

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 レボカルニチン塩化物
 カルニチン欠乏症

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：レボカルニチン塩化物	
	販売名：エルカルチン錠 100mg/300mg	
	会社名：大塚製薬株式会社	
要望者名	日本先天代謝異常学会	
要望内容	効能・効果	<u>一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症</u>
	用法・用量	内服：1日 30-60 mg/kg 3回に分服， <u>150 mg/kg まで増量可能。</u> 注射：50 mg/kg/回を 3-4 時間ごとに投与。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	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、並びに、急性期の患者及び経口摂取ができない患者に対して静注用製剤の開発
備考	要望内容のうち、錠剤に関してのみ公知申請される予定であり、液剤及び静注用注射剤については臨床試験の実施対象の見込み。	

二重下線部：公知申請に該当すると考えられる内容

2. 要望内容における医療上の必要性について

カルニチン欠乏症を発現する原因として、先天代謝異常（カルニチントランスポーター異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、後天的医学条件（肝硬変や Fanconi syndrome など）及び医療行為（透析や薬剤性など）が挙げられる。これらのカルニチン欠乏症のうち、カルニチントランスポーター異常症は、カルニチントランスポーター（OCTN2）が先天代謝異常により遺伝的に機能低下していることから、一次性カルニチン欠乏症と称され、その他の先天代謝異常及び後天的医学条件によるカルニチン欠乏症を二次性カルニチン欠乏症と総称されている。

臨床現場で重篤なカルニチン欠乏症がみられるのは先天代謝異常によるものが多く、タンデムマススクリーニングが今後普及することにより、さらに多くの先天代謝異常症が新生児期

に発見されることが期待される。カルニチン欠乏の原因にかかわらず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、重篤で不可逆な臓器障害を来す。

一次性カルニチン欠乏症（全身性カルニチン欠乏症ともいう）では、筋肉細胞膜や腎尿細管のカルニチントランスポーター（OCTN2）が遺伝的に機能低下して、筋肉細胞へのカルニチン取り込み不全や腎尿細管でのカルニチンの再吸収ができないために、全身での重篤なカルニチン欠乏を引き起こす。そのため、カルニチン服用が唯一の治療方法とされている。また二次性カルニチン欠乏症でも、カルニチン服用は、慢性期に急性発作の予防や蓄積した毒性を有する代謝産物の排泄により慢性進行性障害（脳神経障害、腎不全等）の防止に有用である。

以上のことから医療上の必要性について以下に該当すると考える。

適応疾患の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」、医療上の有用性は「ア 既存の療法が国内にない」と評価する。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国

<p>効能・効果</p>	<p>1. CARNITOR Tablets／CARNITOR Oral Solution／CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution¹</p> <p>CARNITOR（L-カルニチン）は、一次性全身性カルニチン欠乏症の治療に用いられる。報告症例では、ライ様脳症、低ケトン性低血糖、及び／又は心筋症の再発といった臨床症状があった。関連症状は、筋緊張低下、筋力低下及び成長障害であった。一次性カルニチン欠乏症と診断されるためには、血清、赤血球及び／又は組織カルニチン濃度が低く、患者に脂肪酸又は有機酸酸化に関わる一次性欠損がないことが条件である（臨床薬理学を参照）。患者の中には、特に心筋症の場合、カルニチン補充により徴候及び症状が直ちに軽減する例がみられる。治療する際、カルニチンに加え、患者の状態によって指示された支持療法やその他の療法も実施する。</p> <p>CARNITOR（L-カルニチン）は、二次性カルニチン欠乏症を招く先天性代謝異常患者の急性期及び慢性期治療にも適応される。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>1. CARNITOR Tablets</p> <p>成人：成人に対しては、臨床反応に基づき、330 mg 錠を用いて、990 mg を1日2～3回服用が推奨される。</p> <p>幼児・小児：幼児及び小児では、50～100 mg/kg/day を分服し、最</p>

	<p>大用量は 3 g/day である。開始用量は 50 mg/kg/day とする。実際の用量は臨床反応に基づく。</p> <p>定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。</p> <p>2. CARNITOR Oral Solution / CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution 経口用。非経口的に用いてはならない。</p> <p>成人:L-カルニチンの推奨用量は 50 kg の患者あたり 1~3 g/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 10~30 mL/day に相当する。高用量による治療は慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 1 g/day (10 mL/day) とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。</p> <p>幼児・小児:L-カルニチンの推奨用量は 50~100 mg/kg/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 0.5 mL/kg/day に相当する。高用量による治療は、慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 50 mg/kg/day とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら最大 3 g/day (30 mL/day) まで徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。</p> <p>CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution は単独で服用するか、飲料又は液体食品に溶かして服用する。分服する際は均等に間隔を空けるようにし (3 時間毎又は 4 時間毎)、食事中又は食後に服用するのが望ましい。また、耐容性を高めるため、時間をかけて服用する。</p>
承認年月 (または米国における開発の有無)	<p>CARNITOR Tablets : 1985 年 12 月 27 日 (NDA 018948)</p> <p>CARNITOR Oral Solution、CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution : 1986 年 4 月 10 日 (NDA 019257)</p>
備考	<p>本剤の有効成分はレボカルニチンである。</p> <p>透析に関連して、本剤の Precautions として以下の記述がある。</p> <p>経口レボカルニチンの安全性と有効性は、腎 (機能) 不全患者では評価されていない。高用量の経口レボカルニチンの腎機能の重篤な障害を有する患者又は透析を要する末期腎不全患者への長期的な投与は、通常代謝物は尿中に排泄されるため、毒性を有する可能性のある代謝物であるトリメチルアミンやトリメチルアミン-N-オキ</p>

	<p>サイドの蓄積をもたらすかもしれない。</p> <p>また、注射剤（Carnitor Injection 1 g per 5 mL vial）では、上記と同様に Precautions はあるが、効能・効果（INDICATIONS AND USAGE）として「透析実施中の末期腎疾患患者（ESRD）のカルニチン欠乏症の予防及び治療のため」の記述がある。</p>
2) 英国	
効能・効果	<p>1. Carnitor 330 mg Tablets² 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。</p> <p>2. Carnitor Oral Single Dose 1g³ 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。</p> <p>3. Carnitor 30% Paediatric Oral Solution⁴ 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。</p> <p>4. Carnitor 1 g Chewable Tablets⁵ 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。</p>
用法・用量	<p>1. Carnitor 330 mg Tablets 経口投与のみ。 ＜成人及び 12 歳以上の小児＞ 錠剤は分割して投与する。 血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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重要な臨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。</p>

2. Carnitor Oral Single Dose 1g

経口投与のみ。

<成人及び12歳以上の小児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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。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重要な臨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。

経口服液剤は、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。

3. Carnitor 30% Paediatric Oral Solution

経口投与のみ。Paediatric Solution は、直接又は水又はフルーツジュースで希釈して服用する。

<12歳未満の小児、幼児及び新生児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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重要な臨床上の有益性が得られて

	<p>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。</p> <p>4. Carnitor 1 g Chewable Tablets</p> <p>経口投与のみ。</p> <p><成人及び12歳以上の小児></p> <p>血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定しモニターすることが望ましい。</p> <p><先天性代謝異常症の管理></p> <p>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。</p> <p>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。臨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。</p> <p>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。</p> <p><血液透析維持療法></p> <p>Carnitor の静脈注射の初回治療で重要な臨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。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	<p>Carnitor 330 mg Tablets : 1990年8月15日／2000年10月15日</p> <p>Carnitor Oral Single Dose 1g : 1998年10月16日</p> <p>Carnitor 30% Paediatric Oral Solution : 1998年11月20日</p> <p>Carnitor 1 g Chewable Tablets : 1994年8月25日</p> <p>承認日／更新日</p>
備考	<p>本剤の有効成分はレボカルニチンである。</p> <p>透析に関連して、Special warnings and Precautions for use では、以下の記述がある。</p> <p>Carnitor 330 mg Tablets、Carnitor Oral Single Dose 1g、Carnitor 30% Paediatric Oral Solution : 経口レボカルニチンの安全性と有効性は、腎（機能）不全患者では評価されていない。高用量の経口レボカルニチンの腎機能の重篤な障害を有する患者又は透析を要する末期腎不全患者への長期的な投与は、通常代謝物は尿中に排泄されるため、毒性を有する可能性のある代謝物であるトリメチルアミンやトリメチルアミン-N-オキサイドの蓄積をもたらすかもしれない。</p> <p>Carnitor 1 g Chewable Tablets : 腎障害患者へのカルニチン欠乏症への</p>

	使用経験は限られている。																														
3) 独国																															
効能・効果	<p>1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen⁶</p> <ul style="list-style-type: none"> - 細胞膜中のカルニチントランスポータの欠損によるレボカルニチン欠乏を補う（一次的な全身性カルニチン欠乏の改善）。 - 各種疾病または特定の治療方法の副作用によるレボカルニチン欠乏の改善（二次的な全身性カルニチン欠乏の改善）。 - 腎不全患者の長期血液透析によるレボカルニチン欠乏の改善（慢性的な血液透析の場合の透析が原因となるレボカルニチン欠乏、すなわち二次的なレボカルニチン欠乏の改善）。 - 筋肉組織のレボカルニチン欠乏による筋肉の脂肪化を伴う特殊な筋萎縮疾病における治療に適応（一次的な筋肉中レボカルニチン欠乏による脂質蓄積を伴う筋ジストロフィー）。 <p>2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen⁷</p> <p>血液透析によるカルニチン欠乏（Dialysis-related carnitine disorder: : DCD）を有する患者におけるカルニチン欠乏症の治療。</p>																														
用法・用量	<p>1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen</p> <p>医師から特に指示がない場合の通常用量は以下のとおり。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1 回量</th> <th>1 日量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>成人</td> <td>1 瓶（レボカルニチン 1000 mg に相当）</td> <td>3 瓶 （レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶 （レボカルニチン 5000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>小児</td> <td>1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用</td> <td>レボカルニチン 25～100 mg/kg 体重</td> </tr> <tr> <td colspan="3">体重別</td> </tr> <tr> <td>5 kg まで</td> <td>最大 1/2 瓶</td> <td>最大 1/2 瓶（レボカルニチン 500 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>10 kg まで</td> <td>1/2 瓶</td> <td>最大で 1/2 瓶を 2 回 （レボカルニチン 1000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>15 kg まで</td> <td>1/2 瓶</td> <td>最大で 1/2 瓶を 3 回（レボカルニチン 1500 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>20 kg まで</td> <td>1/2 または 1 瓶</td> <td>最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回（レボカルニチン 2000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>30 kg まで</td> <td>1 瓶</td> <td>最大で 1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当）</td> </tr> <tr> <td>30 kg 超</td> <td>1 瓶</td> <td>1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶（レボカルニチン 5000 mg に相当）</td> </tr> </tbody> </table>		1 回量	1 日量	成人	1 瓶（レボカルニチン 1000 mg に相当）	3 瓶 （レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶 （レボカルニチン 5000 mg に相当）	小児	1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用	レボカルニチン 25～100 mg/kg 体重	体重別			5 kg まで	最大 1/2 瓶	最大 1/2 瓶（レボカルニチン 500 mg に相当）	10 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 2 回 （レボカルニチン 1000 mg に相当）	15 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 3 回（レボカルニチン 1500 mg に相当）	20 kg まで	1/2 または 1 瓶	最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回（レボカルニチン 2000 mg に相当）	30 kg まで	1 瓶	最大で 1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当）	30 kg 超	1 瓶	1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶（レボカルニチン 5000 mg に相当）
	1 回量	1 日量																													
成人	1 瓶（レボカルニチン 1000 mg に相当）	3 瓶 （レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶 （レボカルニチン 5000 mg に相当）																													
小児	1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用	レボカルニチン 25～100 mg/kg 体重																													
体重別																															
5 kg まで	最大 1/2 瓶	最大 1/2 瓶（レボカルニチン 500 mg に相当）																													
10 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 2 回 （レボカルニチン 1000 mg に相当）																													
15 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 3 回（レボカルニチン 1500 mg に相当）																													
20 kg まで	1/2 または 1 瓶	最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回（レボカルニチン 2000 mg に相当）																													
30 kg まで	1 瓶	最大で 1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当）																													
30 kg 超	1 瓶	1 瓶を 3 回（レボカルニチン 3000 mg に相当） 最大 5 瓶（レボカルニチン 5000 mg に相当）																													

	<p>L-Carn 内服液は希釈せずに服用する。</p> <p>L-Carn 内服液の服用期間に制限はない。本剤を医師の処方を受けずに服用している場合や服用期間がわからない場合には、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>＜腎機能障害がある場合の服用＞</p> <p>原尿量が著しく少ない場合（糸球体ろ過量が 10 mL/分未満）には、血清中濃度をモニタリングしながらの服用が必要である。</p> <p>＜血液浄化治療（血液透析）を受けている場合の服用法＞</p> <p>血液透析後に内服液 10～20 mL（レボカルニチン 1～2 g に相当）、すなわち 1～2 瓶を血液透析後に服用する。</p> <p>欠乏したレボカルニチンを補う治療（補充療法）を行うことを目的とするため、L-Carn 内服液の服用期間は、病状と臨床検査値を考慮して医師が決定する必要がある。</p> <p>L-Carn 内服液の作用が強すぎる、または弱すぎると感じた場合は、医師または薬剤師に相談すること。</p> <p>2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen</p> <p>1 日量はレボカルニチン 1g（内服液 3.3mL=1 計量カップ）である。血液透析治療時には、レボカルニチンは血液透析後に服用する。透析によるレボカルニチン欠乏の治療は、長期治療となる。</p>
承認年月（または独 国における開発の有 無）	<p>L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen : 調査中</p> <p>Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen : 2005 年 8 月 29 日 / 2008 年 12 月 31 日（承認日 / 更新日）</p>
備考	<p>本剤の有効成分はレボカルニチンである。</p> <p>透析に関連して以下の記述がある。</p> <p>1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen</p> <p>服用する際に特に注意が必要な場合</p> <p>重度の腎機能低下がある場合は、高用量の L-Carn 内服液を長期間服用しないこと。</p> <p>腎機能低下（腎不全）がある患者における、レボカルニチン内服液（経口用製剤）の安全性および有効性については、これまでのところ十分な試験が行われていない。長期にわたり高用量のレボカルニチンを服用した場合、重篤な腎機能障害、特に血液透析を受けている腎不全（末期の腎不全）の患者では、腸内細菌叢により産生される有毒な代謝物であるトリメチルアミン（TMA）またはトリメチルアミン-N-オキサイド（TMAO）が、尿と共に排出されずに血液中に大量に蓄積されることがある。従って、重度の腎機能低下がある</p>

	<p>場合、または重篤な腎機能障害または腎不全のために定期的に血液透析治療を受けている場合は、長期間にわたって高用量の L-Carn 内服液を服用することは避けること。</p> <p>さらに、血液から TMA を十分除去できないことにより、いわゆる魚臭症候群が起こることがある。この場合には、魚臭が呼気、尿および汗に生じる。この好ましくない随伴症状は、レボカルニチンを静脈投与すれば、ほぼ回避できる。従って、重篤な腎機能障害または腎不全のために血液透析を受けている者（末期腎不全の透析患者）は、L-Carn 注射液を使用することもできる。</p> <p>レボカルニチンは生体内に存在する物質であり、これまでの研究では代謝によって分解されず、未変化体として尿中に排出されることがわかっている。従って、腎機能障害のある場合は、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がることがある。従って、重篤な腎機能障害がある場合には、適切な用量についての指示を守ること。</p> <p>血液浄化治療（慢性血液透析）を受けている場合 長期に血液浄化治療（慢性血液透析）を受けている場合には、レボカルニチンを投与すると、短期的に中性脂肪（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観察される場合もあるため、トリグリセリドならびに VLDL コレステロールおよび HDL コレステロールを定期的にチェックし、それに応じて脂質を下げる医薬品（脂質低下薬）を服用する必要がある。</p> <p>2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen</p> <p>警告および使用上の注意</p> <p>血液透析によるレボカルニチン欠乏症（DCD）の検出、診断、およびその長期治療は、臨床上の兆候および症状に基づくものでなければならない。治療に対する効果は、3 ヶ月毎に検査すべきである。9 ～12 ヶ月経過しても臨床上の改善が見られない場合には、治療を終了すべきである。</p>
4) 仏国	
効能・効果	<p>1. LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> -全身性または筋性の原発性カルニチン欠乏症 -有機酸尿症を伴う続発性欠乏症 -脂肪酸の β 酸化異常症
用法・用量	<p>1. LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable</p> <p>少量の砂糖水または水で希釈して飲用すること。</p> <p>1 日量として体重 1 kg あたり L-カルニチン 50–100 mg、すなわち</p>

	下記の通り、体重 10 kg あたり 1/2-1 瓶の LEVOCARNIL 内服液を毎日 2-4 回に分割して摂取する。 小児：1 日量として、体重 1 kg あたり L-カルニチン 75-100 mg 成人：1 日量として、体重 1 kg あたり L-カルニチン 50-75 mg
承認年月（または外国における開発の有無）	LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable：1986 年 10 月 22 日
備考	本剤の有効成分はレボカルニチンである。

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）は国内のみの販売であり、海外では承認されていない。レボカルニチンを用いた製剤は他社が海外で承認を取得しているため、開発予定企業がフリー体のレボカルニチンを用いた製剤を販売しているシグマ・タウ社を訪問したが、公知申請に関する海外臨床試験成績は確認できなかった。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

PubMed 及び医学中央雑誌により、以下の検索を実施した（ヒト、言語：英語又は日本語に限定）。

PubMed（～2009 年 9 月）

「Carnitine Deficiency」：1621 件

その中で「Clinical Trial」：69 件

「Randomized Controlled Trial」：24 件

「Review」：291 件

「Meta-analysis」：0 件

「Guideline」：10 件

「Pharmacokinetics」：229 件

その中で「Review」：59 件

医学中央雑誌（～2009 年）

「カルニチン」AND「カルニチン欠乏症」：159 件

その中で「臨床試験」：1 件

「ランダム化比較試験」：0 件

「総説」：5 件

「メタ・アナリシス」：0 件

「薬物動態」：0 件

さらに、総説や症例報告について以下の検索を行った（ヒトでの総説、症例報告、英語又は日本語）。

- 1) 「(先天代謝異常症の) 各疾患名」
- 2) 「先天代謝異常症」AND「カルニチン欠乏症」、「先天代謝異常症」AND「カルニチン」、「各疾患名」AND「カルニチン欠乏症」
- 3) 「透析（血液透析、腹膜透析など含む）」AND「カルニチン欠乏症」
- 4) 「Valproic acid」AND「カルニチン欠乏症」
- 5) 「抗生物質」AND「カルニチン欠乏症」
- 6) 「Drug」AND「カルニチン欠乏症」
- 7) 「カルニチン欠乏症」OR「カルニチン補充（supplimentation）」

これらの検索に加えて、総説や症例報告のリファレンスリストにある文献を含め、833件を収集した。なお、遺伝子変異部位など基礎研究、動物での研究、その分野で重要でないと考えられるジャーナルの公表論文（発展途上国の入手困難なジャーナルなど）などは除外した。内訳は以下のとおりである。

先天代謝異常症：683 件

透析によるカルニチン欠乏症：80 件

薬剤性カルニチン欠乏症：46 件

薬物動態関連：24 件

合計：833 件

この収集された文献の中で、今回の要望に関係すると考えられる文献は、カルニチンの生化学的役割、カルニチン欠乏症の定義と診断などの文献も含めて 350 件であった。

1. 臨床試験に関する報告

該当なし

臨床試験として 70 件が検索されたが、先天代謝異常症及び薬剤や透析によるカルニチン欠乏症に対するカルニチン投与の有効性と安全性を評価した報告はなかった。

2. 薬物動態試験に関する報告

文献検索以外に、開発予定企業により、フリー体のレボカルニチンを用いた製剤を販売しているシグマ・タウ社から、健康成人での薬物動態試験に関連する公表論文 1 報⁹が入手された。

レボカルニチンの経口投与に関連する主な健康成人での薬物動態試験の論文を以下に記載した（表 5-1）。なお、検討に用いた薬剤として、シグマ・タウ社のフリー体のレボカルニチンが Rebouche (1991) (引用文献 11) 以外の報告では使用されていた。Bain (2006) (引用文献 9) では使用薬剤や化学式は記載されていなかったが、海外の報告であるこ

とからフリー体のレボカルニチンとして考察した。Rebouche (1991) では、GNC 社の L-カルニチン (カルニチン・HCl) が使用されていた。

表 5-1 薬物動態に関する報告

報告論文*	試験デザインなど	内容
Sahajwalla CG. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet versus 1-g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers. J Pharm Sci 1995; 84: 627-33. ¹⁰	15 例の健康成人男性で静注製剤 (20 mg/kg) のデータと、錠剤、チュアブル製剤及び液剤 (2g 12 時間毎、4 日間) の経口投与のデータから、これら経口 3 製剤の同等性を検証した試験。	定常状態における錠剤、チュアブル製剤、液剤の 3 つの経口製剤は同等であった。内因性のカルニチンを補正した absolute bioavailability は、錠剤で 15.1±5.3%、チュアブル製剤で 14.8 ±5.1%、液剤で 15.9±4.9 % であり、明らかな違いはなかった。
Rizza V. Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, editors. L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy. New York: Academic Press, 1992: 63-77. ¹¹	6 例の健康成人で 30 及び 100 mg/kg の経口投与及び静脈内投与を行った薬物動態試験。	ベースラインの内因性カルニチンを補正。静脈内投与後の分布容積は 34-37 L, 全身クリアランスは 8-10L/h, 消失半減期は 9-12 時間、経口投与時の bioavailability 0.14-16 であり、ほぼ投与量に比例した血中濃度を示した。
Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. Metabolism 1991; 40: 1305-10. ¹²	5 例の健康成人男性に高カルニチン食 (2 g/day) を与え、経口でトレーサー量の L-[³ H]カルニチンを投与し、尿や便を集めて代謝物や排泄などを調べた試験。	投与量の回収は以下のとおり ; 尿中カルニチン 6.3%、尿中 Trimethylamine-N-oxide 31%、便中 γ -butyrobetaine 21%。
Harper P. Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of l-carnitine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35: 69-75. ¹³	6 例の健康人に 2 及び 6 g の静脈内投与と経口投与を行った薬物動態試験。	ベースラインの内因性カルニチンを補正。静脈内投与後の分布容積は 34-49 L, 全身クリアランスは 5-6L/h、消失半減期は 4-7h であった。経口投与時の bioavailability は 2 g 投与で 0.16、6 g 投与で 0.05 であり、2g 以上の投与量で血中濃度に非線形が認められた。
Segre G. Plasma and urine pharmacokinetics of free and of short-chain carnitine after administration of carnitine in man. Arzneimittelforschung 1988; 38: 1830-4. ¹⁴	6 例の健康成人男性に 30 mg/kg 静脈内投与、100 mg/kg の経口投与、30 mg/kg の経口投与 (3 例のみ) の薬物動態試験。	ベースラインの内因性カルニチンを補正。静脈内投与後の分布容積は 7.76 L, 全身クリアランスは 10.85 L/h, 消失半減期は 10.85 h, 経口投与時の bioavailability 0.18 であった。

Bain MA. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in Humans. J Clin Pharmacol 2006; 46: 1163-70. ⁹	7例の健康成人男子に1回0.5、1及び2gの用量で1日3回、7日間反復経口投与した試験。	血漿中カルニチン濃度は各投与量で同程度であり、線形性は認められなかった。
--	--	--------------------------------------

*：報告論文の著者名は、First Authorのみ記載。

健康成人を対象に、海外では2g (30 mg/kg) 以上の投与量の薬物動態試験が実施されており、カルニチン投与後、6gまでは血中濃度が投与量に依存して増加する報告がある^{11, 14}。一方で、カルニチンを2g以上¹³又は1日3回、1回0.5g以上⁹の投与では血中濃度の上昇は認められないとの報告がある。Bainらの報告⁹の平均血漿中濃度を図5-1に示した。カルニチンは担体輸送による能動輸送及び受動輸送があり¹⁵、少量の³H-標識カルニチンを投与したときの吸収は良好であるが¹²、高用量では能動輸送に飽和があることが考えられる。

本邦ではPhase1試験として、エルカルチン錠を塩化物として0.4~1.6 g/body (フリー体換算：約0.33~1.3 g/bodyに相当) が投与されており、レボカルニチンの血中濃度は空腹時投与が食後投与よりも高いことや内因性のカルニチンの影響もあり、正確な薬物動態解析の評価は困難であることが報告されている¹⁶。また、100、200及び300 mg錠の同等性試験としてクロスオーバーで1.2 g/body (フリー体換算：約0.98 g/body) が空腹時投与され、同一被験者で内因性のカルニチンを補正した試験が仁木らによって実施されている¹⁷。

海外のフリー体を用いた論文では、本邦の塩化物と同じ投与量でのデータが得られないため薬物動態を直接比較することはできない。そこで投与量が近い試験成績について、ベースライン補正した血中濃度から算出したCmaxとAUCを体重補正し、図5-2及び5-3に示した。なお、本邦での試験は、塩化物の投与量をフリー体に換算して表示した^{10, 11, 14, 17}。2g以上の投与量におけるカルニチンのバイオアベイラビリティは低く(5~20%)¹⁵、また、内因性のカルニチンの影響も大きいことから、ベースライン補正した血中濃度の薬物動態パラメータは大きなバラツキを示した。前に記述したようにカルニチンの輸送には担体輸送が関与していることから、血中濃度は非線形性であると考えられる。したがって、カルニチンとして異なる投与量で実施された試験の薬物動態パラメータを投与量で補正して比較することは妥当ではないと考えられる。

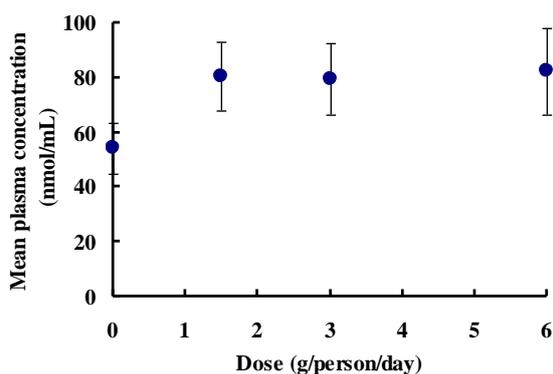


図 5-1 1日3回反復投与後の平均血漿中濃度

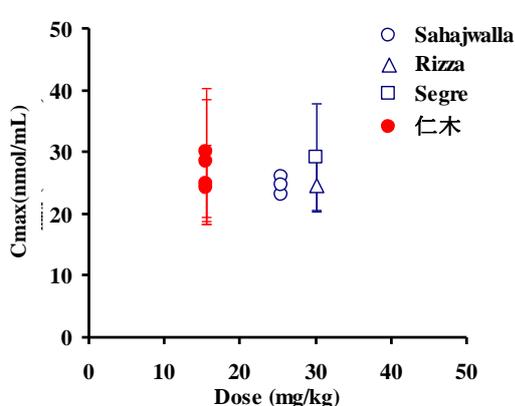


図 5-2 投与量と Cmax の関係

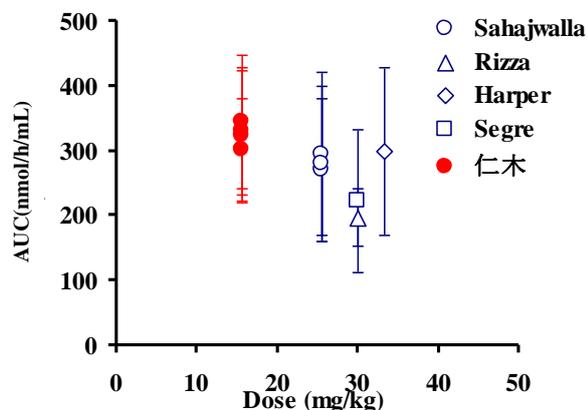


図 5-3 投与量と AUC の関係

3. 症例報告

以下の症例報告の要約中の投与薬剤（カルニチン）は、文献記載をそのまま用いたが、本邦の報告であることから特に断りがない場合は、レボカルニチン塩化物と判断している。

1) 先天代謝異常症

本邦における先天代謝異常症のうち承認された適応症以外の疾患におけるカルニチンの投与（補充）又は承認用量以上を投与した症例の有効性と安全性に関する報告を以下に記載した（表 5-2）。なお、DL-カルニチン投与の報告は除外した。

表 5-2 本邦での先天代謝異常症におけるカルニチン欠乏症の症例報告

疾患名	文献*	要約（症例、カルニチン投与量、効果、副作用等）
一 次 性 カルニチン欠乏症	南 弘一. 急性脳症で発症した全身性カルニチン欠損症の 1 例. 小児科臨床 2008 ; 61 : 449-52. ¹⁸	2 歳 女 児。傾 眠、眼 球 上 転。急 性 脳 症。 100 mg/kg/day（「カルニチン」）。投与中止で倦怠感など症状増悪。8 歳 5 ヶ月現在、成長発達は正常。
	大浦 敏博. 全身性カルニチン欠損症とカルニチン療法. 小児科 1999 ; 40 : 1042-8. ¹⁹	カルニチントランスポーター欠損症の総説であるが、日本人の症例における L-カルニチン投与例が紹介されている。早期発見の重要性。原因遺伝子の解明により遺伝子診断が可能。両親の取り込み能も正常の半分。肝の転送機構は障害を受けていなかった。ホモ接合体でも発症していない人が

		多いと考えられる。わが国で原因遺伝子が同定されたこと、原因遺伝子がわかったことで、診断や治療が進むであろう。
	Shoji Y. Evidence for linkage of human primary systemic carnitine deficiency with D5S436: a novel gene locus on chromosome 5q. Am J Hum Genet 1998; 63: 101-8. ²⁰	7歳女児。易疲労、嘔吐、腹痛。8歳で発熱、weakness、不規則呼吸、心拍数低下、意識低下、肝肥大。トータルカルニチンが共に極端に低下。フィブロブラストでのカルニチン取り込み能試験や遺伝子検査で確定診断。100-150 mg/kg/day (L-carnitine)。14ヵ月間投与。その間発作なし。異常に低かった身長・体重も平均値近くに回復。心肥大や筋肉疲労も大幅に改善。
プロピオン酸血症	鎌田 彩子. プロピオン酸血症の1例－診断後16年間にわたる治療経過について－. 小児科臨床 2004 ; 57 : 959-62. ²¹	12歳時にプロピオン酸血症と診断された男性。16年間治療継続(現在28歳)。17歳から塩化レボカルニチン投与開始(1.2 g/day)。2年後に1.4 g/dayに増量。2003年に再び1.6 g/dayに増量し28歳現在まで継続。投与後11年間にわたり臨床症状・検査所見ともに安定した経過。投与中の治療効果の指標として、本症例では尿中アシルカルニチン排泄量を指標にして増量。現在カルニチン投与のみで嘔吐発作やケトーシスなど無し。構音障害はあるが他の脳神経の異常無し。麻痺はないが大腿四頭筋の筋力軽度低下、指抗運動反復障害など。
イソ吉草酸血症	Itoh T. Effect of carnitine administration on glycine metabolism in patients with isovaleric acidemia: significance of acetylcarnitine determination to estimate the proper carnitine dose. Tohoku J Exp Med 1996; 179: 101-9. ²²	①4歳女児。 ②5歳男児。両例とも新生児期に嘔吐、傾眠、高アンモニア血症。有機酸分析などで確定診断された。その後、タンパク制限食、グリシン投与、カルニチン投与で良好。 ①②40 mg/kg/day (L-carnitine、経口)。カルニチン負荷試験では50 mg/kg/day (L-carnitine、静注)。 イソ吉草酸血症患者の長期治療として必要なグリシンとともに、L-カルニチン50~100 mg/kgの経口投与も推奨する。今までのグリシン単独、あるいはカルニチン単独より、両剤を併用した方が、イソ吉草酸化合物の解毒効果が高い。
	Ito T. Liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of glycine conjugates and urinary isovalerylglycine in isovaleric acidemia. J Chromatogr B Biomed Appl 1995; 670: 317-22. ²³	2症例： ①4歳女児。 ②5歳男児。両例とも新生児期に嘔吐、傾眠、高アンモニア血症。有機酸分析などで確定診断された。その後、タンパク制限食、グリシン投与、カルニチン投与で良好。 ①②共に40 mg/kg/day (L-carnitine) 経口投与と低タンパク食、グリシン補充。尿や血中カルニチンプロファイル分析のために、50 mg/kg/day (L-carnitine) の静注(カルニチン負荷試験)。 カルニチン負荷試験でイソバレリルグリシンの尿排泄が24時間後、約2倍近くにまで増加。経口投与の効果も、フリーCoAを供給し、イソバレリルグリシンの尿排泄の増加に関連すると考えられる。
	須藤 正克. イソ吉草酸血症の出生前診断と早期治療効果(分担研究: 現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究). 平成2年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止	①イソ吉草酸血症家系の第4子。出生数日後に嘔吐、悪臭、振せんから意識低下、多呼吸。イソ吉草酸血症と確定診断。生後8ヵ月目よりL-カルニチン100 mg/kg/dayを開始。血中フリーカルニチンの正常化、尿中イソバレリルカルニチンの排泄増加。急性発症は経験せず、神経学的発達も正常。 ②第5子は出生前診断後に早期治療開始。第1子は新生児期に血便。血小板減少、呼吸停止などあり脳性麻痺。3歳時に死亡。イソ吉草酸血症と思われる。母親を含め家族にカルニチン服用を勧め、食事に対する指導。生後1週目頃より母乳とL-カルニチン100 mg/kg/dayの服用を開始。生後6ヵ月時点で体重増加順調、3ヵ月で頸定、6ヵ月で寝返り可能と発

	及び長期管理に関する研究」 1990 ; 133-5. ²⁴	達にも問題なし。
メチルクロトニルグリシン血症 (3-メチルクロトニル-CoA 脱水素酵素欠損症)	Ihara K. An asymptomatic infant with isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme: a carboxylase deficiency detected by newborn screening for maple syrup urine disease. Eur J Pediatr 1997; 156: 713-5. ²⁵	出生直後の日本人男児。生後 1 日目、落日現象及び眼振などで入院。その後症状消失し退院。5 ヶ月齢時にストックしてあった 20 日齢のサンプルの有機酸分析で 3-メチルクロトニル-CoA 脱水素酵素欠損症と診断。8 ヶ月齢でビオチン治療 (10 mg/day 1 週間) で改善なし。9 ヶ月齢で低カルニチン血症。10 ヶ月齢から経口 L-カルニチン 100 mg/kg/day。その後発達の評価で異常なく、その後 2 年間は突発性発疹など数回のウイルス性感染で苦しんでいるが、生命を脅かすようなイベントは起こっていない。
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	石毛 美夏. 中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の 3 例. 特殊ミルク情報 2009 ; 45 : 25-9. ²⁶	①日齢 20 の男児。生後 5 日目のタンデムマススクリーニングで C6 及び C8 高値で中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の疑い。リンパ球の酵素活性診断、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素の遺伝子解析で、複合ヘテロ変異 (449-452delCTGA/830A>C) と確定診断。月齢にあわせた哺乳間隔指導と「カルニチン」投与 (50 mg/kg/day)。1 歳 3 ヶ月時点で異常なし。 ②日齢 12 の男児。同じくタンデムマススクリーニングで中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を疑い、リンパ球酵素活性診断及び遺伝子解析で確定診断。月齢にあわせた哺乳間隔指導と「カルニチン」投与 (50 mg/kg/day)。シックデイの早期対応指導。11 ヶ月時点で異常なし。 ③1 歳 1 ヶ月女児。発熱、食欲不振、嘔吐で入院。全身性強直性痙攣、重度のケトン性低血糖。ろ紙血タンデムマス分析で C6、C8、C10 高値、尿中有機酸分析で低ケトン性ジカルボン酸尿、ヘキサノイルグリシン、スベリルグリシンの排泄増加で中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症と診断。遺伝子解析でも確定診断。遅い夕食、深夜 (3 時) の哺乳、「カルニチン」内服 (40 mg/kg/day)。退院後低血糖発作無し。
	小林 真之. SIDS**様症状を呈したが、早期発見により後遺症なく救命可能であった中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の 1 例. 特殊ミルク情報 2009 ; 45 : 7-9. ²⁷	1 歳 7 ヶ月女児。高熱で経口摂取不良後、意識障害、低血糖、代謝性アシドーシスで入院。ブドウ糖輸液、抗菌薬静注。フリーカルニチン低値 (10.2 μmol/L) でカルニチン内服開始。ろ紙血のアシルカルニチン分析で中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を疑われ、遺伝子検査で確定診断。トータルカルニチン、フリーカルニチンが正常範囲を維持するように「カルニチン」を内服 (用量不明)、退院後も「カルニチン製剤」を 20 mg/kg/day 内服。3 歳 4 ヶ月時点まで、低血糖発作の再現なし。

		し。発達遅滞など後遺症と考えられる症状もない。
	藤波 綾子. 米国ノースカロライナ州の新生児マススクリーニングにて発見された中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症日本人例. 特殊ミルク情報 2009 ; 45 : 14-7. ²⁸	新生男児。ノースカロライナで出生し、生後3日目の新生児マススクリーニングにてオクタノイルカルニチン高値より中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を疑われ、Duke 大学でのアシルカルニチン分析で中鎖アシルカルニチン高値、尿中有機酸分析でヘキサノイルグリシン及びスベリルグリシンの軽度上昇、遺伝子検査で確定診断。治療開始時は 100 mg/kg/day (L-カルニチン)。4ヵ月後に 50 mg/kg/day (L-カルニチン) に減量。日本へ帰国後も頻回哺乳を継続し、カルニチンは 20 mg/kg/day (L-カルニチン) へさらに減量したが、血漿カルニチンレベルはフリー、アシルとも正常。1歳現在明らかな発作なく経過。
極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症及び長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	津留 智彦. 横紋筋融解症で発症した極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の5歳男児例. 日本小児科学会雑誌 2003 ; 107 : 503-7. ²⁹	5歳男児。発熱、項部痛、横紋筋融解症。急性呼吸不全。尿中有機酸分析ではジカルボン酸やケトン体の増加はなかったが、血清カルニチンプロファイル分析では C14:1 アシルカルニチンを中心に長鎖アシルカルニチンが増加しており極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症を強く疑った。リンフォブラストの酵素学的検査で確定診断。300 mg/day (L-カルニチン) 内服開始。高炭水化物・低脂肪食、中鎖トリグリセリド (MCT) 食。1ヵ月後回復し退院。1年経過観察中筋痛などなし。
	土井 俊明. 極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の1例. 特殊ミルク情報 2003 ; 39 : 33-6. ³⁰	11歳男児。感染時嘔吐、腹痛、全身倦怠感。6歳10ヵ月髄膜炎で入院時、軽度肝腫大、全身筋力低下、傾眠傾向。尿中有機酸分析ではジカルボン酸尿症はなかったが、血清フリーカルニチンの減少とアシルカルニチンの増加を認め、フィブロブラストの酵素学的検査でミリスチル-CoA とパルミトイル-CoA の活性は低下しており、オクタノイル-CoA の活性は正常であることから極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症と診断された。軽度の拡張型心筋症。45 mg/kg/day (L-カルニチン) 経口投与。MCT ミルク補充療法。運動後の臨床症状出現も減少、CT 上の脂肪肝も消失、心エコーでの左室駆出分画も正常化。
長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症及び三頭酵素欠損	Miyajima H. Effects of a low-dose L-carnitine supplement on an adult patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. Muscle Nerve 1999; 22: 429-30. ³¹	26歳男性。15歳時、長期の運動や飢餓時にミオグロビン尿を再発。血中乳酸及びアシル/フリーカルニチン比 (A/F) が顕著に増加。尿中アシルカルニチン分析で C10、C12、C12:1、C14:1 などのアシルカルニチンが顕著に増加。高炭水化物・低脂肪食、維持量 30~40 mg/day (L-カルニチン)。その後1ヵ月間 1500 mg/day (L-カルニチン) で治療したが、3ヵ月後筋肉痛と乳酸と A/F が増加。カルニチンを中止して6ヵ月後、重度の筋肉痛とフリーカルニチンの減少、血清クレアチンキナー

症		<p>ぜの上昇。その後は 300 mg/day L-カルニチン投与。300 mg/day の低用量カルニチンで無症状になった。高用量カルニチン投与は運動時の横紋筋融解症や乳酸アシドーシスを防ぐことはできなかった。一方、低用量カルニチンは血清中のフリーカルニチンをサブノーマルレベルに保ち、運動耐容能を増したと考えられる。低用量カルニチンは、①エステル型/フリー型 CoA 比を正常に戻す、②長鎖脂肪酸をミトコンドリアの中へ搬送するのを減少させる、の2点で患者に利点をもたらす。過剰にカルニチンが投与されると長鎖脂肪酸のミトコンドリアマトリックスへの供給が増加し、β酸化の中間体の毒性が増加してしまうと考えられる。低用量であれば、異化の際に毒性のある長鎖中間体の蓄積が起りにくいと考えられる。</p>
β ケト チオラ ーゼ欠 損症	<p>Fukao T. Mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene: a novel 68-bp deletion involving 3' splice site of intron 7, causing exon 8 skipping in a Caucasian patient with beta-ketothiolase deficiency. Hum Mutat 1995; 5: 94-6.³²</p>	<p>白色人種の 5 ヶ月齢の男児。下痢、嘔吐、重度の代謝性アシドーシス。典型的な尿中有機酸プロファイルからミトコンドリアのアセトアセチル-CoA チオラーゼ欠損症と診断。「カルニチン」投与 (50 mg/kg/day) 。たん白質の制限食事 (2 g/kg/day) 。治療により現在 4 歳まで症状の発現なし。精神運動性発達と発育は正常域。</p>

* : 文献の著者名は、First Author のみ記載。

SIDS** : sudden infant death syndrome (乳幼児突然死症候群)

2) 抗生物質又はバルプロ酸投与 (薬剤性) によるカルニチン欠乏症

抗生物質やバルプロ酸投与によるカルニチン欠乏症へのカルニチン投与に関する本邦での症例報告を以下に記載した (表 5-3)。

表 5-3 本邦での薬剤性カルニチン欠乏症の症例報告

文献*	要約
<p>長崎 啓祐. 抗生物質の長期投与による二次的な低カルニチン血症性の低血糖症の 1 例. 小児科臨床 2005 ; 58 : 1893-7. ³³</p>	<p>抗生物質による低カルニチン血症から意識障害を伴う低血糖をきたした 4 歳男児例を経験した。症例は、間欠的ではあるが長期間 (70 日間のうち 52 日間) にわたり、ピボキシル基をもつ第三世代セフェム系抗生物質を内服していた。長時間の飢餓状態の後に、意識障害を伴う低血糖症を認めた。初診時の血糖値は 26 mg/dL、尿ケトン陰性、遊離カルニチン 4.4 μmol/l、アシルカルニチン 1.1 μmol/L であった。抗生物質の内服中止後 2 ヶ月経っても、遊離カルニチンの低値が続き、塩化レボカルニチン 40 mg/kg/日を 10 日間内服し、以後の経過は良好である。今後このような症例をなくすために、適正な抗生物質の使用を呼びかけるとともに、やむを得ずやせた小児やケトン性低血糖症の既往がある小児に対して、長期にピボキシル基をもつ抗生物質を使用する際には、塩化レボカルニチンの補充や飢餓状態を作らないような生活指導が必要である。</p>
<p>寺岡 通雄. 長期抗生剤投与により低</p>	<p>1 歳 3 ヶ月女児.患者は感冒症状を繰り返し、他院で 19 日間セファペンピボキシルを処方されるも、起床時に目がうつろで朦朧とし</p>

<p>カルニチン血症を来たしたと考えられた1例. 日本小児科学会雑誌 2004 ; 108 : 059-61. ³⁴</p>	<p>ていたため今回、救急受診。四肢の硬直及び低血糖を認め、ブドウ糖点滴で意識は回復したが、CFPN-PI 並びにセフトレンピボキシルは31日間また投与された。その後、初回発作の1ヵ月半後に再び両上肢硬直、意識障害で低血糖を認め、ブドウ糖点滴で意識回復したものの、初回、2回目における発作時の検査結果での著明な低血糖にもかかわらずケトン体の上昇は少なかった。脂肪酸代謝異常疑いで検査を行ったところ、遊離カルニチンの低下が認められた。そこで、「カルニチン」60 mg/kg/日を1週間内服することで遊離カルニチンは速やかに正常化し、中止後も低下せず、アシルカルニチン分析も異常は認められず、以後は発熱時にピボキシル基のない抗生剤を投与することで低血糖発作も認められなくなった。</p>
<p>Ishikura H. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. J Anal Toxicol 1996; 20: 55-8. ³⁵</p>	<p>健康で非てんかんの16歳児がバルプロ酸を過量に服用してしまった症例報告(約4000 mg)。入院後、深い昏睡と筋緊張低下で、痛みに対して無反応。胃洗浄と尿排泄増加のための輸液と低カルニチン血症是正のための経口カルニチン投与(入院時に L-carnitine 100 mg/kg (L-カルチン錠®)、その後250 mg/8hを4日間)などのサポート療法をおこなった。その後、β酸化代謝物が増加し、ω酸化代謝物は減少し、患児は8日目に後遺症なく完全回復し退院。カルニチン補充はバルプロ酸の過量投与の際の致死性肝不全を防止し、薬剤の排泄を増加させたと考えられた。</p>
<p>Murakami K. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. Epilepsia 1996; 37: 687-9. ³⁶</p>	<p>400 mg/kg のバルプロ酸を事故で摂取してしまった昏睡に陥った小児の尿中バルプロ酸代謝物を分析。肝機能異常や高アンモニア血症は発現していないが、4-en バルプロ酸が明らかに上昇していた。 L-カルニチン投与(100 mg/kg/day、経鼻腔栄養、3日間)によりバルプロ酸代謝物の濃度は正常に復帰した。カルニチン投与は昏睡になったバルプロ酸過量投与患者に有効。</p>
<p>Ito T. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing prodrug. Tohoku J Exp Med 1995; 175: 43-53. ³⁷</p>	<p>Ceferam-pivoxil (8.5~16.8 mg/kg/day) を短期間健康成人男性ボランティア及び小児患者に3~14日間(平均6.2±3.1日)投与し、血中カルニチン濃度とミトコンドリア機能を調べた。この薬剤投与は全例でカルニチン低下を起こし(健康成人男性ボランティアでコントロールが50.8±4.5 nmol/mLのところ、投与7日目では18.7±4.4 nmol/mL)、小児患者では血中アンモニアが上昇。血清中カルニチンとアンモニアは逆相関した。この薬剤は短期投与でもカルニチン投与をするべきである。</p>
<p>Ohtani Y. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. J Pediatr 1982; 101: 782-5. ³⁸</p>	<p>25名の重度障害者と年齢をマッチさせた27名のコントロール者の血漿中カルニチンとアンモニアを測定。障害者のうち14名はバルプロ酸治療中。バルプロ酸治療の患者ではカルニチンが低く、アンモニアが高かった。バルプロ酸投与量とカルニチン濃度は逆相関。カルニチン濃度とアンモニア濃度も逆相関。4週間のDL-カルニチンの経口投与(50 mg/kg/day)でカルニチン欠乏と高アンモニア血症は改善。</p>

*: 文献の著者名は、First Authorのみ記載。

3) 透析患者

透析患者におけるカルニチン欠乏症へのカルニチン投与に関する本邦での症例報告を以

下に記載した (表 5-4)。

表 5-4 本邦での透析によるカルニチン欠乏症の症例報告

文献*	要約
Sakurauchi Y. Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. Am J Kidney Dis 1998; 32: 258-64. ³⁹	107名の透析患者で透析期間とフリーカルニチン (FC) の関係を調べると、透析期間が長くなるに従って FC が低下 (正常値 36~74 のところ 26 ぐらい)、アシルカルニチン (AC) /FC 比が上昇。筋肉症状がある患者ではない患者より有意に FC が低く、AC/FC が高かった。Weakness、疲労感、cramp/aches などの症状は 12 週の経口 L-カルニチン投与 (500 mg/日) で症状スコアが改善。脂質プロファイルは不変であった。
Maeda K. Effects of L-carnitine administration on short-chain fatty acid (acetic acid) and long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. Nephron 1989; 51: 355-61. ⁴⁰	アセテート透析を行っている慢性腎不全患者 16 名に 1.2 g/日の L-カルニチン塩化物を 12 週経口投与。透析中はヘパリン使用のため LPL が活性化され遊離脂肪酸が増加するが、カルニチン投与により脂肪酸酸化が進み、遊離脂肪酸は低下した。
前田 憲志. 血液透析施行時の short chain fatty acid (acetic acid) および long chain fatty acid の代謝に与える L-carnitine 投与の影響. 透析会誌 1987; 20: 457-63. ⁴¹	12 名のアセテート透析患者に 1.2 g/日の L-カルニチン塩化物を 12 週投与。血漿中遊離脂肪酸濃度などを調べた。透析中はヘパリン使用のためリポプロテインリパーゼが活性化され遊離脂肪酸が増加するが、カルニチン投与により脂肪酸酸化が進み、遊離脂肪酸は低下した。
Kudoh Y. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. Jpn Circ J 1983; 47: 1391-7. ⁴²	透析患者では心肥大を伴う心疾患が多い。33 名の透析患者で血中カルニチンが低下しており、それに相関して心胸郭比が増加していた。多変量解析で低カルニチンと貧血が心肥大の原因として重要であることがわかり、透析患者の心肥大とカルニチン濃度は相関がある。慢性透析患者の心肥大は L-カルニチン投与で改善される可能性がある。
Maebashi M. Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. Tohoku J Exp Med 1983; 139: 33-42. ⁴³	維持透析治療を受けている患者で、血液透析による高脂血症のメカニズムを研究。透析により大量のカルニチンが透析液中に漏出し、血清カルニチン低下を引き起こす。透析治療が 12 ヶ月以上繰り返されると、血清カルニチンは顕著に低下し (短期の透析患者では 7.1 ± 0.8 から $2.0 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$ 、長期の透析患者では、 2.6 ± 0.2 から $1.3 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$)、次の透析までには前値に戻る。血清トリグリセリド (TG) 濃度は長期透析患者で上昇する。これに対し、透析患者に対し透析中に 3,000 mg の DL-カルニチンを点滴静注 (補充) すると、カルニチン濃度の低下と TG 濃度の上昇は是正された。また、1,200 mg の DL-カルニチンを TID で 4 週間経口投与すると、血漿中の TG 濃度が有意に減少し、HDL コレステロール濃度が有意に増加した。長期透析患者での高脂血症には透析によるカルニチン低下が関連していると考えられる。
Suzuki Y. Effects of L-carnitine on arrhythmias during	透析を受けている慢性腎不全患者 17 名で L-カルニチン投与 (2 g 単回、経口) の不整脈への効果を調べた。カルニチン血中濃度は透析前に 24.8 nmol/mL と健康成人の濃度より低かったが、カルニチ

hemodialysis. Jpn Heart J 1982; 23: 349-59. ⁴⁴	ン投与で正常レベルに維持された。患者の 65%で透析開始後に期外収縮があったが、L-カルニチン投与（2 g/日、一週間、経口）で期外収縮の発現率、重症度が改善した。
---	--

* : 文献の著者名は、First Author のみ記載。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した検索を行った結果、メタアナリシスは検索されなかった。以下に今回の要望内容に関連する適応症の考え方や用量について記述された総説を記載した。

<一般的解説>

- 1) Stanley C. Carnitine deficiency disorders in children. Ann NY Acad Sci 2004; 1033: 42-51.⁴⁵
カルニチンの生合成、食事からの摂取、排泄や体の中での骨格筋や血液などカルニチンプールの詳細な解説を加え、エネルギー代謝での役割を概説。さらに生合成の少ない小児におけるカルニチンの重要性と、先天代謝異常症や薬剤性、透析、高カロリー輸液などによるカルニチン欠乏症の詳細を解説した総説。体内でのカルニチンプール（ストア）の図は生体内でのカルニチンバランスを解説。正常小児と各種先天代謝異常症でのトータルカルニチンやアシルカルニチンの濃度の一覧表、腎臓の閾値など記載。
- 2) Editorials. Carnitine deficiency. Lancet 1990; 335: 631-3.⁴⁶
脂肪酸代謝などのエネルギー代謝においてカルニチンが必須なコファクターであり、先天代謝異常症、Fanconi 症候群や維持透析患者、バルプロ酸やピバロイル基含有抗生物質の長期間治療などでカルニチン欠乏症が起きることがあり、カルニチン投与（補充）が有効であることを述べている。先天代謝異常症、薬剤性、透析などによるカルニチン欠乏症すべてをまとめた「カルニチン欠乏症」という疾患概念を提唱し、臨床現場の注意を喚起したもの。

<先天代謝異常症>

- 3) Nasser M. Carnitine supplementation for inborn error of metabolism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD006659, DOI: 10.1002/14651858.CD006659.pub2.⁴⁷
先天代謝異常症におけるカルニチン投与のエビデンスを検討するため、Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Inborn Errors of Metabolism Trial Register、the Cochrane Central Register of Controlled Trials、Medline via Ovid (1950 年～2007 年 7 月 4 週まで)、Iranmedex(15/05/2008)、取り寄せた文献のリファレンスリストからの情報を検索した。その結果、総数 315 件がヒットした (Medline : 227 件、the Cochrane Central Register of Controlled Trials : 88 件、Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Inborn Errors of Metabolism Trial Register : 0 件)。これらのリファレンスの表題とアブストラクトを精査し、結果的に 30 件を除いて残りはすべて除外された。結局 1 件も評価に残らず、「先天代謝異常症におけるカルニチン投与を評価した

エビデンスの高い臨床試験はなかった」と結論。

- 4) Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: What is the evidence? *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 181-8.⁴⁸

有機酸血症の代表としてプロピオン酸血症とメチルマロン酸血症、脂肪酸血症の代表として中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症について、L-カルニチンの使用状況を **Metab-1** というメールリストにある施設にアンケート調査を行った。また、PubMedにより、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症で 12 報、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症で 5 報を集め、記載内容からカルニチンの効果を評価した。

プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症では 94%の施設がルーチンにカルニチンを使用しているが、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症ではすべての患者に投与するのは 39%であった。いくつかの施設では、カルニチン欠乏が証明された場合 (<15 $\mu\text{mol/L}$) のみ投与していた。用量は 25~300 mg/kg/day と、患者のフリーカルニチンの濃度や危機的臨床兆候のリスクによって異なっていた。

文献調査：ほとんどの論文は、生化学的あるいは臨床的改善があることからカルニチンの使用を支持していた。しかし、イソ吉草酸血症の症例報告で、心筋症の発生を防ぐことができなかつたなど、患者を助けることができなかつたという報告が 3 報ある。また、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症では 5 症例報告のみであった。エビデンスのクオリティ：3 疾患でのカルニチン投与の有効性を示すためのランダム化比較試験の報告はなかつた。最も高いレベルで 2+、ほとんどはレベル 3（症例報告、症例シリーズなど解析的でない研究の結果）であった。しかし、これらの疾患が生命を脅かす、極めて稀な疾患であることからプラセボ対照比較試験などは非倫理的で不可能である。エビデンスが欠けていることが「有効性がない」ということにはならない。日常の臨床の中でさらなる質の高いエビデンスを構築していくべきである。

- 5) Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 171-80.⁴⁹

FDA 承認の 90 例の先天代謝異常症の詳細な臨床的背景とオーファン承認の背景についての総説。レトロスペクティブチャートアナリシスからのエビデンスにより承認された。二次性カルニチン欠乏症の **Dialysis-related carnitine disorder (DCD)**での承認がコントロールであること、筋肉のカルニチン測定が究極の診断であること（血漿でも代用）、20 μM 以下、又はアシル/フリーが 0.4 以上かどうかを見極めることが記述されている。また、長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症の不整脈の懸念についても言及しているが、長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症も含めて承認されていることが記載されている。

- 6) Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 3): 3S57-83.⁵⁰

小児てんかん患者での脂肪酸酸化異常症及びカルニチン欠乏症に関する膨大な総説。脂肪酸代謝におけるカルニチンの役割、新生児や小児期の脳の発達におけるカルニチン及び脂肪酸代謝の重要性、脂肪酸酸化異常症の診断や臨床症状の概説、その治療法が述べられている。一次性カルニチン欠乏症 22 例において高用量カルニチン補充が心肥大や心筋症に対しドラマティックな改善を示したこと、その他の脂肪酸酸化異常症による二次性カルニチン欠乏症におけるカルニチン投与の意義が記述されている。

- 7) Winter SC. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J* 2000; 139: S63-9.⁵¹

先天代謝異常症などで良く認められる小児の心筋症やミトコンドリア機能異常症の治療の中でのカルニチンの役割を論じている。筋肉のエネルギー代謝とカルニチンの役割を述べ、先天代謝異常によるカルニチン欠乏などで心筋症が発症することがあること、心筋症の治療で種々の薬剤と共にカルニチン投与が試みられてきた初期の研究から最近の研究を紹介。カルニチンは 50~300 mg/kg/day で経口あるいは静注投与で有効で安全であることが示されている（シグマ・タウ社の FDA 申請の SBA を引用）。最後に、221 例の小児心筋症患者について、18 年間レトロスペクティブに、カルニチン投与群と非投与群に分けて予後や移植率などを比較した。予後や移植率は有意な差はなかったが、駆出率の改善などではカルニチン投与群が優っていた。また、カルニチン投与群の方が、重症例が 2~3 倍多かった背景がある。

- 8) Scaglia F. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Seminors in Perinatol* 1999; 23: 152-61.⁵²

カルニチンの生合成や食事からの摂取について述べ、小児期や先天代謝異常症などの特殊な状態で一次性及び二次性のカルニチン欠乏症が起こることを述べ、その診断法を記述している。超低体重未熟児の場合、2~10 mg/kg、1 日 4 回静注投与が効果的で副作用は少ないこと、TPN 治療を受けている未熟児では、代謝異常症が明らかな場合や欠乏が顕著な場合のみカルニチン補充をすべきであることが記述されている。また、有機酸代謝異常症やアミノ酸代謝異常症などでは、100 mg/kg/day のカルニチンからスタートし、血漿中カルニチン濃度にあわせて投与量を決定すべきであること、その他ミトコンドリア異常症や種々の原因による腎 Fanconi 症候群でも 50~100 mg/kg/day のカルニチン投与が有効な場合があることを述べている。最後に、小児におけるエイズ、嚢胞性線維症、血液透析を受けている慢性心不全、ケトジェニック食、バルプロ酸やピバンピシリン治療などで重篤なカルニチン欠乏症がおこる場合があることを述べている。

- 9) Thomason MJ. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med.* 1998; 20: 331-43.⁵³

先天代謝異常疾患の新生児スクリーニングの妥当性について 1866 の文献から 407 文献を

絞り、あらかじめクライテリアを決めて評価。評価内容は、臨床的あるいは生化学的に十分に定義されている疾患か、重大なモービリティやモータリティに関係しているか、効果的な治療法があるか、初期の診断や治療介入が予後を改善するか、スクリーニングテストの倫理性、安全性、簡便性、確実性。クライテリアの中で、効果的な治療法があるかどうか、という点で、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素、MACDD、MMA、PA、イソバレリン酸血症、GA-1、3-HMGA でカルニチン投与が有効な治療法の一部になっていることが記載されている。

- 10) Winter SC. Inborn errors of metabolism: Medical and administrative "Orphans". *The Am J Managed Care* 1998; 4: 1164-8.⁵⁴

先天代謝異常症の診断と治療が、現在のマネージドケア制度の中で医療上もマネジメント上もオーファン状態に置かれている現状を批判。脂肪酸代謝異常症やほとんどの有機酸代謝異常症で有効なカルニチン補充などの必要な治療が、高額になるとして、しばしば保険支払いを拒否されることなどを批判。カルニチンには医師の処方不要のサプリメント製品と医療用医薬品の2種があるが、医療用医薬品でも拒否される場合があり、先天代謝異常症の子供、家族、医療従事者のフラストレーションが高まっている。

- 11) Pons R. Primary and secondary Carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10(Suppl): 2S8-24.⁵⁵

カルニチン欠乏症のレビュー。一次性及び二次性欠乏症の定義、種類、症状、診断法、考え方をわかりやすくまとめている。一次性及び二次性カルニチン欠乏症の定義と考え方として、一次性、二次性、医療条件による後天的な欠乏症、医原性の欠乏症の4つに分類して、原因は種々であるが対応は同一であることが詳しく書かれている。

<一次性カルニチン欠乏症>

- 12) Longo N. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 77-85.⁵⁶

カルニチンを100~400 mg/kg 投与。臓器障害発症前に投与すべき。用量は血中濃度測定後、個々の患者に合わせるべき。カルニチン投与さえすれば長期間の予後は極めて良い。投与中止により、低血糖発作や突然死が報告されている。高用量で下痢や消化管の不快感が見られる場合があるが減量で解決。小腸で細菌が増殖し魚臭がある場合、メトロニダゾール治療が良い。

<プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症>

- 13) Deodato F. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 104-12.⁵⁷

プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の臨床症状と診断法に関する総説。プロピオニ

ル CoA のミトコンドリア内蓄積を防ぐために 250～500 mg/kg/day 静注。カルニチン欠乏を防ぐために 100 mg/kg/day 経口投与。「治療法」の中で、緊急時の治療と長期の維持療法として上記のことが記載されている。

- 14) de Baulny HO. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 415-23.⁵⁸

プロピオン酸血症とメチルマロン酸血症の管理と予後に関する総説。尿からのカルニチンの漏出を補い、解毒のために、通常 100～400 mg/kg/day を経口投与する。長期の管理として、アシルカルニチンとして排泄されることによる欠乏を防ぐためカルニチンの補充が必要である。

<グルタル酸血症 1 型>

- 15) Barić I. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Matab Dis* 1998: 21; 326-40.⁵⁹

グルタル酸血症 1 型の臨床症状、診断と治療法についての総説。幼児期に予防できる脳障害が起き、筋緊張異常と運動失調が起こる。たんぱく制限食とカルニチン補充が基本的治療で、不可逆的脳障害が起きる前に診断して治療すべきである。慢性期はカルニチンの経口投与 (30～100 mg/kg/day) とたんぱく制限 (1.5 g/day 以下) とリボフラビン (100 mg/kg/day) など。緊急時あるいは代謝非代償期には静注カルニチン (100～200 mg/kg/day) とリボフラビン、ジアゼパム (0.25 mg/kg/day 6 時間毎) やデキストロメトर्फアン (初期 25 mg 経口、のち 2.5 mg/kg/12hours)。世界中での症例の知見からカルニチン補充の有用性はアクセプトされているが、十分な治療法はまだ確立していない。カルニチン補充はカルニチン欠乏を補うためとミトコンドリア機能のホメオスタシスを維持するために行われ、通常 30～100 mg/kg/day。カルニチンの血中濃度が正常上限になるように投与量を調節すること。

<イソ吉草酸血症>

- 16) Vockley J. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 95-103.⁶⁰

血漿中フリー濃度をみて投与量を決定。推奨用量は、代謝的に軽症あるいは中間型は 30～50 mg/kg/day。代謝的に重症型(ろ紙血分析でフリーC5 アシルカルニチンが 21.7 μmol/L まで、尿中イソバレリルグリシンが 3300 mmol/mol クレアチニンまでの場合) は 100 mg/kg/day。

すべての罹患新生児は、5 歳までの最長フォローアップ期間にわたって、低タンパク質制限食とカルニチン投与を行えば無症状である。グリシン投与も有効。

あまり厳格なロイシン制限は、筋肉の消耗を増やしてしまう副作用があるという記載がある。

<薬剤性カルニチン欠乏症>

- 17) Segra-Bruna N. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.⁶¹

Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy (VHE) は、意識の低下、神経学的症状、認知能低下、嘔吐、眠気と傾眠などを呈する重篤な副作用である。その要因は高アンモニア血症が原因で、尿素サイクルの最初の酵素である carbamoylphosphate synthetase-I の阻害によると考えられている。

VHE にはカルニチン投与が効果があるといういくつかの研究がある。カルニチン投与経路として経口と静注の比較試験はなく、コントロール試験もない。血中アンモニアと VHE の重症度との関連はないとされているが、早期にカルニチン治療をするとアンモニアを低下させることができる (50 mg/kg/day 経口カルニチン)。脳症の発見に EEG も有効。

- 18) Lheureux PER. Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity - what is the evidence? *Critical Care* 2005; 9: 431-40.⁶²

バルプロ酸の使用状況、薬理学、カルニチンの生理作用とカルニチン欠乏症について概説した後、バルプロ酸毒性におけるカルニチン投与の臨床研究をレビュー。前向きのランダム化比較臨床試験はないが、1996年の The Pediatric Neurology Advisory Committee、いくつかの教科書やマニュアルが、カルニチン欠乏症を起こすリスクのある小児におけるバルプロ酸治療、バルプロ酸過量投与時、及びバルプロ酸による肝毒性においてカルニチン補充療法を強力に推奨している。

- 19) Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacological Review* 2002; 54: 589-98.⁶³

プロドラッグとして利用されるピバリン酸を生成する薬剤とカルニチン欠乏症についてのレビュー。ピバリン酸を生成する薬剤は大量かつ長期に使用された場合にのみ、カルニチン欠乏症のリスクがある。先天代謝異常、透析患者などではリスクが高まる。バルプロ酸治療患者の場合は、バルプロ酸独特の問題があり、カルニチン低下を介して重篤な肝障害が起こるとは理論的に言い切れない。アメリカでは Cefditoren pivoxil のみマーケットにある。短期使用に限っており、添付文書にもカルニチン欠乏の患者では禁忌。カルニチン測定やカルニチン補充については触れられていない。日本では、cefteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapen pivoxil などすべての添付文書にカルニチン欠乏を引き起こす可能性が記載されている。英国では、カルニチン欠乏の患者やバルプロ酸治療患者では注意が必要、としている。ドイツでは一次性カルニチン欠乏症、透析患者、糖尿病患者では禁忌でバルプロ酸治療患者では注意を喚起。同様の警告がスウェーデンで pivampicillin について記載 (不安定な糖尿病、成熟していない小児、バルプロ酸治療患者、筋肉量が非常に少ない患者)。これらについては投与期間を念頭に考慮すべきである。カ

ナダでは逆に、血中カルニチンが低下するが短期間使用では有害事象はなく、カルニチンのモニタリングや投与は必要ないとしている。

- 20) Raskind JY. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 630-8.⁶⁴

Medline にて 1966 年～1998 年までのバルプロ酸とカルニチンを扱った英語論文をサーチ。12 報を選んでバルプロ酸や他の抗てんかん薬で治療を受けている患者のカルニチン濃度や症状をまとめている。また、カルニチン補充の投与量についても 5 報のデータをまとめている (15～100 mg/kg/day、又は 1000 mg/m²/day)。前向きランダム化試験はないが、バルプロ酸の肝毒性にカルニチン補充は効果があるという客観的及び主観的な研究がいくつかある。1996 年には The Pediatric Neurology Advisory Committee がより具体的な適応症を提供した。カルニチン投与はその欠乏症を引き起こすリスクのある小児に強く推奨されている。

- 21) De Vivo DC. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: Current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216-25.⁶⁵

1989 年 8 月に Pediatric Neurology Advisory Committee (on Carnitine and Seizure) はシグマ・タウ社に対しててんかん治療でバルプロ酸を投与されている患者でのカルニチン補充に対してステートメントを出した。その Committee は、カルニチン欠乏症が認められるすべての子供や 2 歳以下でバルプロ酸治療を受けている子供への予防的カルニチン投与を推奨した。カルニチン欠乏症の定義は、生後 1 週間以上で血漿中カルニチンが 20 μM 以下もしくは AC/FC が 0.4 以上。今回 1996 年 11 月に再度コンセンサス会議を行った。その内容を記載した Special Article。

< 透析 >

- 22) Weinhandl ED. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevent hemodialysis patients, 1998-2003. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 803-12.⁶⁶

1998 から 2003 年までの透析を受けた患者 (1998 年約 16 万人～2003 年約 22 万人) のうちカルニチン投与を受けた患者 (1998 年約 3800 人～2003 年約 5500 人、2003 年で透析患者の 3.2%) の入院日数などを調査。静注カルニチン投与を受けた群では、受けていない群と比較して入院日数は 21.7% 少なかった。さらなるランダム化比較試験が必要。

- 23) Belay B. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 308-7.⁶⁷

小児慢性腎疾患や透析でのカルニチン補充の効果についてのレビューだが、実際は成人のデータを中心に論じている。正常人の新生児、子供、男女若年者、成人男女の血漿中

及び筋中カルニチンレベル一覧を提示。慢性人疾患ではカルニチンの代謝的要求増加し、合成は低栄養により低下している。異常カルニチンの診断はアシルとフリーの比が 0.4 以上としている。ただし、血中カルニチンは体内ストアのごく一部であることに注意が必要である。透析でのカルニチン投与の有効性は NKF のリコメンデーションのみで小児では十分なエビデンスはない。

- 24) Berns JS. How can erythropoietin requirement be reduced in dialysis patients? *Semin Dial* 2006; 19: 370-2.⁶⁸

カルニチンの経口投与と静脈内投与の直接比較はない。透析患者でのカルニチン投与のガイドラインやリコメンデーションでの流れを詳述している。

1994年にアメリカ腎臓病患者協会のコセンサスグループは透析患者でのカルニチン静注を推奨した。2002年に Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)は透析患者でのエリスロポエチン抵抗性貧血及び低血圧への保険償還を認めるメモランダムを出した。2003年に National Kidney Foundation (NKF)はカルニチンコセンサス会議を開き、上記投与を推奨した。2001年の NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) と2004年の欧州ガイドラインではカルニチンの一般的あるいはルーチン投与は推奨していない。しかし、同じ K/DOQI の栄養のガイドラインのアペンディックスに、委員の何人かは選択した患者において4カ月の経口または静注カルニチン投与はリソースナブルとしている。2006年の K/DOQI 貧血ガイドライン⁹²では透析患者でのカルニチン投与は十分なエビデンスがない、としている。

- 25) Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Semin Dial* 2006; 19: 323-8.⁶⁹

透析患者におけるカルニチン欠乏に関連する症状(透析中低血圧、心不全、筋肉 weakness、運動能低下、貧血)について多くの研究報告をレビュー。これらの多くの研究は、無作為化やコントロール群がない、カルニチン投与方法がまちまち、症状の改善の評価法が標準化されていないなど問題はある。しかし、その中で、脂質代謝異常、心血管機能不全でのカルニチン補充はエビデンスが弱い、貧血においてヒトリコンビナントエリスロポエチン抵抗性貧血患者においては、カルニチン補充を支持するエビデンスがあるとしている。最近の National Kidney Foundation のカンファレンスで透析を受けている末期腎不全患者へのカルニチン補充療法についてリコメンデーションがまとめられ (Eknoyanら)、さらにプロスペクティブな長期試験をする動きがあることを述べている。

- 26) Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: A review. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 218-43.⁷⁰

8報の透析患者におけるカルニチン欠乏症の実態では、血中のフリーカルニチンの正常値は 40–50 $\mu\text{mol/L}$ であるところ、19.2–32.4 $\mu\text{mol/L}$ とカルニチン欠乏症になっている。透析患者での weakness、脂質異常、疲労、cramp、低血圧、心機能低下、エリスロポエチン抵抗性貧血などに対するカルニチン補充(経口投与または静脈内投与)の報告 27報を

レビュー。また、心収縮力への効果を調べた 8 報もレビュー。このように多くの研究があることから、1 つはアメリカ腎臓病患者協会 (AAKP) がエキスパートパネルに約 600 名の患者の 42 試験のレビューを依頼し、透析中の筋 cramp や低血圧、エネルギーがなく Quality of Life(QOL)に影響する場合、骨格筋 weakness とミオパチー、心筋症、エリスロポエチン抵抗性貧血の透析患者に、透析終了後 20 mg/kg のカルニチンを静注することを推奨。別途、Nationa Kidney Foundation (NKF) の専門家パネルも文献レビューと臨床経験から、同様のリコメンデーションを発表 (2003 年)。20 mg/kg のカルニチン静注は 9-12 ヶ月継続し、臨床効果を再度評価することを推奨。このパネルでは、経口投与のカルニチンは代謝されトリメチルアミンとなり、腎不全患者での安全性が危惧されることから静注剤のみ推奨。1999 年 12 月に FDA が静注剤の一部の透析患者への投与を承認。その際 FDA は、「一次性であろうが二次性であろうがカルニチンは生体に必須な物質であり、カルニチン欠乏が生体にとって重篤な事態を引き起こし、生命を脅かすことは十分なエビデンスがある」とした。また、FDA は透析患者へのカルニチン投与について「安全性の危惧」はないとしている。最後に、CMS と NKF の貧血や低血圧への保険償還のポリシーを詳述している。

27) Golper TA. L-carnitine treatment of anemia. Am J Kidney Dis 2003; 41: S27-34.⁷¹

透析患者でのカルニチン投与の 5 つのランダム化比較試験、15 の非ランダム化比較試験の報告論文のレビュー (経口も静注もあり)。血中カルニチンが減少するとエリスロポエチンの必要量が多くなる。K/DOQI のリコメンデーションでもエリスロポエチンに抵抗性の貧血患者では、カルニチン投与を試みることを推奨している。

28) Miller B. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. Am J Kidney Dis 2003; 41:Suppl 4, s44-8.⁷²

長期透析維持療法の患者において骨格筋の弱体化、運動能、臨床症状などへの効果を調べた 15 報の論文をレビュー。透析療法は、腎不全患者の生命に不可欠だけでなく、至適な QOL の保持にも必要である。透析患者の QOL の評価は概念的にも方法論的にも問題があるが、QOL は患者の運動機能や well-being (幸福感、福祉) と関連することは広く受け入れられている。透析療法の進歩にもかかわらず、多くの患者が日常生活や社会機能の低下を余儀なくされている。こうした患者においてカルニチン補充を行った 15 報をレビューした。7 報は静注、7 報は経口、1 報は静注と経口投与の併用であった。静注においては一回の透析あたり 1~4g、あるいは 20 mg/kg/day の投与量、経口投与の場合は 0.5~2 g/day であった。治療期間は 6 週間から 16 ヶ月まで幅が認められた。評価項目としては、骨格筋の weakness、運動能、無力症、透析中の筋肉のこわばり・けいれん、疲労などの臨床症状、QOL などであるが、その評価方法も報告により様々であり、効果があるという報告もあれば有意差が認められないという報告もある。カルニチン投与は透析患者の少なくとも一部の患者の運動能や臨床症状、QOL に効果を示し、時には劇的

である。

- 29) Guarnieri G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: Suppl 1, s63-7.⁷³

尿毒症患者でのカルニチンの有用性を論じたレビュー。

腎不全の保存期、透析、腹膜透析でフリー、トータル、アシルカルニチン等の変化をまとめている。カルニチン欠乏は血清トータルが 25 mmol/L 以下、筋肉トータルが 10 mmol/gNCP としている。2 つの総説と 2 つのメタアナリシスでのレビューの脂質代謝異常、血液学的指標、透析中の症状、心機能などへのカルニチン補充の有用性を表にまとめている。透析患者での結果のバラツキや臨床的意義の議論にふれ、試験デザインの差、サンプルサイズ、患者選択、カルニチン用量などで違いが出るとしている。少なくとも透析患者のごく一部、例えば高齢者、女性、長期透析患者、重症者（クランプ、低血圧、筋無力症、ミオパチー、心筋症、エポ抵抗性貧血）などが顕著な患者での使用は、エキスパートパネルでも支持されているとしている。

- 30) Hörl WH. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: Suppl 4, 43-50.⁷⁴

欧州の透析患者でのベストプラクティスガイドラインで、最大の造血作用を達成するためにカルニチンの投与が推奨されている。その中で、欧州 13 カ国において、国により透析患者でのカルニチンの使用が大きく異なる（平均して透析患者の 6.5%でカルニチンが使われている）。

（このように欧州でも経口剤を含めて透析でのカルニチン投与が認められているが、その使用はごく一部の透析患者に限られていることを示している総説である）。

- 31) Wanner C. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. *Nephron* 1988; 50: 89-102.⁷⁵

1988 年までの透析患者へのカルニチン補充療法のレビュー。保存期慢性腎不全患者、腹膜透析患者、腎移植患者では明白な組織や血中カルニチン欠乏症は見られない。しかし、血液透析患者の少数の部分に重篤なカルニチン欠乏症が認められ、これらの患者ではカルニチン補充療法が多くの良い効果を示している。透析患者のごく一部に明らかなカルニチン欠乏症が存在して、その患者ではカルニチン補充療法が欠乏症状の改善に効果がある。

<薬物動態>

- 32) Evans AM. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 941-67.¹⁵

カルニチンの測定法、カルニチンの食事からの摂取と生合成、腎尿細管での再吸収、組織への取り込みとトランスポーター、カルニチンプールについて述べられている。さらに、体外から投与されたカルニチンの吸収とバイオアベイラビリティ（BA）、分布、代

謝、排泄と血中からの elimination kinetics、患者での薬物動態などをまとめたレビュー。米国での申請データなども引用されている。それによると、液剤の BA は $15.9 \pm 4.9\%$ 、錠剤は $15.1 \pm 5.3\%$ であり同等であった（健康人に 12 時間毎に 2 g 投与したデータ）。他の研究者の報告で、2 g 程度の投与量における BA は 10~20% でほぼ一致する。ごく少量投与の場合 BA は 75% であるが、2 g を超えると飽和状態となり、5.94 g 単回投与の場合の BA は 5% であったという報告がある。カルニチンの低い BA の原因は、肝による抽出率は低いことから、小腸上皮での吸収の低さに起因すると考えられている。カルニチンは生体内では、血漿タンパクにはほとんど結合しないため、糸球体にろ過を受けるが、そのほとんどは再吸収される。この腎クリアランス後の再吸収過程によって血漿中濃度が維持されている。カルニチン欠乏症ではこの腎排泄や筋肉への移行の機能に支障をきたしてカルニチン欠乏が生じている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

調査した教科書及び記載箇所を以下に列挙した（表 5-5）。

表 5-5 代表的な教科書及び関連内容の記載箇所

書籍名	記載箇所
＜先天性代謝異常症によるカルニチン欠乏症＞	
The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease eighth edition (McGraw-Hill Medical Publishing Division) ⁷⁶	Chapter 93 Branched chain organic acidurias Chapter 94 Disorders of propionate and methylmalonnate metabolism Chapter 95 Organic acidemias due to defects in lysine oxidation: 2-ketoadipic acidemia and gultaric acidemia Chapter 101 Mitochondrial fatty acid oxidation disorders
ネルソン小児科学 原著第 17 版 (エルゼビア・ジャパン) ⁷⁷	10 部 代謝疾患 74 章 アミノ酸の代謝に関する欠陥 6 バリン、ロイシン、イソロイシンに関連する有機酸血症 13 リシン 75 章 脂質代謝異常 1 ミトコンドリア脂肪酸酸化の障害 568 章 小児期における発作 第 33 部 臨床検査医学 712 章 投薬法
症例から学ぶ 先天代謝異常症 (診断と治療社) ⁷⁸	H 有機酸代謝異常症 1 I 有機酸代謝異常症 2 J 脂肪酸代謝異常症 (カルニチンサイクル異常症) K 脂肪酸代謝異常症 (β 酸化系) L ミトコンドリア、高乳酸血症
小児代謝疾患マニュアル (診断と治療社) ⁷⁹	第 2 章 代謝経路とその疾患 A アミノ酸およびタンパク質の代謝 3 古典的有機酸代謝異常症 (有機酸代謝異常症) 4 「脳性」有機酸脳症 B エネルギー代謝 2 脂肪酸酸化およびケトン産生系の異常症
New 小児科学 改訂第	第 8 章 先天代謝異常

2 版 (南江堂) ⁸⁰	総論 III.有機酸代謝異常 IV.脂質代謝異常
小児科学 改訂第9版 (文光堂) ⁸¹	15 先天性代謝異常症 総論 III 有機酸血症
小児科学 新生児学テキスト 全面改訂第4版 (診断と治療社) ⁸²	小児科学各論 II 先天代謝異常 B 有機酸代謝異常症 E 脂質代謝異常症
標準小児科学 第6版 (医学書院) ⁸³	第8章 先天代謝異常 A 総論 C 有機酸代謝異常
＜薬剤性：バルプロ酸によるカルニチン欠乏症＞	
バルプロ酸の臨床薬理よりより使い方を求めて (ライフ・サイエンス) ⁸⁴	6 バルプロ酸の副作用
＜透析によるカルニチン欠乏症＞	
臨床透析ハンドブック 第4版 (メディカル・サイエンス・インターナショナル) ⁸⁵	II 章 血液を介する血液浄化法 10 血液透析の合併症 IV 章 臨床的な諸問題 32 血液異常 I 貧血 37 心血管系疾患 IV 心筋症と心不全 VI 筋力低下
血液透析患者の合併症と薬剤投与 (南江堂) ⁸⁶	1 章 血液透析患者でみられる症状・合併症とその治療 17 筋痙攣・筋硬直
血液透析施行時のトラブル・マニュアル 症状別・トラブル別にみた対応策 (日本メディカルセンター) ⁸⁷	II. 症状 8 筋痙攣
透析患者の検査と管理 (中外医学社) ⁸⁸	3. 蛋白質, 他 14 カルニチン

＜先天代謝異常症によるカルニチン欠乏症＞

1. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease (McGraw-Hill Medical Publishing Division, eighth edition)

本書では、Isovaleric Acidemia、Isolated 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase、3-Methylglutaconic Aciduria、Isobutyl-CoA Dehydrogenase Deficiency、3-Hydroxyisobutylic Aciduria、Malonic aciduria(Malonyl-CoA Decarboxylase deficiency (93 章)、プロピオン酸血症、メチルマロン

酸血症（94章）、グルタル酸血症 I 型（95章）、Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase(MCAD)Deficiency（101章）には、カルニチン投与が有効であると記載されており、中にはその投与量は、60～100 mg/kg/day と記述されている。

2. ネルソン小児科学 原著第 17 版（エルゼビア・ジャパン）

本書には、「一次性カルニチン欠乏症には、カルニチン経口投与は、空腹時ケトン産生の障害だけでなく心筋症や筋力低下に対して非常に有効である。グルタル酸血症 I 型及びイソ吉草酸血症では、有害な代謝産物の除去のために、50～100 mg/kg/day の投与を行う。二次性カルニチンの欠乏症には、カルニチンを 50～100 mg/kg/day 経口投与する。バルプロ酸の重篤な副作用に対しては、50～100 mg/kg/day のカルニチン補給がこの致死的な合併症を予防可能である」などが記載されている。また、「第 33 部 臨床検査医学、薬物療法、基準値表 712 章 投薬法 一般投薬法」として以下のように記述されている。

carnitine（カルニチン）

カルニチン欠乏症の治療および未熟児の静脈内脂肪乳剤の投与効果の改善（長鎖脂肪酸のミトコンドリアへの侵入を促し、エネルギー代謝に必要である。）

未熟児：8～16mg/kg/日を静脈内注入

小児：50～100 mg/kg/日を 2～3 分割して、1 日 2～3 回経口投与、50 mg/kg/回を 4～6 時間ごとに静脈内投与（最大 300 mg/kg/日）。

成人：0.33～1g/回を 1 日 2～3 回経口投与、50 mg/kg/回を 4～6 時間ごとに静脈内投与（最大 300 mg/kg/日）

3. 症例から学ぶ 先天代謝異常症（診断と治療社）

本書は専門家からの先天代謝異常症の症例を広い範囲から取り上げ、それぞれの疾患の解説を加えた書籍である。それぞれの疾患ごとの記述もあるが、高柳は以下のようにまとめている。

メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症などの先天性有機酸異常症、中鎖脂肪酸脱水素酵素欠乏症などの脂肪酸代謝異常症では、カルニチン投与は必須であり、血中フリーカルニチン値が 20 μ mol/L をきらないようにカルニチンを投与する。バルプロ酸ナトリウムの投与症例には、高アンモニア血症が認められない場合でも血中フリーカルニチン値が 20 μ mol/L をきる場合には、カルニチンの投与を行う。カルニチンの投与量は、原疾患によってさまざまであるが、カルニチントランスポーター欠損症では、100～200 mg/kg/day、有機酸血症などでは、50～100（200）mg/kg/day が必要である。欠乏状態を補充する場合には、20～30 mg/kg/day で十分である。

4. 小児代謝疾患マニュアル（診断と治療社）

本書は、Vademecum Metabolicum: Manual of Metabolic Pediatrics (Johannes Zschocke, Georg F. Hoffmann) の邦訳であり、診断、検査、治療の進め方を記載した書籍である。この中で、

長期治療の原則の一つとして、「ミトコンドリア内に CoA 化合物が蓄積するすべての疾患では、カルニチン (50-100 mg/kg/day) を投与。すなわち、ほとんどの有機酸血症。」と示されている。また、病院での緊急治療の一つとして、「疾患や検査所見により、特異的な薬物療法 (ビタミン、カルニチン、カルバミルグルタミン酸等を考慮。」と記載されている。

その他の小児科領域の代表的な書籍の中にも投与量の記述まではないものの、カルニチン欠乏症に対するカルニチン投与の有用性が記載されている。

<薬剤性：バルプロ酸によるカルニチン欠乏症>

5. バルプロ酸の臨床薬理 よりより使い方を求めて (ライフ・サイエンス)

本書のバルプロ酸の副作用の項では、カルニチンの欠乏による副作用を防止する目的で L-カルニチンの経口投与が推奨されている。

<透析によるカルニチン欠乏症>

6. 臨床透析ハンドブック 第4版 (メディカル・サイエンス・インターナショナル)

透析療法の基本理論から具体的な実践まで包括的に解説した手引書である。本書において、カルニチンに関して血液透析の合併症及び臨床的な諸問題として以下の記述がある。

血液透析の合併症

1) 筋肉痙攣の予防の項：透析患者にカルニチンを投与すると透析時痙攣が減少する。

臨床的な諸問題

1) ESA 抵抗性貧血の項：カルニチンは ESA 反応性を促進する可能性があり、カルニチンによりエポエチン反応性が改善したとの報告があるが、その適応に関しては明らかでない。

2) 心筋症と心不全の項：透析後に 20 mg/kg/day を静注する L-カルニチン療法が、心血管系に関して有益であることを示唆するエビデンスが散発して存在する。カルニチン療法の適応は、極めて大量のエリスロポエチンを必要とする貧血、透析低血圧、筋力低下である。標準的な治療に十分反応しない駆出力低下を呈する症候性の心筋症の治療にも、L-カルニチンは適応があるかもしれない。9~12 ヶ月で改善がなければ、カルニチンは中止すべきである。

3) 筋力低下の項：慢性腎不全患者では腎臓でのカルニチンの産生が低下し、食事によるカルニチン摂取も減少する。さらに、血液透析により L-カルニチンが除去される。したがって、透析患者の筋肉内のカルニチン濃度は低下している。透析患者への L-カルニチンの静脈内投与により、筋力、機能、筋肉量が改善する可能性がある。

7. 血液透析患者の合併症と薬剤投与 (南江堂)

痙攣の予防の薬物療法としてカルニチンが挙げられ、カルニチンの欠乏によりミトコンド

リアへの脂肪酸供給が低下すると、エネルギー代謝の障害が生じて筋痙攣の出現頻度が増加すると想定されていると記載されている。

8. 血液透析施行時のトラブル・マニュアル 症状別・トラブル別にみた対応策（日本メディカルセンター）

透析スタッフの日々の実務に役立つよう透析中に発生する種々の症状やトラブルを取り上げ、その対策が示された書籍である。本書では、透析患者は、慢性カルニチン欠乏状態にあるといわれている。筋痙攣、心筋障害、エリスロポエチン抵抗性貧血などがある場合は、特に治療を考慮する。米国では、静注では透析後に 20 mg/kg、経口では 1 日 660~990 mg 投与すると報告されていることが記載されている。

9. 透析患者の検査と管理（中外医学社）

透析患者の基準値は健常者と著しく異なっている。本書はその解釈と治療・管理の実際について簡潔かつ具体的に示したものであり、「概要」、「透析患者における基準値と異常値、その評価」及び「管理と治療」が記載されている。

透析患者のカルニチンプロファイルについて、「アシルカルニチンは透析されないが、低分子の遊離カルニチンは透析されるため血液透析後に低下する。透析により除去される週当たりのカルニチン量は正常者の尿中排泄量とほぼ同じくらいである。しかし、カルニチンのネガティブバランスが小さくても透析年数が長くなると筋肉内の総カルニチン量が低下する。腎不全ではアシルカルニチンのクリアランスが低下するため、アシルカルニチンの血漿濃度が増加すると考えられている。」と記載されている。

また、管理と治療として「透析患者に L-カルニチンを投与することにより透析中の筋肉痙攣や低血圧、骨格筋の萎縮と運動能力低下、貧血、左室機能低下、高トリグリセリド血症が改善すると報告されている。D-カルニチンは競合阻害により毒性を示すため、DL-カルニチンは投与すべきでない。L-カルニチンを経口（1~2 g/day）または経静脈（透析終了前に 3~20 mg/kg）で投与する。」と記載されている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

先天代謝異常症に関するガイドラインを以下に記載した。本邦では、「タンデムマス導入に伴う新しいスクリーニング対象疾患の治療指針」が代表的である。また、透析では、The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)（米国）のガイドラインがある。

<先天代謝異常症に関するガイドライン>

1. タンデムマス導入に伴う新しいスクリーニング対象疾患の治療指針（治療指針）、編集：特殊ミルク共同安全開発委員会 社会福祉法人 恩賜財団母子愛育会⁸⁹
本ガイドラインでは、急性期と慢性期の治療の原則が表で説明されており、有機酸代謝異

常症治療の一般的事項として、カルニチンの投与は、急性期の治療（「L-カルニチン（静注が有効という報告がある。市販されていない）」）及び長期継続治療（「L-カルニチン（30～200 mg/kg/日）経口投与」）に挙げられている。また、脂肪酸代謝異常症に対する治療の原則として、カルニチンは、長鎖脂肪酸の代謝異常には①血中カルニチンをモニター、②カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-1 欠損症には投与しない、③L-カルニチン（30～200 mg/kg/日、分3）、中鎖・短鎖脂肪酸の代謝異常には、①血中カルニチンをモニター、②L-カルニチン（30～200 mg/kg/日、分3）と示されている。

この「治療指針」では、タンデムマスによるスクリーニングで発見される 22 疾患の中の 16 疾患でカルニチン補充について記述されている。対象疾患各論では、一次性カルニチン欠乏症では、L-カルニチンの投与量は、50～200 mg/kg/day、その他の二次性カルニチン欠乏症では、急性期には 30～150 mg/kg/day 又は安定期の倍量、安定期又は慢性期には 30～150 mg/kg/day と示されている。以下に疾患ごとの要約を抜粋した（表 5-6）。

表 5-6 疾患ごとのカルニチン投与に関する概要

対象疾患	投与量等	
	急性期	安定期又は慢性期
メチルマロン酸血症	カルニチン投与：静注薬は市販されていないので、各施設で調製し、書面での同意取得後使用する。静注の場合 200-300 mg/kg/日、経口の場合エルカルチン® 100-150 mg/kg/日投与する。	カルニチン：カルニチン（エルカルチン®）を経口的に 50-150 mg/kg/日投与する。フリーカルニチンの血中濃度は 50 nmol/mL (8.1mg/L) 以上を目標にする。
プロピオン酸血症	メチルマロン酸血症の場合と同じ。	ビタミン B ₁₂ 非反応性メチルマロン酸血症の治療法に順ずる。
β ケトチオラーゼ欠損症	—	低蛋白食（1.5-2.0 g/kg/日）が勧められている。カルニチン投与、グリシン投与が有効であったという報告がある。
イソ吉草酸血症	カルニチン：100 mg/kg/日。静注も考慮する。	カルニチン：50-100 mg/kg/日
メチルクロトニルグリシン尿症	他の有機酸代謝異常症と同様に高張糖液によるカロリー投与、アシドーシスの補正、カルニチン補給が中心となる。	薬物療法：低カルニチン血症に対してはカルニチン（エルカルチン®）を 50-100 mg/kg/日投与する。
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	カルニチン：安定期の倍量投与、もしくは 50 mg/kg/日を 6 時間毎に静注（本邦未承認）。	薬物療法：低カルニチン血症に対してカルニチン（エルカルチン®）を 30-100 mg/kg/日投与する。
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	HCS 欠損症の急性期治療はメチルマロン酸血症の急性期治療に準じる。	カルニチン：低カルニチン血症に対してはカルニチンを投与する。
グルタル酸血症 I 型	カルニチン：安定期の倍量投与、もしくは 50 mg/kg を 6 時間毎に静注（本邦未承認）。	薬物療法：リボフラビン（10 mg/kg/日）及びエルカルチン®（100-150 mg/kg/日）を投与する。血中リジン濃度は正常下限（60-90 μmol/L）に、フリーカルニチン濃度は 60-100 μmol/L (9.7-16.1 mg/L) と高目に維持するように投与量を調節する。
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。	

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないように「エルカルチン」を投与する。	
三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。	
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。	
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症	カルニチン補充：血中フリーカルニチン濃度が 15 nmol/mL (2.4 mg/L) 以下にならないようにする。	
全身性カルニチン欠乏症 (カルニチントランスポーター異常症)	血中フリーカルニチン濃度が正常範囲に保たれるように、L-カルニチン (エルカルチン) 50~200 mg/kg/日を服用させる。服用しても急速に尿中に失われるので、1日2回よりも3回に分けて服用させる方がよい。	
グルタル酸血症 II 型	カルニチン投与：100~150 mg/kg/日を服用させる。	
シトルリン血症 I 型 (古典型)	急性期の治療 (最初の 90 分の治療) : — 急性期の治療 (その後の 24 時間毎の治療) : カルニチン : 30~50 mg/kg/日	カルニチン : 30~50 mg/kg/日

2. Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I) ⁹⁰

2003 年以来、各国の専門家が 1975 年~2005 年までの文献を系統的にレビューし、さらに世界の 35 施設で 279 名の患者を登録して国際的クロスセクショナル研究が行われ、それらの結果をもとに診断と治療に関するガイドラインが公表され、グルタル酸血症 I 型治療におけるカルニチン投与が詳述されている。その中で「カルニチンはグルタル酸血症 I 型の全患者に一生投与されるべきである。二次性カルニチン欠乏症の予防には、100 mg/kg/day の経口投与を行い、投与量は血中カルニチン濃度が正常域を保つように調整するべきである。6 歳以下の小児では、通常は 50 mg/kg/day の経口投与に減量。下痢や魚臭がある時にはカルニチンの減量を注意して行う。」等が記載されている。

3. Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders⁹¹ (EFNS : European Federation of Neurological Societies)

本ガイドラインは、長鎖脂肪酸・ミトコンドリア異常症のエビデンスに基づいた診断と治療を目的に提供されたものであり、公表文献及び電子的データベースを検索してエビデンスを収集してまとめられた。推奨される内容としては、「カルニチントランスポーター異常症では、カルニチン補充が心筋症や他の臨床兆候を是正する。ある症例では、カルニチン補充により心臓移植を避けることができる。筋肉、肝、心臓、腎臓でのカルニチンの枯渇を元に計算すると、L-カルニチンの投与量は幅が認められるが 100~600 mg/kg/day である。個々人には、血中レベルを測定して調整することが必要。副作用は下痢及び魚臭以外には報告されていない。また、中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症、三頭酵素欠損症には、L-カルニチンの投与は二次性カルニチン欠乏を予防するために有用である。」と記載され

ている。筋肉限定型カルニチン欠乏症(Muscle carnitine deficiency)では、L-カルニチンの補充と中鎖トリグリセリド食が多くの特例で効果的であったと記されている。さらに長鎖3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症と中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症の治療法は同じで、空腹を避けること、高炭水化物食、低脂肪食を与え、二次性カルニチン欠乏症を防ぐためにカルニチンの補充が有用である、と記載されている。

<透析のガイドライン>

4. CPG and CPR 3.3. Using Pharmacological and Nonpharmacological Adjuvants to ESA Treatment in HD-CKD: KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease⁹²

本ガイドラインでは、慢性腎臓病の患者の貧血の治療でのL-カルニチンの使用を推奨するエビデンスは不十分であるとされている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

開発予定企業からの説明は下記のとおりである。

1. 学会からの要望書

2006年12月11日：日本先天代謝異常学会より一次性、二次性カルニチン欠乏症に対する効能・効果又は用法・用量等の承認事項一部変更承認申請の検討を要請する要望書を受領

2007年3月26日：社団法人日本小児科学会より同様の要望書を受領。

2. 厚生労働省との協議

2007年2月13日：厚生労働省に二課長通知に基づくエルカルチン錠の適応拡大及び用法・用量の承認事項一部変更申請の是非について相談を開始し、資料の整備等に関して指導を受けながら作業を行ってきた。

未承認薬・適応外薬の検討対象となり、今回の資料提出に至る。

なお、既承認の承認申請において、二次性カルニチン欠乏症の中の2疾患（プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症）のみを対象疾患として選定した背景は、以下のとおりである。

当初、心疾患に対する有効性及び有用性を確立するべく検討が開始された。一方で、カルニチン欠乏症に対する開発は、当時、一次性カルニチン欠乏症への要望はあまりないものの二次性カルニチン欠乏症である有機酸代謝異常症への学会や臨床医からの要望が強く、早急な対応が望まれた。このような背景からカルニチン欠乏症への開発の検討を開始し、本邦では比較的発症頻度が高く二次性カルニチン欠乏症として臨床報告のあるプロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症を対象疾患として選定した。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

開発予定企業からの説明は下記のとおりである。

1. 臨床試験成績

該当なし

2. 臨床使用実態

(1) 使用成績調査

本剤は 1990 年 3 月 30 日に承認されて以降、10 年間の使用成績調査を行い、288 例を収集した。収集した 288 例の中、「効能・効果症例」は 86 例、「効能・効果以外の症例」としては 202 例が収集されたが、これらは一次性、二次性のカルニチン欠乏症であった。その使用目的の主な疾患・病態は、バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症（79 例）、慢性腎不全における低カルニチン血症（23 例）、ミトコンドリア脳筋症（18 例）、OTC 欠損症（14 例）、CPS 欠損症（6 例）、グルタル酸尿症 II 型（4 例）、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症（4 例）などであり、バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症への使用が突出して多く、次いで慢性腎不全における低カルニチン血症への使用が多かった（表 6-1 参照）。

表 6-1 使用成績調査で収集されたプロピオン酸血症又はメチルマロン酸血症以外の症例一覧

承認の効能・効果以外の症例の内訳	例数	承認の効能・効果以外の症例の内訳	例数
バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症	79	非ケトーシス型ジカルボン酸尿症	1
慢性腎不全における低カルニチン血症	23	非ケシトーシス型高グリシン血症	1
ミトコンドリア脳筋症	18	チトクロム C 酸化酵素の低下疑い	1
OTC 欠損症	14	チトクロム C 酸化酵素部分欠損症（一過性）	1
CPS 欠損症	6	ピログルタル酸尿症	1
グルタル酸尿症 II 型	4	Complex I 欠損による高乳酸血症の改善	1
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	4	先天性高乳酸血症	1
イソ吉草酸血症	3	アシル-CoA デハイドロゲナーゼ欠損症の疑い	1
Leigh 脳症	3	チオラーゼ欠損症	1
グルタル酸尿症 I 型	3	ピルビン酸脱水素酵素欠損症の疑い	1
全身性カルニチン欠損症	3	脂肪酸 β 酸化障害の改善	1
ジカルボン酸尿症	2	原因不明の metabolic acidosis	1
メープルシロップ尿症	2	先天性骨代謝異常症	1
シスチン蓄積症	2	カルニチン欠乏症	1

脂肪酸代謝異常疑い	2	筋型カルニチン欠損症	1
急性脳症	2	一次性全身性カルニチン欠乏症	1
線条体壊死症	2	先天性ミオパチー	1
高アンモニア血症（原因不明）	2	ミオグロビン尿（症）	1
中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症疑い	2	尿毒症性心筋症	1
グルタル酸血症	1	ライ症候群	1
有機酸血症の疑い （Neonatal hemochromatosis による肝不全）	1	脳変性疾患	1
メチルマロン酸の高値	1	高アンモニア血症	1
CPS 部分欠損症	1	計	202

OTC: ornithine transcarbamylase, CPS: carbamylphosphate synthetase

今回の要望内容に係るカルニチン欠乏症のうち、表中の「バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症」と「慢性腎不全における低カルニチン血症」を「その他のカルニチン欠乏症」として、その他の疾患を「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症を含む）」として取り扱い、現行の用量を超える投与例について確認した。なお、平均体重未記載の 35 例と 1 日平均投与量不明の 12 例を除く 241 例について検討した。また、体重 1kg あたりの投与量は、1 日平均投与量を投与期間中の平均体重で除して計算した。

その結果、L-カルニチン塩化物として 60 mg/kg を超えて投与された症例は、「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症」は、169 例のうち 58 例、「その他のカルニチン欠乏症」では 72 例のうち 3 例であった。

3. 公表文献

「（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した検索を行い、PubMed にて疾患名を検索語とし、症例報告及び言語：英語、日本語で検索を実施した。これらのうち、カルニチン用量の記載がある文献（約 200 報）を総括すると、L-カルニチンの投与量は、一次性カルニチン欠乏症には 100～400 mg/kg/day、グルタル酸血症 I 型には 100 mg/kg/day、イソ吉草酸血症には、血中のアシルカルニチンの濃度によって、低濃度（0.8～6 μmol/L）では 30～50 mg/kg/day、高濃度（21.7 μmol/L まで）では 100 mg/kg/day、プロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症の急性期には、静注で 250～500 mg/kg/day、長期治療には 100 mg/kg/day と報告されている。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症以外の有機酸、脂肪酸代謝異常症でも二次的にカルニチン欠乏が生じているが、一次性カルニチン欠乏症に比べて少ない投与量（30～100 mg/kg/day）で治療している報告が多い。本邦の報告においても同様の傾向が推察されるが、中には 300 mg/kg/day を投与している症例も見られた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

<エルカルチン錠（レボカルニチン塩化物）の評価においてレボカルニチンに関する文献等を用いることの妥当性について>

エルカルチン錠の有効成分はレボカルニチン塩化物（塩化物）であるが、海外で販売されているカルニトール（シグマ・タウ社）の錠剤及び液剤はレボカルニチン（フリー体）を有効成分としている。

今回の塩化物に関する公知申請において、フリー体に関する文献等を根拠として用いることが可能かどうか検討を行った。

まず、塩化物とフリー体の薬物動態を直接比較した臨床試験等を検索したが、得られなかった。

次に、塩化物とフリー体それぞれで実施された薬物動態試験の結果を比較することを検討したが、カルニチンとして同じ量の塩化物とフリー体を投与した試験結果は見あたらず、また、5. (1)に記載したとおり、カルニチンは非線形の動態を示すことから、カルニチンとして異なる投与量で実施された薬物動態試験から得られた薬物動態パラメータを投与量補正して比較することは妥当ではないと考えられた。

更に、塩化物とフリー体の溶解性及び錠剤からの溶出性の検討を行った。一般に経口投与時の薬物は溶解した後に消化管より吸収されるため、塩化物とフリー体の錠剤から遊離したカルニチンの薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）には差がないと考えられた。差が生じるとすれば、錠剤の溶出段階の相違によるものと考えられるため、塩化物とフリー体の溶出性の差について検討を行った。フリー体の錠剤であるレボカルニチン錠の溶出試験の規格は、USPで水900 mL、75 rpm、30分間のQ値は75%⁹³とされており、またフリー体の錠剤と液剤には同等性が報告されていることから¹⁰、フリー体の錠剤の溶出は速やかであると考えられた。塩化物であるエルカルチン錠300 mgの溶出規格は、日本薬局方外医薬品規格で水900 mL、50 rpm、30分間に85%以上⁹⁴であり、かつ塩化物は水に極めて溶けやすいとされているため、錠剤からの溶出は速やかであると考えられた。溶出条件が一部異なるため、厳密な検討は不可能であったが、塩化物の錠剤からの溶出とフリー体の錠剤からの溶出はともに良好と考えられた。これらのことから、カルニチンとして同等の量（注）の塩化物とフリー体の吸収には差はないと考えられ、海外のフリー体に関する文献は、分子量に従い用量を換算すれば、評価に活用できると考えた。

（注）カルニチンとしての量で換算すると、フリー体100 mgは塩化物約123 mgに相当する。

<効能・効果について>

現在、我が国において承認されている本剤の効能・効果は、先天性代謝異常症のうち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となっている。一方、要望においては、「一次性カルニチン欠乏症及びその他の二次性カルニチン欠乏症」となって

おり、カルニチントランスポーター異常症等の一次性カルニチン欠乏症に加えて、カルニチンの欠乏を生じるより広い先天性代謝異常症や薬剤の副作用や血液の透析による二次性のカルニチン欠乏症についても適応を拡大することが求められている。

これについては、まず、今回の公知申請の対象となった効能・効果の拡大は、本剤に関する薬効薬理（組織内における“慢性的なカルニチン欠乏”状態の是正、組織内に過剰に蓄積した“プロピオニル基”の体外への排出、“プロピオニル基”からのミトコンドリア機能の保護及び賦活）の範囲に含まれ、薬効薬理上は既知の内容と考えられた。次に、一部の相違はあるが、米国・英国・独国・仏国においても、要望があった効能・効果に関する適応が認められており、また、先天性代謝異常症及び薬剤性のカルニチン欠乏症については、診療に関する国際的に著名な教科書等にも記載が認められた。さらに、国内においても、要望の効能・効果に関する症例報告があり臨床使用の実態があると認められるほか、先天性代謝異常症によるカルニチン欠乏症については治療指針が作成されている。

<用法・用量について>

現在、我が国で承認されている本剤の投与量は、通常 30～60 mg/kg/day（塩化物として）となっている。一方、要望においては、1日当たり 150 mg/kg（塩化物として）まで増量可能とすることが求められている。

これについて、米国・独国・仏国では、体重当たりの推奨用量の上限はいずれも 100 mg/kg/day（フリー体として）に設定されている。なお、これらの国では、成人に対してはより低い上限量か、体重によらない用量が設定されている。（成人の体重を 65kg として換算した場合、上記の上限量より少ない量に相当する。）英国では、推奨用量の上限は 200 mg/kg/day（フリー体として）、血液透析患者に対しては体重によらず 1 g/day（フリー体として）に設定されており、また症状によって増量することや急性的な代謝代償不全にはフリー体として 400 mg/kg/day までの投与が認められる場合もある。ただし、臨床症状を確認しながら増量することや定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターすることとされていること、及び血液透析時の服用に際しては、カルニチンの静脈注射の初回治療で重要な臨床上的有益性が得られている場合にのみ投与する等の制限がある。また、診療に関する国際的に著名な教科書等では、推奨する上限量として 100 mg/kg/day（フリー体として）の記載が認められた。国内の症例報告では、投与量に幅があるが、現在の投与量上限（60 mg/kg/day、塩化物として）を超えて投与した実態が認められる。先天性代謝異常症によるカルニチン欠乏症に対する国内の診療ガイドラインにおいては用量の上限として、米国等での推奨用量の範囲か一部それよりやや高い投与量（塩化物として 200 mg/kg/day）まで示されている。また、本剤の使用成績調査において、現行の承認用量の上限を超えて投与された症例の有効性の評価結果は下記の参考のとおりである。

<参考>

使用成績調査におけるカルニチン欠乏症において現行の承認の用量を超えて投与された症例

の有効性の評価結果は以下のとおりであった。

先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症（プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症を含む）186例の中で、体重あたりの投与量が計算可能な169例中塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は58例あり、著明改善が11例、改善26例、やや改善10例、不変4例、判定不能が7例であった。

その他のカルニチン欠乏症（バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症及び慢性腎不全における低カルニチン血症）102例の中で、体重あたりの投与量が計算可能な72例中、塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は3例あり、1例は著明改善で2例は改善であった。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

今回の塩化物に関する公知申請において、フリー体に関する文献等を根拠として用いることが可能かどうかの検討については、「（１）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」に記載した。

1. 国内の添付文書における副作用について

本剤の添付文書に記載された副作用は以下のとおりである。

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）

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

2. 海外の添付文書等における安全性情報

海外のレボカルニチン製剤の添付文書等に記載されている副作用等の安全性情報は表 7-1 のとおりである。

表 7-1 海外の添付文書情報等からの安全性情報

製品名	副作用等
<米国> CARNITOR Tablets (330 mg) CARNITOR Oral Solution (1 g per 10 mL multidose) CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution (1 g per 10 mL multidose)	<ADVERSE REACTION> L-又はD,L-カルニチンの長期にわたる服用により、一過性の嘔気及び嘔吐、腹部痙直、及び下痢といった様々な軽度消化管病訴が報告されている。D,L-カルニチンを服用している尿毒症患者のみで、軽度の筋無力症が報告されている。液体に溶かした CARNITOR（レボカルニチン）経口服液による消化管系の副作用は、時間をかけて服用する、又は希釈することによって避けることができる。用量の減量により、すでに現れている薬剤と関連した体臭又は消化管症状が軽減、又は消失する。投与を開始してから1週間、及び増量した後は、耐容性について慎重にモニターする。 発作（seizures）の既往の有無にかかわらず、経口又は静注レボカルニチンによる治療中に発作（seizures）が生じることがあると、報告されている。発作（seizures）の既往のある患者では、発作頻度及び/又は程度が増強するとの報告がある。

<p><英国> Carnitor 330 mg Tablets</p>	<p><Undesirable effects> 長期のレボカルニチンの経口投与で様々な中等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、腹部痛や下痢を含む。 投与量の減量は、発生している場合、薬剤に関連する患者の体臭又は胃腸症状をしばしば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てときには綿密にモニターするべきである。</p>
<p><独国> L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen</p>	<p><副作用> 副作用の評価は以下の発現頻度報告に基づいて行った。 極めて高頻度：1/10 以上 高頻度：1/10 未満かつ 1/100 以上 低頻度：1/100 未満かつ 1/1000 以上 まれ：1/1000 未満かつ 1/10000 以上 極めてまれ：1/10000 未満または頻度不明 発現する可能性のある副作用： 一般に、L-Carn 内服液の忍容性は極めて良好である。従って、レボカルニチンの副作用は、まれにしか観察されない。レボカルニチンの服用後、特に高用量で服用した後に、まれに悪心、嘔吐または下痢が起きることがある。 同様に尿毒症の患者では、まれに筋無力症の兆候がみられた。特殊な症例では、レボカルニチンの投与後に脳痙攣発作が観察されたことがあるが、既知の発作体質との関連性は確認されなかった。 このような場合は、L-Carn内服液の服用をすぐに中止し、以降の治療方法について、医師と相談すること。</p>
<p><独国> Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen</p>	<p><副作用> 副作用の評価は以下の発現頻度に基づいて行った： 極めて高頻度 (≥ 1/10)、高頻度 (≥ 1/100、< 1/10)、低頻度 (≥ 1/1,000、< 1/100)、まれ (≥ 1/10,000、< 1/1,000)、極めてまれ (< 1/10,000)、頻度不明 (入手データから発現頻度の算出ができなかったもの)。 低頻度 (≥ 1/1,000、< 1/100) レボカルニチンを通常の治療用量 1-3g で投与した後に、低頻度で悪心及び嘔吐が認められた。 極めてまれ (< 1/10,000、個別症例を含む) レボカルニチンの経口又は静脈投与により極めてまれに痙攣が発現した。痙攣体質の患者では、痙攣の発現頻度及び/又は重症度が上昇するとの報告がある。 極めてまれに、高用量での長期投与で魚のような体臭が発現することがある。</p>
<p><仏国> LEVOCARNIL 100 mg/ml solution buvable</p>	<p><望ましくない効能> L-カルニチンの過量投与に関連する毒性作用は報告されていない。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名の患者並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L-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。</p>

3. 本邦における安全性評価

使用成績調査では、安全性については、288例の解析対象の中で9例15件の副作用が報告

された（副作用発現症例率：3.13%）。そのうち消化管障害（食欲減退、下痢、軟便、腹部膨満）が4例6件と最も多かったが、これらの消化管障害については既に使用上の注意の副作用の項に記載されている。

今回の要望内容に係るカルニチン欠乏症のうち、「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症（バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症及び慢性腎不全における低カルニチン血症以外の症例。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症を含む）」及び「その他のカルニチン欠乏症（バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症及び慢性腎不全における低カルニチン血症）」の塩化物として60 mg/kgを超える投与例における副作用発現状況は以下のとおりであった。

<先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症>

体重あたりの投与量が計算可能な169例中、塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は58例あり、この内、認められた副作用は、4例8件で、1例に「下痢」「腹部膨満」の2件、1例に「顔面浮腫」「食欲減退」の各2件、1例に「血尿」の1件、1例に「肝障害」の1件であり、いずれも既知の事象であった。

<その他のカルニチン欠乏症>

体重あたりの投与量が計算可能な72例中塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は3例あったが、副作用の認められた症例はなかった。

なお、使用成績調査で収集した副作用の中で、重篤事象としては失神（未知）が1例報告されている（効能・効果、用法・用量内の使用）が、投与約10年後に1回のみ発現し本剤投与継続中に回復していることより、本剤との関連性は不明と評価している。

本剤の投与が予想される乳児・幼児及び腎疾患を合併する患者について検討した。

288例の安全性解析対象のうち、15歳未満の小児への使用例は208例であり、この中で7例11件の副作用が認められた。208例中で乳児・幼児への使用例は、133例でこの中で4例5件に副作用が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。認められた副作用は、「下痢」が2件、「腹部膨満」、「血尿」、「軟便」がそれぞれ1件であった。乳児・幼児への使用例133例のうち、体重当りの投与量が計算可能な106例中、塩化物として60 mg/kgを超えて投与された症例は40例（62.5～406.3 mg/kg）であった。

また、腎疾患を合併する患者に対する使用例は36例あり、この中で1例4件の副作用が認められた。認められた副作用は「顔面浮腫」「食欲減退」がそれぞれ2件で、いずれも重篤度は「軽微」で転帰は「回復」であった。また、透析患者への使用例は23例あったが、副作用が認められた症例はなかった。

上記使用成績調査以外で1990年の発売開始以降、市販後に収集した自発報告副作用は8例8件であり、その内訳は発疹、CK増加、点状出血、性器出血 NOS、肝障害、血尿、CPK増加、高アンモニア血症（各1件）で、いずれも非重篤であった（血尿以外はすべて未知）。

上記の中で、今回の要望内容に係る「先天性代謝異常症等によるカルニチン欠乏症」又は「その他のカルニチン欠乏症」と特定できる症例はないが、60 mg/kg を超えて投与されたことが確認できる症例は2例2件であり、その副作用の内訳は、CK 増加（塩化物として 98 mg/kg）の1例1件と、肝障害（塩化物として 136 mg/kg）の1例1件であった（上述のとおり、2件とも未知・非重篤）。

また、乳児・幼児に認められた副作用は3例3件であった。認められた副作用は「発疹」「CK 増加」「肝障害」で、いずれも軽微な副作用で転帰は「回復」であった。また、腎疾患を合併する症例で副作用は「血尿」の1例1件で、重篤度は「軽微」転帰は「回復」であった（腎疾患名：腎結石）。

以上、これまで得られた10年間の使用成績調査結果と副作用・感染症自発報告を精査した結果からは、今回の要望内容に係るカルニチン欠乏症への投与、及び塩化物として60 mg/kg を超えて投与された症例に関して、問題を示唆する情報は検出されていないものとする。また、レボカルニチンのフリー体と塩化物の違いの観点からは、塩化物（本剤）で重篤な副作用が発生していないことから、安全性上、留意すべきことはないとする。更に、乳児・幼児及び腎疾患を合併する患者においても、問題を示唆するものはないとする。

4. 文献報告

高用量のカルニチン投与による副作用については、文献検索したカルニチン投与用量が記載されている約200報の症例報告の中で、記述されている文献について概要を抜粋した（表7-2）。「下痢」3例（表No.1~3）^{95,96,97}、「強烈な魚臭」1例（減量あるいは水酸化アルミニウム製剤投与で消失）（表No.4）⁹⁸、「ケトーシス及び状態悪化」1例（表No.5）⁹⁹の合計5例が報告されている。これらの症例報告における副作用は、フリー体として300あるいは200 mg/kg/day の投与で発現しているが、100 mg/kg/day 前後で発現している症例も報告されている。ただし、体重などが不明で正確な体重あたりの投与量がわからないため正確な用量と副作用の関係の評価は難しい。特にカルニチン投与で問題となる「下痢」と「魚臭」は、カルニチンの投与量よりは患者の腸内細菌叢の状態と密接に関係していると考えられる。

表7-2 副作用が文献報告された症例概要

No	疾患名及び症例	治療法及びカルニチン投与量	発現した副作用と転帰
1	短鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症。2ヵ月齢の女児。発育不全。胃食道逆流。1年目で体重増加不良、発達遅延、進行性骨格筋 weakness、無力症、小頭症。	11ヵ月齢で脂肪制限食、L-カルニチン（sigma-tau）（300 mg/kg/day）。	下痢のためカルニチンの用量を100 mg/kg/day に減量。
2	一次性カルニチン欠乏症。3ヵ月齢男児。昏睡、心臓アレスト、肝肥大及び心肥大など。6ヵ月でうっ血性心不全。3歳半で投与。	診断後、DL-カルニチンを4 g/day 及び低脂肪食（20%カロリー）を開始。その後、L-カルニチンに切り替え（2 g/day、	副作用として下痢が2回あり、それぞれ投与量を一時的に半分にし、その後元の投与量に戻しても悪化は見ら

		3回に分けて)。	れず症状改善。
3	イソ吉草酸血症。5歳女児。嘔吐、傾眠、下痢、発熱、消化管出血でたびたび入院。軽度の低血糖、高アンモニア血症。17ヵ月齢で発達障害と無力症。	100 mg/kg/day を1日3回に分けて投与。2ヵ月後には60 mg/kg/day に減量。タンパク制限食。	L-カルニチンの唯一の副作用として初期の下痢があるが、Amphojel® (水酸化アルミニウムゲル製剤) の投与により直ちに改善。
4	一次性カルニチン欠乏症。4歳4ヵ月の女児。上部呼吸器感染。傾眠、嘔吐。顔面蒼白、重度の筋無力症、肝肥大。	L-カルニチン (sigma-tau) 660 mg 3回/day。	2回の尿路感染症に伴い、強烈な魚臭が認められたが、効果的な抗生物質投与で消失した。
5	グルタル酸血症1型。3.5歳のベンガル系女児。再発的興奮、嘔吐、痙攣、低血糖。	リボフラビン治療、Lioresal 投与など。尿中カルニチンプロファイル検査に3.6 g (200 mg/kg/day) のL-カルニチン投与。	ケトーシスと状態悪化でデキストロース静注。カルニチンの臨床的・生化学的有害事象として以後導入されなかった。

以上のことから、カルニチン投与による副作用は下痢をはじめとする消化管障害及び魚臭であり、その発現頻度は稀であり、カルニチンの減量や適切な薬剤投与で寛解もしくは消失するものと考えられた。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

一次性及び二次性カルニチン欠乏症治療へのカルニチンの使用については、国内外で数多くの臨床研究が実施され、文献報告や総説が多数あり、医療上の必要性が認められている。海外では、米国、英国、独国、仏国において、一部範囲の違いはあるが、一次性及び二次性カルニチン欠乏症への適用で承認され治療に使用されている。また、カルニチンのカルニチン欠乏症への臨床での使用は、*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* (McGraw-Hill Medical Publishing Division, eighth edition) やネルソン小児科学 原著第17版 (エルゼビア・ジャパン) 等の小児科領域で著名な教科書、成書でも治療法として記述されている。本邦では平成15年度から特殊ミルク改良開発部会第一部会が中心になってタンデムマス導入に伴う新しいスクリーニング対象疾患の治療指針 (治療指針) が作成された。この中でタンデムマススクリーニングにより発見されうる22疾患が記述されているが、そのうち16疾患でカルニチン欠乏症を呈することがわかっており、カルニチン補充療法について記載されている。さらに、欧米では *Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)* が策定され、グルタル酸尿症I型治療におけるカルニチン投与が詳述されている。

上述した内容から、要望のあった効能・効果及び用法・用量について、レボカルニチン製剤が既に海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充が挙げられていること、本剤が既に承認された適応症以外で使用されて

いること等を踏まえると、公知申請をすることは妥当と考えられる。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

現行の添付文書の効能・効果の記載は以下のとおりである。

<現行添付文書>

効能・効果

下記疾患におけるレボカルニチン欠乏の改善

- ・プロピオン酸血症
- ・メチルマロン酸血症

変更後の効能・効果の記載は以下のようすることが妥当と考えられた。

<変更後添付文書>

効能・効果

- ・カルニチン欠乏症

本資料の「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」及び「7. 公知申請の妥当性について」で述べたように、カルニチン欠乏症へのカルニチン補充として、レボカルニチン製剤が既に海外で承認され使用されていること、カルニチンとして文献等でその有効性について多数報告されていること、標準的な教科書やガイドライン等でカルニチン欠乏症の治療薬としてカルニチン補充が挙げられていること、本剤が本邦においても既に承認された適応症以外で使用されていること、などから、エルカルチン錠の効能・効果は、関係学会からの要望のとおり、①先天代謝異常によるカルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、②後天的医学条件によるカルニチン欠乏症（肝硬変やFanconi syndromeなど）、③医療行為が原因で起こるカルニチン欠乏症（薬剤性や透析など）に拡大することが妥当と考えた。要望では、「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られる。ただし、適応となるカルニチン欠乏症に関しては、臨床症状・臨床兆候及び血中カルニチン濃度及びカルニチンプロファイルなどの検査所見などについて、「効能・効果に関連する使用上の注意」において必要な規定を設けることにより、無制限な使用拡大を防止することが必要と考えられた。

(参考)

臨床現場で重篤なカルニチン欠乏症がみられるのは先天代謝異常によるものが多く、後

述する多くの疾患でカルニチン投与の有効性が報告されている。また、タンデムマススクリーニングが今後普及することにより、さらに多くの先天代謝異常症が新生児期に発見されることが期待される。先天代謝異常以外の原因で発症するカルニチン欠乏症も決して少なくないと考えられる。

カルニチン欠乏の原因にかかわらず重篤なカルニチン欠乏症では、低血糖発作による昏睡など生命を脅かす臨床症状を呈し、重篤で不可逆的な臓器障害を来すことが多く、その治療には早期のカルニチン補充が必要となる。このような理由から、後天的医学的条件や医原性（薬剤性や透析など）のカルニチン欠乏症も対象に加えることも重要であると考えられた。

(1) 病因論的な分類

「一次性及び二次性カルニチン欠乏症」を病因論的に分類すると以下のとおりである。カルニチン欠乏症を発症する原因は異なってもその症状はいずれも同様であり、カルニチン補充を必要とする疾患である。その観点から、3つの適応症を掲げた。①先天代謝異常によるカルニチン欠乏症（カルニチントランスポーター異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症など）、②後天的医学条件によるカルニチン欠乏症（肝硬変や Fanconi syndrome など）、③医療行為が原因で起こるカルニチン欠乏症（透析や薬剤性など）

(2) 治療ガイドライン

治療ガイドラインとして、本邦では「タンデムマス導入にともなう新しい対象疾患の治療指針」（治療指針）が挙げられる。この「治療指針」では、タンデムマスによるスクリーニングで見つかる 22 疾患の中で以下の 16 疾患でカルニチン補充について記述されている。

メチルマロン酸血症

プロピオン酸血症

βケトチオラーゼ欠損症

イソ吉草酸血症

メチルクロトニルグリシン尿症

ヒドロキシメチルグルタル酸血症

マルチプルカルボキシラーゼ欠損症

グルタル酸血症 I 型

中鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症

極長鎖アシル-CoA 脱水素酵素欠損症

三頭酵素/長鎖 3-ヒドロキシアシル-CoA 脱水素酵素欠損症

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ-II 欠損症

カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ欠損症

全身性カルニチン欠乏症（カルニチントランスポータ異常症）

グルタル酸血症 II 型

シトルリン血症 I 型（古典型）

(3) 海外の承認状況

海外で承認されているカルニチン製剤の効能・効果は、いずれの国でも、一次性及び二次性カルニチン欠乏症への適用が承認されており、二次性カルニチン欠乏症の定義に

については国により相違が認められ、米国及び仏国では、先天代謝異常症のみであるが、英国及び独国では、血液透析患者のカルニチン欠乏症が承認されている。(米国では、注射剤については血液透析患者におけるカルニチン欠乏症への適応が承認されている。)

(4) 代表的小児科教科書・書籍での記載

カルニチンのカルニチン欠乏症への臨床での使用は、*The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* (McGraw-Hill Medical Publishing Division, eighth edition) やネルソン小児科学 原著第 17 版 (エルゼビア・ジャパン) (以下、ネルソン小児科学) 等の小児科領域で著名な教科書となるような成書でも治療法として記述されている。

ネルソン小児科学には、一次性カルニチン欠乏症には、カルニチン経口投与は、空腹時ケトン産生の障害だけでなく心筋症や筋力低下に対して非常に有効であることが示されている。

(5) 使用成績調査

本剤は 1990 年 3 月 30 日に承認されて以来、10 年間の使用成績調査を行い、288 例を収集した。その結果、「効能・効果以外の症例」として 202 例を収集し、これらは一次性、二次性のカルニチン欠乏症であった。その代表的な適応症は、バルプロ酸ナトリウムによる高アンモニア血症 (79 例)、慢性腎不全における低カルニチン血症 (23 例)、ミトコンドリア脳筋症 (18 例)、OTC 欠損症 (14 例)、CPS 欠損症 (6 例)、グルタル酸尿症 II 型 (4 例)、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症 (4 例) などであった。

(6) マスクリーニングの進歩

近年、欧米先進国でタンデムマス法が新生児マスクリーニングに導入され、多くの有機酸代謝異常症や脂肪酸酸化代謝異常症が乳幼児期に早期に発見されるようになってきた。タンデムマス法の導入により、簡単な 1 回の検査でより多くの疾患を効率よくスクリーニングできる。また、現行法よりも多くのアミノ酸血症を含む有機・脂肪酸代謝異常症の発見を期待できる。早期に発見し、早期に治療を開始する重要性が認識されている。

以上のことから、病因論的には、カルニチン欠乏の原因が異なる場合でも、重篤なカルニチン欠乏への投与やそのような状態に陥ることがないように維持的に投与することは有効であることから、適応症としては、「カルニチン欠乏症」が妥当と考えられた。

次に、本剤の効能・効果に関連する使用上の注意等の記載について検討を行った。

現行の添付文書には、「本剤はプロピオン酸血症、メチルマロン酸血症であると診断された患者にのみ投与すること」等の効能・効果に関連する使用上の注意が設定されている。

効能・効果を「カルニチン欠乏症」とすることにより、その対象が今回検討を行った範囲を越えて広範となることが懸念される。対象疾患としては、種々の方法で疾患名を確定診断後、

さら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である。また、米国・英国・独国において、レボカルニチン経口剤について、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、また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ため、塩化物である本剤についても、「慎重投与」等の設定により適切に注意喚起するべきと考えられた。

(参考)

各国の効能・効果に記載された内容のうち、効能・効果に関連する使用上の注意等に関わる部分を以下に抜粋した。

米国の「CARNITOR Tablets/CARNITOR Oral Solution/CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution」の効能・効果には、注意喚起として以下のように記載されている。

一次性カルニチン欠乏症と診断されるためには、血清、赤血球及び／又は組織カルニチン濃度が低く、患者に脂肪酸又は有機酸酸化に関わる一次性欠損がないことが条件である（臨床薬理学を参照）。患者の中には、特に心筋症の場合、カルニチン補充により徴候及び症状が直ちに軽減する例がみられる。治療する際、カルニチンに加え、患者の状態によって指示された支持療法やその他の療法も実施する。

(2) 用法・用量について

現行の添付文書の用量・用法の記載は以下のとおりである。

< 現行添付文書 >

用法・用量

通常、レボカルニチン塩化物を1日量として、体重1kgあたり30～60 mgを1日3回に分割経口投与する。

変更後の用法・用量の記載は以下のようになっていることが妥当と考えられた。

< 変更後添付文書 >

用法・用量

通常、成人には、レボカルニチン塩化物として、2.4～3.6 gを1日3回に分割経口投与する。なお、レボカルニチンの欠乏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、体重1kgあたり30～120 mgを1日3回に分割経口投与する。なお、レボカルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減する。

本資料の「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」及び「7. 公知申請の妥当性について」で述べたように、カルニチン欠乏症へのカルニチン補充として、本剤は有効であると考えられる。その用法・用量については、米国・独国・仏国では、体重当たりの推奨用量の上限はいずれも100 mg/kg/day（フリー体として）に設定されており、国際的な著名な教科書等においても同様であった。一方、国内の治療指針では、30～200 mg/kg/日（塩化物として）、文献報告調査では、一次性カルニチン欠乏症には100～150 mg/kg/day（国内報告、塩化物として）、100～400 mg/kg/day（海外報告、フリー体として）、その他の二次性カルニチン欠乏症には20～100 mg/kg/day（国内報告、塩化物として）、15～400 mg/kg/day（海外報告、フリー体として）と報告されている。また、本剤は体内のカルニチンの欠乏状態によって投与量を増減し適切に設定すべきであること、本剤の副作用として、消化管障害や魚臭が報告されていることから、必要以上に多量に投与されることは避けるべきと考えられた。これらを踏まえて、推奨用量は、米国等や国際的な教科書の記載に従い、数値を塩化物としての量に換算し、上限量を120 mg/kg/day（塩化物として）と設定することが妥当と考えられた。また、欠乏状態が重篤であり多量投与が必要である場合を考慮して、カルニチンの欠乏状態に応じて適宜増減して差し支えない旨も合わせて規定することが妥当であると考えられた。さらに、成人においては、体重当たりの用量で投与量を決定すると必要以上に多量に投与されるおそれが高いため、米国・独国の規定を参考に、数値を塩化物としての量に換算し、1日量の目安を2.4～3.6 g（塩化物として）とすることが妥当であると考えられた。上記の用法・用量は、これまで得られた安全性に関する情報から考慮しても問題はないと考えられた。

(参考)

(1) 治療ガイドライン

「治療指針」では有機酸代謝異常症及び脂肪酸代謝異常症の治療の原則が記述されている。それによれば、カルニチンの投与量は、有機酸代謝異常症の長期継続治療として塩化物として30～200 mg/kg/日、脂肪酸代謝異常の慢性期の治療として、塩化物として30～200 mg/kg/日、分3の経口投与が推奨されている。

(2) 文献報告調査

カルニチンの臨床的有用性や問題点を述べた文献報告では、L-カルニチンの投与量は、一次性カルニチン欠乏症には塩化物として100～150 mg/kg/day（国内報告）、フリー体として100～400 mg/kg/day（海外報告）、二次性カルニチン欠乏症であるプロピオン酸血症及びメチルマロン酸血症の長期治療にはフリー体として100～400 mg/kg/day（海外報告）と報告されている。プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症以外の有機酸、脂肪酸代謝異常症においても一次性カルニチン欠乏症に比べて少ない投与量、塩化物として20～100 mg/kg/day（国内報告）、フリー体として15～100 mg/kg/day（海外報告）で治療していることが報告されている。

(3) 公的研究

プライオリティリストにおいて既承認用量を塩化物として 30～60 mg/kg/day から塩化物として 150 mg/kg/day まで増量することが要望されている。

(4) 海外での承認状況

海外での承認状況から、年齢や適応症により投与量に幅が認められるが、成人では、フリー体として 1～3 g/day、幼児や小児ではフリー体として 50～200 mg/kg/day の幅がある。また症状によって増量することや急性的な代謝代償不全にはフリー体として 400 mg/kg/day までの投与が認められる場合もある。ただし、臨床症状を確認しながら増量することや定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターすることとされていること、及び血液透析時の服用に際しては、カルニチンの静脈注射の初回治療で重要な臨床上の有益性が得られている場合に投与する等の制限がある薬剤もある。

次に、本剤の用法・用量に関連する使用上の注意等の記載について検討を行った。

本剤の投与に当たっては、前述のとおり、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の有効性を求めており、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。

(参考)

各国の用法・用量に記載された内容のうち、用法・用量等に関連する使用上の注意等に関わる部分を以下に抜粋した。

米国、英国及び独国の用法・用量の中で、注意喚起にかかる箇所の下線を付した。なお、仏国には該当する記述はなかった。

<米国>

1. CARNITOR Tablets

成人：成人に対しては、臨床反応に基づき、330 mg 錠を用いて、990 mg を 1 日 2～3 回服用が推奨される。

幼児・小児：幼児及び小児では、50～100 mg/kg/day を分服し、最大用量は 3 g/day である。開始用量は 50 mg/kg/day とする。実際の用量は臨床反応に基づく。

定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。

2. CARNITOR Oral Solution / CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution

経口用。非経口的に用いてはならない。

成人：L-カルニチンの推奨用量は 50 kg の患者あたり 1～3 g/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 10～30 mL/day に相当する。高

用量による治療は慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 1 g/day (10 mL/day) とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。

幼児・小児：L-カルニチンの推奨用量は 50～100 mg/kg/day で、CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution の 0.5 mL/kg/day に相当する。高用量による治療は、慎重に行い、臨床的及び生化学的観点から高用量によって有用性が得られると考えられる場合のみ実施する。開始用量は 50 mg/kg/day とし、その後、忍容性及び治療反応を評価しながら最大 3 g/day (30 mL/day) まで徐々に増量する。定期的に血液化学、バイタルサイン、血漿中カルニチン濃度及び全身の臨床状態をモニターする。

CARNITOR Oral Solution 又は CARNITOR SF Sugar-Free Oral Solution は単独で服用するか、飲料又は液体食品に溶かして服用する。分服する際は均等に間隔を空けるようにし（3 時間毎又は 4 時間毎）、食事中又は食後に服用するのが望ましい。また、忍容性を高めるため、時間をかけて服用する。

<英国>

1. Carnitor 330 mg Tablets

経口投与のみ。

<成人及び 12 歳以上の小児>

錠剤は分割して投与する。

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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重要な臨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。

2. Carnitor Oral Single Dose 1g

経口投与のみ。

<成人及び 12 歳以上の小児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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。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重要な臨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。

経口服液剤は、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。

3. Carnitor 30% Paediatric Oral Solution

経口投与のみ。Paediatric Solution は、直接又は水又はフルーツジュースで希釈して服用する。

<12歳未満の小児、幼児及び新生児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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重要な臨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。

4. Carnitor 1 g Chewable Tablets

経口投与のみ。

<成人及び12歳以上の小児>

血漿中及び尿中の遊離及びアシルカルニチン濃度を測定し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。臨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。

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重要な臨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。

<独国>

1. L-Carn Trinklösung, 1 g Levocarnitin/ 10 ml, Flüssigkeit zum Einnehmen

医師から特に指示がない場合の通常の用量は以下のとおり。

	1 回量	1 日量
成人	1 瓶 (レボカルニチン 1000 mg に相当)	3 瓶 (レボカルニチン 3000 mg に相当) 最大 5 瓶 (レボカルニチン 5000 mg に相当)
小児	1 日量を 1 回もしくは複数回に分けて服用	レボカルニチン 25~100 mg/kg 体重
体重別		
5 kg まで	最大 1/2 瓶	最大 1/2 瓶 (レボカルニチン 500 mg に相当)
10 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 2 回 (レボカルニチン 1000 mg に相当)
15 kg まで	1/2 瓶	最大で 1/2 瓶を 3 回 (レボカルニチン 1500 mg に相当)
20 kg まで	1/2 または 1 瓶	最大で 1/2 瓶を 4 回または 1 瓶を 2 回 (レボカルニチン 2000 mg に相当)
30 kg まで	1 瓶	最大で 1 瓶を 3 回 (レボカルニチン 3000 mg に相当)
30 kg 超	1 瓶	1 瓶を 3 回 (レボカルニチン 3000 mg に相当) 最大 5 瓶 (レボカルニチン 5000 mg に相当)

L-Carn 内服液は希釈せずに服用する。

L-Carn 内服液の服用期間に制限はない。本剤を医師の処方を受けずに服用している場合や服用期間がわからない場合には、医師または薬剤師に相談すること。

<腎機能障害がある場合の服用>

原尿量が著しく少ない場合 (糸球体ろ過量が 10 mL/分未満) には、血清中濃度をモニタリングしながらの服用が必要である。

<血液浄化治療 (血液透析) を受けている場合の服用法>

血液透析後に内服液 10~20 mL (レボカルニチン 1~2 g に相当)、すなわち 1~2 瓶

を血液透析後に服用する。

欠乏したレボカルニチンを補う治療(補充療法)を行うことを目的とするため、L-Carn
内服液の服用期間は、病状と臨床検査値を考慮して医師が決定する必要がある。

L-Carn 内服液の作用が強すぎる、または弱すぎると感じた場合は、医師または薬剤師
に相談すること。

2. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen

1 日量はレボカルニチン 1g (内服液 3.3mL=1 計量カップ) である。

血液透析治療時には、レボカルニチンは血液透析後に服用する。

透析によるレボカルニチン欠乏の治療は、長期治療となる。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外のエビデンス又は臨床使用実態については、「6 (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」、「7 (1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について」、「7 (2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について」に記載したとおり、明らかになっており現在のところ不足情報はないと考えられる。

(2) 上記 (1) で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当しない。

(3) その他、製造販売後における留意点について

承認後に副作用発現傾向の変化や、未知の副作用の増加がないかに留意して、情報収集すべきと考えられる。

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1 Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc. CARNITOR Tablets/CARNITOR Oral Solution (US) 添付文書, 2007.
- 2 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 330 mg Tablets (UK) 添付文書, 2009.
- 3 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 1 g Oral Solution (UK) 添付文書, 2008.
- 4 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 30% Pediatric Oral Solution (UK) 添付文書, 2008.
- 5 sigma-tau Pharma Limited UK. Carnitor 1 g Chewable Tablets (UK) 添付文書, 2009.
- 6 Sigma-Tau Arzneimittel GmbH. L-CARN oral solution, 1 g (DE) (患者用説明文書), 2007
- 7 Medice Arzneimittel, Iserlohn. Nefrocarnit Lösung zum Einnehmen (DE) PI, 2008.
- 8 Laboratoires SIGMA-TAU FRANCE. Levocarnil solution buvable (FR) 評価資料. 2004.
- 9 Bain MA, Milne RW, Evans ME. Disposition and metabolite kinetics of oral L-carnitine in humans. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1163-70.
- 10 Sahajwalla CG, Helton ED, Purich ED, Hoppel CL, Cabana BE. Multiple-dose pharmacokinetics and bioequivalence of L-carnitine 330-mg tablet versus 1-g chewable tablet versus enteral solution in healthy adult male volunteers. *J Pharm Sci* 1995; 84: 627-33.
- 11 Rizza V. Pharmacokinetics of L-carnitine in human subjects. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G, editors. *L-Carnitine and its role in medicine: from function to therapy*. New York: Academic Press, 1992: 63-77.
- 12 Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism* 1991; 40: 1305-10.
- 13 Harper P, Elwin CE, Cederblad G. Pharmacokinetics of bolus intravenous and oral doses of L-carnitine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 69-75.
- 14 Segre G, Bianchi E, Corsi M, D'Iddio S, Ghirardi O, Maccari F. Plasma and urine pharmacokinetics of free and of short-chain carnitine after administration of carnitine in man. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 1830-4.
- 15 Evans AM, Fornasini G. Pharmacokinetics of L-carnitine. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 941-67.
- 16 中島 光好, 滝口 祥令, 水野 淳宏, 山崎 昇. 1-塩化カルニチン (LC-80) の第一相試験 社内報告書 1986
- 17 仁木 敏晴. 1-塩化カルニチン (LC-80) 製剤間の生物学的同等性試験 社内報告書 1988
- 18 南 弘一, 神波 信次, 田村 彰, 泉 鉉吉, 木岡 直美, 柳川 敏彦 ほか. 急性脳症で発症した全身性カルニチン欠損症の1例. *小児科臨床* 2008 ; 61 : 449-52.

- 19 大浦 敏博. 全身性カルニチン欠乏症とカルニチン療法. 小児科 1999 ; 40 : 1042-8.
- 20 Shoji Y, Koizumi A, Kayo T, Ohata T, Takahashi T, Harada K, Takada G. Evidence for linkage of human primary systemic carnitine deficiency with D5S436: a novel gene locus on chromosome 5q. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 101-8.
- 21 鎌田 彩子, 大日方 薫, 重城 一仁, 多田 英世, 柿沼 宏明, 山本 重則. プロピオン酸血症の1例—診断後16年間にわたる治療経過について—. *小児科臨床* 2004 ; 57 : 959-62.
- 22 Itoh T, Ito T, Ohba S, Sugiyama N, Mizuguchi K, Yamaguchi S, Kidouchi K. Effect of carnitine administration on glycine metabolism in patients with isovaleric acidemia: significance of acetylcarnitine determination to estimate the proper carnitine dose. *Tohoku J Exp Med* 1996; 179: 101-9.
- 23 Ito T, Kidouchi K, Sugiyama N, Kajita M, Chiba T, Niwa T, Wada Y. Liquid chromatographic-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometric analysis of glycine conjugates and urinary isovalerylglycine in isovaleric acidemia. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; 670: 317-22.
- 24 須藤 正克, 重松 陽介. イソ吉草酸血症の出生前診断と早期治療効果 (分担研究: 現行マススクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究). 平成2年度厚生省心身障害研究 1990 ; : 133-5.
- 25 Ihara K, Kuromaru R, Inoue Y, Kuhara T, Matsumoto I, Yoshino M, Fukushige J. An asymptomatic infant with isolated 3-methylcrotonyl-coenzyme: a carboxylase deficiency detected by newborn screening for maple syrup urine disease. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 713-5.
- 26 石毛 美夏, 碓井 ひろみ, 石毛 信之, 藤川 研人, 穴澤 昭, 鈴木 健 ほか. 中鎖アシル-CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の3例. *特殊ミルク情報* 2009 ; 45 : 25-9.
- 27 小林 真之, 熊谷 雄介, 藤本 雅之, 三崎 貴子, 大和 謙二, 末廣 豊. SIDS様症状を呈したが、早期発見により後遺症なく救命可能であった中鎖アシル CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症の1例. *特殊ミルク情報* 2009 ; 45 : 7-9.
- 28 藤浪 綾子, 高柳 正樹. 米国ノースカロライナ州の新生児マススクリーニングにて発見された中鎖アシル CoA脱水素酵素(MCAD)欠損症日本人例. *特殊ミルク情報* 2009; 45: 14-7.
- 29 津留 智彦, 朴 仁三, 平本 龍吾, 奥村 恵子, 上瀧 邦雄, 小森 功夫 ほか. 横紋筋融解症で発症した極長鎖アシル CoA脱水素酵素欠損症の5歳男児例. *日本小児科学会雑誌* 2003 ; 107 : 503-7.
- 30 土井 俊明, 林 香織, 安保 亘. 極長鎖アシル CoA脱水素酵素欠損症の1例. *特殊ミルク情報* 2003 ; 39 : 33-6.
- 31 Miyajima H, Kohno S, Tomiyama H, Kaneko E. Effects of a low-dose L-carnitine supplement on

- an adult patient with mitochondrial trifunctional protein deficiency. *Muscle Nerve* 1999; 22: 429-30.
- 32 Fukao T, Song XQ, Yamaguchi S, Orii T, Wanders RJ, Poll-The BT, Hashimoto T. Mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase gene: a novel 68-bp deletion involving 3' splice site of intron 7, causing exon 8 skipping in a Caucasian patient with beta-ketothiolase deficiency. *Hum Mutat* 1995; 5: 94-6.
- 33 長崎 啓祐, 樋浦 誠, 菊池 透, 内山 聖. 抗生物質の長期投与による二次的な低カルニチン血症性の低血糖症の1例. *小児科臨床* 2005 ; 58 : 1893-7.
- 34 寺岡 通雄, 和田 智顕, 小倉 和郎, 安原 信吾, 喜多村 哲朗, 村上 暢子 ほか. 長期抗生剤投与により低カルニチン血症を来たしたと考えられた1例. *日本小児科学会雑誌* 2004 ; 108 : 1059-61.
- 35 Ishikura H, Matsuo N, Matsubara M, Ishihara T, Takeyama N, Tanaka T. Valproic acid overdose and L-carnitine therapy. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 55-8.
- 36 Murakami K, Sugimoto T, Woo M, Nishida N, Muro H. Effect of L-carnitine supplementation on acute valproate intoxication. *Epilepsia* 1996; 37: 687-9.
- 37 Ito T, Sugiyama N, Kobayashi M, Kidouchi K, Itoh T, Uemura O, et al. Alteration of ammonia and carnitine levels in short-term treatment with pivalic acid-containing prodrug. *Tohoku J Exp Med* 1995; 175: 43-53.
- 38 Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982; 101: 782-5.
- 39 Sakurauchi Y, Matsumoto Y, Shinzato T, Takai I, Nakamura Y, Sato M, et al. Effects of L-carnitine supplementation on muscular symptoms in hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 258-64.
- 40 Maeda K, Shinzato T, Kobayakawa H. Effects of L-carnitine administration on short-chain fatty acid (acetic acid) and long-chain fatty acid metabolism during hemodialysis. *Nephron* 1989; 51: 355-61.
- 41 前田 憲志, 新里 高弘, 吉田 文直, 小早川 裕之. 血液透析施行時の Short chain fatty acid (acetic acid)および long chain fatty acid の代謝に与える L-carnitine 投与の影響. *透析会誌* 1987 ; 20 : 457-63.
- 42 Kudoh Y, Shoji T, Oimatsu H, Yoshida S, Kikuchi K, Iimura O. The role of L-carnitine in the pathogenesis of cardiomegaly in patients with chronic hemodialysis. *Jpn Circ J* 1983; 47: 1391-7.
- 43 Maebashi M, Imamura A, Yoshinaga K, Sato T, Funyu T, Ishidoya Y, Hirayama N. Carnitine depletion as a probable cause of hyperlipidemia in uremic patients on maintenance hemodialysis. *Tohoku J Exp Med* 1983; 139: 33-42.

- 44 Suzuki Y, Narita M, Yamazaki N. Effects of L-carnitine on arrhythmias during hemodialysis. *Jpn Heart J* 1982; 23: 349-59.
- 45 Stanley CA. Carnitine deficiency disorders in children. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 42-51.
- 46 Editorials. Carnitine deficiency. *Lancet* 1990; 335: 631-3.
- 47 Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, Noorani Z. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD006659.
- 48 Walter JH. L-carnitine in inborn errors of metabolism: what is the evidence? *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 181-8.
- 49 Winter SC. Treatment of carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 171-80.
- 50 Tein I. Role of carnitine and fatty acid oxidation and its defects in infantile epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 3: 3S57-82; discussion 3S82-3.
- 51 Winter SC, Buist NR. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine. *Am Heart J* 2000; 139: S63-9.
- 52 Scaglia F, Longo N. Primary and secondary alterations of neonatal carnitine metabolism. *Semin Perinatol* 1999; 23: 152-61.
- 53 Thomason MJ, Lord J, Bain MD, Chalmers RA, Littlejohns P, Addison GM, et al. A systematic review of evidence for the appropriateness of neonatal screening programmes for inborn errors of metabolism. *J Public Health Med* 1998; 20: 331-43.
- 54 Winter SC, Buist NR. Inborn errors of metabolism: medical and administrative "orphans". *Am J Manag Care* 1998; 4: 1164-8.
- 55 Pons R, De Vivo DC. Primary and secondary carnitine deficiency syndromes. *J Child Neurol* 1995; 10 Suppl 2: S8-24.
- 56 Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 77-85.
- 57 Deodato F, Boenzi S, Santorelli FM, Dionisi-Vici C. Methylmalonic and propionic aciduria. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 104-12.
- 58 de Baulny HO, Benoist JF, Rigal O, Touati G, Rabier D, Saudubray JM. Methylmalonic and propionic acidaemias: management and outcome. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 415-23.
- 59 Barić I, Zschocke J, Christensen E, Duran M, Goodman SI, Leonard JV, et al. Diagnosis and management of glutaric aciduria type I. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 326-40.
- 60 Vockley J, Ensenauer R. Isovaleric acidemia: new aspects of genetic and phenotypic heterogeneity. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 95-103.
- 61 Segura-Bruna N, Rodriguez-Campello A, Puente V, Roquer J. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 1-7.
- 62 Lheureux PE, Penaloza A, Zahir S, Gris M. Science review: carnitine in the treatment of valproic

- acid-induced toxicity - what is the evidence? *Crit Care* 2005; 9: 431-40.
- 63 Brass EP. Pivalate-generating prodrugs and carnitine homeostasis in man. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 589-98.
- 64 Raskind JY, El-Chaar GM. The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 630-8.
- 65 De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, Dreifuss FE, Greenwood RS, Nordli DR Jr, et al. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia* 1998; 39: 1216-25.
- 66 Weinhandl ED, Rao M, Gilbertson DT, Collins AJ, Pereira BJ. Protective effect of intravenous levocarnitine on subsequent-month hospitalization among prevalent hemodialysis patients, 1998 to 2003. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 803-12.
- 67 Belay B, Esteban-Cruciani N, Walsh CA, Kaskel FJ. The use of levo-carnitine in children with renal disease: a review and a call for future studies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 308-17.
- 68 Berns JS. How can erythropoietin requirement be reduced in dialysis patients? *Seminor in Dialysis* 2006; 19: 370-2.
- 69 Hedayati SS. Dialysis-related carnitine disorder. *Semin Dial* 2006; 19: 323-8.
- 70 Schreiber B. Levocarnitine and dialysis: a review. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 218-43.
- 71 Golper TA, Goral S, Becker BN, Langman CB. L-carnitine treatment of anemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S27-34.
- 72 Miller B, Ahmad S. A review of the impact of L-carnitine therapy on patient functionality in maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: S44-8.
- 73 Guarnieri G, Situlin R, Biolo G. Carnitine metabolism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S63-7.
- 74 Hörl WH, Jacobs C, Macdougall IC, Valderrabano F, Parrondo I, Thompson K, and Carveth BG. European best practice guidelines 14-16: inadequate response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 4: 43-50.
- 75 Wanner C, Horl WH. Carnitine abnormalities in patients with renal insufficiency. Pathophysiological and therapeutical aspects. *Nephron* 1988; 50: 89-102.
- 76 Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D eds. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001.
- 77 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 湯雄一郎 (編). *ネルソン小児科学*. 原著第 17 版. 東京: エルゼビア・ジャパン株式会社; 2005.
- 78 遠藤 文夫, 山口 清次, 高柳 正樹, 深尾 敏幸 (編). *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. 東京: 株式会社診断と治療社; 2009.
- 79 チョッケ&ホフマン (原著). 松原 洋一 (監訳). *小児代謝疾患マニュアル*. 第 2 版. 東京: 株式会社 診断と治療社; 2006.

- 80 清野 佳紀, 小林 邦彦, 原田 研介, 桃井 眞理子 (編). **New 小児科学**. 改訂第2版. 東京: 株式会社 南江堂; 2003.
- 81 五十嵐 隆 (編). **小児科学**. 改訂第9版. 東京: 株式会社 文光堂
- 82 阿部 敏明, 飯沼 一字, 吉岡 博 (編). **小児科学 新生児学テキスト**. 全面改訂第4版. 東京: 株式会社 診断と治療社; 2003.
- 83 森川 昭廣, 内山 聖, 原 寿郎 (編). **標準小児科学**. 第6版. 東京: 株式会社 医学書院; 2006.
- 84 兼子 直, Nau H. **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. 東京: ライフ・サイエンス; 2006.
- 85 Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS (編), 飯田 喜俊, 秋澤 忠男, 椿原 美治 (監訳). **臨床透析ハンドブック**. 第4版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2009.
- 86 富野 康日己 (編). **血液透析患者の合併症と薬剤投与**. 東京: 南江堂; 2006.
- 87 大平 整爾, 伊丹 儀友 (編). **血液透析施行時のトラブル・マニュアル 症状別・トラブル別にみた対応策**. 改訂第2版. 東京: 日本メディカルセンター; 2008.
- 88 下条 文武 (編). **透析患者の検査と管理**. 東京: 中外医学社; 1999.
- 89 特殊ミルク共同開発委員会. **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**. 特殊ミルク情報 2006; 42 (別冊): 1-39.
- 90 Kölker S, Christensen E, Leonard JV, Greenberg CR, Burlina AB, Burlina AP, et al. **Guideline for the diagnosis and management of glutaryl-CoA dehydrogenase deficiency (glutaric aciduria type I)**. *J Inher Metab Dis* 2007; 30: 5-22.
- 91 Angelini C, Federico A, Reichmann H, Lombes A, Chinnery P, Turnbull D. **Task force guidelines handbook: EFNS guidelines on diagnosis and management of fatty acid mitochondrial disorders**. *Eur J Neurol* 2006; 13: 923-9.
- 92 KDOQI; National Kidney Foundation. **CPG and CPR 33. Using pharmacological and nonpharmacological adjuvants to ESA treatment in HD-CKD: KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease**. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006; 47: S71-8.
- 93 USP 32 Levocarnitine Tablets p.2770-1
- 94 財団法人 日本公定書協会 編 **塩化レボカルニチン錠** In: **日本薬局方外医薬品規格第三部**. 東京: 薬事日報社; 2006. p.177-8.
- 95 Coates PM, Hale DE, Finocchiaro G, Tanaka K, Winter SC. **Genetic deficiency of short-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase in cultured fibroblasts from a patient with muscle carnitine deficiency and severe skeletal muscle weakness**. *J Clin Invest* 1988; 81: 171-5.

- 96 Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, Stiff JE, Shug AL, Cederbaum SD. Systemic carnitine deficiency--a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome. *N Engl J Med* 1980; 303: 1389-94.
- 97 Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel CL. Long-term L-carnitine treatment in isovaleric acidemia. *Pediatr Neurol* 1991; 7: 137-40.
- 98 von Petrykowski W, Ketelsen UP, Schmidt-Sommerfeld E, Penn D, Sawicka E, Struck E, et al. Primary systemic carnitine deficiency under successful therapy: clinical, biochemical, ultrahistochemical and renal clearance studies. *Clin Neuropathol* 1985; 4: 63-71.
- 99 Chalmers RA, Bain MD, Zschocke J. Riboflavin-responsive glutaryl CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006; 88: 29-37.