

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名（一般名・商標名）	塩化レボカルニチン、エルカルチン
b. 剤型	100mg,300mg 錠剤
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	はい・（幼児の場合）粉砕して使用
d. 対象年齢	乳幼児を含めて小児・成人
e. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；レボカルニチンの欠乏の改善によるミトコンドリア機能賦活。その他、二次性カルニチン欠乏症 対象疾患；プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症（保険適用） 成人と同一か否か：はい・ 他にも適応となる効能・効果、対象疾患があるか：はい・（はいの場合は以下に記載） カルニチントランスポーター異常による一次性（全身性）カルニチン欠乏症およびその他の二次性カルニチン欠乏症；グルタル酸尿症、脂肪酸β酸化障害症、尿素サイクル異常症、Reye 症候群、SIDS、バルプロ酸使用症例ミトコンドリア異常症、重症ミオパチー、特発性心筋症、血液透析、腹膜透析、腎不全、肝硬変、肝不全。
f. 年間症例数の予測（5万例を超えるか？）	プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症は50例程度だがその他の二次性カルニチン欠乏症を含めると1万例は超えると考えられる。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	大塚薬品
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認 有・承認年月日 小児での承認 あり 開発状況（製剤追加の場合も含む）
c. 海外での開発・販売企業	Carnitor(levocarnitine) 330mg(錠剤)、1g/10 経口溶液) および注射製剤 1g/5ml vial Sigma-Tau Pharmaceuticals USA また Italy でも製造
d. 海外での成人および小児の開発・承認状況	成人での承認 有 承認年月日 小児での承認 有 開発中であれば開発国と開発状況を記載
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	レボカルニチン
b. 効能・効果、対象疾患	効能・効果；レボカルニチンの欠乏の改善によるミトコンドリア機能賦活。 対象疾患；プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症（保

	陰適用) 成人と同一か否か：はい・
c. 用法・用量	1日 30-60mg/kg 3回に分服
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容	①重要な基本的注意：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だけ投与する。長期投与する場合には観察を十分に行い、適宜臨床検査（血液検査、肝腎機能検査、尿検査）を行うことが望ましい。 ②副作用：調査症例 279 例中 7 例（2.51%）に副作用が認められている。食欲不振、下痢、軟便、腹部膨満感、顔面浮腫、血尿、貧血がそれぞれ 1 %未満 ③妊婦・産婦・授乳婦への投与：妊娠中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないため治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する。授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが投与する場合は授乳を避けさせる（動物実験で乳汁中へ移行することが報告されている）。 ④小児等への投与：未熟児・新生児、乳児に対する安全性は確立されていない。投与経験が少ない ⑤適用上の注意：錠剤を嚥下することが困難な場合には水に懸濁して投与してもさしつかえない。室温保存
e. その他の問題点	
f. 現在の記載でどういう現実的な問題があるのか	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だけ投与するとされており、一次性およびその他の二次性カルニチン欠乏症への適応拡大が強く望まれる。
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
米国の状況	承認状況：承認済み 添付文書の記載内容： 効能・効果、対象疾患 原発性および二次性カルニチン欠乏症に適応。カルニチン添加により代謝異常により蓄積した有機酸を有効に除去する。 用法・用量 乳幼児；50-100mg/kg/日、最高 3g まで使用可。開始用量は必ず 50mg/kg/日から行うこと。 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 使用中は臨床症状観察の他、バイタルサイン、定期的な血液・生化学検査および血清カルニチン濃度の測定を行うこと。禁忌は特になし
イタリアの状況	承認状況：承認

	添付文書の記載内容：米国に準ずる 効能・効果、対象疾患 同上 用法・用量 同上 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載内容 同上
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、レファレンスはコピーを必ず保存）	
Cochran Review の評価 （全文は資料として別添）	Cochran Review には記載なし
Cochran Review の採用文献	（別添可）
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	記載内容のサマリー
The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (8 th ed), Scriver et,al McGraw-Hill, Volume 2 p2128,5097,2134,2137,3922, 2270 他,2001	カルニチン補充療法としてグルタミン酸尿症、中鎖アシル CoA 水酸化酵素欠損症、イソ吉草酸尿症、respiratory chain diasease, propionyl CoA carboxylase deficiency などにも適応を記載
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：1042-1048, 1999	一次性（全身性）カルニチン欠損症の本邦例を紹介し、本症が稀な疾患でないこと、早期に発見し、カルニチン大量療法を行えば救命できることを明らかにした。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容（カテゴリーについては適宜変えて可）	
対象とする年齢の小児の PK データ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
Cederbaum SD et al: Carnitine membrane transporter deficiency: a long term follow up and OCTN2 mutation in the first documented case of primary carnitine deficiency. Mol Genet Metab 77:195-201,2002	文献上初めて記載された一次性（全身性）カルニチン欠損症患者のカルニチントランスポーター（OCTN2）の分子遺伝学的解析と 20 年にわたる観察の結果より L-カルニチンの大量投与が著効を示すことを報告している。
Winter SC; Treatment of carnitine deficiency. J. Inherit. Metab. Dis. 26: 171-180, 2003	多くの脂肪酸や有機酸代謝異常症に伴う二次性カルニチン欠損症に対する L-カルニチン療法の有用性を解説したものである。特に L-カルニチン投与が単に補充するだけでなく、有害なアシル化合物を取り除くのに有効であると結論している。

2 重盲検等の対照薬を用いた比較試験		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー	
その他の試験（国内における公的研究費による委託研究などがある場合は、どのような委託研究によって行われたかも必ず記入）		
著者、雑誌名、ページ、 発行年など	記載内容のサマリー	
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか		
臨床現場の必要性	現在エルカルチンの適応はプロピオン酸血症およびメチルマロン酸血症の2疾患のみであり、現実にはカルニチントランスポーター異常症による全身性カルニチン欠乏症およびグルタル酸尿症、脂肪酸β酸化異常症、尿素サイクル異常症など、二次性カルニチン欠乏症があり、現実使用され効果をあげているばかりか必要不可欠になっている。	
開発が行われなかった理由	患者数が少ないことと製薬会社などを含めて積極的な取り組みが今までなされなかった（機会がなかった）。	
7. どのような開発が適切であると考えられるか		
開発へのアプローチ法	その根拠	
適応外使用通知に則った申請。 現行で使用している疾患を対象にその有用性を後方視的に検討することで証明して早期に適応拡大を進める。	カルニチンの不足は細胞において長鎖脂肪酸からのエネルギーの獲得ができず多くの臓器障害をきたし、致死的になることもあり二重盲検法は適切ではない。現在までに重大な副作用はなく、安全性も高いため適応拡大の早期実現が望まれる。	
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応		
誰（どこ）が	誰（どこ）に	どのような働きかけをしたかと、それに対する相手の反応、進行状況
大浦敏博（東北大学小児病態学）	大塚薬品	適応拡大の働きかけ（平成17年1月5日）