

メナテトレノン製剤（医療用販売名 グラケーカプセル 15mg）

概要

骨粗鬆症による骨折を予防することは高齢化社会がますます進展するわが国において重要な課題である。一方、現在ビタミンKやビタミンDはサプリメントとして広く販売され消費者の自己判断により摂取されていることから、本来治療的介入を要する骨粗鬆症患者の受診機会を遅らせていることが懸念される。医薬品として40年近くの使用実績があるビタミンK製剤メナテトレノンを一般用医薬品として転用し、閉経後女性および高齢者に限定して骨量低下の抑制を図れば、骨粗鬆症の予防に有益である。同時に薬剤師に販売関与させることで、低リスク者の服薬管理とともに、高リスク者への早期受診勧奨が可能となり、全体として骨粗鬆症に起因する骨折予防への貢献が期待される。

1. 一般用医薬品への転用の合理性

（1）スイッチ化の合理性及びリスクベネフィット評価

わが国は急速な高齢化に伴い骨粗鬆症患者が年々増加しており、その数は現時点で1,100万人と推定されている。骨粗鬆症による大腿骨頸部骨折は年間12万件を超えると推定され、椎体・大腿骨などの骨折頻度の上昇は要介護者の増加を引き起こし家族および社会に大きな負担となる。とくに女性においては閉経後急速に骨量が減少するため、骨粗鬆症患者数・大腿骨頸部骨折ともに男性に比べて約4倍高いとされている。骨粗鬆症を予防し、高齢者の骨折を防止することは、介護予防をめざす国民健康の視点から重要な課題である。

骨粗鬆症の治療薬として、ビスフォスフォネート、カルシトニン、エストロゲン製剤、活性型ビタミンD3、イプリフラボン、ビタミンK2、カルシウムなどの製剤が医療用医薬品として用いられている。骨粗鬆症患者数は1,100万人と推定されているが、治療的介入を受けている患者は約250～300万人と推定され、骨量減少傾向を示すものの骨折危険性が低い層は治療の対象とはなっていない。現在、骨粗鬆症の予防を効能として謳った医薬品は存在しないものの、ビタミンKやビタミンDはすでにサプリメントとして国内外で販売されており、近年の骨粗鬆症に対する国民意識の高まりと相まって広く摂取されている。

ビタミンK2製剤メナテトレノンは、1972年に国際誕生し長年の使用実績を有する医薬品である。日本においても1995年に医療用医薬品として販売が開始され、2009年には再審査が終了し、有効性と安全性に関して一定の評価が確立している。

近年、健康診断における骨密度測定が普及するに従い、一般国民の骨粗鬆症に対する認識は高まっている。軽度な腰痛程度では積極的に医療機関を受診する行動はとらないものの、高齢や閉経による骨量減少は将来の骨粗鬆症や骨折のリスクを高める。他方で、予防を目的に消費者の自己判断によるサプリメント摂取機会は高まっており、本来治療的介入を必要とする骨粗鬆症患者の受診を遅らせることが懸念される。このような現在の状況に対して、本剤を一般用医薬品に転用することにより、骨粗鬆症予備群が日常的に薬剤師に相談できる機会を提供し、骨折危険性を有する者を早期に発見して受診勧奨を行うことができる。これにより、低リスク者においては一般用医薬品による管理機会を提供すると

もに、高リスク者への早期の受診勧奨を実施することで、骨粗鬆症に起因する骨折の予防を図ることができる。

(2) 医療用医薬品としての開発の経緯

1960年 Bouckaert らによってビタミン K が骨折の治癒過程を促進するとの報告がなされた。1974年、 γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) というアミノ酸が発見され、Gla 残基はカルシウムイオンに強い親和性を有し、ビタミン K は Gla 残基の形成に不可欠な因子であることが明らかにされた。次いで 1975年には骨の中に Gla を含有するタンパク (オステオカルシン) の存在が確認され、ビタミン K が骨形成をはじめとする骨代謝に深く関与していることが明らかとなった。

エーザイ(株)は 1965年から研究を開始したが、1981年より本格的に開発に着手しビタミン K₂ (メナテトレノン) が骨芽細胞に直接作用し、骨基質たんぱく質であるオステオカルシンの γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) 残基を生成(Gla 化)すると共に、骨形成を促進することにより骨代謝回転を高める。同時に骨吸収を抑制し骨粗鬆症の骨代謝の不均衡を改善し、骨量の維持作用を示すことを明らかにした。臨床研究では、吸収の良好な服用しやすい小型ソフトカプセル剤を検討し、その臨床的有用性が証明され、1995年6月製造承認を取得した。

再審査期間：10年間（1995年6月30日～2005年6月29日：終了）

薬価基準収載年月日：1995年8月25日

再審査結果通知年月日：2009年6月19日

再審査結果の内容：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

(3) 当該分野における位置付け

骨粗鬆症の治療薬には、大きく 1) 骨吸収抑制薬：(1)カルシトニン製剤、(2)ビスフォネート製剤、(3)イプリフラボン、(4)エストロゲン製剤 (5)SERM (selective estrogen receptor modulator) と、2) 骨形成促進薬（ビタミン K₂、カルシウム製剤、ビタミン D₃ とその誘導体）に分けられる。骨粗鬆症に対して薬剤を投与する目的は、骨粗鬆症による骨折を減少させることにより、骨折によって引き起こされる諸症状を緩和することにある。

高齢者に対しては大腿骨骨折防止効果を有するビスフォスフォネートを第一選択とするが、座位が困難、病識が乏しく服薬継続が困難、比較的若年者、乳がんの既往歴、冠動脈疾患のハイリスク患者にはラロキシフェンが第一選択薬となる。第一選択薬を使用できず、骨密度が低いあるいは骨代謝マーカーが高い場合はエチドロネートを、易転倒性がある、あるいは服用回数を少なくしたい場合は活性型ビタミン D₃ 製剤を、ucOC（低カルボキシル化オステオカルシン）値が高い場合やビタミン K 摂取不足が予想される胃切除後の骨量減少、アルコール多飲者、肝・胆道系疾患の合併者、抗生物質の長期使用者など低回転型骨粗鬆症患者にはビタミン K₂ 製剤を選択すると良いとされている。

骨粗鬆症治療の予防と治療ガイドライン 2006 版における推奨グレード

薬物	骨密度増加	椎体骨折防止	非椎体骨折予防	総合評価
アレンドロネート	A	A	A	A
リセドロネート	A	A	A	A
ラロキシフェン塩酸塩	A	A	B	A
エチドロネート	A	B	B	B
活性型ビタミン D3 製剤	B	B	B	B
カルシトニン製剤	B	B	C	B
ビタミン K2 製剤	B	B	B	B
女性ホルモン製剤	A	A	A	C
カルシウム製剤	C	C	C	C

上記は骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会（2006）における推奨度である。A は強く勧められる、B は勧められる、C は勧められる根拠がないとされている。

（４）本剤の安定性等

有効成分メナテトレノンの安定性については、温度、湿度に対しては安定であるが、光・アルカリ性 pH に不安定であり分解して着色が強くなる。メナテトレノンは液性がアルカリ性に傾くにつれて分解が促進する。

P T P 包装時の製剤については、苛酷試験（60℃・6 時間、80℃・6 時間）において含量、カプセル軟化変形にほとんど変化がない。したがって、橙色のカプセル剤など適切な製剤化と包装によって、保存安定性を確保することができる。

（５）当該有効成分を配合した医療用医薬品の再審査結果の有無

再審査結果は、2009 年 6 月 19 日に通知された。

2. 一般用医薬品としての有効性について

（１）想定される一般用医薬品の有効性

閉経後女性および高齢者の骨粗鬆症予備群における骨量低下を防止することを目的とする。すなわち、軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防を対象とする。

骨粗鬆症は骨密度の低下と骨質の劣化により骨折を引き起こし、高齢者にとって予後が悪く QOL を大きく損ねる疾患である。本剤の適応を想定する退行期骨粗鬆症の発症要因は閉経あるいは老人性と分類される。一方、ステロイド性骨粗鬆症は異なる病態生理であるため本剤の適応疾患からは除外する。

骨粗鬆症は骨のリモデリングに変調を来す疾患である。ビタミン K2 製剤は骨形成を促進

し、血清オステオカルシン濃度を上昇させる。すでに退行期骨粗鬆症における骨量維持効果と疼痛改善効果が認められており、服用により骨量低下の防止が期待できる。

(2) 前記を補強する医療用医薬品の有効性

医療用の骨粗鬆症治療薬には、1) 主に骨吸収を抑制するビスフォスフォネート製剤、カルシトニン製剤、エストロゲン製剤、2) 主に骨形成を促進する活性型ビタミンD3製剤、カルシウム製剤などがあり、本剤を転用した一般用医薬品による管理が不十分な場合は、医師を受診することによって、より作用の強力な骨粗鬆症治療を受けることができる。

3. 一般用医薬品とした場合の安全性について

(1) 医療用医薬品としての安全性プロフィール

①副作用：総症例 6,321 例中、302 例 (4.78%) に副作用が報告されている。重篤なものは認められず、その主なものは胃部不快感(0.84%)、上腹部通(0.32%)、悪心(0.25%)、下痢(0.19%)等の胃腸障害(2.18%)、発疹(0.27%)、そう痒症(0.17%)等の皮膚および皮下組織障害(0.76%)、頭痛(0.17%)、浮動性めまい(0.09%)などの神経系障害(0.33%)などであった。臨床検査の異常(1.11%)は、血中尿素増加(0.27%)、AST増加(0.25%)、ALT(0.21)など認められたが重篤なものはなかった。

②重大な副作用：特に認められない。

③高齢者への投与：長期にわたって投与されることが多い薬剤なので、投与中は患者の状態を十分に観察すること。

④妊婦・産婦・授乳婦等への投与：妊娠、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない(使用経験がない)

⑤小児に対する投与：小児に対する安全性は確立していない。

⑥禁忌：ワルファリンカリウム投与中の患者

⑦慎重投与：特になし。

⑧相互作用(併用禁忌)：ワルファリンの薬効が減弱する。患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し、本剤を投与しない。

(2) 一般用医薬品とした場合の安全性

①薬剤間相互作用：

ワルファリン療法を受けている者が本剤を服用するとワルファリンの作用が減弱し血液凝固能の管理ができなくなるため、本剤を服用してはならない。

②留意すべき副作用とその対処方法

重篤な副作用は認められないが、報告されている副作用の中では胃部不快感や下痢などの胃腸障害が比較的多い(全体の約2%)なので、その症状が重い場合は、服用を中止し受診を勧奨する。

③消費者による的確な症状・疾患把握の可否：

骨量減少は初期の場合は自覚症状がないため深く静かに進行するが、近年、健康診断における骨密度測定が普及するに従い、消費者が自身の骨粗鬆症リスクを認識することは可能である。

④重篤な他の疾患との区別の可否と見逃した場合の影響：

骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は不十分であり骨折を来す危険性がある。そのようなケースは作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要があるが、薬剤師による販売時の介入により適切に受診勧奨を行うことで対応が可能である。ステロイド性骨粗鬆症は異なる病態生理であるため本剤の適応疾患からは除外する。

⑤医師の初回診察の必要性：

原則として、軽度の骨密度低下を健康診断で指摘された者を対象とし、医師による初回診療を必須とはしない。

健康診断において骨密度低下が指摘されたものの、その程度は軽微であり治療的介入が必要ではないケースで、骨粗鬆症の予防を目的にセルフ・メディケーションの適応が考えられる。この場合は、定期的に薬剤師に販売時インタビューを実施させ対応する。もし骨粗鬆症の進行が推定される場合は一般用医薬品を販売せず受診勧奨を行う。

一方で、医師による診察を受診した結果、骨密度低下は軽微で骨折危険性は低いため、作用の強力な医療用医薬品による治療的介入は当面必要ではないと判断されたケースは、サプリメントよりも効果の確実な本剤の一般用医薬品が有用と考える。上記と同様に、もし骨粗鬆症の進行が推定される場合は一般用医薬品を販売せず受診勧奨を行う。

⑥同様の症状に不適切に繰り返し使用した場合の危険性：

本剤の有効成分メナテレンオンは、過量分は体内で代謝されるために蓄積による有害反応は生じない。むしろ効果不十分な際や骨粗鬆症進行例では本剤のみによる治療は適切ではなく、作用のより強力な医療用医薬品によって治療を行う必要がある。漫然と販売・服用することを避け、受診勧奨により適切な治療を促すことが重要である。

4. 総合評価と承認にあたっての条件

(1) 安全性

医療用医薬品としての1日用量は45mgであるため、一般用医薬品への転用にあたっては45mgを1日最大用量とする。

(2) 有効性

すでに医療用医薬品としての実績を有し、骨量低下の進展抑制に有効である。

(3) 想定される用法・用量と効能・効果

【効能・効果】

閉経後女性および高齢者における骨量低下の抑制

【用法・用量】

1回15mgを1日3回内服

(4) 包装単位（投与日数の制限）

90錠（30日分）

(5) 販売時における薬剤師の関与の必要性

高齢者における骨量低下には大きな個人差があるため、本剤を必要とするか否かについては、薬剤師に個別に対応させる必要がある。また、薬剤師による質問や相談対応により、骨粗鬆症が進展し骨折の高リスク者であると思われる場合は、早期の受診勧奨を実施させる必要がある。さらに、ワルファリン使用に関して毎回直接に確認し、もしワルファリン治療を受けている場合は販売してはならない。本剤使用中に、発疹、発赤、掻痒の訴えがあった場合には服用を中止するよう指導する。

(6) 薬剤師の研修

下記の項目について研修を必須とする。

- 1) 骨粗鬆症の病態、症状、診断法および治療法全般について
- 2) 受診勧奨すべき患者の見分け方
- 3) 骨粗鬆症治療におけるビタミンK2製剤の位置づけ
- 4) 本剤の副作用
- 5) ワルファリンとの相互作用機序
- 6) 本剤の医療用医薬品としての有効性・安全性に関する臨床成績
- 7) 類似の効能を謳う市販サプリメントや特定保健食品について

(7) 販売実践ガイダンス等の要否

前記(6)の項目を網羅する販売実践ガイダンスを作成し、販売に当たる薬剤師への研修および販売時のガイダンスとして用いることを条件とする。

(8) 参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編（2006年）
- 2) 「グラケーパーセル 15mg」インタビューフォーム（2009年12月改定）
- 3) エーザイ株式会社 「グラケーパーセル 15mg」添付文書
- 4) <http://www.shiga-med.ac.jp/~koyama/analgesia/analog-osteoprosisi.html>
- 5) 今日の治療薬 2010年 南江堂

5. 一般用医薬品としての海外での販売状況**(1) 一般用医薬品としての販売の有無**

海外では発売されていない。

(2) 販売されている場合には、有効成分量、効能・効果、用法及び用量等について、本検討結果による候補成分との比較を行うこと
海外では発売されていないため、該当しない

付帯資料

医薬品添付文書「グラケーカプセル 15mg」

**2009年11月改訂 (第9版)
*2009年5月改訂

日本標準商品分類番号

87316

骨粗鬆症治療用ビタミンK₂剤

グラケー[®]カプセル 15mg Glakay[®]

〈メナテトレノン製剤〉

**〔貯 法〕 室温保存

PTP包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後、高温・湿気を避けて保存すること（カプセル皮膜の軟化・変色及びPTPへのはりつきが起こることがある）。

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

承認番号	20700AMZ00525000
薬価収載	1995年8月
販売開始	1995年10月
**再審査結果	2009年6月
国際誕生	1972年6月

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

ワルファリンカリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

*【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1カプセル中にメナテトレノン15mgを含有する橙色の軟カプセル剤である。なお、添加物としてL-アスパラギン酸、黄色5号、カルナウバロウ、硬化油、酸化チタン、ゼラチン、D-ソルビトール液、濃グリセリン、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、モノオレイン酸グリセリンを含有する。

*2. 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形	性 状
グラケー カプセル 15mg	軟カプセル —*	 長径(mm)・短径(mm)・質量(mg) 9.6 5.6 190	カプセル 橙色 内容物 淡黄色の粘稠 な液又は半固 形物

*「グラケー」の印字あり

【効能・効果】

骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善

【用法・用量】

通常、成人にはメナテトレノンとして1日45mgを3回に分けて食後に経口投与する。

**【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (1)本剤の適用にあたっては、厚生省「老人性骨粗鬆症の予防及び治療に関する総合的研究班」の診断基準（骨量減少の有無、骨折の有無、腰背痛の有無などの総合による）等を参考に、骨粗鬆症との診断が確立し、骨量減少・疼痛がみられる患者を対象とすること。
- (2)発疹、発赤、痒痒等があらわれた場合には投与を中止すること。

2. 相互作用

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン カリウム (ワーファリン)	ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。 患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し、本剤の投与を中止する。プロトロンビン時間、トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し、ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。	ワルファリンは肝細胞内のビタミンK代謝サイクルを阻害し、凝固能のない血液凝固因子を産生することにより抗凝固作用、血栓形成の予防作用を示す製剤である。本剤はビタミンK ₂ 製剤であるため、ワルファリンと併用するとワルファリンの作用を減弱する。

3. 副作用

**総症例6,321例中、302例（4.78%）の副作用が報告されている。（再審査終了時）

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
** 消化器	胃部不快感、腹痛、下痢、悪心、口内炎、食欲不振、消化不良、便秘	口渇、舌炎、嘔吐	
** 過敏症	発疹、痒痒	発赤	
** 精神神経系	頭痛	めまい、ふらつき、しびれ	
** 循環器		血圧上昇、動悸	
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTPの上昇等		
泌尿器	BUNの上昇等		頻尿
** その他	浮腫	眼の異常、関節痛	倦怠感

4. 高齢者への投与

高齢者に長期にわたって投与されることが多い薬剤なので、投与中は患者の状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、授乳婦への投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。

6. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(裏面につづく)

7. 適用上の注意

(1)投与時

本剤は空腹時投与で吸収が低下するので、必ず食後に服用させること。

なお、本剤は脂溶性であるため、食事に含まれる脂肪量が少ない場合には吸収が低下する。〔薬物動態〕の項参照

(2)薬剤交付時

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人男子9名に本剤1カプセル(15mg)を食後単回経口投与したところ、平均血漿中メナテレン濃度は投与後約1時間のラグタイムの後上昇し、投与後約6時間でピークに達した(図1)。なお、若年成人及び高齢者各6名に本剤1回1カプセル(15mg)を1日3回食後に7日間反復経口投与したところ、初回投与時に比し最終投与時のC_{max}及びAUCは、若年成人ではほぼ同様の値を示した。一方、高齢者では各々約1.3倍、約1.5倍に上昇したが、朝投与前の血漿中濃度は投与3日以降上昇しなかった。(①②)

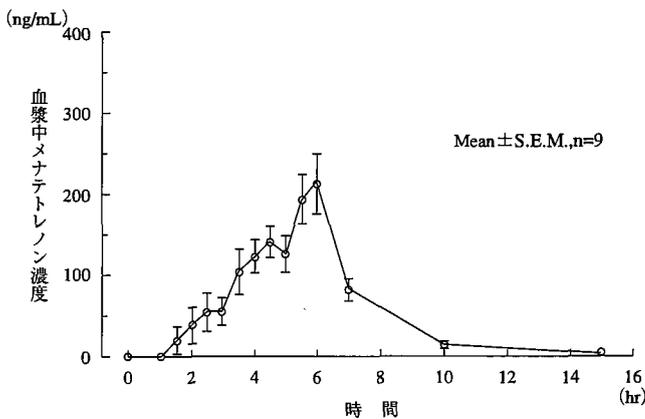


図1 本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

本剤1カプセルを経口投与した時の薬物動態パラメータ

C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
253.2±82.4	4.72±1.52	870.7±149.6

(Mean±S.D., n=9)

2. 食事の影響

健康成人男子3名に本剤1カプセル(15mg)を一晩絶食後あるいは朝食摂取30分以内に経口投与し、血漿中メナテレン濃度推移を検討したところ、一晩絶食後投与では本剤の吸収は低下した(図2)。(③)

また、健康成人男子18名を6名ずつ3群に分け、クロスオーバー法により、脂肪含有量の異なる3種類の食事(脂肪含有量:8.8g、20.0g、34.9g)摂取30分以内に本剤1カプセル(15mg)を経口投与し、血漿中メナテレン濃度推移を検討したところ、本剤の吸収は食事に含まれる脂肪量に応じて増大した。なお、上記健康成人男子18名のうち12名に、さらに高い脂肪を含有する食事(脂肪含有量:53.8g)摂取30分以内に本剤1カプセル(15mg)を経口投与し、血漿中メナテレン濃度推移を検討したところ、本剤の吸収は脂肪含有量34.9gの食事を摂取した時と同程度であった(図3)。(④)

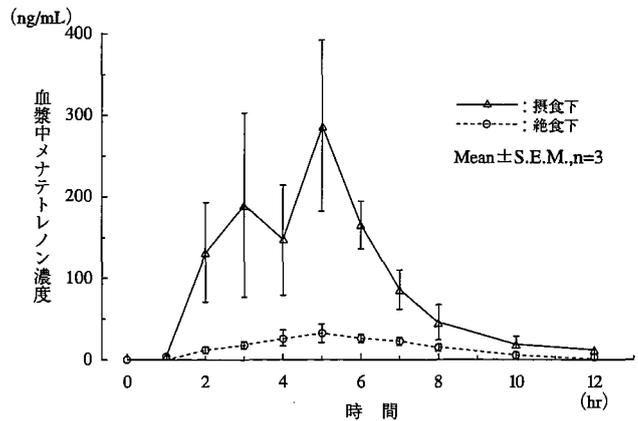


図2 絶食下(空腹時)あるいは摂食下(朝食後)に本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

絶食下(空腹時)あるいは摂食下(朝食後)に本剤1カプセルを経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与方法	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
絶食下投与	32.3±18.2	4.3±1.2	165.00±73.54
摂食下投与	354.0±165.0	3.3±1.5	1,114.50±227.86

(Mean±S.D., n=3)

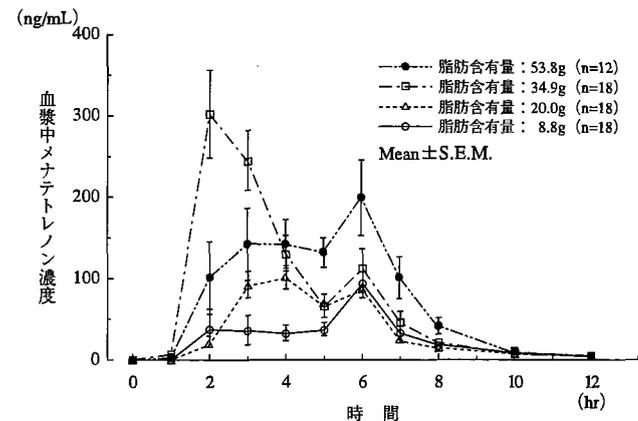


図3 脂肪含有量の異なる4種類の食事摂取後に本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

脂肪含有量の異なる4種類の食事摂取後に本剤1カプセルを経口投与した時の薬物動態パラメータ

脂肪含有量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)
8.8 g	133.4±80.5	5.3±1.5	370.6±194.2
20.0 g	139.7±43.3	4.4±1.3	485.2±150.1
34.9 g	409.4±159.1	3.0±1.5	1,024.4±341.4
53.8 g	297.1±157.8	4.3±1.7	991.2±392.0

(Mean±S.D., n=18, ただし、脂肪含有量53.8gの場合はn=12)

(参考): 脂肪含有量8.8gの献立内容

内容	量 (g)	脂肪 (g)
ご飯	180	0.90
味噌汁	207	2.45
煮物	170	0.18
温泉卵	84	5.10
いちごジャムゼリー	56	0.04
バナナ(1本)	100	0.10
合計	797	8.77

【臨床成績】

臨床効果

1. 退行期骨粗鬆症における効果

閉経後及び老人性骨粗鬆症における効果は、中等度改善以上で51.9% (164例/316例)、軽度改善以上で84.5% (267例/316例) であり、骨量維持効果と疼痛改善効果が認められた。また二重盲検試験によって本剤の有用性が確認されている。(5)(6)

なお、二重盲検試験 (第Ⅲ相比較試験) における疼痛改善効果は本剤単独投与時では57.2% (87例/152例)、鎮痛剤併用時では61.1% (66例/108例) であった。

2. 二次性骨粗鬆症における効果

腎性骨異常栄養症、アルコール性骨減少症及びステロイド性骨減少症を含む二次性骨粗鬆症における効果は中等度改善以上で30.9% (17例/55例)、軽度改善以上では60.0% (33例/55例) であった。

【薬効薬理】

1. 実験的骨粗鬆症に対する改善作用

(1)40週齢のラットの両側卵巣を摘除し、低カルシウム飼料で3カ月間飼育することにより骨粗鬆症病態を作製した後、メナテトレノンの30及び100mg/kg/日を6カ月間経口投与すると大腿骨の破断強度、骨中カルシウム量及びヒドロキシプロリン量の低下が抑制された。また卵巣摘除と同時にメナテトレノンの3及び30mg/kg/日の経口投与を開始し、6カ月間継続すると、骨破断強度、骨幹部中カルシウム量及びヒドロキシプロリン量の低下が抑制された。(7)

(2)13週齢のラットの両側卵巣を摘除し、メナテトレノンの30mg/kg/日を8週間投与すると、海綿骨骨梁における三次元構造の連結性の減少が抑制された。(8)

(3)ラットにおける副腎皮質ホルモン (プレドニゾン10mg/kg/日、週3回) の4週間筋注後にみられる骨破断強度及び骨中カルシウム量の低下はメナテトレノンの21mg/kg/日の4週間経口投与により抑制された。(9)

2. 作用機序

(1)骨形成促進作用

ヒト骨芽細胞培養系において、メナテトレノン 2.25×10^{-6} mol/L は単独及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ との共存下で石灰化を促進した。また細胞層中のオステオカルシン量も $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の共存下で増加した。(10)(11)

(2)骨吸収抑制作用

マウス頭頂骨の器官培養系において、メナテトレノンは $\text{IL-1}\alpha$ 、 PGE_2 、 PTH 及び $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ により惹起される骨吸収を $3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5}$ mol/L の濃度で抑制した。また、マウス骨髄細胞培養系において、メナテトレノンは $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ による破骨細胞の分化誘導を $3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5}$ mol/L の濃度で抑制した。(12)(13)

(3)血清オステオカルシン濃度に対する作用

骨粗鬆症患者120名に対し、メナテトレノン45mg/日を2年間投与したところ、血清オステオカルシン濃度は上昇し、非カルボキシル化オステオカルシン濃度は低値を示した。(14)

【有効成分に関する理化学的知見】

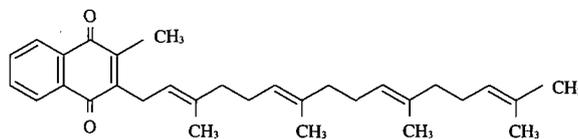
一般名：メナテトレノン (Menatetrenone)

化学名：2-Methyl-3-[(2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-tetramethylhexadeca-2, 6, 10, 14-tetraen-1-yl]-1, 4-naphthoquinone

分子式： $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_2$

分子量：444.65

構造式：



物理化学的性状：

メナテトレノンは黄色の結晶、結晶性の粉末、ろうようの塊又は油状である。

本品はヘキサンに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は光によって分解し、着色が強くなる。

融点：約37℃

【包装】

グラケープカプセル15mg100カプセル (PTP)
210カプセル (PTP21C×10)
500カプセル (バラ)・1,000カプセル (PTP)
2,100カプセル (PTP21C×100)・3,000カプセル (PTP)

【主要文献】

- | | 文献請求番号 |
|---|----------|
| ① 石井美佳ら：臨床医薬, 8, 571 (1992) | KTZ-0815 |
| ② 石井美佳ら：薬理と治療, 23, 2637 (1995) | KTZ-0825 |
| ③ 石井美佳ら：薬理と治療, 23, 2677 (1995) | KTZ-0826 |
| ④ Uematsu, T. et al. : J. Pharma. Sci., 85, 1012 (1996) | KTZ-0855 |
| ⑤ 折茂 肇ら：新薬と臨牀, 41, 1249 (1992) | KTZ-0763 |
| ⑥ 折茂 肇ら：臨床評価, 20, 45 (1992) | KTZ-0764 |
| ⑦ Akiyama, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 62, 145 (1993) | KTZ-0794 |
| ⑧ Mawatari, T. et al. : J. Bone Mineral Res., 15, 1810 (2000) | KTZ-0953 |
| ⑨ Hara, K. et al. : Bone, 14, 813 (1993) | KTZ-0796 |
| ⑩ Koshihara, Y. et al. : Calcif. Tissue Int., 59, 466 (1996) | KTZ-0857 |
| ⑪ Koshihara, Y. et al. : J. Bone Mineral Res., 12, 431 (1997) | KTZ-0865 |
| ⑫ Hara, K. et al. : J. Bone Mineral Res., 8, 535 (1993) | KTZ-0799 |
| ⑬ Akiyama, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 263, 181 (1994) | KTZ-0801 |
| ⑭ Shiraki, M. et al. : J. Bone Mineral Res., 15, 515 (2000) | KTZ-0942 |

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D33039-3

