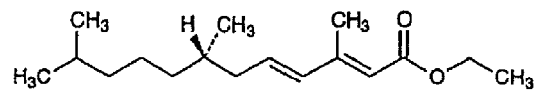
JAN (日本名)

JAN (英名)

13-1-A1

エスヒドロプレン

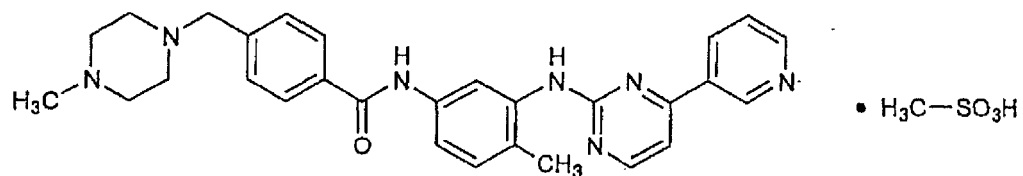
S-Hydroprene



13-1-A2

メシル酸イマチニブ

Imatinib Mesilate



13-1-A3

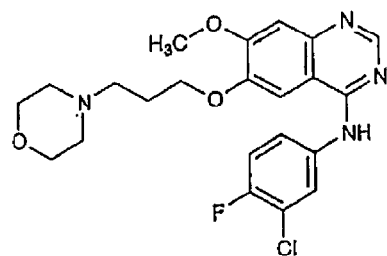
ペグインターフェロン アルファ・2a (遺伝子組換え)

Peginterferon Alfa-2a (Genetical Recombination)

13-2-A1

ゲフィチニブ

Gefitinib



別表 2

登 録 番 号

J A N (日本名)

J A N (英名)

1 3 - 2 - B 1

イコデキストリン

Icodextrin

1 3 - 2 - B 2

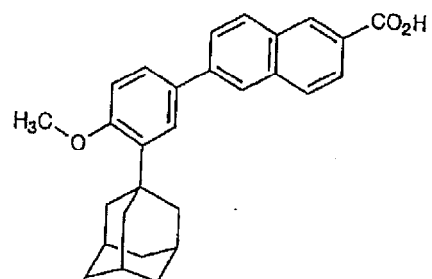
塩酸セベラマー

Sevelamer Hydrochloride

1 3 - 2 - B 3

アダパレン

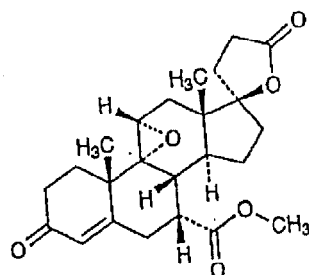
Adapalene



13-2-B4

エプレレノン

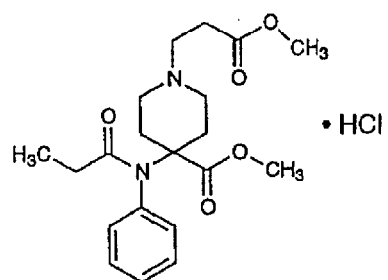
Eplerenone



13-2-B5

塩酸レミフェンタニル

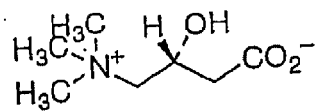
Remifentanyl Hydrochloride



13-3-B1

レボカルニチン

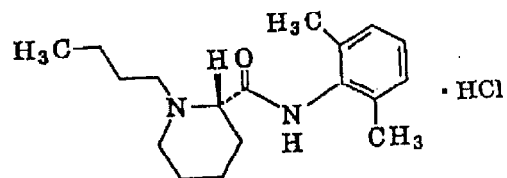
Levocarnitine



13-3-B2

塩酸レボブピバカイン

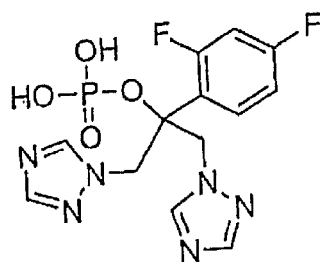
Levobupivacaine Hydrochloride



13-3-B3

ホスフルコナゾール

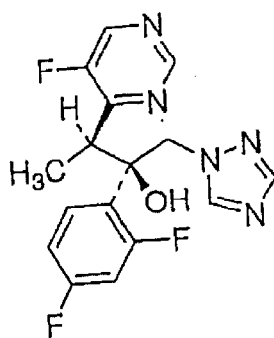
Fosfluconazole



13-3-B4

ボリコナゾール

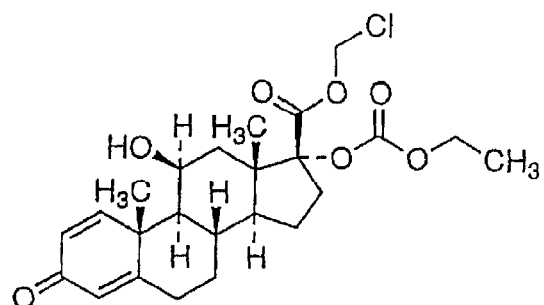
Voriconazole



13-3-B5

エタボン酸ロテプレドノール

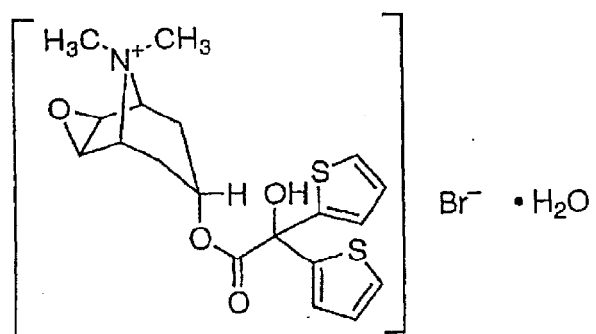
Loteprednol Etabonate



13-3-B6

臭化チオトロピウム水和物

Tiotropium Bromide Hydrate



別表 3

変更前	変更後
平成 10 年 1 月 9 日医薬審第 10 号 9-3-2 ニスバスタチンカルシウム nisvastatin calcium	ピタバスタチンカルシウム Pitavastatin Calcium
平成 10 年 1 月 9 日医薬審第 10 号 9-1-A1 オルメサルタン olmesartan	オルメサルタンメドキシミル Olmesartan Medoxomil
平成 11 年 7 月 19 日医薬審第 1113 号 10-5-A1 トリペネム水和物 toripenem hydrate	ドリペネム水和物 Doripenem Hydrate
昭和 59 年 3 月 1 日薬審第 148 号 58-38 インターフェロンアルファ interferon alfa	インターフェロン アルファ (NAMALWA) Interferon Alfa (NAMALWA)
昭和 62 年 2 月 4 日薬審 1 第 2 号 61-18 インターフェロン アルファ interferon alfa	インターフェロン アルファ (BALL-1) Interferon Alfa (BALL-1)

昭和 61 年 7 月 2 日薬審 1 第 42 号
6 0 - 4

インターフェロン アルファ-2a
(遺伝子組換え)
interferon alfa-2a
(genetical recombination)

インターフェロン アルファ-2a
(遺伝子組換え)
Interferon Alfa-2a
(Genetical Recombination)

昭和 61 年 7 月 2 日薬審 1 第 42 号
5 9 - 5 2

インターフェロン アルファ-2b
(遺伝子組換え)
interferon alfa-2b
(genetical recombination)

インターフェロン アルファ-2b
(遺伝子組換え)
Interferon Alfa-2b
(Genetical Recombination)

昭和 58 年 1 月 27 日薬審第 79 号
5 7 - 4 2

インターフェロン- β
interferon- β

インターフェロン ベータ
Interferon Beta

昭和 62 年 2 月 4 日薬審 1 第 2 号
6 1 - 1 6

インターフェロン ベータ
interferon beta

インターフェロン ベータ
Interferon Beta

平成元年 5 月 30 日薬審 1 第 15 号
6 3 - 4 0

インターフェロン ガンマ-1a
(遺伝子組換え)
interferon gamma-1a
(genetical recombination)

インターフェロン ガンマ-1a
(遺伝子組換え)
Interferon Gamma-1a
(Genetical Recombination)

平成5年12月17日薬新薬第107号

5-5-3

インターフェロン ガンマーn1

interferon gamma-n1

インターフェロン ガンマーn1

Interferon Gamma-n1

levocarnitinum

levocarnitine

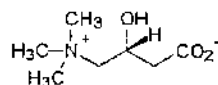
(L-3-carboxy-2-hydroxypropyl)trimethylammonium hydroxide, inner salt

lévocarnitine

(3*R*)-3-hydroxy-4-(triméthylammonio)butanoate

levocarnitina

hidróxido de (L-3-carboxi-2-hidroxipropil)trimetilamonio, sal interna

 $C_7H_{15}NO_3$ **levocetirizinum**

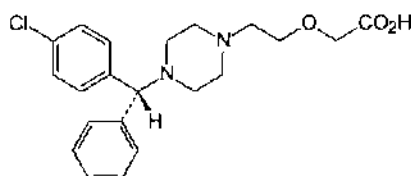
levocetirizine

[2-[4-[(*R*)-*p*-chloro- α -phenylbenzyl]-1-piperazinyl]ethoxy]acetic acid

lévocétirizine

acide 2-[2-[4-[(*R*)-(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy]acétique

levocetirizina

ácido [2-[4-[(*R*)-*p*-cloro- α -fenilbencil]-1-piperazinil]etoxi]acético $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$ **levosalbutamolum**

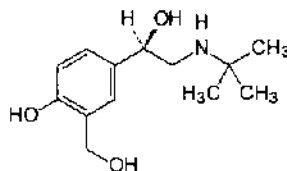
levosalbutamol

(*R*)- α^1 -[(*tert*-butylamino)methyl]-4-hydroxy-*m*-xylene- α, α' -diol

lévosalbutamol

(1*R*)-2-[(1,1-diméthyléthyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)phényl]éthanol

levosalbutamol

(*R*)- α^1 -[(*tert*-butilamino)metil]-4-hidroxi-*m*-xileno- α, α' -diol $C_{13}H_{21}NO_3$ **lombazolum**

lombazole

($\pm$)-1-(α -4-biphenyl-*o*-chlorobenzyl)imidazole

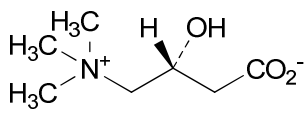
lombazole

1-[(*RS*)-(biphényl-4-yl)(2-chlorophényl)méthyl]-1*H*-imidazole

lombazol

($\pm$)-1-(α -4-bifenil-*o*-clorobencil)imidazol

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(R)-3-Hydroxy-4-trimethylammonibutanoate					
構 造 式						
効 能 ・ 効 果	カルニチン欠乏症					
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	エルカルチン FF 内用液 10%（1mL 中にレボカルニチン 100mg 含有）					
毒 性	単回	概略致死量（mg/kg）		経口	静注	
		マウス		♂♀：3000<	♂♀：1000<	
		ラット		♂♀：3000<	♂♀：1000<	
	反 復（塩化物でのデータを示した）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主 　　　　　　な 　　　　　　所 　　　　　　見
	ラット	13 週間	経口	0, 100, 450, 1500, 5000 mg/kg	雄：450 mg/kg 雌：450 mg/kg	5000mg/kg 群の死亡例において，病理組織学的に膵外分泌腺細胞及びその他の諸臓器の上皮細胞の空胞変性が見られた。
		12 カ月	経口	0, 100, 272, 737, 2000 mg/kg	雄：272 mg/kg 雌：272 mg/kg	2000mg/kg 群の死亡例において，病理組織学的に膵外分泌腺細胞及びその他の諸臓器の上皮細胞及び血管平滑筋の空胞変性が見られた。
	イヌ	13 週間	経口	0, 50, 200, 800 mg/kg	雄：200 mg/kg 雌：200 mg/kg	なし
12 カ月		経口	0, 50, 200, 800,1600(800×2) mg/kg	雄：200 mg/kg/日 雌：200 mg/kg/日	なし	

副作用 (臨床検査値 の異常を含む)	本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、レボカルニチン塩化物において、調査症例 293 例中 9 例（3.07%）に副作用が認められている。 （エルカルチン錠の承認時及び再審査終了時） <table><tr><th>種類/頻度</th><th>1%未満</th><th>頻度不明*</th></tr><tr><td>消化器</td><td>食欲不振，下痢， 軟便，腹部膨満感</td><td>悪心・嘔吐，腹痛</td></tr><tr><td>その他</td><td>顔面浮腫，血尿， 貧血</td><td>体臭</td></tr></table> *：レボカルニチンにおいて海外で認められた副作用	種類/頻度	1%未満	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	その他	顔面浮腫，血尿， 貧血	体臭
種類/頻度	1%未満	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								
その他	顔面浮腫，血尿， 貧血	体臭								
会社名	大塚製薬株式会社									

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.1	Specification	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.7.3	Stability Data	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3-1	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.3-2	製造工程及びプロセス・コントロール（エルカルチンFF内用液10%）	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5-1	Process Validation and/or Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.3.5-2	Risk Assessment	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Dilute Hydrochloric Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Dilute Hydrochloric Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Dilute Hydrochloric Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Dilute Hydrochloric Acid	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin: Dilute Hydrochloric Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients: Dilute Hydrochloric Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Purified Water	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Purified Water	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Purified Water	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Purified Water	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin: Purified Water	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients: Purified Water	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Malic Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Malic Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Malic Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Malic Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin: Malic Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients: Malic Acid	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Saccharin Sodium Hydrate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Saccharin Sodium Hydrate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Saccharin Sodium Hydrate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Saccharin Sodium Hydrate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin: Saccharin Sodium Hydrate	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4.6	Novel Excipients: Saccharin Sodium Hydrate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.1	Specifications: Sodium Benzoate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures: Sodium Benzoate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures: Sodium Benzoate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications: Sodium Benzoate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin: Sodium Benzoate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients: Sodium Benzoate	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.1	Specification(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s)	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	—	—	—	—	—	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	—	—	—	—	—	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-01	組織および血液中Carnitineの分画抽出およびその定量 (B-4) : 血中カルニチンの定量法の検討		報告日19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-01	Relative Bioavailability/Bioequivalence of Two Formulations of L-Carnitine in the Rhesus Monkey		報告日19■■/■/■		国外	社内資料	参考資料
4.2.2.2-02	L-塩化カルニチンの体内運命（第1報）ラットにお ける吸収・分布・代謝並びに排泄	羽鳥 泰彦, 泉二 奈緒美, 吉 信 清夫, 重松 昭世	—	—	国内	医薬品研究 1988;19:324-40	参考資料
4.2.2.2-03	ラットにおけるLC-80の単回静脈内又は経口投与後の 血漿中 L-カルニチン濃度の検討		19■■/■/■-19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-04	LC-80投与におけるビーグル犬血漿中L-カルニチン濃 度		19■■/■/■- 19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.3-01	L-塩化カルニチンの体内運命（第2報）ビーグル犬 における吸収・分布・代謝並びに排泄	間瀬 靖夫, 羽鳥 泰彦, 吉信 清夫, 重松 昭世	—	—	国内	医薬品研究 1988;19:341-9	参考資料
4.2.2.3-02	L-塩化カルニチンの体内運命（第3報）L-塩化カルニ チンのラットにおける連続経口投与時の体内運命	泉二 奈緒美, 間瀬 康夫, 吉 信 清夫, 重松 昭世	—	—	国内	医薬品研究 1988;19:350-66	参考資料
4.2.2.3-03	ラットにおけるLC-80の胎盤通過に関する検討		19■■/■/■-19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.3-04	LC-80のヒト血漿蛋白との結合試験		19■■/■/■- 19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.3-05	ラットおよびビーグル犬を用いた[Carboxyl- ¹⁴ C] LC- 80のin vivoタンパク結合に関する試験		19■■/■/■-19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.4-01	塩化レボカルニチンの体内運命（第4報）ラットにお ける代謝	三浦 孝夫, 河合 伸之, 長谷 部 徒公子, 吉信 清夫	—	—	国内	医薬品研究 1989;20:1010-8	参考資料
4.2.2.4-02	塩化レボカルニチンの体内運命（第5報）ラット及び イヌにおける代謝	三浦 孝夫, 高須 修, 吉信 清夫	—	—	国内	医薬品研究 1990;21:80-7	参考資料
4.2.2.4-03	L-塩化カルニチン(LC-80)のラット肝薬物代謝酵素に 及ぼす影響		19■■/■/■- 19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.2.5-01	Rabbit一回投与後の血中濃度・尿・糞ならびに呼気中 排泄 — [carboxyl- ¹⁴ C] ・ [N-methyl- ¹⁴ C] -LC-80 —		19■■/■/■- 19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.5-02	ラットを用いた[Carboxyl- ¹⁴ C] LC-80経口投与後乳汁移行に関する試験研究		19■■/■/■-19■■/■/■		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-01	Acute Toxicity Study (Limit test) in the Mouse of Test Article L-Carnitine i.s. Administered by Oral (Exp. a) and Intravenous (Exp. b) Route at a Single Dose		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-02	Acute Toxicity Study (Limit test) in the Mouse of Test Article L-Carnitine i.s., Produced via ■■■■■, Administered by Oral (Exp. a) and Intravenous (Exp. b) Route at a Single Dose		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-03	Acute Toxicity Study (Limit Test) in the Rat of Test Articles L-Carnitine i.s., Produced via ■■■■■, and L-Carnitine i.s., Produced by a Standardized Method, Both Administered by Oral (Exp. a) and Intravenous (Exp. b) Route at a Single Dose		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.1-04	Single Dose L-Carnitine Toxicity (Acute Toxicity)		19■■/■-19■■/■		国外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-01	L-Carnitine: 52-week Oral Toxicity in Rats		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-02	L-Carnitine: Oral Toxicity Study in Beagle Dogs Repeated Daily Dosage for 52 Weeks		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-03	13-week Intravenous Toxicity Study in the Beagle Dog With L-Carnitine		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	参考資料
4.2.3.2-04	L-Carnitine: Determination of the Maximal Tolerated Dose in the Beagle Dog by the Intravenous Route		19■■/■/■- 19■■/■/■		国外	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-01	L-Carnitine (Produced via ■■■■■): Reversion Test With Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-02	L-Carnitine (Produced via ■■■■■): Chromosome Aberrations in Human Lymphocytes Cultured in Vitro		19■■/■-19■■/■/■		国外	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.6-02	Acute Toxicity Study in the Rat of Test Article Crotonoylbetaine Administered by Oral (Exp. A) and Intravenous (Exp. B) Route at a Single Dose		19■■■■-19■■■■/■■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-03	Crotonoylbetaine: 4-week Intravenous Toxicity Study in Dogs		19■■■■-19■■■■/■■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-04	Crotonoylbetaine: 4-week Oral Toxicity Study in Dogs		19■■■■-19■■■■/■■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-05	Crotonoylbetaine: Ames Test		19■■■■-19■■■■/■■		国外	社内資料	評価資料
4.2.3.7.6-06	Crotonoil Betaina: Effects of Repeated Intravenous Administrations on Cardiovascular Parameters in Conscious Dogs		19■■■■-19■■■■/■■		国外	社内資料	評価資料
4.3-01	Infantile Disease With Microvesicular Fatty Infiltration of Viscera Spontaneously Occurring in the C3H-H-2° Strain of Mouse With Similarities to Reve's Syndrome	Koizumi T, Nikaido H, Hayakawa J, Nonomura A, Yoneda T	—	—	—	Lab Anim 1988; 22: 83-7	—
4.3-02	Animal Model of Systemic Carnitine Deficiency: Analysis in C3H-H-2° Strain of Mouse a Associated With Juvenile Visceral Steatosis	Kuwajima M, Kono N, Horiuchi M, Imamura Y, Ono A, Inui Y, et al	—	—	—	Biochem Biophys Res Comm 1991; 174: 1090-4	—
4.3-03	Primary Defect of Juvenile Visceral Steatosis (jvs) Mouse With Systemic Carnitine Deficiency is Probably in Renal Carnitine Transport System	Horiuchi M, Kobayashi K, Yamaguchi S, Shimizu N, Koizumi T, Nikaido H, et al	—	—	—	Biochim Biophys Acta 1994; 1226: 25-30	—
4.3-04	Genetic Epidemiology of the Carnitine Transporter OCTN2 Gene in a Japanese Population and Phenotypic Characterization in Japanese Pedigrees With Primary Systemic Carnitine Deficiency	Koizumi A, Nozaki J, Ohura T, Kayo T, Wada Y, Nezu J, et al	—	—	—	Hum Mol Genet 1999; 8: 2247-54	—
4.3-05	Carnitine Transport by Organic Cation Transporters and Systemic Carnitine Deficiency	Lahjouji K, Mitchell GA, Qureshi IA	—	—	—	Mol Genet Metab 2001; 73: 287-97	—
4.3-06	Carnitine Transport: Pathophysiology and Metabolism of Known Molecular Defects	Tein I	—	—	—	J Inherit Metab Dis 2003; 26: 147-69	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-07	Carnitine Administration to Juvenile Visceral Steatosis Mice Corrects the Suppressed Expression of Urea Cycle Enzymes by Normalizing Their Transcription	Horiuchi M, Kobayashi K, Tomomura M, Kuwajima M, Imamura Y, Koizumi T, et al	—	—	—	J Biol Chem 1992; 267: 5032-5	—
4.3-08	Cardiac Hypertrophy in Juvenile Visceral Steatosis (jvs) Mice With Systemic Carnitine Deficiency	Horiuchi M, Yoshida H, Kobayashi K, Kuriwaki K, Yoshimine K, Tomomura M, et al	—	—	—	FEBS Lett 1993; 326: 267-71	—
4.3-09	Cardiomegaly in the Juvenile Visceral Steatosis (JVS) Mouse is Reduced With Acute Elevation of Heart Short-Chain Acyl-carnitine Level After L-carnitine Injection	Kuwajima M, Horiuchi M, Hirashima H, Lu K, Hayashi M, Sei M, et al	—	—	—	FEBS Lett 1999; 443: 261-6	—
4.3-10	Carnitine in the Treatment of Valproic Acid-induced Toxicity	Lheureux PER, Hantson P	—	—	—	Clin Toxicol 2009; 47: 101-11	—
4.3-11	Carnitine as an Antidote for Acute Valproate Toxicity in Children	Russell S	—	—	—	Curr Opin Pediatr 2007; 19: 206-10	—
4.3-12	Valproate-induced Hyperammonemic Encephalopathy	Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J	—	—	—	Acta Neurol Scand 2006; 114: 1-7	—
4.3-13	Carnitine Metabolism in Valproate-treated Rats: The Effect of L-carnitine Supplementation	Nishida N, Sugimoto T, Araki A, Woo M, Sakane Y, Kobayashi Y	—	—	—	Pediatr Res 1987; 22: 500-3	—
4.3-14	Alterations of Urinary Acetylcarnitine in Valproate-Treated Rats: The Effect of L-carnitine Supplementation	Murakami K, Sugimoto T, Nishida N, Woo M, Araki A, Kobayashi Y	—	—	—	J Child Neurol 1992; 7: 404-7	—
4.3-15	Pivalate-generating Prodrugs and Carnitine Homeostasis in Man	Brass EP	—	—	—	Pharmacol Rev 2002; 54: 589-98	—
4.3-16	Carnitine Supplementation Ameliorates the Steatosis and Ketosis Induced by Pivalate in Rats	Bianchi PB, Lehotay DC, Davis AT	—	—	—	J Nutr 1996; 126: 2873-9	—
4.3-17	Primary Systemic Carnitine Deficiency is Caused by Mutations in a Gene Encoding Sodium Ion-dependent Carnitine Transporter	Nezu J, Tamai I, Oku A, Ohashi R, Yabuuchi H, Hashimoto N, et al	—	—	—	Nature Genetics 1999;21:91-4	—
4.3-18	Na+-Dependent Carnitine Transport by Organic Cation Transporter (OCTN2): Its Pharmacological and Toxicological Relevance	Ohashi R, Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, Oku A, Sai Y, et al	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther 1999;291:778-84	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-19	Molecular and Functional Identification of Sodium Ion-dependent, High Affinity Human Carnitine Transporter OCTN2	Tamai I, Ohashi R, Nezu J, Yabuuchi H, Oku A, Shimane M, et al	—	—	—	J Biol Chem 1998;273:20378-82	—
4.3-20	Organic Cation/carnitine Transporter OCTN2 (Slc22a5) is Responsible for Carnitine Transport Across Apical Membranes of Small Intestinal Epithelial Cells in Mouse	Kato Y, Sugiura S, Sugiura T, Wakayama T, Kubo Y, Kobayashi D, et al	—	—	—	Mol Pharmacol 2006;70:829-37	—
4.3-21	Involvement of Carnitine/organic Cation Transporter OCTN2 (SLC22A5) in Distribution of its Substrate Carnitine to the Heart	Iwata D, Kato Y, Wakayama T, Sai Y, Kubo Y, Iseki S, et al	—	—	—	Drug Metab Pharmacokinet 2008;23:207-15	—
4.3-22	Loss of Wild-type Carrier-mediated L-carnitine Transport Activity in Hepatocytes of Juvenile Visceral Steatosis Mice	Yokogawa K, Yonekawa M, Tamai I, Ohashi R, Tatsumi Y, Higashi Y, et al	—	—	—	Hepatology 1999;30:997-1001	—
4.3-23	Carnitine/organic Cation Transporter OCTN2-mediated Transport of Carnitine in Primary-cultured Epididymal Epithelial Cells	Kobayashi D, Irokawa M, Maeda T, Tsuji A, Tamai I	—	—	—	Reproduction 2005;130:931-7	—
4.3-24	Na ⁺ -coupled Transport of L-carnitine via High-affinity Carnitine Transporter OCTN2 and its Subcellular Localization in Kidney	Tamai I, China K, Sai Y, Kobayashi D, Nezu J, Kawahara E, et al	—	—	—	Biochim Biophys Acta 2001;1512:273-84	—
4.3-25	L-Carnitine Dissimilation in the Gastrointestinal Tract of the Rat	Rebouche CJ, Mack DL, Edmonson PF	—	—	—	Biochemistry 1984;23:6422-6	—
4.3-26	In Vivo Studies of intestinal Carnitine Absorption in Rats	Gudjonsson H, Li BUK, Shug AL, Olsen WA	—	—	—	Gastroenterology 1985;88:1880-7	—
4.3-27	L-カルニチン	山口 清次	—	—	—	小児内科 2001;33:964-7	—
4.3-28	L-塩化カルニチンの一般薬理作用	藤村 一, 平松 保造, 田村 洋平, 前川 啓子, 横田 博美, 鈴木 幸子 ほか	—	—	—	医薬品研究 1988;19:424-45	—
4.3-29	Pharmacokinetics of Bolus Intravenous and Oral Doses of L-Carnitine in Healthy Subjects	Harper P, Elwin CE, Cederblad G	—	—	—	Eur J Clin Pharmacol 1988;35:69-75	—
4.3-30	Involvement of Recognition and Interaction of Carnitine Transporter in the Decrease of L-Carnitine Concentration Induced by Pivalic Acid and Valproic	Okamura N, Ohnishi S, Shimaoka H, Norikura R, Hasegawa H	—	—	—	Pharm Res 2006;23:1729-35	—
4.3-31	Carnitine in the Treatment of Valproic Acid-induced Toxicity	Lheureux PER, Hantson P	—	—	—	Clin Toxicol 2009;47:101-11	—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-32	Pivalate-generating Prodrug and Carnitine Homeostasis in Man	Brass EP	—	—	—	Pharmacol Rev 2002;54:589-98	—
4.3-33	Functional Characteristics and Tissue Distribution Pattern of Organic Cation Transporter 2 (OCTN2), an Organic Cation/Carnitine Transporter	Wu X, Hung W, Prasad PD, Seth P, Rajan DP, Leibach FH, et al	—	—	—	J Pharmacol Exp Ther 1999;290:1482-92	—
4.3-34	Uptake of Cardiovascular Drugs Into the Human Heart Expression, Regulation, and Function of the Carnitine Transporter OCTN2 (SLC22A5)	Grube M, Schwabedissen HEUM, Präger D, Haney J, Möritz KU, Meissner K, et	—	—	—	Circulation 2006;113:1114-22	—
4.3-35	Polyspecific Organic Cation Transporters: Structure, Function, Physiological Roles, and Biopharmaceutical Implications	Koepsell H, Lips K, Volk C	—	—	—	Pharmacol Res 2007;24:1227-51	—
4.3-36	β -Lactam Antibiotics as sSubstrates for OCTN2, an Organic Cation/Carnitine Transporter	Ganapathy ME, Huang W, Rajan DP, Carter AI, Sugawara M, Iseki K, et al	—	—	—	J Biol Chem 2000;275:1699-707	—
4.3-37	Spontaneous Lesion in Beagle Dogs Used in Toxicity Study	Morishima H, Nonoyama T, Sasaki S, Miyajima H	—	—	—	Exp Anim 1990;39: 239-48	—
4.3-38	Histopathology of Spontaneous Lesions in Beagle Dogs Used in Toxicity Study	Yasuba M, Okimoto K, Iida M	—	—	—	Jpn J Vet Sci 1987;49:51-9	—
4.3-39	Histopathology of Incidental Findings in Beagles Used in Toxicity Studies	Sato J, Doi T, Wako Y, Hamamura M, Kanno T, Tsuchitani M, et al	—	—	—	Toxicol Pathol 2012;25:103-34	—
5.3.1.4-01	ヒト血清中総カルニチン及び遊離カルニチン濃度測定法のバリデーション試験	大塚製薬株式会社	20 年 月 日（報告書完成）		国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-02	ヒト尿中総カルニチン及び遊離カルニチン濃度測定法のバリデーション試験	大塚製薬株式会社	20 年 月 日（報告書完成）		国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-01	健康成人男性におけるレボカルニチン経口液剤（LC-80F）30、60及び90 mg/kgの薬物動態及び安全性を検討する単施設非盲検単回経口投与試験（第Ⅰ相試験）	大塚製薬株式会社	20 年 月 日～ 20 年 月 日	日本	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	健康成人男性におけるレボカルニチン経口液剤（LC-80F）1000 mg及びレボカルニチン塩化物錠1200 mgの薬物動態を比較検討する単施設非盲検単回経口投与クロスオーバー試験（第Ⅰ相試験）	大塚製薬株式会社	20 年 月 日～ 20 年 月 日	日本	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.1-03	STUDY OF L-CARNITINE PHARMACOKINETICS BY ORAL ROUTE (30, 60 AND 90 mg/kg) BY INTRAVENOUS ROUTE (30 mg/kg) IN ONE DOSE AND BY ORAL ROUTE (30 mg/kg) IN REPEATED DOSES	██████████ (sigma-tau社)	19██年██月（報告書 完成）	██████████ ██████████ ██████████	国外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-01	ETUDE DE LA PHARMACOCINETIQUE DE LA L-CARNITINE PAR VOIE ORALE (30,60 et 90 mg/Kg) ET PAR VOIE INTRAVEINEUSE(30 mg/Kg) A DOSE UNIQUE（sigma-tau研究所：19██年██月）の再解析及び172-██-001試験、172-██-003試験との比較	大塚製薬株式会社	20██年██月██日（報告書 完成）	日本、██████████	国内	社内資料	評価資料
5.3.5.4-01	Primary carnitine deficiency due to a failure of carnitine transport in kidney, muscle, and fibroblasts	Treem WR, Stanley CA, Finegold DN, Hale DE, Coates PM	—	米国	—	N Engl J Med. 1988;319:1331-6	参考資料
5.3.5.4-02	Primary systemic carnitine deficiency under successful therapy: clinical, biochemical, ultrahistochemical and renal clearance studies	von Petrykowski W, Ketelsen UP, Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Sawicka E, Struck E, et al	—	ドイツ	—	Clin Neuropathol. 1985;4:63-71	参考資料
5.3.5.4-03	Adult onset systemic carnitine deficiency: favorable response to L-carnitine supplementation	Levitan MD, Murphy JT, Sherwood WG, Deck J, Sawa GM	—	カナダ	—	Can J Neurol Sci. 1987;14:50-4	参考資料
5.3.5.4-04	Prospective treatment in carnitine-acylcarnitine translocase deficiency	Pierre G, Macdonald A, Gray G, Hendriksz C, Preece MA, Chakrapani A	—	英国	—	J Inherit Metab Dis. 2007;#053 (Online)	参考資料
5.3.5.4-05	Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients	den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, IJlst L, Heymans HS, Wijburg FA	—	オランダ	—	Pediatrics. 2002;109:99-104	参考資料
5.3.5.4-06	Urinary excretion of l-carnitine and acylcarnitines by patients with disorders of organic acid metabolism: evidence for secondary insufficiency of l-carnitine	Chalmers RA, Roe CR, Stacey TE, Hoppel CL	—	英国、米国	—	Pediatr Res. 1984;18:1325-8	参考資料
5.3.5.4-07	Long-term L-carnitine treatment in isovaleric acidemia	Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL	—	米国	—	Pediatr Neurol. 1991;7:137-40	参考資料
5.3.5.4-08	Selective trophic effect of L-carnitine in type I and IIa skeletal muscle fibers	Giovenali P, Fenocchio D, Montanari G, Cancellotti C, D'Iddio S, Buoncristiani U, et al	—	イタリア	—	Kidney Int. 1994;46:1616-9	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.4-09	Diet- and valproate-induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine	Gidal BE, Inglese CM, Meyer JF, Pitterle ME, Antonopolous J, Rust RS	—	米国	—	Pediatr Neurol. 1997;16:301-5	参考資料
5.3.5.4-10	Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity	Bohan TP, Helton E, McDonald I, König S, Gazitt S, Sugimoto T, et al	—	米国, ドイツ, その他 (アジア)	—	Neurology. 2001;56:1405-9	参考資料
5.3.5.4-11	Potential role of levocarnitine supplementation for the treatment of chemotherapy-induced fatigue in non-anaemic cancer patients	Graziano F, Bissoni R, Catalano V, Silva R, Rovidati S, Mencarini E, et al	—	イタリア	—	Br J Cancer. 2002;86:1854-7	参考資料
5.3.5.4-12	Enhanced lipid utilization in infants receiving oral L-carnitine during long-term parenteral nutrition	Helms RA, Whittington PF, Mauer EC, Catarau EM, Christensen ML, Borum PR	—	米国	—	J Pediatr. 1986;109:984-8	参考資料
5.3.5.4-13	Genetic deficiency of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase in cultured fibroblasts from a patient with muscle carnitine deficiency and severe skeletal muscle weakness	Coates PM, Hale DE, Finocchiaro G, Tanaka K, Winter SC	—	米国(実施国不明のため著者の国名)	—	J Clin Invest. 1988;81:171-5	参考資料
5.3.5.4-14	Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey	Gillingham M, Van Calcar S, Ney D, Wolff J, Harding C	—	米国(実施国不明のため著者の国名)	—	J Inherit Metab Dis. 1999;22:123-31	参考資料
5.3.5.4-15	Optimal dietary therapy of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency	Gillingham MB, Connor WE, Matern D, Rinaldo P, Burlingame T, Meeuws K, et al	—	米国(実施国不明のため著者の国名)	—	Mol Genet Metab. 2003;79:114-23	参考資料
5.3.5.4-16	Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency	Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J	—	英国, ドイツ(実施国不明のため著者の国名)	—	Mol Genet Metab. 2006;88:29-37	参考資料
5.3.5.4-17	健康成人男性におけるレボカルニチン注射剤 (LC-80FIV) 30 及び60 mg/kg の薬物動態及び安全性を検討する単施設非盲検単回静脈内投与試験 (第 I 相試験)	大塚製薬株式会社	2011年1月1日～2011年1月1日	日本	国内	社内資料	参考資料
5.3.6-01	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 18	SIGMA TAU IFR S.p.A	2010年1月1日～2010年6月30日 (2010年9月20日完成)	—	国外	—	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.6-02	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 19	SIGMA TAU IFR S.p.A	2010年7月1日～ 2010年12月31日 (2011年2月28日完 成)	—	国外	—	参考資料
5.3.6-03	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No. 20	SIGMA TAU IFR S.p.A	2011年1月1日～ 2011年6月30日 (2011年9月29日完 成)	—	国外	—	参考資料
5.3.6-04	治験薬副作用症例報告書（外国）	大塚製薬株式会社	2011年1月1日～ 2011年6月30日	—	国内	—	参考資料
5.4.1-01	The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed	Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors	—	—	—	McGraw-Hill; 2001	参考資料
5.4.1-02	ネルソン小児科学. 原著第17版	衛藤 義勝 監修, 五十嵐 隆, 大澤 真木子, 河野 陽一, 森川 昭廣, 山城 雄一郎 編	—	—	—	東京: エルゼビア・ジャパン; 2005	参考資料
5.4.1-03	症例から学ぶ先天代謝異常症～日常診療からのアプローチ～. 初版	遠藤 文夫, 山口 清次, 高柳 正樹, 深尾 敏幸 編	—	—	—	東京: 診断と治療社; 2009	参考資料
5.4.1-04	小児代謝疾患マニュアル (松原 洋一監訳). 第1版	チョッケ&ホフマン	—	—	—	東京: 診断と治療社; 2006	参考資料
5.4.1-05	バルプロ酸の臨床薬理 より良い使い方を求めて Clinical Pharmacology of Valproate. 改訂版	兼子 直, Nau H	—	—	—	東京: ライフ・サイエンス; 2006. P.37-46	参考資料
5.4.1-06	臨床透析ハンドブック (飯田 喜俊, 秋澤 忠男, 椿原 美治監訳). 第4版	Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (編)	—	—	—	東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009	参考資料
5.4.1-07	血液透析患者の合併症と薬剤投与ーなぜかがわかればやっつけられないことがわかる	富野 康日己 編	—	—	—	東京: 南江堂; 2006. P.65-67	参考資料
5.4.1-08	血液透析施行時のトラブル・マニュアルー症状別・トラブル別にみた対応策. 改訂第2版	大平 整爾, 伊丹 儀友 編	—	—	—	東京: 日本メディカルセンター; 2008. P.105-11	参考資料
5.4.1-09	透析患者の検査と管理	下条 文武 (編)	—	—	—	東京: 中外医学社; 1999. P.70-1	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4.1-10	タンデムマス導入にともなう新しいスクリーニング対象疾患の治療指針	特殊ミルク共同安全開発委員会 編	—	—	—	東京：社会福祉法人 恩賜財団母子愛育 会；2007. P.3-39	参考資料
5.4.1-11	Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)	Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al	—	—	—	J Inherit Metab Dis 2007; 30: 5-22	参考資料
5.4.1-12	Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders	Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Chinnery P, Turnbull D Tein I	—	—	—	Eur J Neurol 2006; 13: 923-9	参考資料
5.4.1-13	Carnitine transport: pathophysiology and metabolism of known molecular defects		—	—	—	J Inherit Metab Dis 2003; 26: 147-69	参考資料
5.4.1-14	Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle	Longo N, Amat Di San Filippo C, Pasquali M	—	—	—	Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142C: 77-85	参考資料
5.4.1-15	Treatment of carnitine deficiency	Winter SC	—	—	—	J Inherit Metab Dis 2003; 26: 171-80	参考資料
5.4.1-16	Methylmalonic and propionic aciduria	Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C	—	—	—	Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142C: 104-12	参考資料
5.4.1-17	Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome	Ogier De Baulny H, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM	—	—	—	J Inherit Metab Dis 2005; 28: 415-23	参考資料
5.4.1-18	Diagnosis and management of glutaric aciduria type I	Barić I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV, et al	—	—	—	J Inherit Metab Dis 1998; 21: 326-40	参考資料
5.4.1-19	Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity	Vockley J, Ensenauer R	—	—	—	Am J Med Genet C Semin Med Genet 2006; 142C: 95-103	参考資料
5.4.1-20	Levocarnitine and dialysis: A review	Schreiber B	—	—	—	Nutr Clin Pract 2005; 20: 218-43	参考資料
5.4.1-21	A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis	Miller B, Ahmad S	—	—	—	Am J Kidney Dis 2003; 41: Suppl 4, s44-8	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4.1-22	Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy	Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roguer J	—	—	—	Acta Neurol Scand 2006; 114: 1-7	参考資料
5.4.1-23	Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence?	Lheureux PER, Penaloza A, Zahir S, Gris M	—	—	—	Critical Care 2005; 9: 431-40	参考資料
5.4.1-24	The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy	Raskind JY, El-Chaar GM	—	—	—	Ann Pharmacother 2000; 34: 630-8	参考資料
5.4.1-25	L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: Current perspectives	De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr. et al	—	—	—	Epilepsia 1998; 39: 1216-25	参考資料
5.4.1-26	Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism	Scaglia F, Longo N	—	—	—	Semin Perinatol 1999; 23: 152-61	参考資料
5.4.1-27	Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine	Winter SC, Buist NRM	—	—	—	Am Heart J 2000; 139: S63-9	参考資料
5.4.1-28	Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy	Tein I	—	—	—	J Child Neurol 2002; 17(Suppl 3): 3S57-83	参考資料
5.4.2-01	Dietary carnitine intake related to skeletal muscle and plasma carnitine concentrations in adult men and women	Lennon DLF, Shrago ER, Madden M, Nagle FJ, Hanson P	—	—	—	Am J Clin Nutr 1986; 43: 234-8	参考資料
5.4.2-02	Carnitine metabolism in chronic liver disease	Krähenbühl S	—	—	—	Life Sci 1996; 59: 1579-99	参考資料
5.4.2-03	全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法	大浦 敏博	—	—	—	小児科 1999 ; 40 : 1042-8	参考資料
5.4.2-04	New genetic defects in mitochondrial fatty acid oxidation and carnitine deficiency	Stanley CA	—	—	—	Adv Pediatr 1987; 34: 59-88	参考資料
5.4.2-05	Sodium gradient-stimulated transport of L-carnitine into renal brush border membrane vesicles: kinetics, specificity, and regulation by dietary carnitine	Rebouche CJ, Mack DL	—	—	—	Arch Biochem Biophys 1984; 235: 393-402	参考資料
5.4.2-06	Deficient Muscle Carnitine Transport in primary Carnitine Deficiency	Pons R, Carrozzo R, Tein I, Walker WF, Addonizio LJ, Rhead W, et al	—	—	—	Pediatr Res 1997; 42: 583-7	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4.2-07	カルニチン欠乏症と補充療法	大浦 敏博	—	—	—	小児科 1993 ; 34 : 1377-85	参考資料
5.4.2-08	続発性カルニチン欠乏症	桑島 正道	—	—	—	日本臨床 2002 ; 60 : 706-9	参考資料
5.4.2-09	Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism	Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z	—	—	—	Cochrane Database Syst Rev 2009; 2: CD006659	参考資料
5.4.2-10	Pharmacokinetics of L-carnitin	Evans AM, Fornasini G	—	—	—	Clin Pharmacokinet 2003;42:941-67	参考資料
5.4.2-11	Carnitine determination by an enzymatic cycling method with carnitine dehydrogenase	Takahashi M, Ueda S, Misaki H, Sugiyama N, Mastumoto K, Matsuo N, Murao S	—	—	—	Clin.Chem. 1994;40:817-21	参考資料
5.4.2-12	Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003	Weinhandl ED, Rao M, Gilbertson DT, Collins AJ, Pereira BJG	—	—	—	Am J Kidney Dis 2007; 50: 803-12	参考資料
5.4.2-13	Carnitine therapy is associated with decreased hospital utilization among hemodialysis patients	Kazmi WH, Obrador GT, Sternberg M, Lindberg J, Schreiber B, Lewis V, et al	—	—	—	Am J Nephrol 2005; 25: 106-15	参考資料
5.4.2-14	Primary and secondary carnitine deficiency syndromes	Pons R, De Vivo DC	—	—	—	J Child Neurol 1995; 10(Suppl): 2S8-24	参考資料
5.4.2-15	Spectrophotometry of Carnitine in Biological Fluids and Tissue with a Cobas BioCentrifugal Analyzer.	Cederblad G, Harper P, Lindgren K	—	—	—	Clin.Chem. 1986;32(2):342-6.	参考資料

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.A.1 製造施設及び設備

3.2.A.3 添加剤

3.2.R 各極の要求資料

第4部 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.3 安全性薬理試験

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（実施された場合）

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験（他項に含まれていない場合）

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

第5部 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro* - *In Vivo*の関連を検討した試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録