

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領(1998年9月)に準拠して作成

骨粗鬆症治療用ビタミンK<sub>2</sub>剤**メナテトレノンカプセル15mg「TC」****MENATETRENONE capsule 15mg「TC」**

メナテトレノン製剤

剤形	軟カプセル剤
規格・含量	1カプセル中日本薬局方メナテトレノン 15mg 含有
一般名	和名：メナテトレノン 洋名：Menatetrenone
製造販売承認年月日	2009年1月8日
薬価基準収載年月日	2009年5月15日
発売年月日	2009年6月29日
製造・輸入・販売会社名	製造販売元：東洋カプセル株式会社
担当者の連絡先 電話番号・FAX番号	

本 IF は 2009 年 5 月 作成 の 添付 文書 に 基づき 作成 した。

## IF 利用手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update(医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

## 目 次

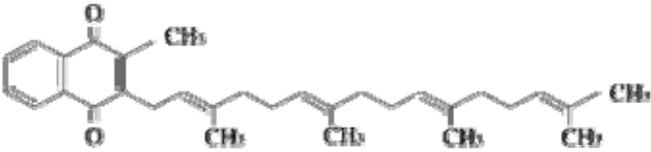
<p>1. 概要に関する項目..... 1</p> <p>  1-1 開発の経緯..... 1</p> <p>  2-2 製品の特徴及び有用性..... 1</p> <p>2. 名称に関する項目..... 2</p> <p>  2-1 販売名..... 2</p> <p>    1) 和名..... 2</p> <p>    2) 洋名..... 2</p> <p>  2-2 一般名..... 2</p> <p>    1) 和名(命名法)..... 2</p> <p>    2) 洋名(命名法)..... 2</p> <p>  2-3 構造式又は示性式..... 2</p> <p>  2-4 分子式及び分子量..... 2</p> <p>  2-5 化学名(命名法)..... 2</p> <p>  2-6 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2</p> <p>  2-7 CAS登録番号..... 2</p> <p>3. 有効成分に関する項目..... 3</p> <p>  3-1 有効成分の規制区分..... 3</p> <p>  3-2 物理化学的性質..... 3</p> <p>    1) 外観・性状..... 3</p> <p>    2) 溶解性..... 3</p> <p>    3) 吸湿性..... 3</p> <p>    4) 融点(分解点)・沸点・凝固点..... 3</p> <p>    5) 酸塩基解離定数..... 3</p> <p>    6) 分配係数..... 3</p> <p>    7) その他の主な示性値..... 3</p> <p>  3-3 有効成分の各種条件下における安定性... 3</p> <p>  3-4 有効成分の確認試験法..... 3</p> <p>  3-5 有効成分の定量法..... 3</p> <p>4. 製剤に関する項目(内用剤)..... 4</p> <p>  4-1 剤形..... 4</p> <p>    1) 剤形の区別及び性状..... 4</p> <p>    2) 製剤の物性..... 4</p> <p>    3) 識別コード..... 4</p> <p>  4-2 製剤の組成..... 4</p> <p>    1) 有効成分(活性成分)の含量..... 4</p> <p>    2) 添加物..... 4</p> <p>  4-3 製剤の各種条件下における安定性..... 5</p> <p>  4-4 他剤との配合変化(物理化学的変化)..... 5</p> <p>  4-5 混入する可能性のある來雑物..... 5</p> <p>  4-6 溶出試験..... 6</p> <p>  4-7 製剤中の有効成分の確認試験法..... 9</p> <p>  4-8 製剤中の有効成分の定量法..... 9</p> <p>  4-9 力価..... 9</p> <p>  4-10 容器の材質..... 9</p> <p>  4-11 その他..... 9</p>	<p>5. 治療に関する項目..... 10</p> <p>  5-1 効能又は効果..... 10</p> <p>  5-2 用法及び用量..... 10</p> <p>  5-3 臨床成績..... 10</p> <p>    1) 臨床効果..... 10</p> <p>    2) 臨床薬理試験：忍容性試験..... 10</p> <p>    3) 探索的試験：用量反応探索試験..... 10</p> <p>    4) 検証的試験..... 10</p> <p>      (1) 無作為化平行用量反応試験..... 10</p> <p>      (2) 比較試験..... 10</p> <p>      (3) 安全性試験..... 10</p> <p>      (4) 患者・病態別試験..... 10</p> <p>    5) 治療的使用..... 10</p> <p>      (1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験..... 10</p> <p>      (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</p> <p>6. 薬効薬理に関する項目..... 11</p> <p>  6-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..... 11</p> <p>  6-2 薬理作用..... 11</p> <p>    1) 作用部位・作用機序..... 11</p> <p>    2) 薬効を裏付ける試験成績..... 11</p> <p>7. 薬物動態に関する項目..... 12</p> <p>  7-1 血中濃度の推移、測定法..... 12</p> <p>    1) 治療上有効な血中濃度..... 13</p> <p>    2) 最高血中濃度到達時間..... 13</p> <p>    3) 通常用量での血中濃度..... 13</p> <p>    4) 中毒症状を発現する血中濃度..... 13</p> <p>  7-2 薬物速度論的パラメータ..... 13</p> <p>    1) 吸収速度定数..... 13</p> <p>    2) バイオアベイラビリティ..... 13</p> <p>    3) 消失速度定数..... 13</p> <p>    4) クリアランス..... 13</p> <p>    5) 分布容積..... 13</p> <p>    6) 血漿蛋白結合率..... 13</p> <p>  7-3 吸収..... 13</p> <p>  7-4 分布..... 13</p> <p>    1) 血液-脳関門通過性..... 13</p> <p>    2) 胎児への移行性..... 13</p> <p>    3) 乳汁中への移行性..... 13</p> <p>    4) 髄液への移行性..... 13</p> <p>    5) その他の組織への移行性..... 13</p> <p>  7-5 代謝..... 14</p> <p>    1) 代謝部位及び代謝経路..... 14</p> <p>    2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種..... 14</p>
--	---

3)	初回通過効果の有無及びその割合	14	10-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	18
4)	代謝物の活性の有無及び比率	14	10-9.	薬価基準収載年月日	18
5)	活性代謝物の速度論的パラメータ	14	10-10.	効能・効果追加、用法・用量追加等の年月日及びその内容	18
7-6.	排泄	14	10-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	18
1)	排泄部位	14	10-12.	再審査期間	18
2)	排泄率	14	10-13.	長期投与の可否	18
3)	排泄速度	14	10-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	18
7-7.	透析等による除去率	14	10-15.	保険給付上の注意	18
1)	腹膜透析	14	11.	文献	19
2)	血液透析	14	10-1.	引用文献	19
3)	直接血液灌流	14	10-2.	その他の参考文献	19
8.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	12.	参考資料	19
8-1.	警告内容とその理由	15	13.	備考	19
8-2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15			
8-3.	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	15			
8-4.	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	15			
8-5.	慎重投与内容とその理由	15			
8-6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15			
8-7.	相互作用	15			
8-8.	副作用	15			
8-9.	高齢者への投与	15			
8-10.	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16			
8-11.	小児等への投与	16			
8-12.	臨床検査結果に及ぼす影響	16			
8-13.	過量投与	16			
8-14.	適用上及び薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	16			
8-15.	その他の注意	16			
8-16.	その他	16			
9.	非臨床試験に関する項目	17			
9-1.	一般薬理	17			
9-2.	毒性	17			
1)	単回投与毒性試験	17			
2)	反復投与毒性試験	17			
3)	生殖発生毒性試験	17			
4)	その他の特殊毒性	17			
10.	取り扱い上の注意等に関する項目	18			
10-1.	有効期限又は使用期限	18			
10-2.	貯法・保存条件	18			
10-3.	薬剤取り扱い上の注意点	18			
10-4.	承認条件	18			
10-5.	包装	18			
10-6.	同一成分・同効薬	18			
10-7.	国際誕生年月日	18			

## 1. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	メナテトレノンカプセル 15 mg 「TC」 は、骨粗鬆症治療用ビタミンK <sub>2</sub> 剤である。 メナテトレノンカプセル15mg 「TC」 は、後発医薬品として医薬発第481号（平成11年4月8日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を行い承認申請し、2009年1月8日に承認を取得、2009年6月に販売に至った。
2. 製品の特徴及び有用性	

## 2. 名称に関する項目

1. 販売名	1) 和名 メナテトレノンカプセル 15 mg 「TC」 2) 洋名 Menatetrenone capsule 15mg 「TC」
2. 一般名	1) 和名 (命名法) メナテトレノン (JAN) 2) 洋名 (命名法) Menatetrenon (JAN, INN)
3. 構造式又は示性式	
4. 分子式及び分子量	C <sub>31</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> : 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)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	慣用名 : ビタミンK <sub>2</sub> 、メナキノーン-4
7. CAS 登録番号	863-61-6

### 3. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分	該当しない
2. 物理化学的性質	<p>1) 外観・性状 本品は黄色の結晶、結晶性の粉末、ろうようの塊又は油状である。 本品は光によって分解し、着色が強くなる。</p> <p>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。</p> <p>3) 吸湿性 本品は吸湿しない。</p> <p>4) 融点(分解点)・沸点・凝固点 約 37°C</p> <p>5) 酸塩基解離定数 解離する基をもたない。</p> <p>6) 分配係数 該当資料なし</p> <p>7) その他の主な示性値 (1) 旋光度 旋光性を示さない</p> <p>(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)</p>
3. 有効成分の各種条件下における安定性	光によって分解し、着色が強くなる。
4. 有効成分の確認試験法	<p>1) 水酸化カリウムによる呈色反応</p> <p>2) 赤外吸収スペクトル測定法</p>
5. 有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー

#### 4. 製剤に関する項目 (内用剤)

<p>1. 剤形</p>	<p>1) 剤形の区別及び性状</p> <table border="1" data-bbox="555 286 1388 454"> <tr> <td data-bbox="555 286 699 331">性 状</td> <td colspan="2" data-bbox="699 286 1388 331">橙色の不透明な軟カプセル剤である。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 331 699 376">内 容 物</td> <td colspan="2" data-bbox="699 331 1388 376">淡黄色の粘稠な液又は半固形物である。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="555 376 699 454">外 形</td> <td data-bbox="699 376 963 454" style="text-align: center;">  </td> <td data-bbox="963 376 1388 454">                     長径：9.6mm 短径：5.7mm                      重量：190mg                 </td> </tr> </table> <p>2) 製剤の物性</p> <p>崩壊試験                  本品は日本薬局方一般試験 崩壊試験法 即放性製剤の項により試験するときこれに適合する。</p> <p>質量偏差試験                  本品は日本薬局方一般試験 製剤均一性試験 質量偏差試験に準じて試験するときこれに適合する。</p> <p>3) 識別コード                  TC36 (P T Pシート上に記載)</p>	性 状	橙色の不透明な軟カプセル剤である。		内 容 物	淡黄色の粘稠な液又は半固形物である。		外 形		長径：9.6mm 短径：5.7mm 重量：190mg
性 状	橙色の不透明な軟カプセル剤である。									
内 容 物	淡黄色の粘稠な液又は半固形物である。									
外 形		長径：9.6mm 短径：5.7mm 重量：190mg								
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>1) 有効成分(活性成分)の含量                  1 カプセル中日本薬局方メナテトレノン 15mg</p> <p>2) 添加物                  モノオレイン酸グリセリン、プロピレングリコール脂肪酸エステル                  カプセル本体にゼラチン、コハク化ゼラチン、濃グリセリン、酸化チタン、                  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、黄色5号</p>									

<p>3. 製剤の各種条件下における安定性</p>	<p>加速試験<sup>1)</sup></p> <p>PTP 包装(PTP シートをアルミピロー包装)したもの、ならびにポリ瓶に充てんしたものを 用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、通常の市場流通下において 3 年 間安定であることが推測された。</p> <p>試験条件: PTP 包装品、40℃±1℃、75%RH±5%RH</p> <table border="1" data-bbox="480 459 1396 813"> <thead> <tr> <th>項目及び規格</th> <th>試験開始時</th> <th>1 ヶ月</th> <th>3 ヶ月</th> <th>6 ヶ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性状</td> <td colspan="4">橙色の不透明な楕円球形の軟カプセル剤で、カプセルの内容物は淡黄色の粘稠な液であった。</td> </tr> <tr> <td>確認試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>純度試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>質量偏差試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>崩壊試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>定量試験</td> <td>100.3</td> <td>101.0</td> <td>100.8</td> <td>99.8</td> </tr> </tbody> </table> <p>試験条件: ポリ瓶包装品、40℃±1℃、75%RH±5%RH</p> <table border="1" data-bbox="480 898 1396 1252"> <thead> <tr> <th>項目及び規格</th> <th>試験開始時</th> <th>1 ヶ月</th> <th>3 ヶ月</th> <th>6 ヶ月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性状</td> <td colspan="4">橙色の不透明な楕円球形の軟カプセル剤で、カプセルの内容物は淡黄色の粘稠な液であった。</td> </tr> <tr> <td>確認試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>純度試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>質量偏差試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>崩壊試験</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> <td>適合</td> </tr> <tr> <td>定量試験</td> <td>100.6</td> <td>100.9</td> <td>100.7</td> <td>99.9</td> </tr> </tbody> </table>	項目及び規格	試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	性状	橙色の不透明な楕円球形の軟カプセル剤で、カプセルの内容物は淡黄色の粘稠な液であった。				確認試験	適合	適合	適合	適合	純度試験	適合	適合	適合	適合	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	定量試験	100.3	101.0	100.8	99.8	項目及び規格	試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	性状	橙色の不透明な楕円球形の軟カプセル剤で、カプセルの内容物は淡黄色の粘稠な液であった。				確認試験	適合	適合	適合	適合	純度試験	適合	適合	適合	適合	質量偏差試験	適合	適合	適合	適合	崩壊試験	適合	適合	適合	適合	定量試験	100.6	100.9	100.7	99.9
項目及び規格	試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月																																																																			
性状	橙色の不透明な楕円球形の軟カプセル剤で、カプセルの内容物は淡黄色の粘稠な液であった。																																																																						
確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
純度試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
崩壊試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
定量試験	100.3	101.0	100.8	99.8																																																																			
項目及び規格	試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月																																																																			
性状	橙色の不透明な楕円球形の軟カプセル剤で、カプセルの内容物は淡黄色の粘稠な液であった。																																																																						
確認試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
純度試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
質量偏差試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
崩壊試験	適合	適合	適合	適合																																																																			
定量試験	100.6	100.9	100.7	99.9																																																																			
<p>4. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)</p>	<p>該当しない</p>																																																																						
<p>5. 混入する可能性のある 来雑物</p>	<p>該当しない</p>																																																																						

## 6. 溶出試験

溶出挙動における類似性<sup>2)</sup>

(「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン：平成9年12月22日付 医薬審第487号」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」：平成13年5月31日付 医薬審発第786号、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」：平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号)

試験方法：日本薬局方一般試験法溶出試験法第2法(パドル法)

試験条件

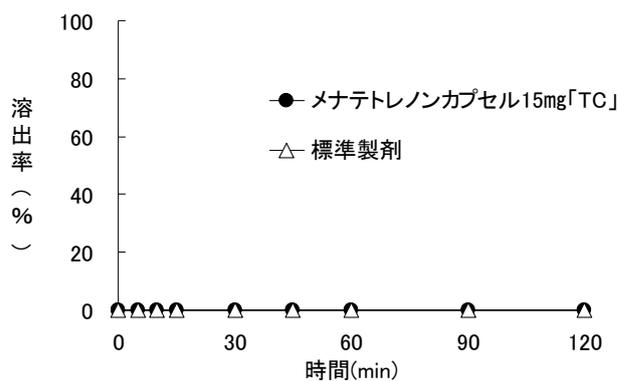
試験液量：900mL 温度 37°C±0.5°C

試験液	： pH1.2	= 日局溶出試験第1液
	pH4.0	= 薄めたMcIlvaineの緩衝液
	pH6.8	= 日局溶出試験第2液
	水	= 日局精製水
	pH1.2(界面活性剤添加)	= 日局溶出試験第1液 ポリソルベート80 1.0% (W/V) 添加
	pH4.0(界面活性剤添加)	= 薄めたMcIlvaineの緩衝液 ポリソルベート80 1.0% (W/V) 添加
	pH6.8(界面活性剤添加)	= 日局溶出試験第2液 ポリソルベート80 1.0% (W/V) 添加

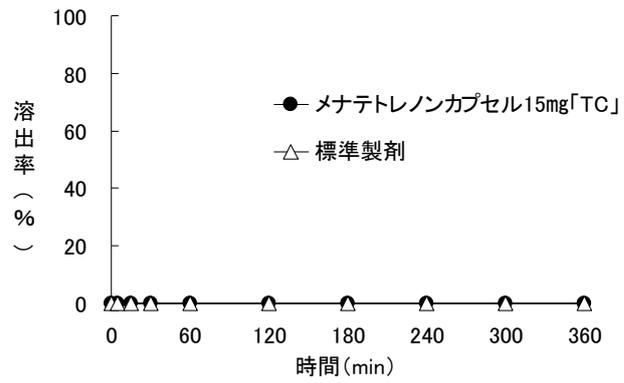
回転数：50回転：pH1.2、pH4.0、pH6.8、水、pH1.2(界面活性剤添加)、  
pH4.0(界面活性剤添加)、pH6.8(界面活性剤添加)  
100回転：pH6.8(界面活性剤添加)

判定基準：規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が50%に達しない場合  
標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す  
適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が  
標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にある。

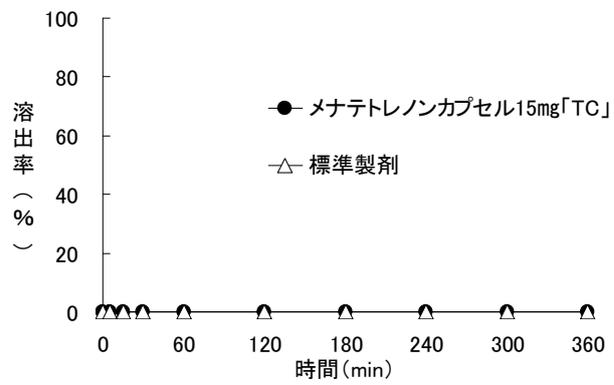
<pH1.2 50rpm>



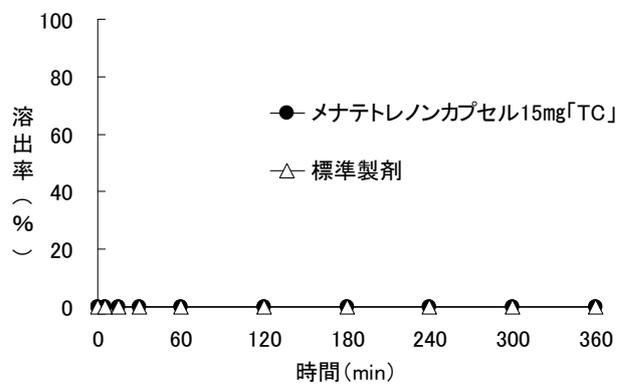
<pH4.0 50rpm>



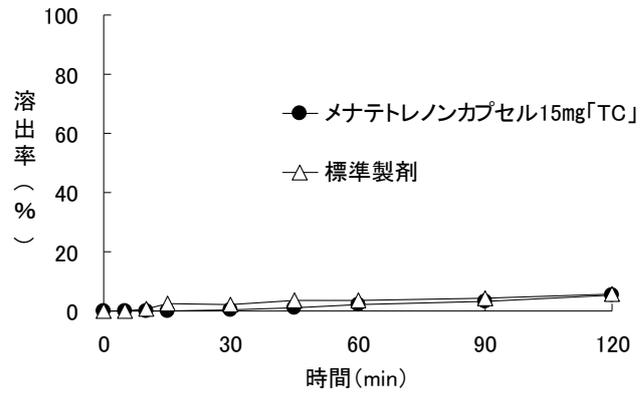
<pH6.8 50rpm>



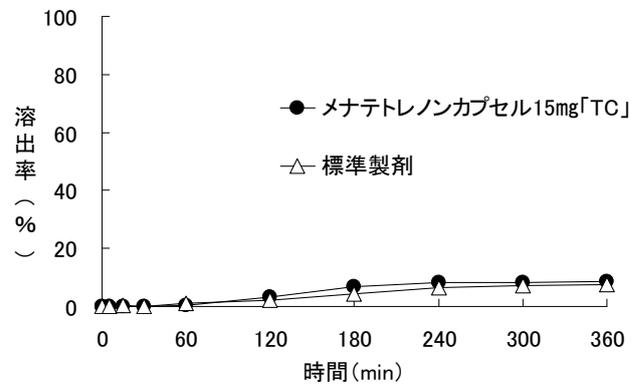
<水 50rpm>



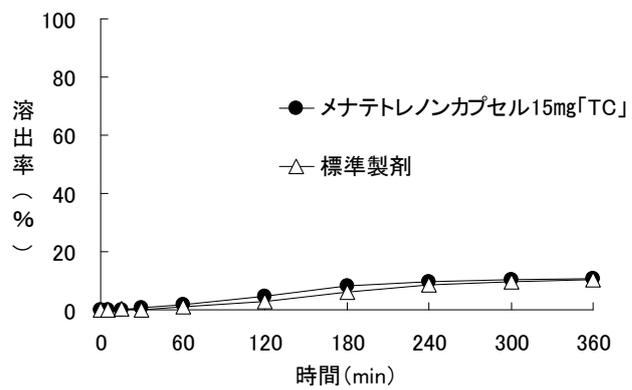
<pH1.2 界面活性剤添加 50rpm>

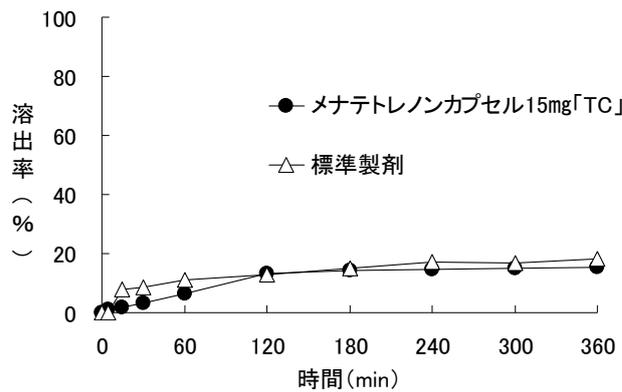


<pH4.0 界面活性剤添加 50rpm>



<pH6.8 界面活性剤添加 50rpm>



	<p>&lt;pH6.8 界面活性剤添加 100rpm&gt;</p>  <p>pH1.2、pH4.0、pH6.8、水の条件において規定された試験時間までに溶出率は全て0%であった。また、界面活性剤（ポリソルベート 80）の0.01、0.1、0.5、1.0%の添加を検討した。最大添加濃度である1.0%添加した場合においてもほぼ0%の溶出率であった。以上により、試験製剤と標準製剤は全ての試験において、殆ど溶出を認めなかった。</p>
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	1)水酸化カリウムによる呈色反応 2)紫外可視吸光度測定法
8. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
9. 力価	該当しない
10. 容器の材質	PTP : 塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔 バラ : ポリエチレン
11. その他	

## 5. 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。
3. 臨床成績	<p>1) 臨床効果 該当資料なし</p> <p>2) 臨床薬理試験：忍容性試験 該当資料なし</p> <p>3) 探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>4) 検証的試験</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 無作為化平行用量反応試験 該当資料なし</p> <p style="padding-left: 20px;">(2) 比較試験 該当資料なし</p> <p style="padding-left: 20px;">(3) 安全性試験 該当資料なし</p> <p style="padding-left: 20px;">(4) 患者・病態別試験 該当資料なし</p> <p>5) 治療的使用</p> <p style="padding-left: 20px;">(1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 該当資料なし</p> <p style="padding-left: 20px;">(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</p>

## 6. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>該当なし</p>
<p>2. 薬理作用</p>	<p>1) 作用部位・作用機序            本薬は血液凝固因子の生合成過程における活性化反応である、グルタミン酸残基のγ-カルボキシグルタミン酸への変換（カルボキシル化反応）に関与する。そのため、正常プロトロンビンなどの肝合成を促進し、生体の止血機構を賦活して生理的止血作用を示し、さらに低プロトロンビン血症を改善する。同様にグルタミン酸残基のカルボキシル化反応の促進を介して、骨基質たん白質であるオステオカルシンの生産とカルシウム沈着を促進するため、骨粗鬆症治療薬としても用いられる。<sup>3)</sup></p> <p>2) 薬効を裏付ける試験成績            該当資料なし</p>

## 7. 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

7. -1. -3) 参照

3) 通常用量での血中濃度<sup>4)</sup>

メナテトレノン製剤であるメナテトレノンカプセル 15 mg 「TC」の医薬品製造販売承認申請を行うに当たり、標準製剤又はメナテトレノンカプセル 15 mg 「TC」を健康成人男子に食後単回経口投与し、血漿中のメナテトレノン濃度を測定して、薬物動態から両製剤の生物学的同等性試験を検証した。

・ 治験デザイン

生物学的同等性試験ガイドライン(医薬審第 487 号 平成 9 年 12 月 22 日)(医薬審第 786 号 平成 13 年 5 月 31 日)に準じ、非盲検下における 2 剤 2 期のラテン方格配置によるクロスオーバー法を用いる。

初めの 24 時間の入院期間を第 I 期とし、2 回目の入院期間を第 II 期とする。なお第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 7 日間とする。

・ 投与条件

被験者に対して低脂肪食(700kcal以下、且つ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は20%以下)を20分以内に摂らせ、食後30分に治験薬を150mlの水とともに単回経口投与する。飲水については、投与開始から4時間後まで水分の摂取を禁ずる。

・ 採血時点

第 I 期及び第 II 期ともに治験薬の投与前、投与後 1、2、3、4、5、5.5、6、7、8、10、12 及び 24 の計 13 時点とする。採血量は 1 回につき 7mL とする。

・ 分析方法

LC-MS/MS 法

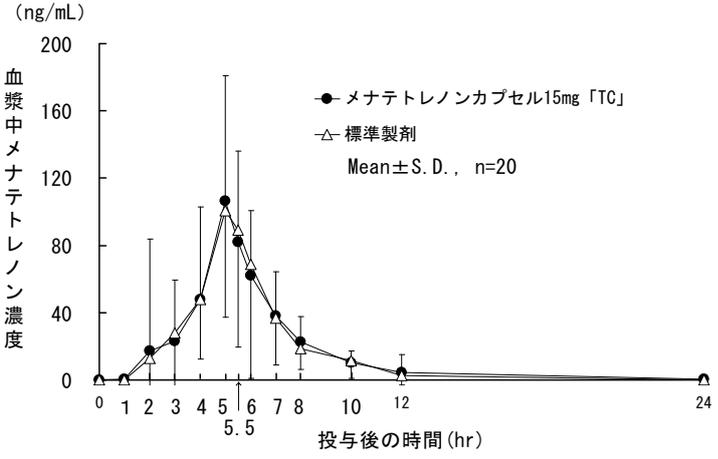
<薬物動態学的パラメータ>

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
メナテトレノン カプセル 15 mg 「TC」	382.12	142.15	4.75	2.04
標準製剤 (カプセル、15mg)	366.40	129.59	4.73	1.95

(平均値)

得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

	AUC <sub>0-48hr</sub>	Cmax
2 製剤間の対数変換値の差	log(1.04518)	log(1.06077)
90%の信頼区間(%)	log(0.93859) ~ log(1.16387)	log(0.91154) ~ log(1.23443)

	 <p>血漿中濃度並びに AUC、C<sub>max</sub> 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。</p> <p>4) 中毒症状を発現する血中濃度 該当資料なし</p>
<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p>	<p>1) 吸収速度定数 該当資料なし</p> <p>2) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p>3) 消失速度定数 該当資料なし</p> <p>4) クリアランス 該当資料なし</p> <p>5) 分布容積 該当資料なし</p> <p>6) 血漿蛋白結合率 該当資料なし</p>
<p>3. 吸収</p>	<p>該当資料なし</p>
<p>4. 分布</p>	<p>1) 血液-脳関門通過性 該当資料なし</p> <p>2) 胎児への移行性 該当資料なし</p> <p>3) 乳汁中への移行性 該当資料なし</p> <p>4) 髄液への移行性 該当資料なし</p> <p>5) その他の組織への移行性 該当資料なし</p>

<p>5. 代謝</p>	<p>1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし</p> <p>2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 該当資料なし</p> <p>3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし</p> <p>5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
<p>6. 排泄</p>	<p>1) 排泄部位 該当資料なし</p> <p>2) 排泄率 該当資料なし</p> <p>3) 排泄速度 該当資料なし</p>
<p>7. 透析等による除去率</p>	<p>1) 腹膜透析 該当資料なし</p> <p>2) 血液透析 該当資料なし</p> <p>3) 直接血液灌流 該当資料なし</p>

### 8. 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	該当事項なし																
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<b>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</b> ワルファリンカリウム投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕																
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当事項なし																
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	該当事項なし																
5. 慎重投与内容と その理由	該当事項なし																
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。																
7. 相互作用	併用注意(併用に注意すること) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">薬剤名等</th> <th style="text-align: center;">臨床症状・措置方法</th> <th style="text-align: center;">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;">ワルファリンカリウム (ワーファリン)</td> <td style="vertical-align: top;">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。</td> <td style="vertical-align: top;">ワルファリンは肝細胞のビタミン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<sub>2</sub>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。</td> </tr> </tbody> </table>	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 <sub>2</sub> 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。										
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 <sub>2</sub> 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。															
8. 副作用	本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">消 化 器</td> <td>胃部不快感、腹痛、悪心、下痢、消化不良、口渇、食欲不振、舌炎、便秘、嘔吐、口内炎</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">過 敏 症</td> <td>発疹、痒痒、発赤</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">精 神 神 経 系</td> <td>頭痛、ふらつき、しびれ、めまい</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">循 環 器</td> <td>血圧上昇、動悸</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">肝 臓</td> <td>AST (GOT)、ALT (GPT)、<math>\gamma</math>-GTP の上昇等</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">泌 尿 器</td> <td>BUN の上昇等、頻尿</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">そ の 他</td> <td>浮腫、眼の異常、倦怠感、関節痛</td> </tr> </tbody> </table>		頻度不明	消 化 器	胃部不快感、腹痛、悪心、下痢、消化不良、口渇、食欲不振、舌炎、便秘、嘔吐、口内炎	過 敏 症	発疹、痒痒、発赤	精 神 神 経 系	頭痛、ふらつき、しびれ、めまい	循 環 器	血圧上昇、動悸	肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇等	泌 尿 器	BUN の上昇等、頻尿	そ の 他	浮腫、眼の異常、倦怠感、関節痛
	頻度不明																
消 化 器	胃部不快感、腹痛、悪心、下痢、消化不良、口渇、食欲不振、舌炎、便秘、嘔吐、口内炎																
過 敏 症	発疹、痒痒、発赤																
精 神 神 経 系	頭痛、ふらつき、しびれ、めまい																
循 環 器	血圧上昇、動悸																
肝 臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP の上昇等																
泌 尿 器	BUN の上昇等、頻尿																
そ の 他	浮腫、眼の異常、倦怠感、関節痛																
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	該当事項なし
13. 過量投与	該当事項なし
14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	<p>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。</p> <p>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シートの誤飲等により、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。)</p>
15. その他の注意	該当事項なし
16. その他	該当事項なし

## 9. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	該当資料なし
2. 毒性	1) 単回投与毒性試験 該当資料なし 2) 反復投与毒性試験 該当資料なし 3) 生殖発生毒性試験 該当資料なし 4) その他の特殊毒性 該当資料なし

### 10. 取り扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期限又は使用期限	使用期限：3年（容器に表示の使用期限内に使用すること）
2. 貯法・保存条件	気密容器、室温保存（開封後は湿気・光を避けること）
3. 薬剤取り扱い上の注意点	なし
4. 承認条件	なし
5. 包装	PTP：100カプセル（10cap×10） 210カプセル（21cap×10） 1,000カプセル（10cap×100） 2,100カプセル（21cap×100） 3,000カプセル（10cap×300） バラ：500カプセル
6. 同一成分・同効薬	同一成分：グラケールカプセル15mg
7. 国際誕生年月日	不明
8. 製造・輸入承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日：2009年1月8日 承認番号：22100AMX00067000
9. 薬価基準収載年月日	2009年5月 日
10. 効能・効果追加、 用法・用量追加等の年 月日及びその内容	該当しない
11. 再審査結果、 再評価結果公 表年月日及び その内容	該当しない
12. 再審査期間	該当しない
13. 長期投与の可否	本剤は厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）による「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。
14. 厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	3160002M2141
15. 保険給付上の注意	本剤は、保険診療上の後発医薬品に該当する。

## 11. 文献

1. 引用文献	1) 東洋カプセル株式会社 社内資料：安定性試験(2008) 2) 東洋カプセル株式会社 社内資料：溶出試験(2008) 3) “第15改正日本薬局方 解説書”，廣川書店，東京，C-4396. 4) 東洋カプセル株式会社 社内資料：生物学的同等性試験(2008)
2. その他の参考文献	

## 12. 参考資料

--	--

## 13. 備考

--	--