

レボカルニチン製剤

処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

エルカルチン® FF 静注 1000mg シリンジ

レボカルニチン注射液

L-Cartin® FF injection 1000mg syringe

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 22900AMX00952 |
| 薬価収載 | 2017年11月 |
| 販売開始 | 2017年12月 |
| 国際誕生 | 1969年9月 |

貯 法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

WD133X2B04

〔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

本剤は1シリンジ(5mL)中に下記成分を含有するプレフィルドシリンジ製剤である。

| 販売名 | 有効成分・含量 | 添加物 |
|--------------------------|-------------------|------------|
| エルカルチンFF静注 1000mgシリンジ | レボカルニチン 1000mg | 希塩酸(pH調整剤) |

2. 製剤の性状

本剤は無色～微黄色澄明の注射液である。
pH：6.0～6.5
浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約7

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

《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、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、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。(「1. 慎重投与」の項参照)

〔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[レボカルニチン経口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。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、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 |
| 過敏症 | | 発疹、痒痒感 |
| その他 | 顔面浮腫、血尿、貧血 | 体臭 |

*：レボカルニチンにおいて自発報告又は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ため、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：経口)で乳汁中へ移行することが報告されている¹⁾。]

7. 適用上の注意

薬剤投与時の注意：本剤はシリンジポンプでは使用できない。

〔薬物動態〕

1. 血漿中濃度²⁾

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを5分間かけて、空腹時単回静脈内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。遊離カルニチン及び総カルニチンの血漿中薬物動態パラメータ(C_{max}、AUC_{24h})は用量増加に伴い上昇した。

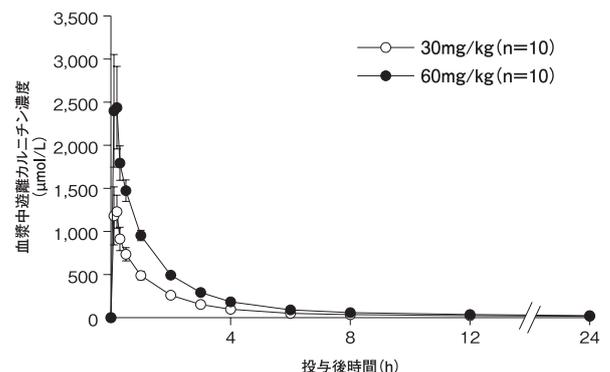


図1 健康成人におけるレボカルニチン単回投与時の血漿中遊離カルニチン濃度推移(平均値±標準偏差)

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 | 1,326.19 (266.07) | 2,059.39 (216.80) | 0.170 (0.08-0.17) | 25.73 (11.41) |
| | 60mg/kg | 2,606.30 (552.44) | 3,856.16 (294.28) ^a | 0.125 (0.08-0.17) | 23.73 (5.78) |
| 総カルニチン | 30mg/kg | 1,347.52 (271.69) | 2,190.86 (243.38) | 0.170 (0.08-0.17) | 20.82 (8.69) |
| | 60mg/kg | 2,582.45 (549.67) | 4,066.51 (319.84) ^a | 0.125 (0.08-0.17) | 21.72 (4.52) |
| アシルカルニチン | 30mg/kg | 32.81 (10.04) | 131.47 (32.04) | 0.170 (0.08-2.00) | 18.46 (17.80) ^a |
| | 60mg/kg | 24.06 (10.58) ^a | 213.91 (70.69) ^a | 1.000 (0.08-6.00) ^a | 18.19 (13.31) |

平均値、()は標準偏差、ただし、t_{max}のみ中央値(最小値-最大値)、10例(a: 9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. 尿中排泄

健康成人に、本剤30及び60mg/kgを空腹時単回静脈内投与した時の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75.80±5.42%、75.20±3.82%であった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³⁾。

【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)。

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ポーター(CACT)欠損症患児にレボカルニチン200mg/kg/日を静脈内投与したところ、血漿中遊離カルニチン濃度の上昇及び長鎖アシルカルニチン濃度の低下が認められ、心機能が正常化し、不整脈が消失した⁴⁾。

透析患者での二次性カルニチン欠乏症

- 非糖尿病性の安定期維持透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血清中尿素窒素(SUN)、クレアチニン及び無機リン値の減少、透析中の筋肉痙攣及び低血圧の発現率の減少、身体持久力等の臨床症状の改善が認められた⁵⁾。
- 末期腎不全の血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、血漿中カルニチン濃度が上昇し、倦怠感の改善が認められた⁶⁾。
- 慢性腎不全の安定した血液透析患者にレボカルニチン20mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の上昇が認められた⁷⁾。
- 血液透析患者にレボカルニチン15mg/kg/日 静脈内投与したところ、ヘマトクリット値は上昇し、ヒトエリスロポエチン投与量は減少した⁸⁾。

【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⁹⁾。

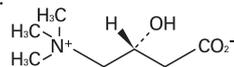
ラット肝ミトコンドリアを用いて、レボカルニチン塩化物(*l*-体)を光学異性体である*d*-カルニチン塩化物及び*dl*-カルニチン塩化物と比較検討した。その結果、*l*-体はミトコンドリア呼吸活性への抑制作用を示さず、プロピオン酸によるミトコンドリア呼吸能の抑制作用に対して有意な回復作用を示した⁹⁾。

【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°C(分解)

【取扱い上の注意】

- プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。また、開封後は速やかに使用し、使用後の残液及びシリンジは廃棄すること。
- シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。特に、低温下では破損の可能性が高いため注意すること。
- 以下の場合には、本剤を使用しないこと。
 - プリスター包装に破れ、はがれ等がある場合。
 - 薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められる場合。
 - シリンジに破損等の異常が認められる場合。
 - シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

※【包装】

エルカルチンFF静注1000mgシリンジ：

スリップタイプ 5 mL×10シリンジ

ルアーロックタイプ 5 mL×10シリンジ

【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(単回静脈内投与試験), 2011
- 3) 崔吉道：ビタミン, 84(12), 604-609, 2010
- 4) Iacobazzi, V. et al. : Am. J. Med. Genet. A., 126A(2), 150-155, 2004
- 5) Ahmad, S. et al. : Kidney Int., 38(5), 912-918, 1990
- 6) Brass, E. P. et al. : Am. J. Kidney Dis., 37(5), 1018-1028, 2001
- 7) Arduini, A. et al. : Nephrol. Dial. Transplant., 21(9), 2671-2672, 2006
- 8) Veselá, E. et al. : Nephron, 88(3), 218-223, 2001
- 9) 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

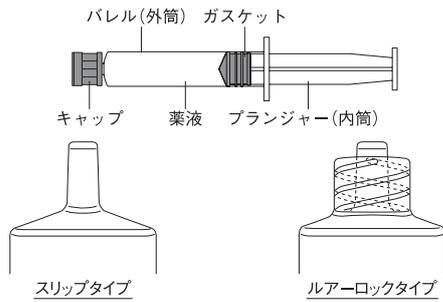
電話 0120-189-840

FAX 03-6717-1414



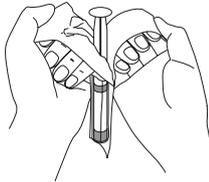
製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

※〔操作方法〕



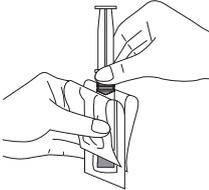
①プリスター包装を開封する。“開封口”からシールをゆっくり剥がしながら開封する。

注意：プリスター包装は使用直前まで開封しないこと。



②シリンジを取り出す。

注意：プランジャーを持って無理に引き出さないこと。(ガスケットが変形して薬液が漏出するおそれがある。)

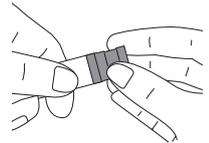


③シリンジ先端のキャップを外す。

- キャップをフィルムごと回しながら引き抜く。
- フィルムはミシン目よりカットされる。

注意：

- キャップを外す際はプランジャーを持って操作しないこと(プランジャーがガスケットから外れるおそれがある)。
- キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。



④シリンジ内の空気を除去後、カテーテル又はエクステンションチューブに接続し、薬液を注入すること。

注意：

- 接続部は、必要に応じてアルコール綿で清拭消毒すること。
- プランジャーは回さないこと(外れるおそれがある)。

