

# 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2008に準拠して作成

骨粗鬆症治療用ビタミンK<sub>2</sub>剤

**メナトレノンカプセル 15mg「TYK」**

**MENATETRENONE**

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 日局 メナトレノン 15mg 含有
一般名	和名:メナトレノン(JAN) 洋名:Menatetrenone(JAN)
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:2007年3月15日 薬価基準収載年月日:2007年7月6日 発売年月日:2007年7月6日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	販売:武田薬品工業株式会社 発売元:武田テバファーマ株式会社 製造販売元:武田テバ薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	武田テバ薬品株式会社 武田テバ DIセンター TEL 0120-923-093 受付時間 9:00~17:30(土日祝日・弊社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.med.takeda-teva.com">https://www.med.takeda-teva.com</a>

本IFは2020年12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

— 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

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 年が経過した現在、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、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

## 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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があり、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ぬ。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	7
II 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	7
1. 販売名	2	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
(1)和名	2	14. その他	7
(2)洋名	2		
(3)名称の由来	2		
2. 一般名	2		
(1)和名(命名法)	2		
(2)洋名(命名法)	2		
(3)ステム	2		
3. 構造式又は示性式	2		
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	2		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2		
7. CAS 登録番号	2		
III 有効成分に関する項目	3	V 治療に関する項目	8
1. 物理化学的性質	3	1. 効能又は効果	8
(1)外観・性状	3	2. 用法及び用量	8
(2)溶解性	3	3. 臨床成績	8
(3)吸湿性	3	(1)臨床データパッケージ	8
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3	(2)臨床効果	8
(5)酸塩基解離定数	3	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	8
(6)分配係数	3	(4)探索的試験：用量反応探索試験	8
(7)その他の主な示性値	3	(5)検証的試験	8
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	1) 無作為化並行用量反応試験	8
3. 有効成分の確認試験法	3	2) 比較試験	8
4. 有効成分の定量法	3	3) 安全性試験	8
IV 製剤に関する項目	4	4) 患者・病態別試験	8
1. 剤 形	4	(6)治療の使用	8
(1)剤形の區別、規格及び性状	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)	
(2)製剤の物性	4	・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	8
(3)識別コード	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は	
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定なpH域等	4	実施した試験の概要	8
2. 製剤の組成	4		
(1)有効成分(活性成分)の含量	4	VI 薬効薬理に関する項目	9
(2)添加物	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	9
(3)その他	4	2. 薬理作用	9
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(1)作用部位・作用機序	9
4. 製剤の各種条件下における安定性	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	9
5. 調製法および溶解後の安定性	5	(3)作用発現時間・持続時間	9
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	5		
7. 溶出性	6	VII 薬物動態に関する項目	10
8. 生物学的試験法	7	1. 血中濃度の推移・測定法	10
		(1)治療上有効な血中濃度	10
		(2)最高血中濃度到達時間	10
		(3)臨床試験で確認された血中濃度	10
		(4)中毒域	11
		(5)食事・併用薬の影響	11
		(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した 薬物体体内動態変動要因	11
		2. 薬物速度論的パラメータ	11
		(1)コンパートメントモデル	11
		(2)吸収速度定数	11
		(3)バイオアベイラビリティ	12
		(4)消失速度定数	12
		(5)クリアランス	12
		(6)分布容積	12
		(7)血漿蛋白結合率	12

3. 吸収	12	IX 非臨床試験に関する項目	17
4. 分布	12	1. 薬理試験	17
(1)血液-脳関門通過性	12	(1)薬効薬理試験	17
(2)血液-胎盤関門通過性	12	(2)副次的薬理試験	17
(3)乳汁への移行性	12	(3)安全性薬理試験	17
(4)髄液への移行性	12	(4)その他の薬理試験	17
(5)その他の組織への移行性	12	2. 毒性試験	17
5. 代謝	12	(1)単回投与毒性試験	17
(1)代謝部位及び代謝経路	12	(2)反復投与毒性試験	17
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	12	(3)生殖発生毒性試験	17
(3)初回通過効果の有無及びその割合	13	(4)その他の特殊毒性	17
(4)代謝物の活性の有無及びその比率	13		
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	13		
6. 排泄	13	X 管理的事項に関する項目	18
(1)排泄部位及び経路	13	1. 規制区分	18
(2)排泄率	13	2. 有効期間又は使用期限	18
(3)排泄速度	13	3. 貯法・保存条件	18
7. 透析等による除去率	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	18
<b>VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	<b>14</b>	(1)薬局での取り扱いについて	18
1. 警告内容とその理由	14	(2)薬剤交付時の注意	18
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	14	(患者等に留意すべき必須事項等)	18
3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	14	5. 承認条件等	18
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	14	6. 包装	18
5. 慎重投与内容とその理由	14	7. 容器の材質	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	14	8. 同一成分・同効薬	18
7. 相互作用	14	9. 國際誕生年月日	18
(1)併用禁忌とその理由	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
(2)併用注意とその理由	15	11. 薬価基準収載年月日	19
8. 副作用	15	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容	19
(1)副作用の概要	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	19
(2)重大な副作用と初期症状	15	14. 再審査期間	19
(3)その他の副作用	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
(4)項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	15	16. 各種コード	19
(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	15	17. 保険給付上の注意	19
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	15		
9. 高齢者への投与	15		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15		
11. 小児等への投与	15		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16		
13. 過量投与	16		
14. 適用上の注意	16		
15. その他の注意	16		
16. その他	16		
<b>XI 文献</b>	<b>20</b>		
1. 引用文献	20		
2. その他の参考文献	20		
<b>XII 参考資料</b>	<b>20</b>		
1. 主な外国での発売状況	20		
2. 海外における臨床支援情報	20		
<b>XIII 備考</b>	<b>20</b>		
その他の関連資料	20		

# I 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1935年、血液凝固に対しK物質の必要なことが認められ1939年ほとんど純粋なK物質が分離された。その後、アルファルファと腐敗魚粉から2種のK物質が分離されK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>と命名された<sup>1)</sup>。メナテレノンは、骨粗鬆症治療用ビタミンK<sub>2</sub>製剤であり、本邦では1995年に上市されている。メナテレノンカプセル 15mg「TYK」は、後発医薬品として武田テバ薬品株式会社(旧大正薬品工業株式会社)が開発を企画し、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実施し、2007年3月に承認され、2007年7月に発売に至った。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1) 骨粗鬆症における骨量・疼痛の改善に適応を有している。

(「V 1.効能又は効果」の項参照)

2) 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のでいずれも頻度は不明であるが、副作用として、胃部不快感、腹痛、下痢、恶心、口内炎、食欲不振、消化不良、便秘、口渴、舌炎、嘔吐、発疹、そう痒、発赤、頭痛、めまい、ふらつき、しびれ、血圧上昇、動悸、AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇、BUNの上昇、頻尿、浮腫、眼の異常、関節痛、倦怠感等があらわれることがある。

(「VIII 8.副作用」の項参照)

## II 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 15mg〔TYK〕

#### (2) 洋名

MENATETRENONE

#### (3) 名称の由来

一般名 + 効形 + 含量 + 会社略号

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

メナテトレノン(JAN)

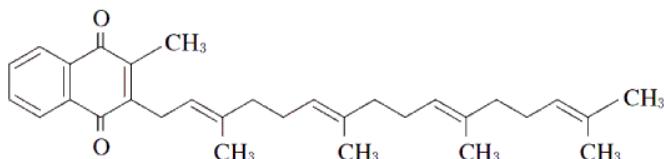
#### (2) 洋名(命名法)

Menatetrenone (JAN, INN)

#### (3) ステム

-renon: アルドステロン拮抗作用を持つスピロノラクトン誘導体

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>2</sub>

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名: ビタミン K<sub>2</sub>、メナキノン-4

### 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) 外観・性状

黄色の結晶、結晶性の粉末、ろう様の塊又は油状である。

無味、無臭である<sup>1)</sup>。

##### (2) 溶解性

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。クロロホルムに極めて溶けやすい<sup>1)</sup>。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約 37°C

##### (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

該当資料なし

#### 2. 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。

アルカリ性にすると分解し、着色が強くなる<sup>1)</sup>。

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「メナテトレノン」確認試験による

1) 呈色反応

2) 赤外吸収スペクトル測定法(液膜法)

#### 4. 有効成分の定量法

日局「メナテトレノン」定量法による

液体クロマトグラフィー

## IV 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

性 状	だいだい色の楕円球形の軟カプセル剤で、内容物は淡黄色の粘稠な液又は半固体である。	
外 形	 	
大きさ	長径:9.0mm 短径:6.0mm 質量:約 180mg	

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

本体・PTP シート:TYK430

#### (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 カプセル中に日局 メナテトレノン 15mg を含有する。

#### (2) 添加物

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、(カプセル本体にコハク化ゼラチン、グリセリン、D-ソルビトール、パラベン、酸化チタン、セルロース、ポリソルベート 80、黄色 5 号)

#### (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

#### 加速試験<sup>2)</sup>

最終包装製品を用いた加速試験(40°C、相対湿度 75%、6 カ月)の結果、本剤は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。

## 試験結果

### 【PTP 包装】

試験項目	試験規格	Lot	保存期間											
			製造直後			1カ月後			3カ月後			6カ月後		
性状 (外観)	だいだい色の楕円球形の軟カプセル剤で、内容物は淡黄色の粘稠な液又は半固体物である	1	だいだい色の楕円球形の軟カプセル剤で、内容物は淡黄色の粘稠な液であった			だいだい色の楕円球形の軟カプセル剤で、内容物は淡黄色の粘稠な液であった			だいだい色の楕円球形の軟カプセル剤で、内容物は淡黄色の粘稠な液であった			だいだい色の楕円球形の軟カプセル剤で、内容物は淡黄色の粘稠な液であった		
			同上			同上			同上			同上		
			同上			同上			同上			同上		
確認試験 （1）呈色反応	液は青色を呈し、放置するとき、青紫色から赤紫色を経て赤褐色に変わった	1	液は青色を呈し、放置するとき、青紫色から赤紫色を経て赤褐色に変わった			液は青色を呈し、放置するとき、青紫色から赤紫色を経て赤褐色に変わった			液は青色を呈し、放置するとき、青紫色から赤紫色を経て赤褐色に変わった			液は青色を呈し、放置するとき、青紫色から赤紫色を経て赤褐色に変わった		
			同上			同上			同上			同上		
			同上			同上			同上			同上		
（2）吸収スペクトル	極大: 246～250nm 260～264nm 267～271nm (nm)	1	248.8	263.2	270.4	249.0	263.2	270.6	249.0	263.2	270.5	249.0	263.2	270.6
		2	248.9	263.1	270.5	249.0	263.3	270.6	249.0	263.2	270.6	249.0	263.2	270.6
		3	248.9	263.1	270.5	248.9	263.1	270.5	249.0	263.2	270.6	249.0	263.1	270.5
純度試験	試料のメタレノン及び添加剤由来のピーク以外のピーク面積の合計は、標準のメタレノンのピーク面積より大きくな	1	適合			適合			適合			適合		
		2	同上			同上			同上			同上		
		3	同上			同上			同上			同上		
崩壊試験	日局 一般試験法 (分)	1	9.4 (7.2 ～ 11.2)			8.7 (6.7 ～ 10.7)			8.5 (6.9 ～ 10.8)			9.2 (7.2 ～ 11.3)		
		2	9.4 (7.1 ～ 11.1)			8.9 (7.2 ～ 10.4)			9.2 (7.1 ～ 10.9)			8.8 (7.5 ～ 10.5)		
		3	9.3 (8.0 ～ 10.9)			9.3 (7.2 ～ 11.2)			8.9 (7.3 ～ 10.7)			8.9 (7.7 ～ 10.4)		
定量	95 ～ 105% (%)	1	100.6			100.4			98.6			99.2		
		2	100.5			100.3			98.7			99.4		
		3	100.7			100.7			99.5			98.9		

### 5. 調製法および溶解後の安定性

該当しない

### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

## 7. 溶出性

<参考>放出試験<sup>3)</sup>

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成13年5月31日、医薬審発第786号)を参考に、標準製剤と試験製剤との放出性の比較を行った結果、メナテレノンカプセル15mg「TYK」は標準製剤と同様の放出挙動を示した。

本品は油状物質の軟カプセル剤であることから、溶出試験ではなく、放出試験とした。

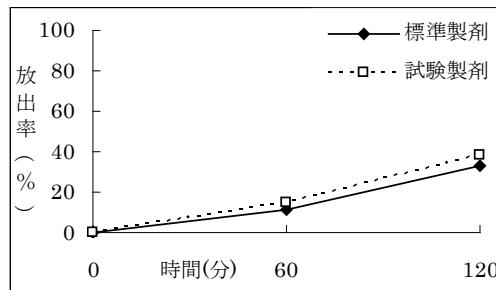
試験方法	日本薬局方 一般試験法溶出試験法 パドル法		
試験液量	900mL	温度	37±0.5°C
試験液	pH1.2: 日本薬局方崩壊試験の第1液		
	pH6.8: 日本薬局方崩壊試験の第2液		
界面活性剤	ポリソルベート80 添加		
回転数	50回転:pH1.2、pH6.8	100回転:pH6.8	

### 試験結果

試験条件			標準製剤 (カプセル剤、50mg)	メナテレノンカプセル 15mg「TYK」	判定	
方法	回転数	試験液(ポリソルベート80濃度%)	採取時間	平均放出率%	平均放出率%	
パドル法	50回転	pH1.2(1%)	60分	11.59	14.78	
			120分	33.43	38.28	
		pH6.8(1%)	60分	7.90	8.25	
			90分	19.36	22.06	
			120分	34.32	36.66	
			360分	51.20	51.88	
			15分	40.32	43.61	
	100回転		120分	89.76	94.85	
					範囲内	

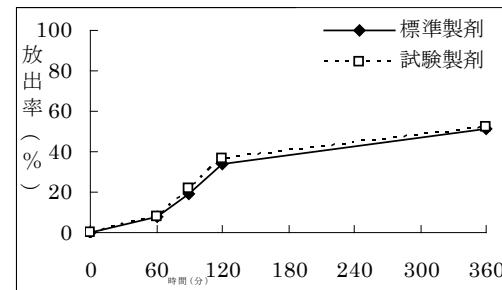
pH1.2 放出曲線

ポリソルベート80(1%)50回転



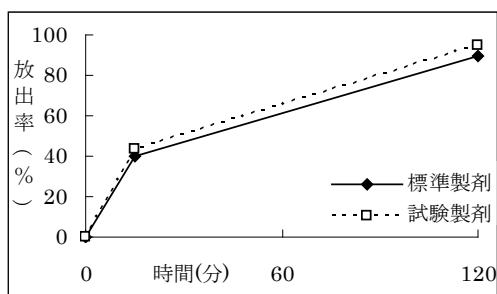
pH6.8 放出曲線

ポリソルベート80(1%)50回転



pH6.8 放出曲線

ポリソルベート 80 (1%) 100 回転



8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- 1) 水酸化カリウム・エタノール試液による呈色反応
- 2) 紫外可視吸光度測定法(吸収スペクトル)

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要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

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

該当資料なし

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目)

(2) 臨床効果

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

2) 比較試験

3) 安全性試験

4) 患者・病態別試験

(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)

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

## 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

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>1)</sup>

血液凝固系には、第Iから第XIIIまでの血液凝固因子が働いているが、このうち第II、VII、IX、X因子は、ビタミンK存在下に肝臓で生成されるビタミンK依存性凝固因子である。本剤はビタミンK<sub>2</sub>製剤であり、これらの因子の生合成を促進することにより血液凝固を促進する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (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

「VII1. (3)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性><sup>4)</sup>

メナテレノンカプセル 15mg「TYK」と標準製剤をクロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(メナテレノンとして 15mg)健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中メナテレノン濃度を測定し、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、 $\log(0.8) \sim (1.25)$  の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成13年5月31日、医薬審発第786号)

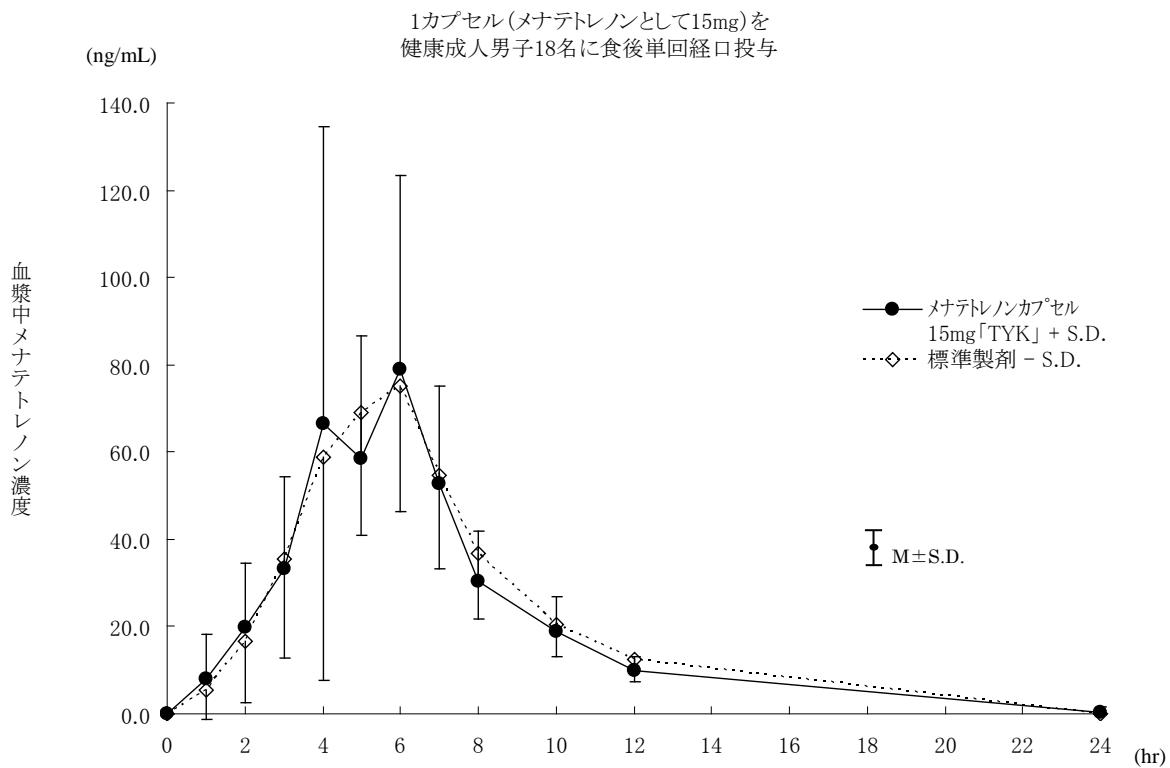
被験者数	18名
投与方法	2剤2期のクロスオーバー法
	食後単回経口投与
投与量	製剤1カプセル(メナテレノンとして15mg)
休薬期間	6日間
採血時間	投与前、投与後1、2、3、4、5、6、7、8、10、12及び24時間後の12時点
分析法	液体クロマトグラフィー

#### 試験結果

薬物速度論的パラメータ(Mean±S.D., n=18)

	判定パラメータ		参考パラメータ		
	AUC <sub>0~24</sub> (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	k <sub>el</sub> (1/hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
メナテレノンカプセル 15mg「TYK」	470.44±157.13	114.29±59.11	5.5±0.9	0.275±0.14	3.74±3.31
標準製剤 (カプセル剤、15mg)	499.64±107.12	106.96±36.74	5.4±0.9	0.300±0.06	2.45±0.61

	AUC <sub>0~24</sub>	Cmax
2製剤間の対数変換値の差	log(0.91648)	log(1.01133)
90%信頼区間	log(0.80631)～log(1.04171)	log(0.86981)～log(1.17587)



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 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。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響<sup>1)</sup>

健康成人男子 3 名に軟カプセル剤 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、血中濃度推移を比較したところ、絶食下の AUC は摂食下の約 15% に低下する。このことから、吸収には胆汁を必要とすると考えられる。

#### (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) コンパートメントモデル

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<sup>1)</sup>

健康成人男子 10 名に硬カプセル剤 30mg と軟カプセル剤 15mg を食後経口投与した時の生物学的利用率は、軟カプセル剤が硬カプセル剤の約 2 倍高い値を示す。

(4) 消失速度定数

「VII1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(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

該当資料なし

3. 吸 収<sup>1)</sup>

胆汁を必要とする。

4. 分 布

該当資料なし

(1) 血液一脳関門通過性

(2) 血液一胎盤関門通過性

(3) 乳汁への移行性

(4) 髄液への移行性

(5) その他の組織への移行性

5. 代 謝

該当資料なし

(1) 代謝部位及び代謝経路

(2) 代謝に関する酵素(CYP450 等)の分子種

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

## 6. 排 泄

該当資料なし

(1) 排泄部位及び経路

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

## 7. 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)

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[「7.相互作用」の項参照]

### 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

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、そう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

#### (1) 併用禁忌とその理由

併用しないこと		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム(ワーファリン)	ワルファリンの期待薬効が減弱する可能性がある。 患者がワルファリン療法を必要とする場合はワルファリン療法を優先し、本剤の投与を中止する。 プロトロンビン時間、トロンボテストなど血液凝固能検査を実施し、ワルファリンが維持量に達するまで定期的にモニタリングを行う。	ワルファリンは肝細胞内のビタミン K 代謝サイクルを阻害し、凝固能のない血液凝固因子を產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。

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(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

	頻度不明
消化器	胃部不快感、腹痛、下痢、恶心、口内炎、食欲不振、消化不良、便秘、口渴、舌炎、嘔吐
過敏症	発疹、そう痒、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、頻尿等
その他	浮腫、眼の異常、関節痛、倦怠感

(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

発疹、発赤、そう痒等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

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

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 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。

(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へ刺入し、更には穿孔を起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

該当資料なし

## 16. その他

特になし

## IX 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

該当資料なし

(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

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

### 2. 毒性試験

該当資料なし

(1) 単回投与毒性試験

(2) 反復投与毒性試験

(3) 生殖発生毒性試験

(4) その他の特殊毒性

## X 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤:該当しない

有効成分:該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 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)

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

特になし

#### (2) 薬剤交付時の注意(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

### 5. 承認条件等

特になし

### 6. 包装

PTP 100カプセル(10カプセル×10)

### 7. 容器の材質

PTP 包装	PTP シート	ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔
	ピロー	ポリエチレンラミネート・アルミニウムフィルム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:グラケーカプセル 15mg

同 効 薬:アレンドロン酸ナトリウム水和物、エチドロン酸二ナトリウム、リセドロン酸ナトリウム水和物、エルカトニン、アルファカルシドール、カルシトリオール、ラロキシフェン塩酸塩、イブリフラボン

### 9. 国際誕生年月日

該当しない

### 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:2007年3月15日

承認番号 :21900AMX00504

11. 薬価基準収載年月日

2007年7月6日

12. 効能・効果追加、用法・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

該当しない

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード (YJ コード)	レセプト電算コード
118043507	3160002M2087	620005577

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 第十六改正 日本薬局方解説書 C-3859～3865、C-4916～4920 (2011)
- 2) 武田テバ薬品(株) 社内資料：加速試験
- 3) 武田テバ薬品(株) 社内資料：放出試験
- 4) 武田テバ薬品(株) 社内資料：生物学的同等性試験

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XIII 備 考

### その他の関連資料

該当資料なし