

再審査報告書

令和4年3月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① エルカルチン FF 内用液 10%※ ② エルカルチン FF 内用液 10%分包 5 mL ③ エルカルチン FF 内用液 10%分包 10 mL ④ エルカルチン FF 静注 1000 mg ⑤ エルカルチン FF 静注 1000 mg シリンジ ⑥ エルカルチン FF 錠 100 mg ⑦ エルカルチン FF 錠 250 mg
有効成分名	レボカルニチン
申請者名	大塚製薬株式会社
承認の 効能・効果	カルニチン欠乏症
承認の 用法・用量	①②③ 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。 ④⑤ 通常、レボカルニチンとして1回体重1 kgあたり50 mgを3～6時間ごとに、緩徐に静注(2～3分)又は点滴静注する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日の最大投与量は体重1 kgあたり300 mgとする。 血液透析に伴うカルニチン欠乏症に対しては、通常、レボカルニチンとして体重1 kgあたり10～20 mgを透析終了時に、透析回路静脈側に注入(静注)する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。 ⑥⑦ 通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3 gを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。 通常、小児には、レボカルニチンとして、1日体重1 kgあたり25～100 mgを3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。
承認年月日	①④ 平成24年12月25日 ⑥⑦ 平成26年6月26日(剤形追加) ②③⑤ 平成29年9月19日(剤形追加)
再審査期間	①④ 8年 ⑥⑦ ①④の残余期間(平成26年6月26日～令和2年12月24日) ②③⑤ ①④の残余期間(平成29年9月19日～令和2年12月24日)
承認条件	なし
備考	* エルカルチン FF の FF は Free form の略

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1(医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した(別紙参照)。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

エルカルチン FF 内用液 10%、同内用液 10%分包 5 mL、同内用液 10%分包 10 mL、同錠 100 mg、同錠 250 mg (以下、「本剤 (内用液又は錠剤)」)、同静注 1000 mg 及び同静注 1000 mg シリンジ (以下、「本剤 (注射剤)」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査 I (内用液及び錠剤の長期使用に関する調査)	
目的	先天性代謝異常症や薬剤投与等に起因するカルニチン欠乏症に本剤 (内用液又は錠剤) を使用する患者 (腎透析患者を除く) を対象に、使用実態下における長期使用時 (最長 1 年間) の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	先天性代謝異常症、薬剤投与等に起因してカルニチン欠乏症となり、新たに本剤 (内用液又は錠剤) を投与開始する患者 (腎透析患者を除く)
実施期間	平成 25 年 9 月から平成 29 年 8 月
目標症例数	300 例
観察期間	1 年間 (12 カ月) ただし、投与期間が 1 年に満たない症例 (投与中止、来院がない等) は、投与中止 (終了) 日までを観察期間とした。
実施施設数	61 施設
収集症例数	314 例
安全性解析対象症例数	310 例
有効性解析対象症例数	309 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (注射剤の長期使用に関する調査)	
目的	腎透析に起因するカルニチン欠乏症に本剤 (注射剤) を使用する患者を対象に、使用実態下における長期使用時 (最長 1 年間) の安全性及び有効性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎透析に起因してカルニチン欠乏症となり、新たに本剤 (注射剤) を投与開始する患者
実施期間	平成 25 年 9 月から平成 28 年 8 月
目標症例数	600 例
観察期間	1 年間 (12 カ月) ただし、投与期間が 1 年に満たない症例 (投与中止、来院がない等) は、投与中止 (終了) 日までを観察期間とした。
実施施設数	99 施設
収集症例数	671 例
安全性解析対象症例数	670 例
有効性解析対象症例数	669 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査 I (内用液及び錠剤の長期使用に関する調査)

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 9.4% (29/310 例)、副作用発現件数は 46 件であった。本調査における主な副作用 (MedDRA 基本語別で発現割合 0.5%以上) の発現状況は表 3 のとおりであった。本剤 (内用液又は錠剤) との関連性が強く疑われるものではなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

表 3 特定使用成績調査 I における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)	
胃腸障害	7	(2.3)
下痢	3	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	5	(1.6)
発疹	2	(0.6)
臨床検査	11	(3.5)
アンモニア増加	5	(1.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)

MedDRA/J version 21.0

腎機能障害ありの患者の副作用発現割合は 27.3% (3/11 例) であり、腎機能障害なしの患者の 8.7% (26/299 例) より高かった。また、肝機能障害ありの患者の副作用発現割合は 16.4% (10/61 例) であり、肝機能障害なしの患者の 7.6% (19/249 例) より高かった。腎機能障害又は肝機能障害ありの患者において、合併症との関連性が示唆される又は合併症の自然経過によると考えられる症状 (腎障害、急性腎障害、肝機能異常、肝不全、血中ビリルビン増加等) が複数認められたことが、副作用発現割合が高くなった要因と考えた。

エルカルチン錠 (レボカルニチン塩化物製剤、以下、「塩化物製剤」) から本剤 (内用液又は錠剤) に切り替えた患者 (以下、「塩化物製剤の治療歴ありの患者」) 及び塩化物製剤の治療歴なしの患者における副作用発現割合は、それぞれ 12.0% (3/25 例) 及び 9.1% (26/285 例) であり、大きな差は認められなかった。

以上から、本剤 (内用液又は錠剤) に安全性上の新たな対応は不要と考えた。

4.2. 特定使用成績調査 II (注射剤の長期使用に関する調査)

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 9.3% (62/670 例)、副作用発現件数は 96 件であった。本調査における主な副作用 (MedDRA 基本語別で発現割合 0.5%以上) の発現状況は表 4 のとおりであった。本調査の対象症例はすべて透析を必要とする病態の患者であり、合併症等本剤 (注射剤) 以外の要因が疑われるものが多かったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

表 4 特定使用成績調査 II における主な副作用・感染症の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
感染症および寄生虫症	7	(1.0)
肺炎	4	(0.6)
血管障害	8	(1.2)
高血圧	5	(0.7)

MedDRA/J version 21.0

塩化物製剤の治療歴あり及び治療歴なしの患者における副作用発現割合は、それぞれ 21.6% (8/37 例) 及び 8.4% (53/630 例) であった。塩化物製剤の治療歴ありの患者における副作用は 8 例 15 件であり、2 件以上発現した副作用は食欲減退の 2 件のみであった。また、これらの副作用のうち、合併症に関連した副作用が 6 例 10 件であり、副作用の多数を占めていた。

塩化物製剤の治療歴なしの患者における副作用は 53 例 79 件であり、これらの副作用のうち、合併症に関連した副作用は 18 例 21 件であった。

塩化物製剤の治療歴あり及び治療歴なしの患者における副作用の発現症例数・件数から合併症に関連した副作用を除くと、それぞれの副作用発現割合に大きな差はなくなる（塩化物製剤の治療歴ありの患者：5.4% (2/37 例)、治療歴なしの患者：5.6% (35/630 例)）ことから、塩化物製剤の治療歴ありの患者において、合併症に関連した副作用の占める割合が高いことが、塩化物製剤の治療歴ありの患者における副作用発現割合が高くなった要因と考えた。

以上から、本剤（注射剤）に安全性上の新たな対応は不要と考えた。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 12 例 15 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 103 例 144 件、未知・非重篤な副作用は 334 例 429 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 5 件以上の副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。死亡 8 例 8 件については情報不足であり、患者背景等の他の要因の影響も考えられ、本剤との関連性が強く疑われる症例はなかった。その他の未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	417	573	103	144	334	429
感染症および寄生虫症	15	21	9	14	6	7
肺炎	6	6	6	6	0	0
精神障害	16	17	0	0	16	17
不快気分	8	8	0	0	8	8

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

神経系障害	57	62	15	18	42	44
浮動性めまい	7	7	0	0	7	7
味覚不全	12	12	0	0	12	12
頭痛	5	5	0	0	5	5
傾眠	6	6	0	0	6	6
心臓障害	28	28	12	12	16	16
動悸	13	13	0	0	13	13
血管障害	24	24	6	6	18	18
高血圧	6	6	2	2	4	4
ほてり	6	6	0	0	6	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50	56	8	9	43	47
咳嗽	5	5	0	0	5	5
呼吸困難	14	15	3	4	11	11
くしゃみ	12	12	0	0	12	12
胃腸障害	45	48	10	11	36	37
異常便	7	7	0	0	7	7
呼気臭	5	5	0	0	5	5
肝胆道系障害	13	14	6	6	7	8
肝機能異常	7	7	2	2	5	5
腎および尿路障害	35	37	7	8	28	29
尿臭異常	13	13	0	0	13	13
一般・全身障害および投与部位の状態	83	91	10	10	74	81
胸部不快感	20	20	1	1	19	19
胸痛	6	6	0	0	6	6
死亡	8	8	8	8	0	0
異常感	11	11	0	0	11	11
倦怠感	11	11	0	0	11	11
臨床検査	67	81	18	23	50	58
アンモニア増加	6	6	1	1	5	5
血圧低下	8	8	4	4	4	4

MedDRA/J version 23.1

*同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数として計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査Ⅰ（内用液及び錠剤の長期使用に関する調査）

有効性解析対象症例 309 例における血中遊離カルニチン濃度及びその変化量の推移は表 6 のとおりであった。血中遊離カルニチン濃度が投与開始時と比較して、投与 1 カ月後に約 30 $\mu\text{mol/L}$ 上昇し、その効果は 12 カ月後まで継続した。「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018」¹⁾ では血中遊離カルニチン濃度の基準値は 36~74 $\mu\text{mol/L}$ とされており、本調査終了時まで基準値内で維持され、長期投与によっても有効性は維持された。なお、血中総カルニチン濃度及びその変化量の推移も同様の結果であった。

¹⁾ 日本小児医療保険協議会栄養委員会編、カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018

表 6 特定使用成績調査 I における血中遊離カルニチン濃度及びその変化量の推移

評価時期	症例数 ^{*1}	血中遊離カルニチン濃度 ^{*2}	変化量 ^{*2}
投与開始時	223	31.3±18.8	—
投与 1 カ月	171	61.0±23.4	30.5±23.9
投与 2 カ月	163	60.6±20.5	31.2±22.0
投与 3 カ月	152	60.7±23.4	30.7±26.3
投与 6 カ月	119	61.5±34.0	32.4±36.2
投与 9 カ月	12	69.6±21.9	34.9±15.3
投与 12 カ月	97	57.0±19.4	29.5±20.7
最終評価時	223	62.2±21.8	30.9±24.4

^{*1} 投与開始時及び投与開始後の各評価時期の双方の測定値が揃っているものを対象とした。

^{*2} 平均値±標準偏差で示し、単位は $\mu\text{mol/L}$ とした。

肝機能障害ありの患者における有効症例の割合²⁾ は 54.7% (35/61 例) であり、肝機能障害なしの患者における有効症例の割合 79.0% (196/248 例) より低かった。また、重度の肝機能障害である肝硬変の合併ありの患者における有効症例の割合は 44.8% (13/29 例) と低かった。肝機能障害あり (35 例) 及び肝機能障害なし (188 例) の患者における本剤 (内用液又は錠剤) 投与開始時の血中遊離カルニチン濃度は、それぞれ $38.1\pm 24.6 \mu\text{mol/L}$ 及び $30.0\pm 17.3 \mu\text{mol/L}$ であった。また、肝硬変の合併あり (13 例) の患者における本剤 (内用液又は錠剤) 投与開始時の血中遊離カルニチン濃度は $61.1\pm 24.5 \mu\text{mol/L}$ であり、肝機能障害ありの患者又は肝硬変の合併ありの患者における本剤 (内用液又は錠剤) 投与開始時の血中遊離カルニチン濃度は、肝機能障害なしの患者よりも高い水準を維持していた。本剤 (内用液又は錠剤) 投与開始前の血中遊離カルニチン濃度別の有効性判定結果について検討した結果、投与開始前の血中遊離カルニチン濃度が低いほど有効と判定される症例の割合が高い傾向 ($20 \mu\text{mol/L}$ 未満で 94.6% (70/74 例)、 $20 \mu\text{mol/L}$ 以上 $36 \mu\text{mol/L}$ 未満で 74.4% (58/78 例)、 $36 \mu\text{mol/L}$ 以上 $74 \mu\text{mol/L}$ 以下で 70.8% (63/89 例)、 $74 \mu\text{mol/L}$ 超で 50.0% (4/8 例)) がみられており、これが肝機能障害あり及び肝硬変の合併ありの患者において有効症例の割合が低かった一因と考えられた。

腎機能障害あり及び腎機能障害なしの患者における有効症例の割合は、それぞれ 72.7% (8/11 例) 及び 74.8% (223/298 例) であり、差はなかった。

塩化物製剤の治療歴ありの患者及び治療歴なしの患者における有効症例の割合はそれぞれ 84.0% (21/25 例) 及び 73.9% (210/284 例) であり、大きな差はなかった。

以上から、本剤 (内用液又は錠剤) の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

5.2. 特定使用成績調査 II (静注製剤の長期使用に関する調査)

有効性解析対象症例 669 例における血中遊離カルニチン濃度及びその変化量の推移 (透析後の測定値を除く) は表 7 のとおりであった。血中遊離カルニチン濃度が投与開始時と比較して、投与 3 カ月後には $200 \mu\text{mol/L}$ を超え、その効果は 12 カ月後まで継続した。なお、血中総カルニチン濃度及びその変化量の推移も同様の結果であった。「カルニチン欠乏症の診断・治療指針 2018」における血中遊離カルニチン濃度の基準値と比べて本調査での結果は数倍高値であった。実臨床では血液透析に伴うカルニチン欠乏症の症状の軽減が求められており、カルニチンを supra-

²⁾ 調査担当医師が投与開始前と観察終了時点 (又は投与中止時) を比較して、血中カルニチン濃度の検査結果及び原疾患の病態等を含めた総合的な本剤の有効性を有効、無効又は判定不能のいずれかで判定した。各判定結果の割合は判定不能の症例を含めて算出した。

physiological concentration (超生理的濃度、*Pharmacol Res* 2011; 63: 157-64) に維持することにより、カルニチンが最低濃度となる透析終了時でも基準値内を維持できると考えられていること³⁾から、本剤（注射剤）の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表 7 特定使用成績調査 II における血中遊離カルニチン濃度及びその変化量の推移
(透析後の測定値を除く)

評価時期	症例数 ^{※1}	血中遊離カルニチン濃度 ^{※2}	変化量 ^{※2}
投与開始時	536	30.1±41.2	—
投与 3 カ月	466	223.6±74.5	192.7±86.3
投与 6 カ月	422	246.9±78.2	216.5±91.6
投与 12 カ月	363	254.1±81.5	222.8±96.1
最終評価時	536	250.3±80.3	220.2±91.7

※1 投与開始時及び投与開始後の各評価時期の双方の測定値が揃っているものを対象とした。

※2 平均値±標準偏差で示し、単位は $\mu\text{mol/L}$ とした。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上

³⁾ 透析療法ネクスト XVII、医学図書出版、2014. p.33-44.