

メナテトレノン

資料 6-1	成分情報等	p. 2
資料 6-2	関係医学会・医会見解	p. 12
資料 6-3	日本 OTC 医薬品協会見解	p. 15
参考資料 1	医薬品インタビューフォーム	p. 17

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H29-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メナテトレノン
	効能・効果	軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防
医療用医薬品の情報	販売名	グラケーカプセル 15mg (投与経路：経口) (剤形：軟カプセル)
	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。
	会社名	エーザイ株式会社

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	1995年6月30日
	再審査期間	1995年6月30日～2005年6月29日
	再審査結果 通知日	2009年6月19日
	再審査結果	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
	開発の経緯 ¹⁾	<p>1960年 Bouckaert らにより Nature 誌にビタミン K が骨折の治癒過程を促進するとの報告がなされた。その後、日本において骨粗鬆症患者にビタミン K₂ を投与し生体内の Ca²⁺ バランススタディーを実施したところ、負の傾向を改善する作用が認められた。</p> <p>エーザイは、ビタミン K₂（メナテトレノン）が骨代謝に重要な役割を果たしているとの観点で 1965 年から研究を開始した。その結果、メナテトレノンが骨代謝に重要な役割を担っていることが基礎及び臨床面から示唆されたが、当時は作用機序の解明に手がかりが得られなかったこと、臨床的には骨量評価の適切な手段がなかったことから研究は進展しなかった。</p> <p>しかしながら、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 を含有する蛋白質（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てきた。また、同時期に γ 線が骨で吸収されることを利用した Single Photon Absorptiometry (SPA 法) が、更に中手骨 X 線写真の骨陰影濃度をコンピュータで解析する Micro Densitometry (MD 法) が導入されて、骨塩量の新しい臨床的評価法が開発された。</p> <p>エーザイは、これらを背景に 1981 年より本格的に開発に着手し、基礎研究ではメナテトレノンが骨形成促進作用及び骨吸収抑制作用を有することを証明してきた。臨床研究においては、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。</p>
	治療学的・製剤学的特性	1. 骨の脆弱性の要因となる骨基質タンパク質オステオカルシンの異常を正常化する。

	1)	<p>2. 骨形成を促進し低下した骨代謝状態を改善する。</p> <p>3. 骨の微細構造を改善する。</p> <p>4. 骨粗鬆症における骨塩量及び疼痛の改善効果が確認されている。</p> <p>5. 骨形成促進作用 (<i>in vitro</i>) と骨吸収抑制作用 (<i>in vitro</i>) の両面から骨組織の代謝不均衡を改善する。</p>				
	<p>安全性に関する情報²⁾</p> <p>習慣性、依存性、耽溺性について</p> <p>毒薬、劇薬等への該当性について</p>	<p><警告・禁忌></p> <p>警告内容：該当なし</p> <p>禁忌内容：ワルファリンカリウム投与中の患者</p> <p><相互作用></p> <p>併用禁忌：ワルファリンカリウム（ワーファリン）</p> <p>併用注意：該当なし</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="600 891 1385 1034"> <tr> <td data-bbox="600 891 1062 981">重大な副作用</td> <td data-bbox="1062 891 1385 981">高頻度（5%以上）の副作用</td> </tr> <tr> <td data-bbox="600 981 1062 1034">該当なし</td> <td data-bbox="1062 981 1385 1034">該当なし</td> </tr> </table> <p>該当せず</p> <p>該当せず</p>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	該当なし	該当なし
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用					
該当なし	該当なし					
<p>推定使用者数等</p>		<p>腰椎又は大腿骨頸部のいずれかで骨粗鬆症と診断された患者数は、1280万人（男性300万人、女性980万人）。</p> <p><推定方法></p> <p>骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年度版</p> <p>【参考：一般用医薬品市場 年間販売金額・販売個数】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルシウム剤：22億円、67万個 ・ビタミンAD主薬製剤（骨歯の発育不良）：12億円、56万個 <p><推定方法></p> <p>（株）インテージ SDI データ 2016.4～2017.3</p> <p>【参考：健康・美容食品市場（骨・関節サポート訴求商品）2016年 年間出荷金額】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カルシウム配合食品：884億円（明らか食品171億円、ドリンク類621億円、健康食品63億円、シリーズサプリメント29億円） 				

	<p>・カルシウム、グルコサミン以外の成分配合（ビタミン K2、ビタミン K を含む）食品（健康食品、シリーズサプリメントはアミノ酸配合食品も除く）：271 億円（明らかな食品 76 億円、ドリンク類 31 億円、健康食品 147 億円、シリーズサプリメント 17 億円）※</p> <p>※明らかな食品とドリンク類のカテゴリで MBP、ビタミン K2、アミノ酸、大豆イソフラボン、βクリプトキサンチン、ビタミン D、ロイシンなど、健康食品とシリーズサプリメントのカテゴリでコラーゲン、2型コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸、ビタミン D、グルコサミン塩酸塩、コンドロイチン硫酸、ケルセチン配糖体、ブラックジンジャー由来 5, 7-ジメトキシフラボン、ボスウェリアセラータ、ビタミン K、コンドロイチン、ロイシン、大豆イソフラボン、その他があり、それも主要商品に配合されているものだけで、全体の一部となる。</p> <p><推定方法></p> <p>H・B フーズマーケティング便覧 2018 No. 1（株式会社富士経済）</p> <p>H・B フーズマーケティング便覧 2018 No. 2（株式会社富士経済）</p>
<p>同種同効薬・ 類薬のスイッチ OTC 化の状 況について</p>	<p>特になし</p>
<p>関連するガイ ドライン等</p>	<p>骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 （骨粗鬆症予防と治療のガイドライン作成委員会/日本骨粗鬆症学会編集）</p>
<p>その他</p>	

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国での承認状況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
効能・効果			
用法・用量			
備考			
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

4. 医学会・医会の見解及び論点

1. OTC とすることの可否について

否

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

- ・ 健康診断等で使用される骨密度測定器は正確性に問題がある。この結果で、「軽度の骨密度低下」と診断するのは薬剤師となり、医師法に抵触する。
- ・ またこの薬剤は、血液検査等を行いながら慎重に投与するもので、OTC 化には馴染まないものとする。
- ・ 本剤の適応は骨粗鬆症と診断が確立された患者が対象となっており、骨量減少が疑われるだけでは、投与の対象とならない

3. その他

5. 参考資料一覧

- 1) グラケーカプセル 15mg インタビューフォーム
- 2) グラケーカプセル 15mg 添付文書

**2014年4月改訂(第10版)
*2009年11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-[®]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- カプセル 15mg	軟カプセル —*		カプセル 橙色 内容物 淡黄色の粘 稠な液又は半固 形物
		長径(mm)・短径(mm)・質量(mg) 9.6 5.6 190	

*「グラケ-」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法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-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、平均血漿中メナテロン濃度は投与後約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)

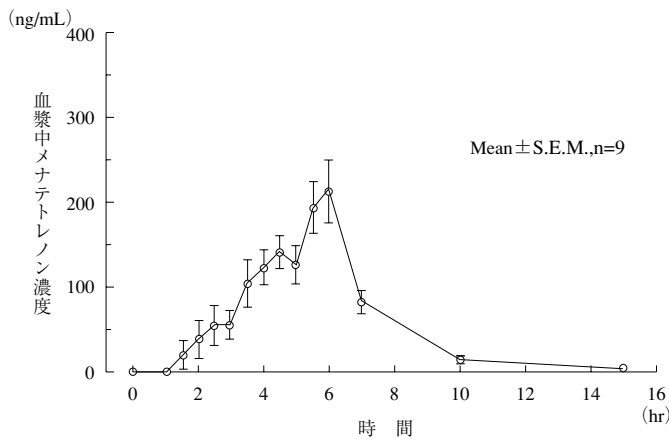


図1 本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

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、血漿中メナテロ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、血漿中メナテロ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、血漿中メナテロ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)

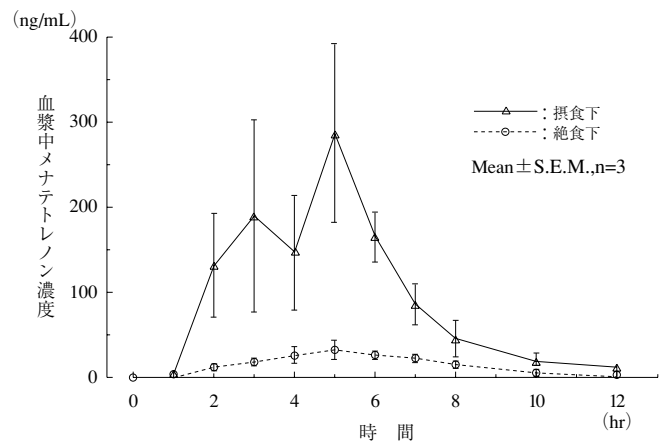


図2 絶食下(空腹時)あるいは摂食下(朝食後)に本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

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)

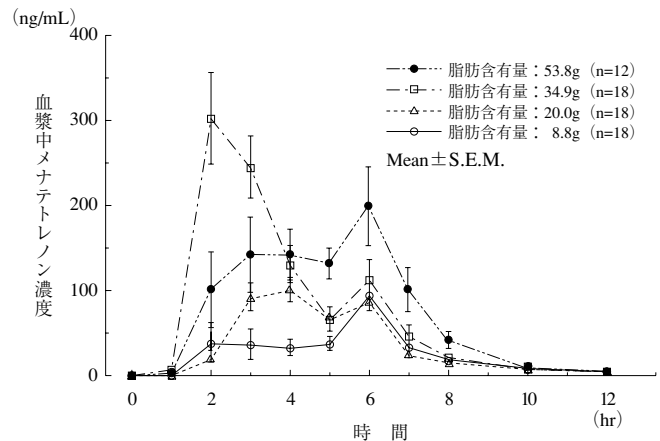


図3 脂肪含有量の異なる4種類の食事摂取後に本剤1カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

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。(⑤⑥)

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ハイドロキシピ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ハイドロキシピ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。(⑩⑪)

(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。(⑫⑬)

(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】

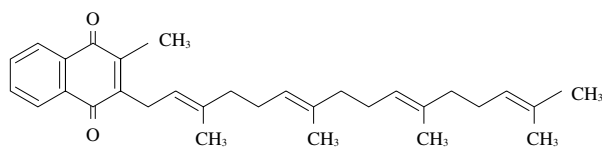
一般名：メナテトレノン (Menatetrenone)

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、ろう様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)

【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・製品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 hhcホットライン
フリーダイヤル 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



スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	公益社団法人 日本整形外科学会	
要望番号	H29-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メナテトレノン
	効能・効果	軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された者での骨粗鬆症の発症予防

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について 否</p> <p>[上記と判断した根拠] 健康診断等で使用される骨密度測定器は正確性に問題がある。この結果で、「軽度の骨密度低下」と診断するのは薬剤師となり、医師法に抵触する。またこの薬剤は、血液検査等を行いながら慎重に投与するもので、OTC 化には馴染まないものとする。</p> <p>2. 将来 OTC を考慮する際の留意事項について</p> <p>[上記と判断した根拠]</p> <p>3. その他</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本臨床整形外科学会	
要望番号	H29-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メナテトレノン
	効能・効果	軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された者での骨粗鬆症の発症予防

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>本剤の適応は骨粗鬆症と診断が確立された患者が対象となっており、骨量減少が疑われるだけでは、投与の対象とならないため、不可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>日本骨粗鬆症学会などの「骨粗鬆症 予防とガイドライン」においても、「低骨量を呈する疾患は多岐にわたり、様々な続発性骨粗鬆症に加え、骨粗鬆症以外の疾患も含まれ、問診、診察に加え、X線での椎体骨折の有無の確認、骨代謝マーカーの測定を行い、しっかりとした鑑別診断を必要とする。従って「健診等にて骨量減少という結果だった」という根拠のみで医師ではない「薬剤師」が本来必要である診察や検査、鑑別診断を行わずに、スイッチ OTC 化されたメナテトレノンを販売することを認めるのは、患者にとって適切な治療の機会が奪われるだけでなく、医学的には。現在の骨粗鬆症体系を阻害することとなる。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <p>効能、効果については軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された者での骨粗鬆症の発症予防とする。健康診断等で使用される骨量の測定装置は、多くは定量的超音波測定装置である。この装置は骨粗鬆症のスクリーニングに汎用されるが、周囲の温度条件により測定誤差が大きく生じるので診断には用いられない。相談を受けた薬剤師は、FRAX 等の指標で、骨粗鬆症の進行や、骨折の危険性が危惧される場合は、受診勧奨をすべきである。</p>
-----------------------	---

	<p>また本剤の投与により、ワルファリンの効果が減弱するため、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、本剤を投与すべきではない。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>急速な高齢化により骨粗鬆症患者は年々増加し、その数は1100万人と推定されている。さらに大腿骨頸部骨折は年間12万人を超えている。骨粗鬆症による大腿骨骨折や椎体骨折頻度の上昇は要介護者の増加を引き起こし社会的に大きな負担となっている。しかしながら、骨粗鬆症治療を受けている患者は300万人ほどであり、未治療患者の方が圧倒的に多い。最近では骨粗鬆症に対する認識が高まり、消費者の自己判断によるサプリメントの摂取機運が高まっているが、これがかえって受診を遅らせている可能性がある。したがって健診で骨粗鬆症を疑われた患者から、薬剤師が相談を受けた場合には、積極的に受診勧奨すべきであり、このことが骨折の減少に繋がると考えられる。</p> <p>3. その他留意事項</p> <p>2015年に骨粗鬆症学会より、薬物治療開始基準が定められた。治療薬もビスフォスフォネート、SERMをはじめとする骨吸収抑制剤、PTH製剤の骨形成促進剤、ビタミンDなどのいずれにも分類できない薬剤などが使用可能となっている。検査では、骨密度測定に加え、骨吸収マーカー、骨形成マーカーなどの骨代謝マーカーの測定が可能となり、患者の病態に応じた薬剤選択が行われ、時には併用療法、逐次療法が推奨されている。本剤は、ビタミンDと同じく、いずれにも分類できないもので、骨密度増加及び骨折抑制効果に対する評価はいずれもエビデンスレベルBであり、本来はucOCの測定により、ビタミンKが不足される患者に効果的な薬剤である。したがって、専門医による、精密な検査の結果により、効果的な使用に努めるべきである。</p>
備考	ステロイド性骨粗鬆症は、異なる病態生理のため、適応とはならない。

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	日本 OTC 医薬品協会	
要望番号	H29-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メナテトレノン
	効能・効果	軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について</p> <p>本剤の OTC 化は「可」と考える。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 骨粗鬆症予防の取り組みの 1 つに栄養・食生活の改善があげられるが、現在、特定保健用食品等の健康食品において、ビタミン K (メナテトレノン) は骨の健康・維持に役立つ成分として、カルシウムやビタミン D とともに広く摂取されている。そこで、医療用医薬品として有効性及び安全性が確認されているメナテトレノン製剤を一般用医薬品に転用することで、軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された患者が薬剤師に相談するきっかけとなり、骨粗鬆症の発生予防や高リスク患者の受診勧奨に繋がることも期待できる。</p> <p>また、本剤は重篤な副作用報告もなく、ワルファリンカリウムとの併用を避ける旨の周知徹底がなされていれば、その安全性は確保できると考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について</p> <ul style="list-style-type: none"> ・セルフチェックシートの活用等により適正使用を図り、適切な注意喚起を行う。 ・骨密度低下が重篤な場合や骨粗鬆症の進行、骨折リスクが危惧される場合には、医療機関への受診を勧める。 <p>なお、効能・効果及び用法・用量は、下記が妥当であると考えます。</p>
-----------------------	--

	<p>【効能・効果】 軽度の骨密度低下を健康診断等で指摘された者での骨粗鬆症の発症の予防</p> <p>【用法・用量】 成人（15歳以上）、1回1錠、1日3回食後に服用する。</p> <p>3. その他</p>
備考	<p>メナテトレノン²は、欧米等6か国（英、仏、独、米、加、豪）において、骨形成をサポートする健康食品として取り扱われている。</p>

医薬品インタビュフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成



剤形	軟カプセル剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1 カプセル中メナテトレンオン 15mg含有
一般名	和名：メナテトレンオン 洋名：Menatrenone
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：1995年6月30日 薬価基準収載年月日：1995年8月25日 発売年月日：1995年10月4日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元：エーザイ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	エーザイ株式会社 hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497 FAX 03-5229-0720 http://www.eisai.co.jp

本IFは2014年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビュフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として「医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を更なる詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補充して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビュフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビュフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を決定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化し、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が決定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補充する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビュフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

(IFの様式)

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに仿うものとする。

I. 概要に関する項目		
1. 開発の経緯	1	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	6
II. 名称に関する項目		
1. 販売名	2	6
(1) 和名	2	7
(2) 洋名	2	13
(3) 名称の由来	2	7
2. 一般名	2	7
(1) 和名 (命名法)	2	7
(2) 洋名 (命名法)	2	7
(3) ステム	2	7
3. 構造式又は示性式	2	7
4. 分子式及び分子量	2	7
5. 化学名 (命名法)	2	7
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	7
7. CAS登録番号	2	7
III. 有効成分に関する項目		
1. 物理化学的性質	3	9
(1) 外観・性状	3	9
(2) 溶解性	3	9
(3) 吸湿性	3	9
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	10
(5) 酸塩基解離定数	3	10
(6) 分配係数	3	10
(7) その他の主な示性値	3	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	10
3. 有効成分の確認試験法	4	11
4. 有効成分の定量法	4	11
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形	5	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	11
(2) 製剤の物性	5	14
(3) 識別コード	5	16
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	5	17
2. 製剤の組成	5	17
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	17
(2) 添加物	5	17
(3) その他	5	18
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	18
4. 調剤の各種条件下における安定性	6	20
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	20
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6	20
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果	8	8
2. 用法及び用量	8	8
3. 臨床成績	8	8
(1) 臨床データパッケージ	8	8
(2) 臨床効果	8	8
(3) 臨床薬理試験	8	8
(4) 探索的試験	8	8
(5) 検証的試験	9	9
1) 無作為化並行用量反応試験	9	9
2) 比較試験	9	9
3) 安全性試験	9	9
4) 患者・病態別試験	9	9
(6) 治療の使用	10	10
1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	10	10
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	10	10
VI. 薬効薬理に関する項目		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	11	11
2. 薬理作用	11	11
(1) 作用部位・作用機序	11	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績	14	14
(3) 作用発現時間・持続時間	16	16
VII. 薬物動態に関する項目		
1. 血中濃度の推移・測定法	17	17
(1) 治療上有効な血中濃度	17	17
(2) 最血中濃度到達時間	17	17
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	17	17
(4) 中毒域	18	18
(5) 食事・併用薬の影響	18	18
(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因	20	20
2. 薬物速度論的パラメータ	20	20

② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
 ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

【IF の作成】

- ① IF は原則として製剤の投与経路別 (内用剤、注射剤、外用剤) に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するもの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び製剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す) により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて製剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果 (臨床再評価) が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する製剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。
 電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載者が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより製剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報提供ホームページ等により製剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書をおお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を製剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が収薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業で作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。
 また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	38
17. 保険給付上の注意	38

XI. 文献

1. 引用文献	39
2. その他の参考文献	39

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	40
2. 海外における臨床支援情報	40

XIII. 備考

その他の関連資料	41
----------	----

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	30
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	32
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	32
9. 高齢者への投与	32
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32
14. 適用上の注意	33
15. その他の注意	33
16. その他	33

XIV. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	34
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	34
(2) 副次的薬理試験	34
(3) 安全性薬理試験	34
(4) その他の薬理試験	34
2. 毒性試験	34
(1) 単回投与毒性試験	34
(2) 反復投与毒性試験	34
(3) 生殖発生毒性試験	35
(4) その他の特殊毒性	35

XV. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	36
2. 有効期間又は使用期限	36
3. 貯法・保存条件	36
4. 薬剤取扱上の留意点 (1) 薬局での取扱上の留意点について	36
(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	36
(3) 調剤時の留意点について	36
5. 承認条件等	36
6. 包装	36
7. 容器の材質	36
8. 同一成分・同効薬	37
9. 国際誕生年月日	37
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
11. 薬師基準収載年月日	37
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	37

(1) 解析方法	20
(2) 吸収速度定数	20
(3) バイオアベイラビリティ	20
(4) 消失速度定数	20
(5) クリアランス	20
(6) 分布容積	20
(7) 血漿蛋白結合率	20
3. 吸収	20
4. 分布	20
(1) 血液-脳関門通過性	20
(2) 血液-胎盤関門通過性	21
(3) 乳汁への移行性	21
(4) 髄液への移行性	21
(5) その他の組織への移行性	21
5. 代謝	23
(1) 代謝部位及び代謝経路	23
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	24
6. 排泄	24
(1) 排泄部位及び経路	24
(2) 排泄率	24
(3) 排泄速度	24
7. トランスポーターに関する情報	25
8. 透析等による除去率	25

XVI. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	26
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	26
7. 相互作用	28
(1) 併用禁忌とその理由	28
(2) 併用注意とその理由	28
8. 副作用	29
(1) 副作用の概要	29
(2) 重大な副作用と初期症状	29
(3) その他の副作用	29

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1960年 BouckaertらによりNature誌にビタミンKが骨折の治癒過程を促進するとの報告がなされた。その後、日本において骨粗鬆症患者にビタミンK₂を投与し生体内のCa²⁺バランススタディを実施したところ、負の傾向を改善する作用が認められた。

弊社では、ビタミンK₂（メナテトレノン）が骨代謝に重要な役割を果たしているとの観点で1965年から研究を開始した。その結果、メナテトレノンが骨代謝に重要な役割を担っていることが基礎及び臨床面から示唆されたが、当時は作用機序の解明に手がかりが得られなかったこと、臨床的には骨量評価の適切な手段がなかったことから研究は進展しなかった。

しかしながら、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を含有する蛋白質（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。また、同時期にγ線が骨で吸収されることを利用したSingle Photon Absorptiometry（SPA法）が、更に中手骨X線写真の骨陰影濃度をコンピュータで解析することを利用したMicro Densitometry（MD法）が導入されて、骨量の新しい臨床的評価法が開発された。

弊社では、これらを背景に1981年より本格的に開発に着手し、基礎研究ではメナテトレノンが骨形成促進作用及び骨吸収抑制作用を有することを証明してきた。臨床研究においては、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。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 骨の脆弱性の要因となる骨基質タンパク質オステオカルシンの異常を正常化する。(VI-2-(1)の項参照)
- 2) 骨形成を促進し低下した骨代謝状態を改善する。(VI-2-(1)の項参照)
- 3) 骨の微細構造を改善する。(VI-2-(2)の項参照)
- 4) 骨粗鬆症における骨塩量及び疼痛の改善効果が確認されている。(V-3の項参照)
- 5) 骨形成促進作用 (*in vitro*) と骨吸収抑制作用 (*in vitro*) の両面から骨組織の代謝不均衡を改善する。(VI-2-(1)の項参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
グラケール® カプセル 15mg

(2) 洋名

Glakex® Capsules 15mg

(3) 名称の由来

「グラ」とはγ-カルボキシグルタミン酸（Gla）の略号である。骨や石灰化組織に存在するオステオカルシン（Bone Gla Protein）はGla残基を持つ非コラーゲン性の蛋白質である。ビタミンK₂はこのGla残基形成に必須であり、オステオカルシンを介して骨代謝に深く関与している。また、本剤がビタミンK製剤であることから「ケール」を採用し、「グラケール」と命名した。

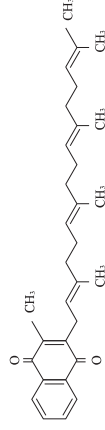
2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
メナテトレノン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）
Menatetrenone (JAN, INN)

(3) ステム

-renone

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₃H₄₆O₂
分子量：444.65

5. 化学名（命名法）

2-Methyl-3-[(2E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-tetramethylhexadeca-2, 6, 10, 14-tetraen-1-yl]-1, 4-naphthoquinone
(IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：ビタミンK₂、メナキノン-4
治験番号：Ea-0167

7. CAS登録番号

863-61-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外觀・性状

本品は黄色の結晶、結晶性の粉末、ろう様の塊又は油状である。
本品は光によって分解し、着色が強くなる。

(2) 溶解性

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。

溶媒	メナテトレノン 1gを溶かすのに必要な溶媒量 (mL)
ヘキサン	0.5
エタノール (99.5)	25
メタノール	350
水	10,000以上

(3) 吸湿性

本品は吸湿しない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 37℃

(5) 酸塩基解離定数

解離する基をもたない。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度

旋光性を示さない

2. 吸光度

(1) 吸収スペクトル

本品のイソオクタン溶液は 243nm、248.5nm、260nm、269.5nm、326nm に吸収の極大を示し、245.5nm、253.5nm、265nm、286nm に吸収の極小を示す。

(2) 比吸光度 (0.1mol/L塩酸試液)

$E_{1\%}^{1\text{cm}}$: 248.5nm (イソオクタン): 439

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 安定性

メナテトレノンは、温度及び湿度に対しては安定であるが、光・アルカリに不安定で分解して着色が強くなる。

メナテトレノンを界面活性剤を用いて可溶化し、メナテトレノンの各種 pH 溶液 (pH2~12) を調製し、メナテトレノンの pH に対する安定性を測定したところ、液性がアルカリ性に傾くにつれて分解が促進した。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 苛酷試験による主な反応生成物

メナテトレノンは、光分解により無酸素状態で主としてナフトクロクロメノールの生成が推定され、酸素存在下では主として K_2 -hydroperoxide 及び K_3 -hydroxide の生成が推定される。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「メナテトレノン」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「メナテトレノン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外觀及び性状

本剤は、橙色の軟カプセル剤である。

販売名	剤形 識別コード	外 形	性 状
グラケール カプセル 15mg	軟カプセル —*	(グラケール) 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

※「グラケール」の印字あり

(2) 製剤の物性

崩壊性

日局一般試験法、崩壊試験法カプセル剤の項により試験を行ったところ、いずれの試料も日局の規定(20分)に適合した。

(3) 識別コード

なし(ただし、カプセル表面にグラケールの印字あり)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1 カプセル中にメナテトレンオン 15mg を含有する。

(2) 添加物

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。

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

グラケールカプセル 15mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存	25℃/60%RH	PTP+アルミ袋+紙箱	36カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
			6カ月	性状 崩壊試験 含量	
加速	40℃/75%RH	PTP+アルミ袋+紙箱 ポリエチレン容器+乾燥剤+紙箱	6カ月	性状 崩壊試験 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
			6カ月	性状 崩壊試験 含量	
無包装	湿度 40℃	ガラス瓶(密栓)	3カ月	外観 崩壊試験 含量	カプセル軟化、その他の試験項目には変化なし。
			3カ月	外観 崩壊試験 含量	
苛酷	光 2万lx+ 3.3W/m ² 温度 60℃ 80℃	シヤール(開放) シヤール(蓋)	約60時間*	性状 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
* キセノンランプを60時間(総照度120万lx・hr+総近紫外放射エネルギー200W・h/m ² 以上)照射					

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

本剤のソフトカプセル皮膜に含有する色素(黄色5号)が、エホチール錠に含有されるピロ亜硫酸ナトリウム(還元物質)により退色(変色)をおこすことが確認されているので一包化には注意すること。

7. 溶出性

該当資料なし

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応、紫外可視吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

11. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

12. 混入する可能性のある夾雑物
該当資料なし
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報
該当しない
14. その他
特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果
骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善
2. 用法及び用量
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。
- 食後投与の理由
絶食下では吸収が低下するので、食後投与とする（「Ⅶ.1-(5)-1」 吸収に及ぼす食事の影響」の項参照）。
3. 臨床成績
(1) 臨床データパッケージ
該当資料なし
- (2) 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。^(①②)
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。
- (3) 臨床薬理試験
健康成人男子にメナテトレノン5mg[®]、15mg、30mg[®]、45mg[®]を含有する軟カプセルを漸増法で単回経口投与する試験及び軟カプセルと硬カプセルの生物学的同等性試験のいずれにおいても、自覚症状、他覚所見、臨床検査値で特に安全性に問題は認められなかった。^(③)
注) 承認された用法・用量は「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。」である。
- (4) 探索的試験
該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応的試験
至適用量を検討する目的で、骨粗鬆症患者 427 例を対象とし、メナテトレノンの軟カプセル剤を用いた 1 日 15mg^(a)、45mg、90mg^(b) 投与群 (いずれも分3)、更にアルファカルシドール 1 日 0.75µg 投与群 (分3) を加えた 5 群間の無作為割付法による比較試験を実施した。その結果、全般改善度において、メナテトレノンの 1 日 45mg 以上の投与群は 15mg 群に比較し有意に優れていた (U 検定)。「中等度改善」以上は 15mg 群 26.9%、45mg 群 46.0%、90mg 群 49.0%、135mg 群 50.9% で、15mg 群に比較し 45mg 群は優れる傾向、90mg 群及び 135mg 群は有意に優れていた (χ^2 検定)。概括安全度において各群に有意な差は認められなかった。有用度においては、45mg 群が 15mg 群に比較して有意に優っており (U 検定)。「かなり有用」以上の有用率は、それぞれメナテトレノンの 15mg 群 29.8%、45mg 群 47.2%、90mg 群 44.8%、135mg 群 44.8% で、15mg 群に比較し 45mg 群及び 90mg 群が優れる傾向が認められた (χ^2 検定)。
以上の結果からメナテトレノンの軟カプセル剤 1 日 45mg 以上はほぼ同等であると考えられ、至適用量は 1 日 45mg と判断した。

注) 承認された用法・用量は「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。」である。

2) 比較試験

本剤 1 日 45mg の臨床的有用性を評価するため、アルファカルシドール (1 日 1.0µg) を対照薬として骨粗鬆症患者 562 例を対象とした二重盲検比較試験を実施した。骨量改善度、疼痛改善度及びそれらを総合した全般改善度において効果が認められ、特に問題となる副作用も認められず、骨粗鬆症に対する有用性が確認された。(2)

3) 安全性試験

長期投与試験

原発性及び二次性の骨粗鬆症患者 27 例に最長 4.5 年、メナテトレノンの軟カプセル剤として 1 日 45mg ~ 120mg^(b) を投与し有効性と安全性について評価した。その結果、Single Photon Absorptiometry (SPA) 法及び Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) 法により 2.5 ~ 3.5 年の長期間にわたりメナテトレノンは骨塩量を維持することが認められ、同時に安全性に問題がないことも確認された。

注) 承認された用法・用量は「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。」である。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

1. 使用成績調査

調査担当医師により、投与開始前と比較し腰背部痛改善度を中心に X 線改善度も参考にして「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分で評価された。その結果、「改善」と判定された症例の割合 (以下「改善率」) は 68.7% (2,420/3,521 例)、「悪化」と判定された症例の割合 (以下「無効率」) は 0.3% (9/3,521 例)、「不変」と判定された症例の割合は 24.6% (866/3,521 例) であった。なお、中止・脱落、来院せず等の理由により、226 例は「判定不能」とされている。承認時までの臨床試験 (後期第 II 相試験及び第 III 相試験) における有効性の評価は、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分による全般改善度 (疼痛改善度及び骨量改善度を総合判定) で行われ、使用成績調査と異なっているため比較は困難であるが、「著明改善」、「中等度改善」及び「軽度改善」症例の割合は 84.8% (273/322 例) であった。

2. 骨粗鬆症治療による骨折予防に関する試験 (OF Study)

50 歳以上の閉経後骨粗鬆症患者を、カルシウム単独投与群 (単独群; 2,193 例) 及びメナテトレノンの併用投与群 (併用群; 2,185 例) に無作為に割り付け、多施設オープン臨床試験 (評価については盲検化) により骨折予防効果を比較検討した。椎体既存骨折の有無による層別化については無作為割り付け前に行った (既存骨折なし群; 2,986 例、既存骨折あり群; 1,392 例)。その結果、36 カ月間の新規椎体骨折の発現率 (主評価項目) は、単独群と併用群の両群間に有意差は認められなかった。48 カ月間の累積新規臨床骨折の発現率 (副次的評価項目) は併用群で低かったが、その差は有意ではなかった。併用群のうち、椎体既存骨折 5 個以上を有する患者群で新規椎体骨折の発現リスクが低かった (20.31% vs 33.16%; P = 0.029)。また、75 歳以上、閉経後年数 30 年以上、椎体既存骨折 5 個以上では、単独群に比べ併用群で身長低下が少なかった。副作用発現頻度は併用群で有意に高値であった (単独: 2.86% vs 併用: 3.61%; P = 0.040)。以上、メナテトレノンの療法による椎体骨折の予防効果は認められなかったが、より進行した骨粗鬆症患者では予防効果を示す可能性が示唆された。(4)

3. 骨代謝マーカー試験

閉経後骨粗鬆症患者 109 例を、メナテトレノン群 (45mg/day、56 例; M 群) 及び対照群 (アストラギン酸カルシウム 133.8mg/day、53 例; C 群) に無作為に割り付け、ビタミン K₂ (メナテトレノン) 6 カ月投与の骨代謝に及ぼす影響について検討した。その結果、メナテトレノン群では対照群に比し、血清中 undercarboxylated osteocalcin (uc-OC) レベルが有意に低下 (1 カ月後; P < 0.001)、gamma-carboxylated glutamic acid 含有 OC (Gla-OC) レベルが有意に高値を示した (P = 0.018)。これらの両群間の差は 1 カ月以降持続した。また、6 カ月後の intact OC レベルはメナテトレノン群で有意に高値であった (P = 0.006)。骨吸収マーカーである NTX (N-telopeptide of type I collagen) の 6 カ月後の尿中排泄はメナテトレノン群で有意に高く、deoxyuridinoline 排泄に有意な差は認められなかった。以上、メナテトレノンの療法開始 1 カ月後からオオオカルシウム分泌と γ-カルボキシ化が高まり、一方、NTX 尿中排泄は 6 カ月後に増加することが示された。骨折予防に関連する骨代謝へのメナテトレノンの作用については更なる検討が必要である。(5)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

V. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

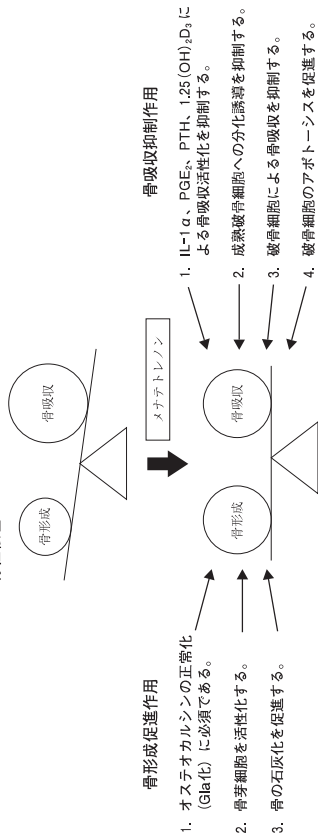
作用部位

骨に存在する骨芽細胞・破骨細胞

作用機序

メナテトレノンは骨芽細胞に直接作用し、骨基質蛋白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。

骨粗鬆症

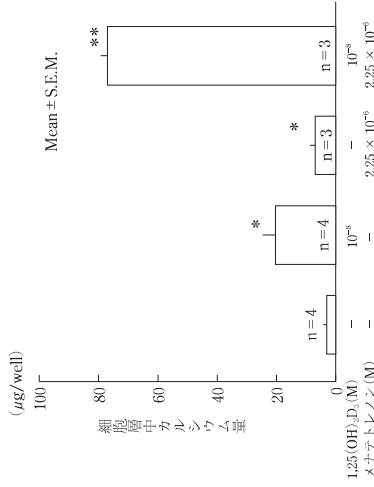


注) IL-1 α 、PGE $_2$ 、PTH (副甲状腺ホルモン)、1,25(OH) $_2$ D $_3$ (活性型ビタミンD $_3$) は骨吸収を促進する物質

V. 薬効薬理に関する項目

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(OH) $_2$ 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(OH) $_2$ D $_3$ の共存下で増加した。(6)(7)

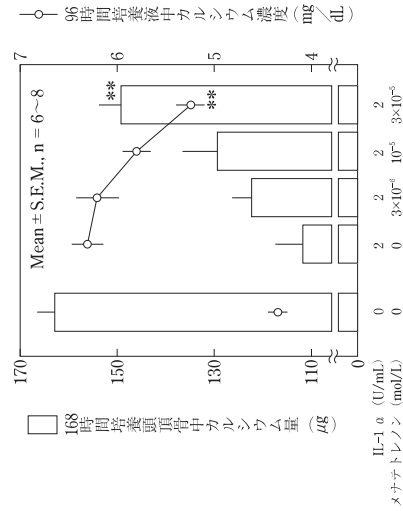


培養 21 日後のヒト骨芽細胞の石灰化に対する 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 及びメナテトレノンの作用

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (無処置の対照群との比較, Student t 検定)

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 IL-1 α 、PGE $_2$ 、PTH 及び 1,25(OH) $_2$ D $_3$ により惹起される骨吸収を 3×10^{-6} ~ 3×10^{-5} mol/L の濃度で抑制した。(8)(9)

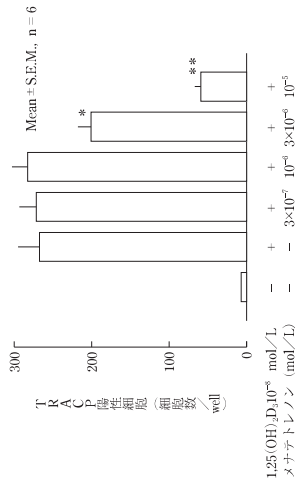


IL-1 α による骨吸収に対するメナテトレノンの効果

** : p < 0.01 (IL-1 α のみ添加の対照群との比較, Dunnett 多重検定)

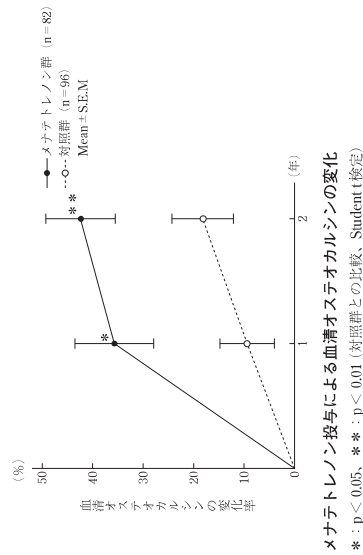
VI. 薬効薬理に関する項目

また、マウス骨髄細胞培養系において、メナテトレノン₂は、1,25(OH)₂D₃による破骨細胞の分化誘導を 3×10^{-6} ~ 1×10^{-4} mol/L の濃度で抑制した。



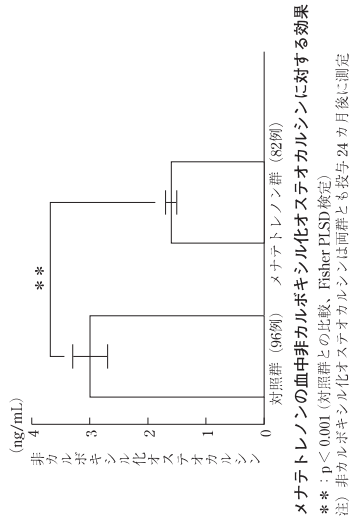
1,25(OH)₂D₃によるTRACP陽性細胞の増加に対するメナテトレノンの効果
 * : p > 0.05, ** : p < 0.01 (1,25(OH)₂D₃のみ添加の対照群との比較, Dunnett 多重検定)

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、非カルボキシ化オステオカルシン濃度は低値を示した。(⑩)



メナテトレノン投与による血清オステオカルシンの変化
 * : p < 0.05, ** : p < 0.01 (対照群との比較, Student t 検定)

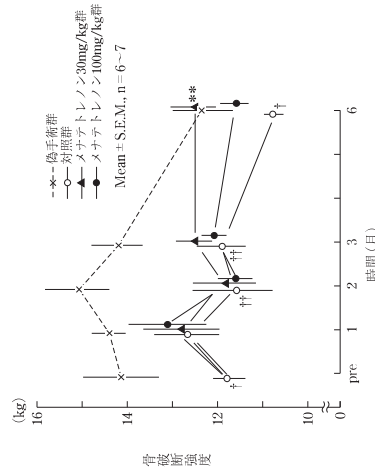
VI. 薬効薬理に関する項目



メナテトレノンの血中非カルボキシ化オステオカルシンに対する効果
 ** : p < 0.001 (対照群との比較, Fisher PLSD 検定)
 注) 非カルボキシ化オステオカルシンは両群とも投与 24 カ月後に測定

(2) 薬効を裏付ける試験成績
 実験的骨粗鬆症に対する改善作用

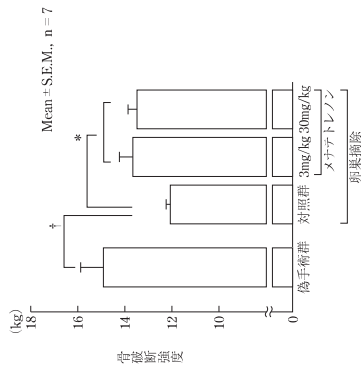
1. 40 週齢のラットの両側卵巢を摘除し、低カルシウム飼料で 3 カ月間飼育することにより骨粗鬆症病態を作製した後、メナテトレノン 30 及び 100mg/kg/日を 6 カ月間経口投与すると大腿骨の破断強度、骨中カルシウム量及びヒドロキソプロロン量の低下が抑制された。(⑪)



卵巣摘除による骨粗鬆症ラットにおける大腿骨破断強度の推移とメナテトレノンの効果
 投薬開始直前の値を pre とした。
 † : p < 0.05, †† : p < 0.01 (偽手術群との比較, Student t 検定)
 ** : p < 0.01 (対照群との比較, Dunnett 多重検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

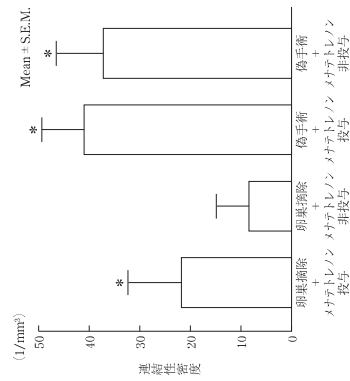
卵巣摘除と同時にメナテレノン3及び30mg/kg/日及び30mg/kg/日及び30mg/kg/日の経口投与を開始し、6カ月間継続すると、骨破断強度、骨幹部中カルシウム量及びハイドロキソプロロン量の低下が抑制された。(11)



卵巣摘除による骨粗鬆症ラットの大腿骨破断強度に対するメナテレノンの効果

† : $p < 0.05$ (偽手術群と対照群との比較, Student t検定)
* : $p < 0.05$ (対照群と投薬群との比較, 分散分析のF検定)

2. 13週齢のラットの両側卵巣を摘除し、メナテレノンの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。(12)

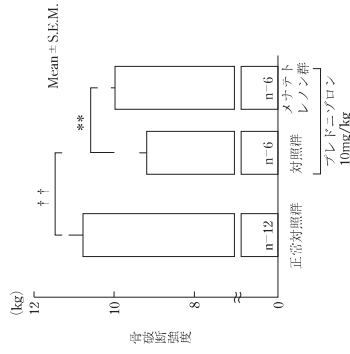


卵巣摘除ラットの海綿骨骨梁における連結性密度に対するメナテレノンの影響

* : $p < 0.01$ (卵巣摘除 + メナテレノン非投与群との比較 (Tukey-Kramer検定))
連結性密度：位相幾何学的解析により算出した3次元の連結性 (1次元×平面数) を骨幹部の体積で除した指標。値が大きい程より連結性の高い構造であることを示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

3. ラットにおける副腎皮質ホルモン (プレドニゾロン 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、メナテレノン21mg/kg/日の4週間経口投与により抑制された。(13)



プレドニゾロン投与 (筋注) 4週後の大腿骨破断強度の変化に対するメナテレノンの効果

†† : $p < 0.01$ (正常対照群と対照群との比較, Student t検定)
*** : $p < 0.01$ (対照群とメナテレノン群との比較, Student t検定)

(3) 作用発現時間・持続時間
該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

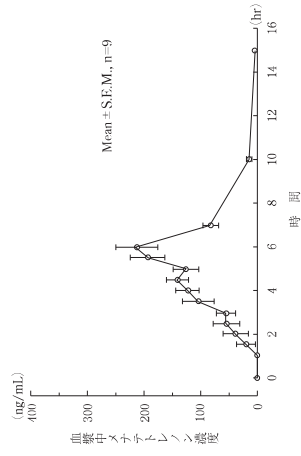
(2) 最高血中濃度到達時間

4.72 ± 1.52 時間 (15mg 食後経口投与時、Mean ± S.D., n = 9)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男子 9 名に本剤 1 カプセル (15mg) を食後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。



本剤 1 カプセルを単回経口投与した時の平均血漿中濃度推移

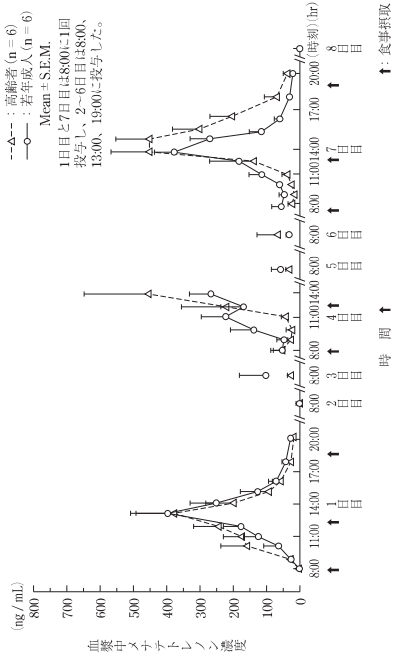
単回投与時の薬物動態パラメータ (計算値)		
C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)*
253.2 ± 82.4	4.72 ± 1.52	870.7 ± 149.6

Mean ± S.D., n = 9
* : 測定可能な最終 3 点より算出

2) 高齢者及び若年成人における反復投与

高齢者 (68~78 歳、女性) 及び若年成人 (23~36 歳、男性) 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、初回投与時と最終投与時の 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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



1 回 1 カプセルを 1 日 3 回反復経口投与した時の平均血漿中濃度推移

高齢者及び若年成人における反復投与時の薬物動態パラメータ (計算値)

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12hr}} (ng·hr/mL)
初回投与時	472.7 ± 216.4	630.3 ± 152.2
投与 7 日目	1388.4 ± 640.3	2012.6 ± 886.3
若年成人	413.0 ± 270.0	401.7 ± 159.8
高齢者	1282.8 ± 810.8	1418.7 ± 672.9

Mean ± S.D. (n = 6)

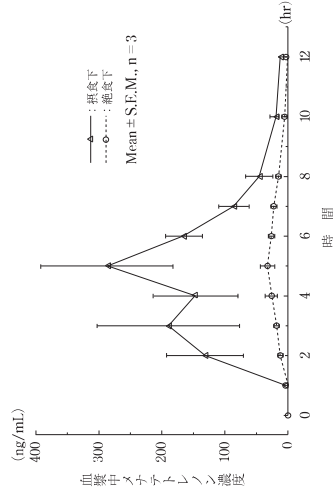
(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 吸収に及ぼす食事の影響

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た。絶食下の C_{max} 及び AUC_{0-12hr}} はそれぞれ摂食下の 9% 及び 15% であり、絶食下では本剤の吸収が低下した。

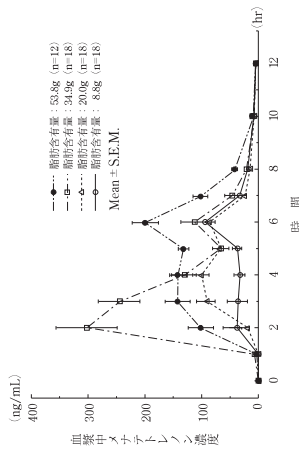


絶食下あるいは摂食下に本剤 1 カプセルを経口投与した時の平均血漿中濃度推移

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

絶食下あるいは摂食下投与における薬物動態パラメータ (計算値)		
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-12h} (ng・hr/mL)
絶食下	32.3 ± 18.2	4.3 ± 1.2
摂食下	354.0 ± 165.0	3.3 ± 1.5
Mean ± S.D., n = 3		

2) 吸収に及ぼす食事中脂肪含有量の影響
 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、血漿中メナテレノン濃度推移を検討したところ、本剤の吸収は食事中の脂肪含有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、血漿中メナテレノ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。(16)



脂肪含有量の異なる 4 種類の食事摂取後における薬物動態パラメータ (計算値)
 投与した時の平均血漿中濃度推移

脂肪含有量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-12h} (ng・hr/mL)
8.8g	133.4 ± 80.5	5.3 ± 1.5	370.6 ± 194.2
20.0g	139.7 ± 43.3	4.4 ± 1.3	485.2 ± 150.1
34.9g	409.4 ± 159.1	3.0 ± 1.5	1024.4 ± 341.4
53.8g	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

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因
 該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
 該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
 該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ
 ケイツーN静注 10mg の AUC との比較では、バイオアベイラビリティは 17.5% となる。(17)

(4) 消失速度定数
 0.194 ± 0.073 hr⁻¹ (15mg 食後経口投与時、Mean ± S.D., n = 9)

(5) クリアランス
 みかけのクリアランスは、295.9 ± 58.5 mL/min (15mg 食後経口投与時、Mean ± S.D., n = 9) であった。

(6) 分布容積
 該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率
 97.0% (ゲルろ過法)

3. 吸収

主としてリンパ系を介して吸収される。
 (参考)
 胸管リンパにカニエレーションを施したラットに¹⁴C-メナテレノン (4mg/kg) を経口投与すると、投与量の 20% がリンパ液中に回収された。(18)

4. 分布
 (1) 血液-脳関門通過性
 (参考)
 ラットに¹⁴C-メナテレノン (4mg/kg) を単回経口投与したとき、投与後 4 時間の脳中放射能濃度は 82.3ng/g (血漿中濃度の約 1/9) であった。(19)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液-胎盤関門通過性

ビタミンK₂ (ケイツーカブゼル5mg) を服用していない妊婦10名と20mg/日を経口投与した妊婦12名における母体、胎盤血漿中のビタミンK₂濃度を測定した。服用していない妊婦における胎盤血漿中レベルは母体血漿中レベルよりも低い傾向にあるが、服用した妊婦ではある程度まで胎盤血漿中のレベルを上昇させることが示された。ゆえに、わずかながら血液-胎盤関門を通過する。(20)

母体、胎盤血漿中におけるVK₂濃度 (ng/mL) の平均値の比較

	母体血漿	胎盤血漿
VK (-) 群	0.09 (n.d.~0.55)	0.01 (n.d.~0.13)
VK ₂ 群	3.8 (n.d.~13.8)	0.31 (n.d.~0.90)

n.d.: 検出限界以下 () の数値は測定レンジを示す。

(3) 乳汁への移行性

ビタミンK₂ (ケイツーカブゼル5mg) を服用していない妊婦10名における母乳中ビタミンK₂濃度は、0.7ng/mLであった。一方、ビタミンK₂ (20mg/日) を経口投与した妊婦12名では、6.93ng/mLであったことより、ビタミンK₂は母乳中へ移行することが示された。(20)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(参考)

- 1) 正常ラット
ラットに¹⁴C-メナテトレンオン 4mg/kg を単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は投与後4~8時間に最高値に達した。投与後8時間の放射能濃度は肝臓、副腎、心臓等で高かった。骨組織においては、投与後8時間の大腿骨海綿骨及び大腿骨骨髄に血漿中濃度より高濃度で移行していた。(18)
(次頁表)
- 2) 正常イス
イスに¹⁴C-メナテトレンオン 4mg/kg を単回経口投与したとき、投与後1.5時間の組織中放射能濃度は、胆汁中濃度が最も高く、次いで、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓で高かった。骨組織においては、投与後1.5時間の肋骨骨髄、大腿骨海綿骨に血漿中濃度と同程度の濃度で移行していた。(21)
また、1日1回7日間の反復投与により、骨組織中濃度は2.7~3.7倍上昇した。(22)
- 3) 骨粗鬆症モデルラット
卵巣摘除した30カ月齢及び10カ月齢の骨粗鬆症モデルラットに¹⁴C-メナテトレンオン 4mg/kg を1日1回10日間反復経口投与したとき、肝臓、副腎等の組織中濃度は偽手術群とあまり差がなかったが、大腿骨海綿骨及び骨髄中の濃度は偽手術群より最高3倍高い濃度を示し、また、*in vitro* 試験の薬効発現濃度 (10⁻⁶~10⁻⁵mol/L) に達していた。さらに、大腿骨切片のミクロオートラジオグラフィにより海綿骨への高濃度の分布が確認された。(23)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ラットに¹⁴C-メナテトレンオンを単回経口投与 (4mg/kg) したときの組織中放射能濃度

組 織	濃 度 (ngメナテトレンオン eq./g or mL)						
	1.5 時間	4 時間	8 時間	24 時間	168 時間	672 時間 (28 日間)	
大 脳	25.5	82.3	51.4	21.7	11.9	5.1	
脳下垂体	220.8	324.3	238.9	175.0	38.6	n.d.	
脊 髄	93.7	70.7	54.0	23.0	15.5	9.8	
眼 球	13.2	47.9	37.0	17.1	5.9	2.5	
ハーダー氏腺	65.7	380.6	603.5	385.9	17.5	n.d.	
顎下腺	80.1	216.0	334.3	153.0	45.1	4.4	
リンパ節	88.0	242.9	334.7	139.2	65.6	n.d.	
気 管	2555.4	378.0	258.5	133.8	39.1	n.d.	
甲状腺	331.8	432.2	390.2	374.6	77.0	n.d.	
胸 腺	105.9	161.9	170.4	103.5	11.2	n.d.	
心 臓	920.6	855.9	1087.1	605.8	21.6	n.d.	
肺	336.9	665.7	399.7	105.3	15.0	n.d.	
脂肪 (腎臓)	125.3	292.5	458.1	380.2	253.3	91.6	
脾 臓	1614.2	1571.9	598.1	98.9	20.0	n.d.	
腎 臓	294.4	705.0	910.9	857.5	397.7	86.3	
副 腎	771.9	2623.3	2253.1	431.9	58.0	11.4	
腎 臓	290.9	827.7	588.9	118.5	15.9	n.d.	
骨格筋 (大腿骨)	39.6	57.5	106.0	74.3	17.9	n.d.	
坐骨神経	50.5	93.5	133.7	120.6	89.4	11.6	
精 巢	10.7	50.2	59.8	17.7	8.8	n.d.	
前立腺	44.5	146.7	219.5	132.0	33.0	n.d.	
膀 胱	147.9	1370.1	377.5	148.7	26.5	4.7	
動 脈	129.0	88.4	136.9	86.3	65.3	n.d.	
静 脈	507.6	268.6	472.3	254.7	111.6	n.d.	
皮 膚	48.1	134.1	213.7	121.5	31.4	10.3	
肝 臓	5065.3	8037.5	2934.4	309.1	31.7	n.d.	
胃	1612.4	623.3	1268.2	409.7	15.7	n.d.	
十二指腸	4481.3	2349.0	798.8	205.7	20.1	n.d.	
空 腸	12317.1	9067.4	2151.2	491.3	31.7	n.d.	
回 腸	12200.4	4279.7	6136.1	804.1	24.7	n.d.	
盲 腸	237.0	3314.3	6046.1	1105.5	15.6	n.d.	
大 腸	582.6	406.1	2370.9	509.5	13.6	2.7	
骨組織							
頭頂骨	54.2	47.8	60.4	35.6	15.5	11.2	
大腿骨							
骨幹部	46.9	67.2	90.3	37.4	17.4	11.1	
骨幹端部	63.8	82.8	95.0	52.2	18.3	10.1	
海綿骨	298.3	596.1	470.3	218.6	32.8	24.6	
骨 髄	317.2	724.9	649.6	123.4	32.7	n.d.	
全 血	685.3	463.0	170.7	31.2	3.4	n.d.	
血 漿	1191.2	756.7	251.9	41.9	n.d.	n.d.	
血 球	108.6	95.8	68.1	10.7	9.8	6.5	

(n = 3)

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(参考)

1. 尿、糞及び胆汁中代謝物

ラットに¹⁴C-メナテレノンを単回経口投与したとき、投与後24時間までの糞中の存在形態は未変化体が主であり、この他 ω -カルボン酸体、Kacid I、Kacid IIが存在した。経口投与後の尿中及び十二指腸投与後の胆汁中には未変化体はほとんど認められず、高極性の代謝物が主に存在した。(19)

イスに¹⁴C-メナテレノンを単回経口投与したときの尿、糞及び胆汁中存在形態はラットの場合と同様であり、種差はなかった。反復投与による代謝への影響は認められなかった。(20)(22)

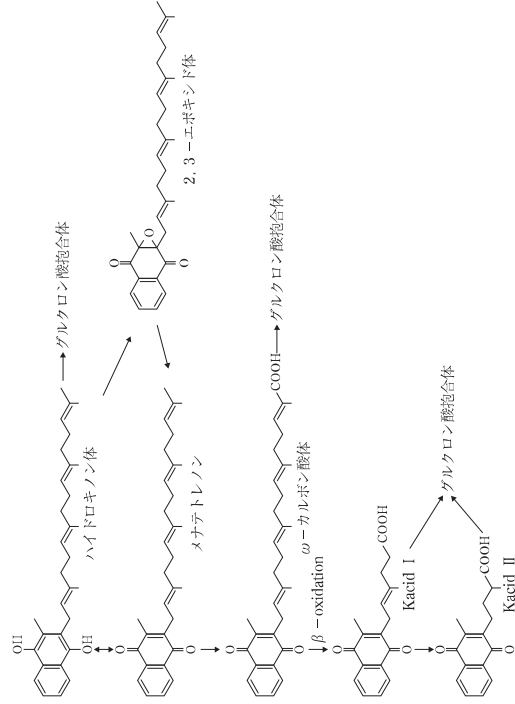
2. 組織中代謝物

ラットに¹⁴C-メナテレノンを単回経口投与したとき、投与後1.5時間の血漿、肝臓、脾臓、海綿骨、脂肪中の存在形態は未変化体が主であった。この他 ω -カルボン酸体、Kacid I、Kacid IIが代謝物として存在した。その後、多くの組織で経時的に未変化体の割合が減少したのに対し、海綿骨では投与後24時間、脂肪では投与後168時間まで未変化体が主であった。(19)

イスに¹⁴C-メナテレノンを単回経口投与したとき、投与後1.5時間の血漿、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、海綿骨、脂肪中の存在形態はラットと同様に未変化体が主であった。海綿骨、脂肪では投与後168時間まで未変化体が主に存在した。反復投与による代謝への影響は認められなかった。(20)(22)

3. 代謝経路

メナテレノンの主代謝経路は、側鎖末端の酸化とそれにひきつづき β 酸化である。この他、ラット及びイスで ω -カルボン酸体、Kacid I、Kacid II及びハイドロキノンのグルクロン酸抱合体が確認されたことから、メナテレノンの代謝経路は以下の様に推定された。(24)



VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

(参考)

本剤の主代謝物 ω -カルボン酸体、Kacid I及びKacid IIは、マウス頭頂骨の器官培養における^{1,25}(OH)₂D₃及びPGI₂誘発骨吸収を 3×10^{-5} mol/Lでいずれも抑制したが、 3×10^{-10} mol/Lでは抑制作用を示さなかった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎(尿)及び肝(糞)

(2) 排泄率

健康成人男子3名に本剤1カプセル(15mg)を経口投与した時、投与後48時間までに、尿中には未変化体は排泄されなかったが、Kacid I及びKacid IIのグルクロン酸抱合体として1.5%排泄された。また、糞中には、未変化体が14.9%排泄されたが、他の代謝物はいずれも検出されなかった。(15)

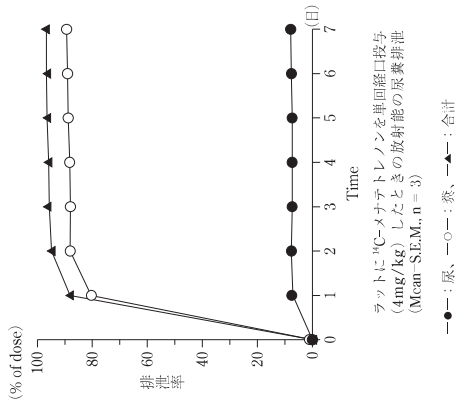
(3) 排泄速度

(参考)

ラットに¹⁴C-メナテレノン4mg/kgを単回静脈内投与したとき、投与後24時間までに79.0%が胆汁中に移行し、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが示された。腸肝循環の存在も示された。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

ラットに¹⁴C-メナテロン 4mg/kgを単回経口投与したとき、投与後7日までに尿中に7.8%、糞中に88.2%、計96.0%が排泄された。反復投与時の排泄経路及び排泄率も単回投与時と同様であった。(19)



イヌに¹⁴C-メナテロン 4mg/kgを単回経口投与したとき、放射能の排泄はラットと同様に糞中排泄が主であり、投与後7日までに尿中に2.3%、糞中に78.1%、計80.4%が排泄された。反復投与時の排泄も同様であった。(20)

7. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

8. 透析等による除去率
該当資料なし

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由
該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

ワルファリンカリウム投与中の患者

(解説)

「Ⅷ.7. 相互作用」の項参照

3. 効果又は効果に関連する使用上の注意とその理由
該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由
該当しない

5. 慎重投与内容とその理由
該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(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法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。

(解説)

本剤は骨粗鬆症治療薬であり、従来のメナテロン製剤が用いられてきた低プロトンピン血症の治療剤ではないため、この項目を設定した。

【参考】退行期骨粗鬆症の診断基準 (改訂版) (厚生省長寿科学研究所「老人性骨粗鬆症の予防及び治療法に関する総合的研究班」) 骨萎縮度の基準

退行期骨粗鬆症の診断基準 (改訂版)	
除外診断	縦の骨梁が目立つ
1 骨量の減少あり	縦の骨梁が粗となる
2 骨折あり	縦の骨梁が不明瞭となる
3 閉経前の女性	
4 腰痛あり	
5 血清Ca、P、アルカリリンターゼ値	
正常	
1項目の異常	
2項目以上の異常	
判定	
確定	合計5点以上
疑いあり	合計4点
否定	合計3点
定的	合計2点以下

〔出典〕折茂 啓ら：老年病科学，8，1 (1983)

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

【参考】原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版) (日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断基準検討委員会)

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

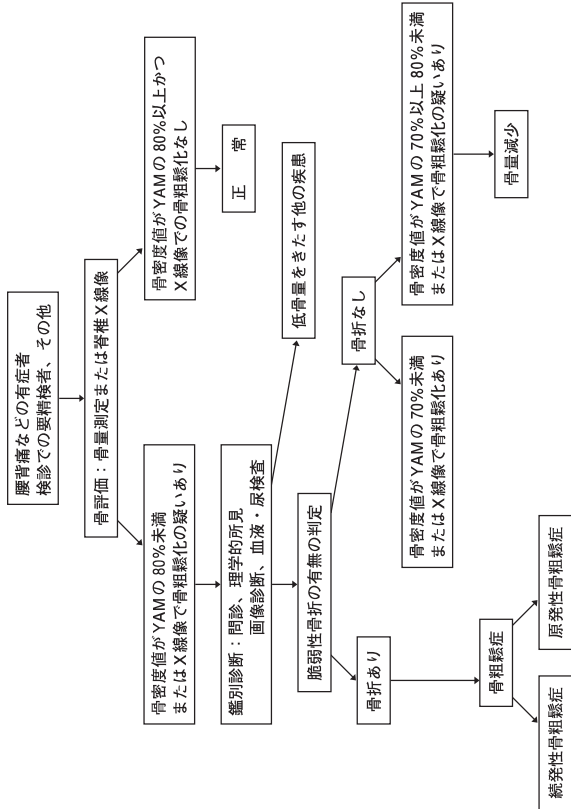
Ⅰ. 脆弱性骨折 (注1) あり	
Ⅱ. 脆弱性骨折なし	
骨密度値 (注2)	脊椎 X 線像での骨粗鬆化 (注3)
正常	なし
骨量減少	疑いあり
骨粗鬆症	あり

注1 脆弱性骨折：低骨量（骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆化がある場合）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、桡骨遠位端、その他。

注2 骨密度は原則として腰椎骨密度とする。ただし、高齢者においては、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと思われる場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は、腕骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

注3 脊椎 X 線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨量測定判定基準を参考にしている。

脊椎 X 線像での骨粗鬆化	従来の骨量測定判定基準
なし	骨量縮小なし
疑いあり	骨量縮小 I 度
あり	骨量縮小 II 度以上



原発性骨粗鬆症の診断マニュアル

〔【出典】折茂 肇：Osteoporosis Japan, 9, 9 (2001)〕

(2) 発疹、発赤、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止すること。

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

7. 相互作用

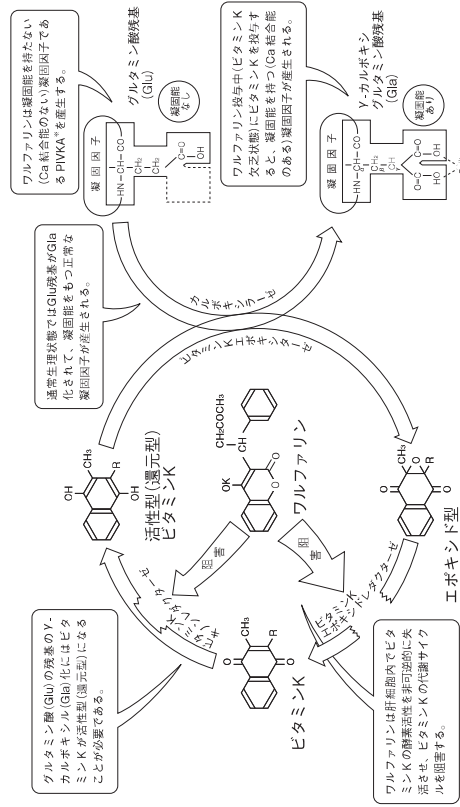
(1) 併用禁忌とその理由

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・カロリウム (ワーフアラリン)	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、 tromboplastin などの血液凝固検査を実施し、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 代謝酵素の阻害作用により、抗凝固作用、血栓形成の予防作用を示す薬剤である。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。

(解説)

ワルファリンは、ビタミン K 依存性凝固因子の肝臓での蛋白合成を阻害することにより、抗凝固作用、血栓形成の予防作用を示す。すでに循環血液中に存在する血液凝固因子には影響を及ぼさない。



*PIVKA = Protein Induced by Vitamin K Absence of Antagonist

ビタミン K とワルファリンの拮抗メカニズム

(2) 併用注意とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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）

(2) 重大な副作用と初期症状

該当しない

(3) その他の副作用

	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、掻痒	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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目別副作用発現頻度一覧

副作用の分類	副作用の種類別発現頻度 (件数) (%)	承認時までの状況	再審査終了時	総計	項目別副作用発現頻度					
					0	(0.00)	4	(0.07)		
心臓障害					0	(0.00)	4	(0.07)	4	(0.06)
狭心症				6321	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
動悸		708	5613	302	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
血管障害		43	259	415	4	(0.56)	0	(0.00)	4	(0.06)
潮紅		70	345	478	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
高血圧		6.07	4.61		1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
末梢冷感					1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
ほてり					1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
呼吸器、胸郭および細気管支					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
呼吸器					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
呼吸器、胸郭および細気管支					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
呼吸器					17	(2.40)	121	(2.16)	138	(2.18)
腹部不快感					0	(0.00)	4	(0.07)	4	(0.06)
腹部膨満					0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
腹痛					2	(0.28)	4	(0.07)	6	(0.09)
上腹部痛					6	(0.85)	14	(0.25)	20	(0.32)
口唇炎					0	(0.00)	3	(0.05)	3	(0.05)
便秘					0	(0.00)	7	(0.12)	7	(0.11)
下痢					3	(0.42)	9	(0.16)	12	(0.19)
消化不良					2	(0.28)	5	(0.09)	7	(0.11)
おくび					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
鼓腸					1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
胃腸病					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
胃炎					0	(0.00)	9	(0.16)	9	(0.14)
筋肉出血					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
舌炎					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
びらん性胃炎					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
胃腸障害					0	(0.00)	3	(0.05)	3	(0.05)
痔核					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
メラナ					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
口腔内出血					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
悪心					2	(0.28)	14	(0.25)	16	(0.25)
食道炎					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
口腔内不快感					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
胃不快感					5	(0.71)	48	(0.86)	53	(0.84)
口内炎					0	(0.00)	5	(0.09)	5	(0.08)
脆弱菌					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
舌苔					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
舌障害					0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
嘔吐					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
嘔吐					0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
嘔吐					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
回転性眩暈					0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

副作用の種類別発現症例 (件数) (%)	承認時までの状況	再審査終了時	総計
胆道系障害	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
胆石症	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
肝機能異常	0 (0.00)	4 (0.07)	4 (0.06)
皮膚および皮下組織障害	9 (1.27)	39 (0.69)	48 (0.76)
薬疹	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
湿疹	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
紅斑	1 (0.14)	3 (0.05)	4 (0.06)
発疹	4 (0.56)	13 (0.23)	17 (0.27)
皮下出血	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
爪変色	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
特発性	1 (0.14)	10 (0.18)	11 (0.17)
紫斑	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.02)
脂溶性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
播種性皮膚疹	0 (0.00)	3 (0.05)	3 (0.05)
皮膚掻痒	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
蕁麻疹	0 (0.00)	3 (0.05)	3 (0.05)
顔面腫脹	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
全身性蕁麻疹	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
全身性掻痒症	2 (0.28)	1 (0.02)	3 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.28)	5 (0.09)	7 (0.11)
関節痛	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
骨節痛	1 (0.14)	2 (0.04)	3 (0.05)
頸部痛	1 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.02)
四肢痛	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
骨および関節障害	0 (0.00)	3 (0.05)	3 (0.05)
着色尿	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
血尿	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
腎機能障害	0 (0.00)	1 (0.02)	1 (0.02)
全身障害および投与局所様態	0 (0.00)	17 (0.30)	17 (0.27)
無力症	0 (0.00)	2 (0.04)	2 (0.03)
顔面浮腫	0 (0.00)	3 (0.05)	3 (0.05)

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

副作用発現時期

副作用発現までの投与日数について、副作用発現までの投与日数では、1～14日に多く副作用が認められた。

副作用発現までの投与日数 (%)	1～14日 (31.20)	15～28日 (23.20)	29～56日 (12.80)	57～84日 (8.80)	85日以上 (2.40)	不明 (2.40)
副作用発現件数	39件	29件	16件	11件	27件	3件
累積件数 (%)	39件 (31.20)	68件 (54.40)	84件 (67.20)	95件 (76.00)	122件 (97.60)	3件 (2.40)

(再審査終了時集計)

年齢別副作用発現症例率

使用成績調査において、65歳未満と65歳以上では発現率に大きな差はなかった。

副作用発現状況	全症例	65歳未満	65歳以上
症例数	3542例	727例	2815例
副作用の発現症例数	104例	19例	85例
副作用の発現件数	125件	25件	100件
副作用の発現症例率	2.94%	2.61%	3.02%

(再審査終了時集計)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

その他の副作用

過敏症、発疹、掻痒 (0.1～5%未満)、発赤 (0.1%未満)

9. 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。

10. 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)。

11. 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)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 適用上の注意

(1) 投与時

本剤は空服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。

(解説)

「Ⅶ-1-(3) 臨床成績で確認された血中濃度」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)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅶ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

メナテトレンンは中枢神経系（鎮痛・ベンゾピタール睡眠増強・脳波）、循環器系、腎機能、消化器系の外分泌機能や腸管平滑筋の運動及び性周期の乱れ等に対して、ほとんど又は全く影響を及ぼさなかった。(25)

〔凝血症への影響〕

雌雄のWistar系ラットに本薬 8、40、200mg/kg/日を6カ月間経口投与したが、血栓を誘発するような凝血症の異常亢進は認められなかった。(26)

また、雄ウサギに本薬 50mg/kgを1回筋肉内投与及び5mg/kg/日を週5回、4週間静脈内投与した場合もトロンボエラストグラム上に凝血症の異常は認められなかった。(27)(28)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット		イス
	雄	雌	雄	雌	雄
経口	> 5,000	> 5,000	> 5,000	> 5,000	> 1,000

(25)

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに本薬 50、200、800mg/kg/日を1カ月間経口投与、また、イスに本薬 20、200、2,000mg/kg/日を3カ月間経口投与した結果、毒性的な問題となる変化は認められなかった。(29)(30)

2) 慢性毒性

ラットに本薬 20、100、500mg/kg/日相当量を12カ月間混餌投与、また、イスに本薬 20、200、2,000mg/kg/日を12カ月間経口投与した結果、赤性学的に問題となる変化は認められなかった。(30)(31)

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

- 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験
雌雄ラットに本薬 10、100、1,000mg/kg/日を経口投与した結果、親動物の生殖機能への影響、胎児に対する致死及び発育抑制作用、催奇形性は認められなかった。(32)
- 2) 胎児の器官形成期投与試験
妊娠ラット及びウサギに本薬 10、100、1,000mg/kg/日を経口投与した結果、胎児に対する致死及び発育抑制作用、催奇形性は認められなかった。また、ラットの新生児の身体及び機能発達、骨格及び生殖能に対する影響も認められなかった。また、母動物に対する影響はウサギの高用量(33)(34)で摂餌・摂水量の軽度な減少のみであった。
- 3) 周産期及び授乳期投与試験
妊娠ラットに本薬 10、100、1,000mg/kg/日を経口投与した結果、母動物の分娩、哺育及び血液系に対する影響は認められず、新生児の生後発育、行動及び生殖機能にも影響は認められなかった。(32)

(4) その他の特殊毒性

- 1) 抗原性
マウス、モルモット、ウサギを用いた抗原性試験の結果では、抗原性は認められなかった。(35)
- 2) 変異原性
細菌を用いた復帰変異原性及び修復能試験では、いずれも陰性であった。(36)
- 3) 癌原性
ラット及びマウスにいずれも本薬 20、100、500mg/kg/日相当量をそれぞれ 24 カ月間、19 カ月間混餌投与したが、いずれの種においても癌原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

PTP 包装はアルミ袋開封後、バラ包装は開栓後、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 へのはりつきが起ることがある）。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. -14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

グラケーカーカプセル 15mg…100 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)

7. 容器の材質

PTP 包装品

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

袋：アルミ袋

バラ包装品

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリエチレン（乾燥剤容器付き）

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬

商品名	会社名
ケイツーN静注 10mg	エーザイ
ケイツーカプセル 5mg	エーザイ
ケイツーシロップ0.2%	サンノーバーエーザイ 等

同効薬

一般名	商品名	会社名
アレンドロン酸ナトリウム水和物	フオサマック錠	MSD
	ボナロン錠・点滴静注バッグ・経口ゼリー	帯人ファーマ
エチドロネ酸二ナトリウム	ダイドロネ錠	大日本住友
アルファカルシドール	アルファロールカプセル・散・内服液	中外
	ワンアルファ錠・内服液	帯人ファーマ
イブリフラボン	オステン錠	武田
カルシトリオール	ロカルトルールカプセル	中外
ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ錠	日本イーライリリー
リセドロン酸ナトリウム水和物	アクトネル錠	EAファーマエーエーザイ
	ベネット錠	武田
ミノドロネ酸水和物	ボノテオ錠	アステラス
	リカルボン錠	小野
イバドロネ酸ナトリウム水和物	ボソビバ錠	中外
	ボソビバ静注	中外
テリパラチドリン酸塩	テリボン皮下注用	旭化成ファーマ
エルカトニン	エルシトニン注	旭化成ファーマ
デノスマブ	ランマーク皮下注	第一三共 等

9. 国際誕生年月日

1972年6月29日 (国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：1995年6月30日

承認番号：20700AMZ00525000

11. 薬価基準収載年月日

1995年8月25日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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

効能・効果、用法・用量変更なし

X. 管理的事項に関する項目

14. 再審査期間

10年間（1995年6月30日～2005年6月29日；終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

グラケナーカプセル 15mg

包装	基準番号 (HOF番号 13桁)	薬価基準取載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
PTP 100C	1071610 01 0201		
PTP 1000C	1071610 01 0202		
PTP 210C	1071610 01 0302	3160 002M 2028	610407141
PTP 2100C	1071610 01 0301		
バラ 500C	1071610 01 0101		

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- ① 折茂 肇ら：新薬と臨床，
- ② 折茂 肇ら：臨床評価，
- ③ 石井美佳ら：臨床医薬，
- ④ Shiraki, M. et al. : J. Bone Miner. Metab.,
- ⑤ Inoue, T. et al. : J. Bone Miner. Metab.,
- ⑥ Koshihara, Y. et al. : Calcif. Tissue Int.,
- ⑦ Koshihara, Y. et al. : J. Bone Miner. Res.,
- ⑧ Hara, K. et al. : J. Bone Miner. Res.,
- ⑨ Akiyama, Y. et al. : Eur. J. Pharmacol.,
- ⑩ Shiraki, M. et al. : J. Bone Miner. Res.,
- ⑪ Akiyama, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol.,
- ⑫ Mawatari, T. et al. : J. Bone Miner. Res.,
- ⑬ Hara, K. et al. : Bone (New York)
- ⑭ 石井美佳ら：薬理と治療，
- ⑮ 石井美佳ら：薬理と治療，
- ⑯ Uematsu, T. et al. : J. Pharma. Sci.,
- ⑰ 長谷川二郎ら：第4回ビタミンK機能セミナー，
- ⑱ 但野恭一：ビタミンK 改訂版 岩永貞昭編，
(メデイカルジャーナル社)，
- ⑲ 佐野善寿ら：薬理と治療，
- ⑳ 本原邦彦ら：周産期医学，
- ㉑ Sano, Y. et al. : 薬物動態，
- ㉒ Sano, Y. et al. : 薬物動態，
- ㉓ Sano, Y. et al. : J. Nutr. Sci. Vitaminol.,
- ㉔ Tadano, K. et al. : J. Pharmacobiodyn.,
- ㉕ 田島鉄弥ら：応用薬理，
- ㉖ 小川 正ら：応用薬理，
- ㉗ 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌，
- ㉘ 田島鉄弥ら：基礎と臨床，
- ㉙ Goldsmith, L. et al. : 薬理と治療，
- ㉚ 細川 暁ら：薬理と治療，
- ㉛ Vanatta, P. et al. : 薬理と治療，
- ㉜ 見上 孝ら：基礎と臨床，
- ㉝ 後藤公孝ら：基礎と臨床，
- ㉞ 大角 勇ら：基礎と臨床，
- ㉟ 長谷川隆司ら：基礎と臨床，
- ㊱ 餅田久利ら：薬物療法，

文献請求番号
KIZ-0763
KIZ-0764
KIZ-0815
KIZ-1301
KIZ-1297
KIZ-0857
KIZ-0865
KIZ-0799
KIZ-0801
KIZ-0942
KIZ-0794
KIZ-0953
KIZ-0796
KIZ-0825
KIZ-0826
KIZ-0855
KIZ-1227

KIZ-1228
KIZ-0805
KIZ-0867
KIZ-0866
KIZ-0867
KIZ-0812
KIZ-0689
KIZ-0061
KIZ-0021
KIZ-0062
KIZ-0681
KIZ-0786
KIZ-0787
KIZ-0788
KIZ-0174
KIZ-0494
KIZ-0495
KIZ-0725
KIZ-0175

1. 主な外国での発売状況

2015年7月現在、タイ、韓国、ミャンマー、ラオス、カンボジア、ベトナム等で販売されている。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

2. その他の参考文献

特になし

XII. 備考

その他の関連資料
該当資料なし



イーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10