

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

レボカルニチン製剤 処方箋医薬品 レボカルニチン錠
<b>レボカルニチンFF錠100mg「トーフ」</b> <b>レボカルニチンFF錠250mg「トーフ」</b>
LEVOCARNITINE FF Tablets “TOWA”

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	レボカルニチンFF錠100mg「トーフ」：1錠中レボカルニチン100mg レボカルニチンFF錠250mg「トーフ」：1錠中レボカルニチン250mg
一般名	和名：レボカルニチン（JAN） 洋名：Levocarnitine（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年6月17日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：東和薬品株式会社 販売元：株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト <a href="https://med.sk-net.com/">https://med.sk-net.com/</a>

本IFは2022年6月作成の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

### 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）又は本質	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法，定量法	3
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	13
2.	薬物速度論的パラメータ	14
3.	母集団（ポピュレーション）解析	14
4.	吸収	14
5.	分布	14
6.	代謝	15
7.	排泄	15
8.	トランスポーターに関する情報	15
9.	透析等による除去率	15
10.	特定の背景を有する患者	16
11.	その他	16
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1.	警告内容とその理由	17
2.	禁忌内容とその理由	17
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	17
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	17
5.	重要な基本的注意とその理由	17
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	17
7.	相互作用	18
8.	副作用	18
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	19
10.	過量投与	19
11.	適用上の注意	19
12.	その他の注意	19
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	20
2.	毒性試験	20
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	21
2.	有効期間	21
3.	包装状態での貯法	21
4.	取扱い上の注意	21
5.	患者向け資材	21
6.	同一成分・同効薬	21
7.	国際誕生年月日	21
8.	製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	21
9.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	21
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	22
11.	再審査期間	22
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	22
13.	各種コード	22
14.	保険給付上の注意	22

X I. 文献	
1. 引用文献	23
2. その他の参考文献	23
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	24
2. 海外における臨床支援情報	24
X III. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	25
2. その他の関連資料	25

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

レボカルニチン錠は、レボカルニチン製剤であり、本邦では2014年に製造販売されている。

レボカルニチンFF錠100mg「トーワ」、レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」は、東和薬品株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成26年11月21日付薬食発1121第2号厚生労働省医薬食品局長通知「医薬品の承認申請について」に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2022年2月に承認を取得し、2022年6月17日に販売を開始した。

### 2. 製品の治療学的特性

(1)レボカルニチンFF錠100mg「トーワ」、レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」は、カルニチン欠乏症に対して、通常、成人には、レボカルニチンとして1日1.5～3gを3回に分割経口投与、小児には、レボカルニチンとして1日体重1kgあたり25～100mgを3回に分割経口投与することにより、有効性が認められている。（「V.1.効能又は効果」及び「V.3.用法及び用量」の項参照）

(2)主な副作用（1%未満）として、食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感、顔面浮腫、血尿、貧血等があらわれることがある。（「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1)承認条件

該当しない

#### (2)流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

該当しない

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーフ」

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーフ」

#### (2) 洋名

LEVOCARNITINE FF Tablets 100mg “TOWA”

LEVOCARNITINE FF Tablets 250mg “TOWA”

#### (3) 名称の由来

有効成分名に基づき命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

レボカルニチン (JAN)

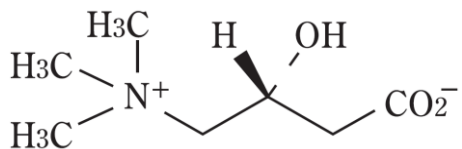
#### (2) 洋名 (命名法)

Levocarnitine (JAN)

#### (3) ステム (stem)

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

分子量 : 161.20

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(*R*)-3-Hydroxy-4-trimethylammoniobutanoate (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

該当資料なし



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
水	1mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	1mL 以上 10mL 未満	溶けやすい
エタノール(99.5)	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

水溶液 (1→20) の pH は 6.5~8.5 である。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (ペースト法)

定量法

電位差滴定法







## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	レボカルニチンFF錠100mg「トーワ」	レボカルニチンFF錠250mg「トーワ」	
剤形	白色のフィルムコーティング錠		
本体表示	表 裏	レボカルニチン FF 100 トーワ	レボカルニチン FF 250 トーワ
外形	表		
	裏		
	側面		
直径(mm)	8.2	11.2	
厚さ(mm)	3.8	5.2	
質量(mg)	200.4	492	

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

硬度 レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」：169～194N(17.2～19.8kg 重)

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」：202～232N(20.6～23.7kg 重)

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」	レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」
有効成分	1 錠中レボカルニチン 100mg	1 錠中レボカルニチン 250mg
添加剤	D-マンニトール、軽質無水ケイ酸、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 6000、タルク	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

クロトノイルベタイン

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験<sup>1,2)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果	
				100mg	250mg
加速試験	40℃、75%RH	6 カ月	PTP 包装	規格内	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 カ月)の結果、レボカルニチン FF 錠 100mg「トーワ」及びレボカルニチン FF 錠 250mg「トーワ」は通常の市場流通下においてそれぞれ 3 年間安定であることが推測された。

(2) 無包装安定性試験<sup>3,4)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果		
				100mg	250mg	
無包装安定性試験	温度	40℃	3 カ月	遮光、 気密容器	規格内	規格内
	湿度	25℃、60%RH	24 時間	遮光、開放	規格内	規格内
		25℃、75%RH	24 時間※	遮光、開放	4 時間では全ての項目において規格内であったが、8 時間で錠剤の潮解を認めたため規格外となり、その他の項目については試験未実施。	硬度の低下が認められた(規格内)。その他の項目は規格内であった。
	光	25℃、 20%RH 以下、 3000lx、 総照射量 120 万 lx・h		シャーレに入れラップで蓋をしたもの (乾燥剤入り)	規格内	規格内

測定項目：性状、定量法、硬度(参考)、溶出性 ※100mg は規格外のため 8 時間で終了した。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

服薬補助ゼリーとの配合変化

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」

### ■方法

#### (1) 試験概要

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」 (1 錠) と服薬補助ゼリー (大きじ 1 (およそ 15mL)) を配合し、配合直後からの変化の有無を確認した。

#### (2) 保存条件

保存条件：成り行き温湿度、室内散光下

保存容器：ガラス栓をした無色透明ガラス製容器

#### (3) 試験項目・方法

1) 外観：目視にて確認（色調、形状、懸濁、沈殿の有無等）(n=1)

2) におい：においを確認 (n=1)

3) 定量：液体クロマトグラフィー (n=3)

### ■結果

試験製剤	服薬補助ゼリー (メーカー名)	測定項目	測定時点		
			配合前	配合直後	3 時間後
レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」	らくらく服薬 ゼリー (龍角散)	外観	試験製剤： 白色のフィルムコー ティング錠	微黄白色のゼリーに 錠剤が包まれていた	微黄白色のゼリーに 膨潤した錠剤が包ま れていた
		におい		レモン様のにおい	同左
		含量 (%)	試験製剤：97.8	98.9	99.5
		残存率 (%)		100.0	100.6

## 9. 溶出性

### (1) レボカルニチンFF錠100mg 「トーワ」<sup>5)</sup>

#### ○溶出挙動の同等性

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」における「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、レボカルニチンFF錠250mg 「トーワ」を標準製剤として実施。なお、試験製剤の処方変更水準は、ガイドラインによりB水準に該当した。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

判定基準：以下の 1) 及び 2) の基準に適合するとき、溶出挙動が同等であると判定する。

#### 1) 平均溶出率

①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。

②標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出する場合 標準製剤の平均溶出率が

約60%及び85%となる適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又はf2関数の値が50以上である。

## 2) 個々の溶出率

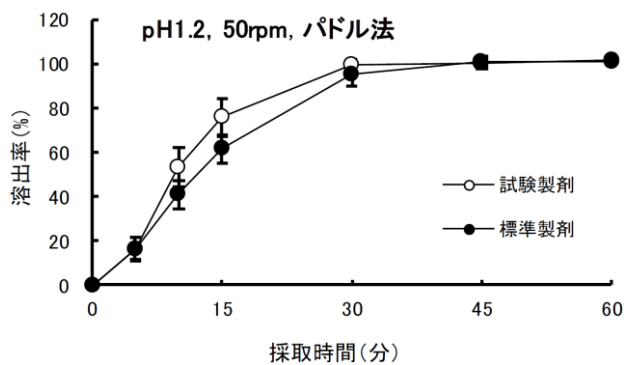
最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率について、以下の基準に適合する。

- a. 標準製剤の平均溶出率が85%（徐放性製剤では80%）以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果：溶出性は判定基準に適合した。

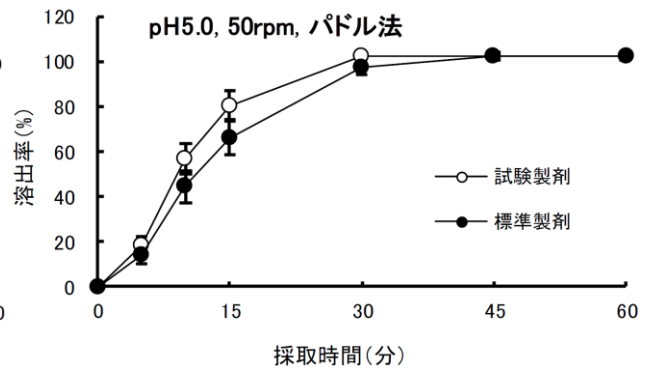
試験液：pH1.2

[判定基準:1)②、2)a]



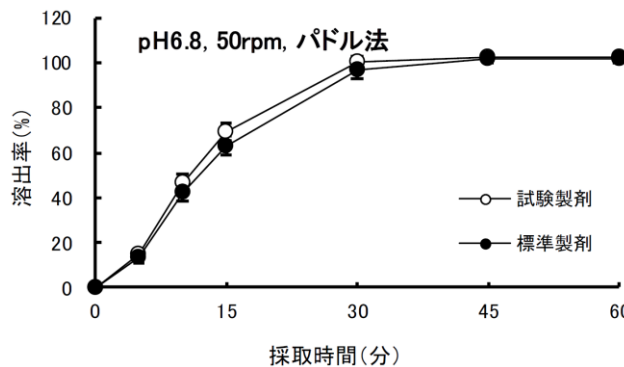
試験液：pH5.0

[判定基準:1)②、2)a]



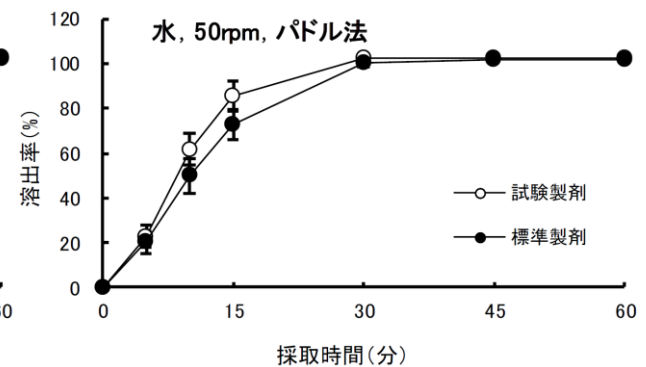
試験液：pH6.8

[判定基準:1)①、2)a]



試験液：水

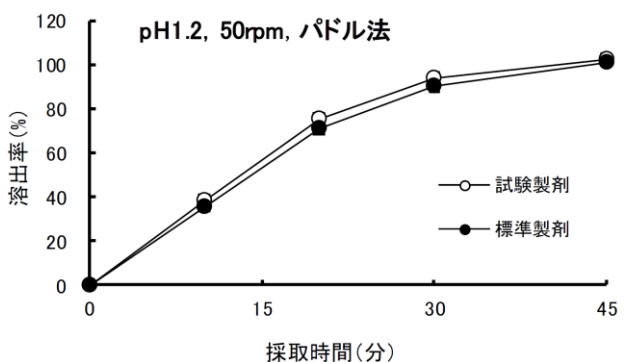
[判定基準:1)②、2)a]



また、標準製剤が15～30分に平均85%以上溶出していたことから、BEガイドラインに規定されている時点（15、30及び45分）での判定に加え、30分より前の3時点（10、20及び30分）を測定時点として追加試験を行った。

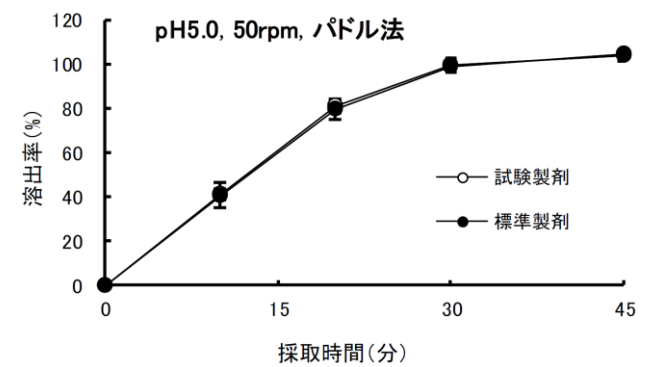
試験液：pH1.2

[判定基準:1)②、2)a]



試験液：pH5.0

[判定基準:1)②、2)a]

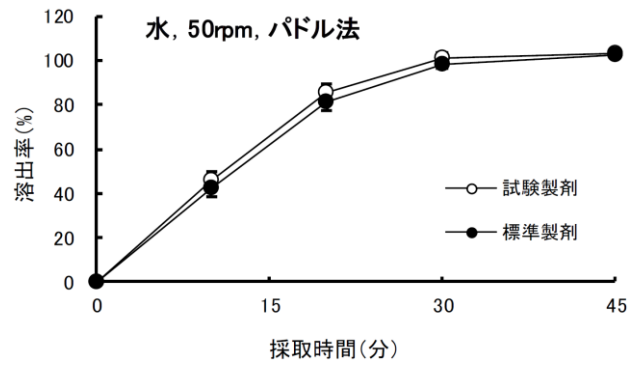
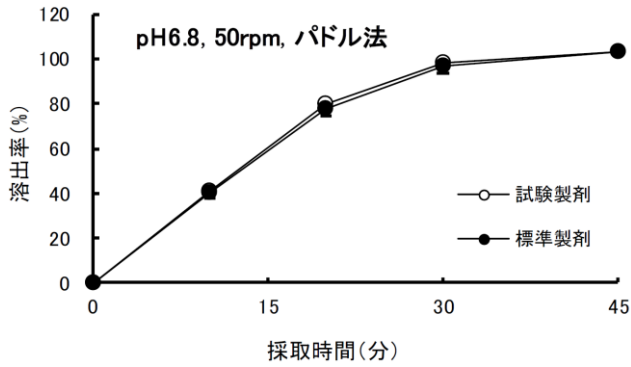


試験液：pH6.8

[判定基準:1)②、2)a]

試験液：水

[判定基準:1)②、2)a]



○溶出挙動

レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：「日局」溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第2液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規格：30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

(2)レボカルニチンFF錠250mg 「トーワ」<sup>6)</sup>

○溶出挙動の類似性

平成24年2月29日付薬食審査発0229第10号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施。

試験方法：「日局」一般試験法溶出試験法(パドル法)

回転数：50rpm

試験液：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水

判定基準：以下の基準に適合するとき、溶出挙動が類似していると判定する。

- ①標準製剤が15分以内に平均85%以上溶出する場合 試験製剤が15分以内に平均85%以上溶出するか、又は15分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

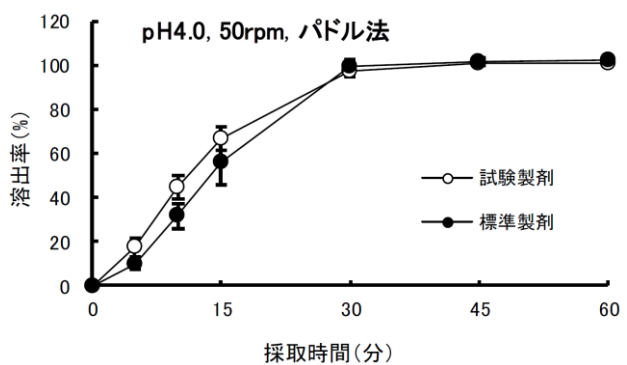
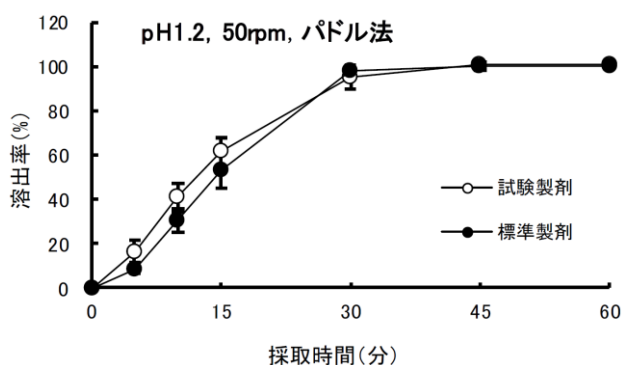
結果：溶出性は判定基準に適合した。

試験液：pH1.2

[判定基準:①]

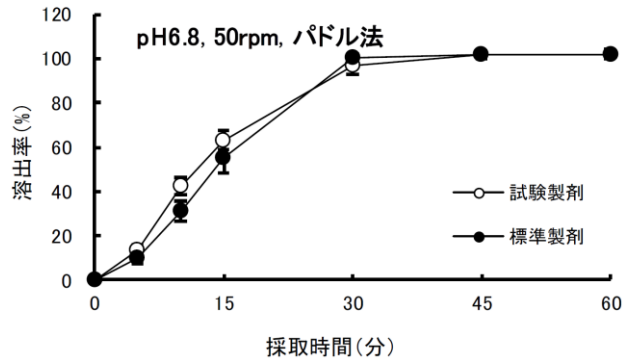
試験液：pH4.0

[判定基準:①]



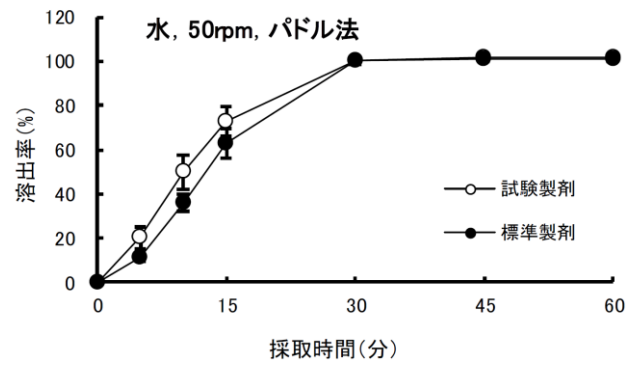
試験液：pH6.8

[判定基準:①]



試験液：水

[判定基準:①]



#### ○溶出挙動

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」は、設定された溶出規格に適合していることが確認されている。

方法：「日局」溶出試験法(パドル法)

試験液：溶出試験第2液 900mL

回転数：50rpm

測定法：液体クロマトグラフィー

規格：30分間の溶出率が85%以上のときは適合とする。

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」:100錠 (PTP10錠×10)

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」:100錠 (PTP10錠×10)

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP：アルミニウムラミネート、アルミ箔

個装箱：紙

### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

### 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

カルニチン欠乏症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

5.2 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、レボカルニチンとして、1日1.5～3g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を3回に分割経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。[8. 参照]

7.2 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ること。また、血液透析日には透析終了後に投与すること。[9. 2. 2 参照]

7.3 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。

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし



#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

該当資料なし

##### 2) 安全性試験

該当資料なし

#### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当しない

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

#### (7) その他

##### 1) 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 1 例にレボカルニチン 1 回 1g 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<sup>7)</sup>（公表論文の成績、外国人データ）。

##### 2) 先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症

①カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ（CACT）欠損症患者 1 例にレボカルニチン 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ンモニア血症等の症状は発現せず、正常な発育がみられた<sup>8,9)</sup>（公表論文の成績、外国人データ）。

②プロピオン酸血症患者 2 例にレボカルニチン 25mg/kg/日、メチルマロン酸血症患者 1 例にレボカルニチン 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<sup>10)</sup>（公表論文の成績、外国人データ）。

③イソ吉草酸血症患者 1 例にレボカルニチン 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 ヶ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<sup>11)</sup>（公表論文の成績、外国人データ）。

##### 3) 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 6 例において、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<sup>12)</sup>（公表論文の成績、外国人データ）。

##### 4) 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 11 例において、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<sup>13)</sup>（公表論文の成績、外国人データ）。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

DL-塩化カルニチン

レボカルニチン塩化物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

レボカルニチンの投与により組織内における慢性的なカルニチン欠乏状態を是正し、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）へ排泄させる。また、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<sup>14)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### ミトコンドリア呼吸能に対する作用

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 *d**l*-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<sup>14)</sup> (*in vitro*)。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 生物学的同等性試験

##### 1) レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」<sup>15)</sup>

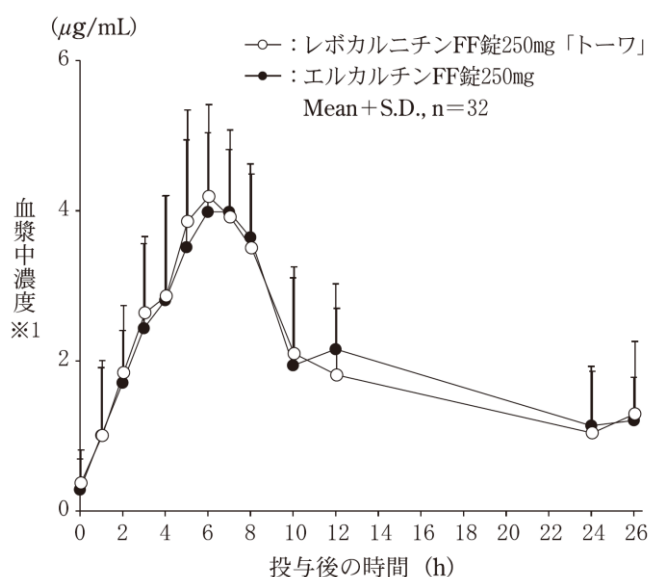
平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に基づき実施。

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」とエルカルチン FF 錠 250mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 4 錠（レボカルニチンとして 1000mg）健康成人男子に水 150mL とともに絶食単回経口投与（n=32）し、SFC-MS/MS 法にて血漿中遊離カルニチン濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C<sub>max</sub>）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8737)～log(1.0489)及び log(0.9263)～log(1.0613)で、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

[※1 血漿中遊離カルニチン濃度及び薬物動態パラメータの算出には、投与前の血漿中遊離カルニチン濃度（内因性遊離カルニチン濃度）を差し引いた値を用いた。]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-26h</sub> <sup>※1</sup> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )	C <sub>max</sub> <sup>※1</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」	51.2 ± 17.5	4.625 ± 1.338	5.6 ± 1.6	14.16 ± 9.24 <sup>※2</sup>
エルカルチン FF 錠 250mg	53.2 ± 16.3	4.609 ± 1.068	5.8 ± 1.6	13.27 ± 7.81 <sup>※3</sup>

(Mean ± S.D., n=32, ただし, ※2 は n=28, ※3 は n=29)



血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2) レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」<sup>16)</sup>

レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」は、レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」を標準剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」  $K_{el} : 0.0685 \pm 0.0400h^{-1}$  (健康成人男子)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

7. 排泄

尿中排泄率

健康成人に、レボカルニチン内用液 30、60 及び 90mg/kg を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累積尿中排泄率 (fe, 24h) は、それぞれ 6.92%、5.92%及び 5.59%と用量の増加に伴い低下した<sup>17)</sup>。

8. トランスポーターに関する情報

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<sup>18)</sup>。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 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

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2. 効能又は効果に関する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4. 用法及び用量に関する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 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。[7.1 参照]

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

##### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 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

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。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。重篤な腎機能障害のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

##### 9.2.2 血液透析患者

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。  
[7.2 参照]

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている<sup>19)</sup>。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。レボカルニチン塩化物を投与した動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている<sup>19)</sup>。

## (7) 小児等

設定されていない

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

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。一般に生理機能が低下している。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

#### 10.2 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。

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない



## (2) その他の副作用

	1%未満 <sup>注)</sup>	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、そう痒感
その他	顔面浮腫、血尿、貧血	体臭

注) エルカルチン錠 (レボカルニチン塩化物錠) の使用成績調査における発現頻度

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

### 11. 適用上の注意

#### 14. 適用上の注意

##### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 服用直前にPTPシートから錠剤を取り出すこと。[20.参照]

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」、レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」

処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：レボカルニチン 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するため、PTP シートのまま保存すること。[14. 1. 2 参照]

(解説)

「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：レボカルニチン FF 錠 100mg・250mg 「トーワ」を服用される患者様とそ  
のご家族の方へ（「VIII. 備考. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：エルカルチン FF 錠 100mg、エルカルチン FF 錠 250mg

### 7. 国際誕生年月日

1969年9月1日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日

	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
レボカルニチンFF 錠100mg 「トーワ」	2022年2月15日	30400AMX00143000	2022年6月17日	2022年6月17日
レボカルニチンFF 錠250mg 「トーワ」	2022年2月15日	30400AMX00144000	2022年6月17日	2022年6月17日

### 9. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投与期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
レボカルニチン FF錠100mg 「トローワ」	3999033F1034	3999033F1034	129107003	622910701
レボカルニチン FF錠250mg 「トローワ」	3999033F2030	3999033F2030	129108703	622910801

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

## X I. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」 加速試験
- 2) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」 加速試験
- 3) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」 無包装安定性試験
- 4) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」 無包装安定性試験
- 5) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」 溶出試験
- 6) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」 溶出試験
- 7) Levitan, M. D. et al. : Can J Neurol Sci. 1987 ; 14(1) : 50-54. PMID:3815165
- 8) Pierre, G. et al. : J Inherit Metab Dis. 2007 ; 30(5) : 815. PMID:17508264
- 9) 先天代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠乏症-CACT 欠損症- (エルカルチン FF 内用液 : 2012 年 12 月 25 日承認、申請資料概要 2. 7. 3. 2)
- 10) Chalmers, R. A. et al. : Pediatr Res. 1984 ; 18(12) : 1325-1328.
- 11) Mayatepek, E. et al. : Pediatr Neurol. 1991 ; 7(2) : 137-140. PMID:2059255
- 12) Giovenali, P. et al. : Kidney Int. 1994 ; 46(6) : 1616-1619. PMID:7700019
- 13) Gidal, B. E. et al. : Pediatr Neurol. 1997 ; 16(4) : 301-305. PMID:9258962
- 14) 藤澤茂樹 ほか：日薬理誌. 1989 ; 93(5) : 305-313.
- 15) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 100mg 「トーワ」 生物学的同等性試験
- 16) 社内資料：レボカルニチン FF 錠 250mg 「トーワ」 生物学的同等性試験
- 17) 単回経口投与試験(エルカルチン FF 内用液:2012 年 12 月 25 日承認、申請資料概要 2. 7. 6. 1)
- 18) 崔 吉道：ビタミン. 2010 ; 84(12) : 604-609.
- 19) 羽鳥泰彦 ほか：医薬品研究. 1988 ; 19(2) : 324-340.

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XIII. 備考

#### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

##### (1) 粉碎

「VIII. 11 適用上の注意」及び「X. 4. 取扱い上の注意」を参照すること。

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。





#### 2. その他の関連資料


患者用使用説明書

**レボカルニチン FF錠 100mg・250mg「トーフ」を  
服用される患者様とご家族の方へ**

**取扱い上の注意**

この薬剤は吸湿性があるため両面アルミ包装となっています。  
服用直前に PTP シートから錠剤を取り出して服用してください。  
取り出した錠剤を長時間そのまま保管することは避けてください。

レボカルニチン FF錠 100mg「トーフ」		レボカルニチン FF錠 250mg「トーフ」	
			

 株式会社 三和化学研究所

2022年5月作成  
LVO-02 A01232 WK0522