

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2013に準拠して作成



剤形	糖衣錠（腸溶性）
製剤の規制区分	
規格・含量	1錠中 「日本薬局方」 フィトナジオン（ビタミンK ₁ ） 5mg 「日本薬局方」 アスコルビン酸（ビタミンC） 100mg カルバゾクロム 10mg
一般名	和名：フィトナジオン（JAN） 洋名：Phytonadione 和名：アスコルビン酸（JAN） 洋名：Ascorbic Acid 和名：カルバゾクロム 洋名：Carbazochrome
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年7月1日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（販売名変更による） 発売年月日：1967年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 学術情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ http://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本IFは2009年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビュー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裏付ける更に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完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ー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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。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たことを受けて、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が策定された。

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医療機器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が添付文書を補完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回のインタビュー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、必要な補完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従うものとする。

- ②IF 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]

- ①IF 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。
- ②IF 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との 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薬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、必要に応じて薬剤師が電子媒体（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。情報を利用する薬剤師は、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場所が設定されている。

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薬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配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、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 を薬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、製薬企業が医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が作成・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材であり、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)

目 次

I . 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II . 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III . 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	6
IV . 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V . 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10

2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	10
VI. 薬効薬理に関する項目	12
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12
2. 薬理作用	12
VII. 薬物動態に関する項目	13
1. 血中濃度の推移・測定法	13
2. 薬物速度論的パラメータ	13
3. 吸収	13
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15
7. 相互作用	15
8. 副作用	15
9. 高齢者への投与	16
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16
11. 小児等への投与	16
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16
13. 過量投与	16
15. その他の注意	16
16. その他	16
IX. 非臨床試験に関する項目	17
1. 薬理試験	17
2. 毒性試験	17
X. 管理的事項に関する項目	18
1. 規制区分	18

2.	有効期間又は使用期限	18
3.	貯法・保存条件	18
4.	薬剤取扱い上の注意点	18
5.	承認条件等	18
6.	包装	18
7.	容器の材質	18
8.	同一成分・同効薬	18
9.	国際誕生年月日	18
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	18
11.	薬価基準収載年月日	18
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	19
13.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
14.	再審査期間	19
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16.	各種コード	19
17.	保険給付上の注意	19
X I .	文献	20
1.	引用文献	20
2.	その他の参考文献	20
X II .	参考資料	21
1.	主な外国での発売状況	21
2.	海外における臨床支援情報	21
X III .	備考	22
	その他の関連資料	22

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

止血には4つの機構（血管、血小板、血液凝固、線維素溶解現象）が関与し、これらが完全に調和されて正常の機能を発揮することが必要とされている。止血機能検査の結果を待たず、出血に対する処置を行わなければならない場合や、原因が明らかにされない場合、あるいは種々の止血機構に異常が存在すると判断された場合に、作用点の異なる止血剤を組み合わせ投与されることが多い。更に、出血性疾患の多くは、2つ以上の止血機能異常が関与しているともいわれている。

1937年 Derouaux と Roskam が少量のアドレナリンを静脈内注射すると、出血時間を短縮するという事実を発見して以来、カルバゾクロムが安定な止血剤として登場した。その後、カルバゾクロムは、単独またはその他の止血剤と併用され、広く国内外において動物実験、および臨床試験が行われた。本剤は、フィトナジオン（ビタミンK₁）、アスコルビン酸（ビタミンC）、カルバゾクロムの作用機序の異なる有効成分を配合した止血剤である。

なお、医療事故防止対策に基づき、2009年9月に販売名をオフトアルムK錠からオフトアルムK配合錠に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 作用機序の異なる3成分が配合された複合止血剤である。

 フィトナジオン・・・血液凝固系に関与

 アスコルビン酸・・・血管壁の構成成分であるコラーゲンの生合成と血液凝固系に関与

 カルバゾクロム・・・血管強化に関与

(2) 各成分が1つの錠剤に配合されているので、薬を服用する患者の負担が少ない。

(3) 各成分の協力作用により、凝固促進作用、血管補強作用を発揮する。

(4) 総症例数1,080例中5例(0.46%)5件の副作用が報告されている。その内訳は、便秘3件(0.28%)、蕁麻疹1件(0.09%)、食欲不振1件(0.09%)であった。(再評価結果)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オファタルム K[®]配合錠

(2) 洋名

OPHTHALM K[®] Combination Tablets

(3) 名称の由来

眼科での使用を目的に、オファタルム (Ophthalm : 眼との関係を表す接頭語) 、ビタミン K の一文字をとって、オファタルム K の名称とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

フィトナジオン (JAN)

アスコルビン酸 (JAN)

カルバゾクロム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

フィトナジオン : Phytanadione (JAN) 、Phytomenadion (INN)

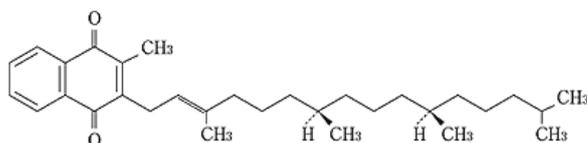
アスコルビン酸 : Ascorbic Acid (JAN、INN)

カルバゾクロム : Carbazochrome (JAN、INN)

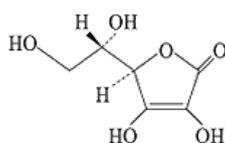
(3) ステム

3. 構造式又は示性式

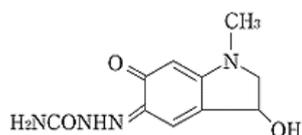
フィトナジオン



アスコルビン酸



カルバゾクロム



4. 分子式及び分子量

フィトナジオン

分子式： $C_{31}H_{46}O_2$

分子量：450.70

アスコルビン酸

分子式： $C_6H_8O_6$

分子量：176.12

カルバゾクロム

分子式： $C_{10}H_{12}N_4O_3$

分子量：236.23

5. 化学名（命名法）

フィトナジオン

2-Methyl-3-[(2*E*, 7*R*, 11*R*)-3, 7, 11, 15-tetramethylhexadec-2-en-1-yl]

-1, 4-naphthoquinone

アスコルビン酸

L-*threo*-Hex-2-enono-1, 4-lactone

カルバゾクロム

2-(1, 2, 3, 6-Tetrahydro-3-hydroxy-1-methyl-6-oxo-5*H*-indol-5-ylidene)

-hydrazinecarboxamide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

フィトナジオン ビタミンK₁ (Vitamin K₁)

アスコルビン酸 ビタミンC (Vitamin C)

7. CAS登録番号

フィトナジオン 84-80-0

アスコルビン酸 50-81-7

カルバゾクロム 69-81-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

フィトナジオン

黄色～だいたい黄色の澄明な粘性の液である。

光によって徐々に分解し、赤褐色になる。

アスコルビン酸

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、酸味がある。

カルバゾクロム

黄赤色～赤色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(2) 溶解性

フィトナジオン

イソオクタンと混和する。

エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

アスコルビン酸

水に溶けやすく、エタノール (95) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

カルバゾクロム

酢酸(100)に溶けにくく、水又はエタノール(95)に極めて溶けにくく、無水酢酸又は無水ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

アスコルビン酸：融点 約 190℃（分解）

カルバゾクロム：融点 約 222℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

フィトナジオン

比重 d_{20}^{20} : 約 0.967

屈折率 n_D^{20} : 1.525～1.529

アスコルビン酸

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +20.5 ～ +21.5° (2.5g, 水, 25mL, 100mm)

pH 2.2～2.5 (1.0g を水 20mL に溶かした液)

カルバゾクロム

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (354nm) : 1054～1130 (乾燥後, 5mg, 水, 1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

フィトナジオン

フィトナジオンは空気や湿気に対しては比較的安定であり、希酸によって影響を受けないが、アルカリ又は還元剤によって分解され、光に対しては極めて不安定でたやすく分解される。

アスコルビン酸

アスコルビン酸 90%末につき、性状の観察および定量試験を行った。

条件	性状の観察 定量試験結果
低温保存：5℃，遮光，ビン気密，3 ヶ月	変化なし
室温保存：室温，遮光，ビン気密，3 ヶ月	変化なし
加温保存：40℃，遮光，ビン気密，3 ヶ月	変化なし
加湿保存：25℃，相対湿度 80%，遮光， ビン開放，3 ヶ月	わずかに性状の変化
曝光保存：室内散乱光(1000 ルクス)， 無色ビン気密，3 ヶ月	変化なし

カルバゾクロム

アドレノクロムのモノセミカルバゾンであるカルバゾクロムは、乾燥中あるいは水溶液中でも非常に安定で、水溶液は加熱によっても構造の変化は起こさない。80℃ 10 時間以上でも変化せず、光に対してもほとんど影響を受けない。

3. 有効成分の確認試験法

フィトナジオン

- (1) 本品のイソオクタン溶液 (1→100000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル 1 を比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。また、本品のイソオクタン溶液 (1→10000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル 2 を比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の液膜法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

アスコルビン酸

- (1) 本品の水溶液 (1→50) 5mL ずつをとり、過マンガン酸カリウム試液 1 滴を滴加するとき、また 2,6-ジクロロインドフェノールナトリウム試液 1~2 滴を滴加するとき、いずれも試液の色は直ちに消える。
- (2) 本品 0.1g をメタリン酸溶液 (1→50) 100mL に溶かす。この液 5mL をとり、液がわずかに黄色を呈するまでヨウ素試液を加えた後、硫酸銅(II)五水和物溶液 (1→1000) 1 滴及びピロール 1 滴を加え、50℃で 5 分間加温するとき、液は青色を呈する。

カルバゾクロム

- (1) 本品 5mg に硫酸 2mL を加えて溶かすとき、液は濃緑色を呈する。
- (2) 本品 0.01g に薄めた硫酸 (1→3) 2mL を加えて溶かすとき、黄色を呈し、これに亜硝酸ナトリウム試液 0.5mL を加えてよく振り混ぜるとき、液は徐々に赤褐色を呈する。
- (3) 本品 0.01g にアニリン 1mL を加え、注意しながら加熱し、煮沸するとき、発生するガスは潤した赤色リトマス紙を青変する。
- (4) 本品を 105℃で 5 時間乾燥し、その 2mg をとり、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法によって測定するとき、波数 3350cm⁻¹、1690cm⁻¹、1560cm⁻¹ 及び 1050cm⁻¹ 付近に吸収を認める。

4. 有効成分の定量法

フィトナジオン

液体クロマトグラフィー

アスコルビン酸

ヨウ素液滴定法

カルバゾクロム

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

オフタルムK配合錠			
成分・含量	1錠中 「日本薬局方」フィトナジオン（ビタミンK ₁ ） 5mg 「日本薬局方」アスコルビン酸（ビタミンC） 100mg カルバゾクロム 10mg		
性状	白色・糖衣錠（腸溶性）		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	直径：約 9.5mm		厚さ：約 5.5mm
質量	約 400mg		

(2) 製剤の物性

硬度：約 9.5kg/cm²（モンサント硬度計）

崩壊試験：本品は、日本薬局方一般試験法の崩壊試験法(2)腸溶性製剤の項に準じて試験するとき、これに適合する。

(3) 識別コード

NF 331（PTPシートに表示）

(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錠中

「日本薬局方」フィトナジオン（ビタミンK ₁ ）	5mg	
「日本薬局方」アスコルビン酸（ビタミンC）	100mg	
カルバゾクロム	10mg	を含む

(2) 添加物

軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、乳糖水和物、結晶セルロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、白色セラック、グリセリン脂肪酸エステル、白糖、アラビアゴム末、プルラン、沈降炭酸カルシウム、タルク、酸化チタン、カルナウバロウ

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

室温で、光 (3000Lux) を照射し、フィトナジオン (ビタミンK₁)、アスコルビン酸 (ビタミンC)、カルバゾクロムの含量を測定した¹⁾。

実施期間 (月)	フィトナジオン (ビタミンK ₁)		アスコルビン酸 (ビタミンC)		カルバゾクロム	
	規定量に 対する%	保存率 %	規定量に 対する%	保存率 %	規定量に 対する%	保存率 %
0	100.8	100.0	103.0	100.0	100.8	100.0
1	98.5	97.7	101.7	98.7	99.4	98.6
3	98.2	97.4	99.9	97.0	98.7	97.9

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)

該当しない

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

フィトナジオン

本品を粉末とし、その約 4g [フィトナジオン(C₃₁H₄₆O₂)として約 0.05g に対応する量] をとり、イソオクタン 40mL を加えて 5 分間振り混ぜたのち、ガラスろ過器 (G4) を用いて、ろ過する。ろ液を 50℃にて減圧濃縮し、残留物にエタノール 10mL を加えて溶かし、水酸化カリウムのエタノール溶液 (1→10) 1mL を加えるとき、液は青色を呈し、放置するとき、液は紫色を経て褐色に変わる。

アスコルビン酸

本品 2錠をとり粉末とした後、水 50mL を加えて振り混ぜたのち、ろ過する。ろ液 5mL に 2,6-ジクロロフェノールインドフェノールナトリウム試液 1~2 滴を滴加するとき、試液の色は直ちに消える。

カルバゾクロム

本品を粉末とし、その約 0.2g [カルバゾクロム(C₁₀H₁₂N₄O₃)として約 5mg に対応する量] をとり、硫酸 2mL を加えて溶かすとき、液は濃緑色を呈する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

フィトナジオン

紫外可視吸光度測定法

アスコルビン酸

ヨウ素液滴定法

カルバゾクロム

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

本剤のそれぞれの含有量表示は、化学物質全体による。

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

該当資料なし

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

1. 毛細血管抵抗性の減弱及び透過性の亢進によると考えられる出血傾向
例えば紫斑病
2. 毛細血管抵抗性の減弱による出血：
手術中・術後の出血、眼底出血、鼻出血、腎出血、子宮出血

2. 用法及び用量

通常、成人には1回1～2錠を1日2回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

1. 慢性副鼻腔炎根治術患者 211 例を対象に、本剤並びに本剤の構成 3 成分の内各 2 成分ずつの配合剤 3 種、計 4 剤による二重盲検試験を行ったところ、出血時間短縮率、術中・術後の出血量において、本剤の構成 3 成分の協力作用が認められた²⁾。
2. 老人性白内障患者 247 例を対象に、本剤並びに本剤の構成 3 成分の内各 2 成分ずつの配合剤 3 種、計 4 剤による二重盲検試験を行ったところ、出血時間短縮率、術中・術後の出血量、手術時の血液房水柵の損傷の回復促進、損傷の軽減作用において、本剤の構成 3 成分の協力作用が認められた^{3, 4)}。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1. 慢性副鼻腔炎根治術を行う 16 歳から 80 歳までの 211 例（ただし、両側の手術を行う場合は 2 例として扱う）を対象とし、出血時間、術中の出血量、術後の出血度について効果を調べた。1 群：本剤、2 群：1 錠中フィトナジオン 5mg、カルバゾクロム 10mg、3 群：1 錠中フィトナジオン 5mg、アスコルビン酸 100mg、4 群：1 錠中カルバゾクロム 10mg、アスコルビン酸 100mg、5 群：1 錠中アスコルビン酸 5mg（プラセボ）の各薬剤を手術前 2 日間、手術当日および手術後 3 日間の 6 日間連続、1 日 2 回（朝、夕）、1 回 2 錠を経口投与した。但し、手術当日は、手術前に 1 回 4 錠、1 日 1 回経口投与した。有効性および有用性の両面から 3 剤配合剤である本剤は、その構成成分である 2 剤配合群よりも優れた薬剤であり、3 剤配合の有益性が認められた²⁾。
2. 計画囊外摘出術に伴う後房レンズ挿入術を施行した 60 歳以上 80 歳未満の老人性白内障患者 79 例を対象とし、本剤の血液房水柵の傷害の軽減もしくは回復促進に与える効果を調べた。1 群：本剤、2 群：1 錠中フィトナジオン 5mg、カルバゾクロム 10mg、3 群：1 錠中フィトナジオン 5mg、アスコルビン酸 100mg、4 群：1 錠中カルバゾクロム 10mg、アスコルビン酸 100mg、5 群：1 錠中アスコルビン酸 5mg（プラセボ）の各薬剤を手術前日より手術後 10 日目までの計 12 日間、1 日 2 回（朝、夕）、1 回 2 錠を経口投与し、術後 1 日目からレーザーフレア・セルメーターを用いフレアフォトンカウント値と細胞数を経時的に測定した。前者を重回帰分析し、標準偏回帰係数を求め、この係数に細胞

数の変化を加味し、薬剤の有効性を求めた。有用性は、有効性に概括安全度を加味し、判定した。有効性および有用性ともに本剤は他の群に比べ優れていた。本試験を通じて副作用はみられなかった³⁾。

3. 計画的囊外水晶体摘出手術を伴う後房レンズ挿入を行った60歳以上80歳未満の老人性白内障患者166例を対象とし、本剤の有効性、安全性、有用性を比較検討した。1群：本剤、2群：1錠中フィトナジオン5mg、カルバゾクロム10mg、3群：1錠中フィトナジオン5mg、アスコルビン酸100mg、4群：1錠中カルバゾクロム10mg、アスコルビン酸100mg、5群：1錠中アスコルビン酸5mg（プラセボ）の各薬剤を手術前2日間、手術当日および手術後3日間の6日間、1日2回（朝、夕）、1回2錠を経口投与した。但し、手術当日は、朝1回4錠を経口投与した。全般有効度は薬剤投与前後の出血時間短縮率、出血による手術支障度、術後の前房出血度を総合的に評価し、全般有用度はこれと概括安全度とを組み合わせで評価した。その結果、本剤は他群と比較して統計的に有意に優れた薬剤であることが認められた⁴⁾。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

該当しない

VI. 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

アドレノクロム、アドレノクロムの誘導体（アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物）、カルバゾクロムの誘導体（カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位

主として血管壁

作用機序

フィトナジオン：肝臓における凝固因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹの生合成を促進する。

アスコルビン酸：血管壁細胞間物質のコラーゲンの生成および維持、プロトロンビンの増加、トロンビンの賦活、血小板数増加を及ぼす。

カルバゾクロム：毛細血管抵抗増強、透過力抑制作用を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 出血時間の短縮⁵⁾

ジクマロール投与により凝固能を低下させたマウス及び四塩化炭素投与により肝障害を起こしたマウスの尾静脈出血時間について検討した。経口投与において、オフトアルムK群（ビタミンK₁+カルバゾクロム+アスコルビン酸配合群）は、オフトアルムKの各成分を単独に投与した場合に比べ、有意な出血時間の短縮がみられた。

2. 毛細血管透過性に対する作用⁵⁾

ラットにオフトアルムK及びその各成分を経口投与後、色素（0.5% evans blue）を注射し、カリクレインで血管透過性を亢進させて皮膚の色素漏出面積を測定した。オフトアルムK群では各成分単独投与群に比べ有意な毛細血管透過性抑制作用を認めた。

3. 陰圧下肺出血に対する作用⁵⁾

マウスにオフトアルムK及びその各成分を経口投与後、Majovskiらの方法に従ってマウスを入れた広口瓶を急激に低圧（65～70mmHg）にし、1分後に摘出肺の出血程度を観察した。オフトアルムK群では、各成分単独投与群に比べ有意な出血抑制を認めた。

(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⁶⁾

血漿中濃度

健常成人男子 12 名に本剤 3 錠を経口投与したとき、血漿中濃度のピークは、カルバゾクロムが投与約 6 時間後 (約 30ng/mL)、フィトナジオンが投与 6~8 時間後 (約 20ng/mL) で、その後徐々に消失した。アスコルビン酸は、投与前値に比較した増加量が投与 4~6 時間後に最も大きく (約 6 μ g/mL)、その後徐々に前値に復した。

(注) 薬物動態試験における投与量は、本剤の承認された用量と異なる。

[「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照]

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料足なし

3. 吸収

吸収部位：小腸上部

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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、(2) 排泄率、(3) 排泄速度

アスコルビン酸（ビタミンC）⁷⁾

健常男女に 600mg を経口投与した場合の尿中ビタミンC 排泄量は、2～4 時間後に最高値を示し、投与 6 時間後、尿中に排泄される量は 24 時間尿中量の約 60% であり、24 時間尿中排泄量は、投与量の 30～40% であった。大部分が還元型であり、総ビタミンC の 90% 以上をしめる。

カルバゾクロム（ヒト）⁸⁾

10 時間絶食後のヒトにおいて、カルバゾクロム 10～20mg 経口投与 15 分後からカルバゾクロムそのものの尿中排泄が始まり、2 時間後にピークに達し、5～6 時間後に終了した。

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）

該当しない

3. 効能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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 糖尿病性網膜症、網膜静脈血栓症などによる網膜出血で血液凝固能が亢進し、血栓形成傾向のある患者[本剤中のビタミンK₁が抗血栓療法を妨げることが考えられる。]
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を減弱 すると考えられる。	本剤に含まれるビタミン K ₁ がワル ファリンの作用を減弱するとの報 告がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例数 1,080 例中 5 例 (0.46%) 5 件の副作用が報告されている。その内訳は便秘 3 件 (0.28%)、蕁麻疹 1 件 (0.09%)、食欲不振 1 件 (0.09%) であった。（再評価結果）

(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

	5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹
血液 ^{注2)}	—	高ビリルビン血症
消化器	便秘、食欲不振	嘔気、嘔吐、下痢

注1)このような場合には、投与を中止すること。

注2)大量・長期投与する場合、血液凝固異常を考慮して慎重に投与すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

蕁麻疹、発疹があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔安全性は確立していない。〕

(2) 妊娠末期の婦人には大量投与を避けること。〔本剤に含まれるビタミン K₁ の大量投与により、新生児に高ビリルビン血症があらわれるとの報告がある。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) カルバゾクロムの代謝物により、尿ウロビリノーゲン試験が陽性になることがある。

(2) アスコルビン酸により各種の尿糖検査で、尿糖の検出が妨害されることがある。

(3) アスコルビン酸により各種の尿・便潜血反応検査で、偽陰性を呈することがある。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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へ刺入し、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

着色尿があらわれることがある。〔本剤中に含まれるカルバゾクロム及びその代謝物による影響が考えられる。〕

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 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

該当資料なし

(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値⁹⁾ (mg/kg)

動物	性別	経口
マウス	♂	9,300
	♀	9,350
ラット	♂	>7,985
	♀	>6,654

投与薬剤は、ビタミンC、カルバゾクロム、ビタミンK₁をオフタルムK配合錠と同じ構成比（20：2：1）で混合したものをを用いた。

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性試験¹⁰⁾

Wistar系ラット（♂、♀）を用い、3種配合剤（オフタルムK配合錠）および単味剤のそれぞれ3用量を30日間経口投与し、血液一般検査、血液生化学的検査、尿検査を行い、臓器重量及び病理組織学的所見を観察した。

主な所見は高投与量における体重増加率の減少であり、血液、尿及び組織学的検索に異常は認められなかった。

最大無作用量は、配合剤において3,450mg/kg、ビタミンC、カルバゾクロム、ビタミンK₁においては、それぞれ3,000、4,000、5,000mg/kgであった。

(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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：該当しない（処方箋医薬品以外の医薬品である）

有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年

3. 貯法・保存条件

室温保存

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）

「くすりのしおり」：あり

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照

(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

100錠、1000錠（PTP）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）

+アルミニウム袋（アルミニウムラミネートフィルム）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：アドレノクロムモノアミノグアニジンメシル酸塩水和物、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物

9. 国際誕生年月日

不明

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：2009年7月1日 承認番号：22100AMX01637000

（旧販売名）オフタルムK錠

製造販売承認年月日：1966年12月3日 承認番号：14100AZZ06317000

11. 薬価基準収載年月日

オフタルムK配合錠：2009年9月25日

（旧販売名）オフタルムK錠：1967年7月1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

再評価結果：1995年3月9日

有用性の認められた効能・効果に改め、用法・用量についても、それに伴い適切なものに改めた。

	再評価前	再評価結果
効能・効果	各種出血の治療 ① 眼科：網膜出血、眼底出血（紫斑病の眼底出血を含む） ② 手術前後の出血及び溢血の予防並びに治療	① 毛細血管抵抗性の減弱及び透過性の亢進によると考えられる出血傾向 例えば紫斑病 ② 毛細血管抵抗性の減弱による出血： 手術中・術後の出血、眼底出血、鼻出血、腎出血、子宮出血
用法・用量	1回1～2錠、1日2回（増減）	通常、成人には1回1～2錠を1日2回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
オプタルムK配合錠	108105304	3329100H1031	620810501

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) オフタルム K 配合錠 安定性に関する資料 (社内資料)
- 2) 原田 保 他 : 耳鼻臨床, 87(10), 1441-1455 (1994)
- 3) 馬嶋 慶直 他 : 日本眼科紀要, 45(8), 903-913 (1994)
- 4) 眞鍋 禮三 他 : 日本眼科紀要, 45(9), 1003-1012 (1994)
- 5) 西森 司雄 : 東京医科大学雑誌, 35(5), 745-758 (1977)
- 6) 薬物動態試験に関する資料 (社内資料)
- 7) 辻村 卓 他 : ビタミン, 45, 136(1972)
- 8) Fischer P et al : Arch. Int. Physiol. 56, 327 (1949)
- 9) 迎野 勲 他 : 診療と新薬, 14(2), 279-290 (1977)
- 10) 亜急性毒性試験に関する資料 (社内資料)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

なし

2. 海外における臨床支援情報

XⅢ. 備考

その他の関連資料