

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2018(2019年更新版)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 薬価基準収載 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日：1995年10月4日
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 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2022年12月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 2

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 3
 - (1) 和名…………… 3
 - (2) 洋名…………… 3
 - (3) 名称の由来…………… 3
2. 一般名…………… 3
 - (1) 和名(命名法)…………… 3
 - (2) 洋名(命名法)…………… 3
 - (3) ステム…………… 3
3. 構造式又は示性式…………… 3
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 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、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6

- (2) 電解質等の濃度…………… 6
- (3) 熱量…………… 6
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 7
9. 溶出性…………… 7
10. 容器・包装…………… 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 10
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 11
 - (3) 用量反応探索試験…………… 11
 - (4) 検証的試験…………… 11
 - 1) 有効性検証試験…………… 11
 - 2) 安全性試験…………… 11
 - (5) 患者・病態別試験…………… 12
 - (6) 治療的使用…………… 12
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 12
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 13
 - (7) その他…………… 13

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…………… 14
2. 薬理作用…………… 14
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 14

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………17
- (3) 作用発現時間・持続時間……………19

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………20
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………20
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………20
 - (3) 中毒域……………21
 - (4) 食事・併用薬の影響……………21
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………23
 - (1) 解析方法……………23
 - (2) 吸収速度定数……………23
 - (3) 消失速度定数……………23
 - (4) クリアランス……………23
 - (5) 分布容積……………23
 - (6) その他……………23
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………23
 - (1) 解析方法……………23
 - (2) パラメータ変動要因……………23
- 4. 吸収……………23
- 5. 分布……………23
 - (1) 血液－脳関門通過性……………23
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………24
 - (3) 乳汁への移行性……………24
 - (4) 髄液への移行性……………24
 - (5) その他の組織への移行性……………24
 - (6) 血漿蛋白結合率……………26
- 6. 代謝……………26
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………26
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………27
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………27
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………27
- 7. 排泄……………27
- 8. トランスポーターに関する情報……………28
- 9. 透析等による除去率……………28
- 10. 特定の背景を有する患者……………28
- 11. その他……………28

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……………29
- 2. 禁忌内容とその理由……………29
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………29
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………29
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………29

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………29
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………29
 - (2) 腎機能障害患者……………29
 - (3) 肝機能障害患者……………29
 - (4) 生殖能を有する者……………29
 - (5) 妊婦……………29
 - (6) 授乳婦……………30
 - (7) 小児等……………30
 - (8) 高齢者……………30
- 7. 相互作用……………30
 - (1) 併用禁忌とその理由……………30
 - (2) 併用注意とその理由……………31
- 8. 副作用……………31
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………31
 - (2) その他の副作用……………31
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………34
- 10. 過量投与……………34
- 11. 適用上の注意……………34
- 12. その他の注意……………35
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………35
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………35

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………36
 - (1) 薬効薬理試験……………36
 - (2) 安全性薬理試験……………36
 - (3) その他の薬理試験……………36
- 2. 毒性試験……………36
 - (1) 単回投与毒性試験……………36
 - (2) 反復投与毒性試験……………36
 - (3) 遺伝毒性試験……………36
 - (4) がん原性試験……………36
 - (5) 生殖発生毒性試験……………37
 - (6) 局所刺激性試験……………37
 - (7) その他の特殊毒性……………37

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………38
- 2. 有効期間……………38
- 3. 包装状態での貯法……………38
- 4. 取扱い上の注意……………38
- 5. 患者向け資材……………38
- 6. 同一成分・同効薬……………38
- 7. 国際誕生年月日……………39
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………39

-
9. 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……………39
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………39
 11. 再審査期間……………39
 12. 投薬期間制限に関する情報……………40
 13. 各種コード……………40
 14. 保険給付上の注意……………40

XI. 文献

1. 引用文献……………41
2. その他の参考文献……………41

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………42
2. 海外における臨床支援情報……………42

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………43
 - (1) 粉碎……………43
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………43
2. その他の関連資料……………43

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。

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。

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. 製品の治療学的特性

- 1) 骨の脆弱性の要因となる骨基質蛋白質オステオカルシンの異常を正常化する。（「VI.-2.-（1）作用部位・作用機序」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）作用部位・作用機序」の項参照）
- 3) 骨の微細構造を改善する。（「VI.-2.-（2）薬効を裏付ける試験成績」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.-5. 臨床成績」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）作用部位・作用機序」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

グラケー® カプセル 15mg

(2) 洋名

Glakay® 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」を採用し、『グラケー』と命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メナテトレノン (JAN)

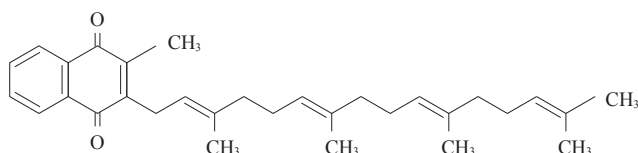
(2) 洋名 (命名法)

Menatetrenone (JAN、INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃₁H₄₀O₂

分子量：444.65

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-Methyl-3-[(2*E*, 6*E*, 10*E*)-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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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）

$E_{1cm}^{1\%}$ 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下では主としてナフト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_2 -hydroxide の生成が推定される。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方「メナテトレノン」の確認試験による。

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

本剤は、軟カプセル剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	グラケールカプセル 15mg
外形	○ グラケール
長径 (mm)	9.6
短径 (mm)	5.6
質量 (mg)	190
色	カプセル 橙色 内容物 淡黄色の粘稠な液又は半固形物

(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) 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。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販売名	グラケールカプセル 15mg
有効成分	1 カプセル中 メナテトレノン 15mg
添加剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

グラケ-カプセル 15mg

試験		保存条件	保存形態	保存期間	測定項目	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	いずれの測定項目においても規格内であった。
加速		40℃/75%RH	PTP + アルミ袋 + 紙箱	6 カ月	性状崩壊試験含量	いずれの測定項目においても規格内であった。
			ポリエチレン容器 + 乾燥剤 + 紙箱	6 カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶 (密栓)	3 カ月	性状崩壊試験含量	カプセル軟化、その他の測定項目においては規格内であった。
	湿度	25℃/75%RH	シャーレ (開放)	3 カ月		カプセル軟化、その他の測定項目においては規格内であった。
	光	2 万 lx + 3.3W/m ²	シャーレ (蓋)	約 60 時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。
苛酷	温度	60℃ 80℃	PTP	6 時間	性状含量	カプセル軟化変形、含量は規格内であった。

* 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/m² 以上) 照射

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 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。

9. 溶出性

該当資料なし

Ⅳ. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100 カプセル [10 カプセル (PTP) × 10]

210 カプセル [21 カプセル (PTP) × 10]

500 カプセル [ボトル、バラ、乾燥剤容器付きキャップ]

1,000 カプセル [10 カプセル (PTP) × 100]

2,100 カプセル [21 カプセル (PTP) × 100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 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）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。

（解説）

5.1 本剤は骨粗鬆症治療用薬であり、従来のメナテトレノン製剤が用いられてきた低プロトンペ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「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」〉

退行期骨粗鬆症の診断基準（改訂版）			骨萎縮度の基準	
退行期骨粗鬆症は成長期以降の加齢に伴う原因不明の骨量減少と、それによる易骨折性や腰背痛などの臨床像を呈する症候群である。その診断に当っては本症とまぎらわしい症状を呈する疾患を除外し、次いで下記の基準に従って診断を下す。				
	点数	除外診断	I 度	縦の骨梁が目立つ
1) 骨量の減少あり	3	* 原発性および * 続発性副甲状腺機能亢進症 * 骨軟化症 * 高度な変形性脊椎症 (脊椎の骨量減少や骨折の有無の判定に困難をきたす場合) * 慢性関節リウマチ * 悪性腫瘍の骨転移 * 明らかな外傷 * 続発性骨粗鬆症	II 度	縦の骨梁が粗となる
2) 骨折あり 脊椎 1個	1		III 度	縦の骨梁が不明瞭となる
2個以上	2			
大腿骨頸部	3			
橈骨	1			
3) 閉経前の女性	-1			
4) 腰背痛あり	1			
5) 血清Ca、P、 アルカリフォスファターゼ値				
正常	1			
1項目の異常	0			
2項目以上の異常	-1			
判定	確 実	合計 5 点	以上	
	ほぼ確実	合計 4 点		
	疑いあり	合計 3 点		
	否 定 的	合計 2 点	以下	

〔〔出典〕折茂 肇ら：老年歯科医学，1993；8(1)：1-13〕

【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	YAMの80%以上	な し
骨量減少	YAMの70%以上 80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あ り

YAM：若年成人平均値（20～44歳）

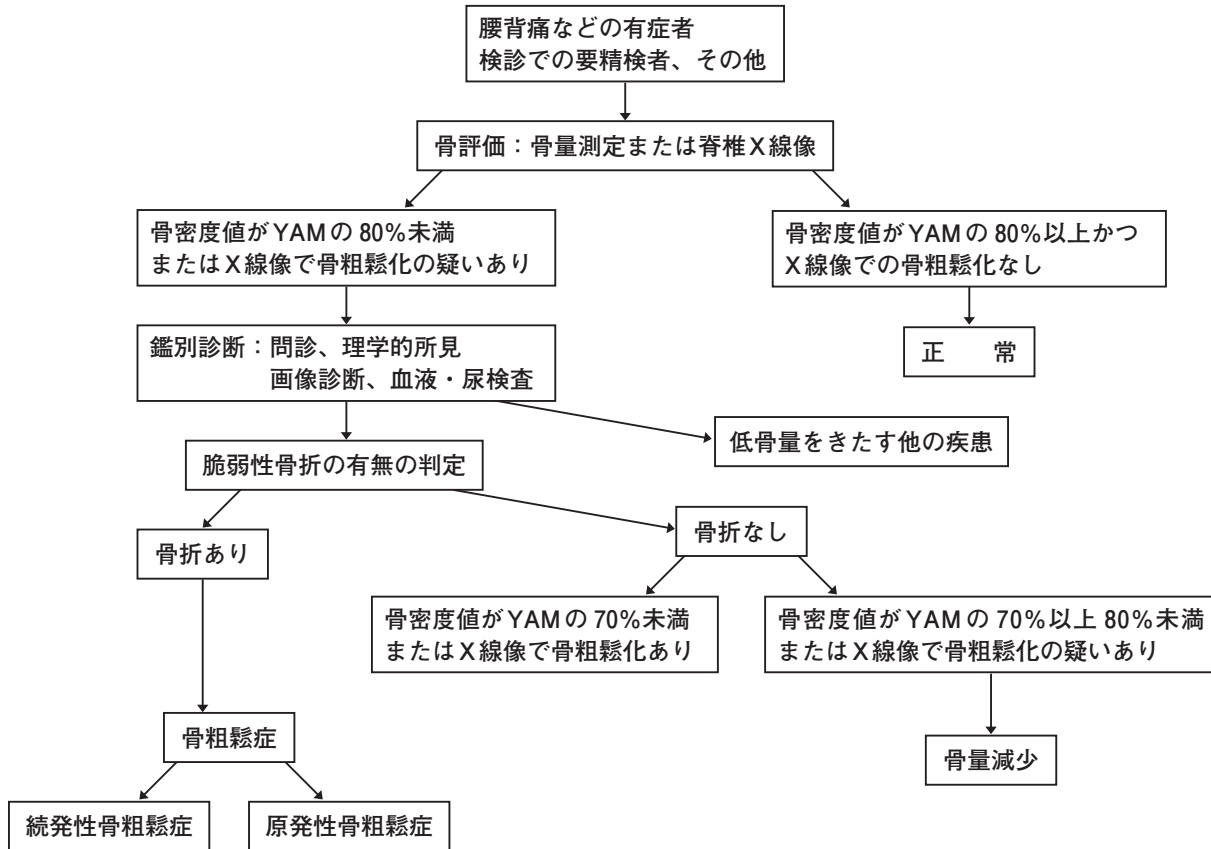
注1 脆弱性骨折：低骨量（骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎X線像で骨粗鬆症化がある場合）が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

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、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判断さ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、橈骨、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、従来の骨萎縮度判定基準を参考にし行う。

V. 治療に関する項目

脊椎X線像での骨粗鬆化	従来 of 骨萎縮判定基準
なし	骨萎縮なし
疑いあり	骨萎縮度 I 度
あり	骨萎縮度 II 度以上



原発性骨粗鬆症の診断マニュアル

〔〔出典〕折茂 肇ら：Osteoporosis Japan, 2001；9(1)：9-14〕

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

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.-(4)-1」吸収に及ぼす食事の影響」の項参照）。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子にメナテトレノン 5mg^{注)}、15mg、30mg^{注)}、45mg^{注)} 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) 承認された用法及び用量は「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。

(3) 用量反応探索試験

1) 無作為化並行用量反応試験

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^{注)}、45mg、90mg^{注)}及び135mg^{注)}投与群(いずれも分3)、更にアルファカルシドール1日0.75 μ g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15mg群29.8%、45mg群47.2%、90mg群47.2%、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¹⁾。

注) 承認された用法及び用量は「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) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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¹⁾。

また、骨粗鬆症患者562例を対象とした二重盲検比較試験(第Ⅲ相比較試験)において骨量改善度、疼痛改善度及びそれらを総合した全般改善度における効果が認められ、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。なお、二重盲検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⁾。

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。

V. 治療に関する項目

2) 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、メナテトレノン軟カプセルとして 1 日 45mg～120mg^{注)} 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) 承認された用法及び用量は「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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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⁾。

V. 治療に関する項目

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 (アスパ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) レベルが有意な高値を示した ($P = 0.018$)。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、deoxypyridinoline 排泄に有意な差は認められなかった。以上、メナテトレノン療法開始 1 カ月後からオステオカルシン分泌と γ -カルボキシル化が高まり、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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

該当しない

2. 薬理作用

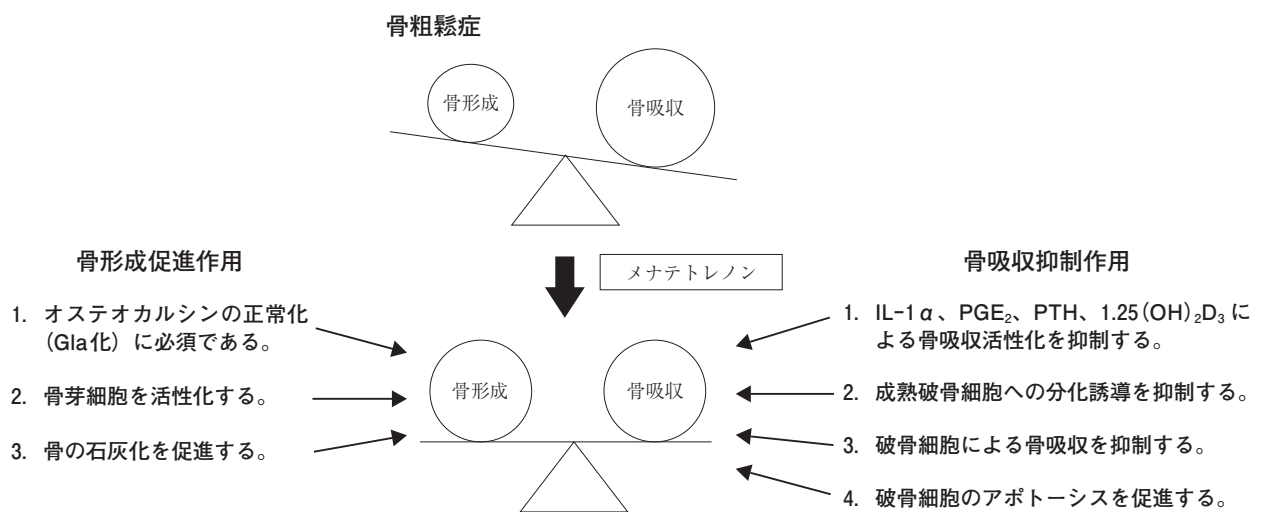
(1) 作用部位・作用機序

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) するとともに、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。

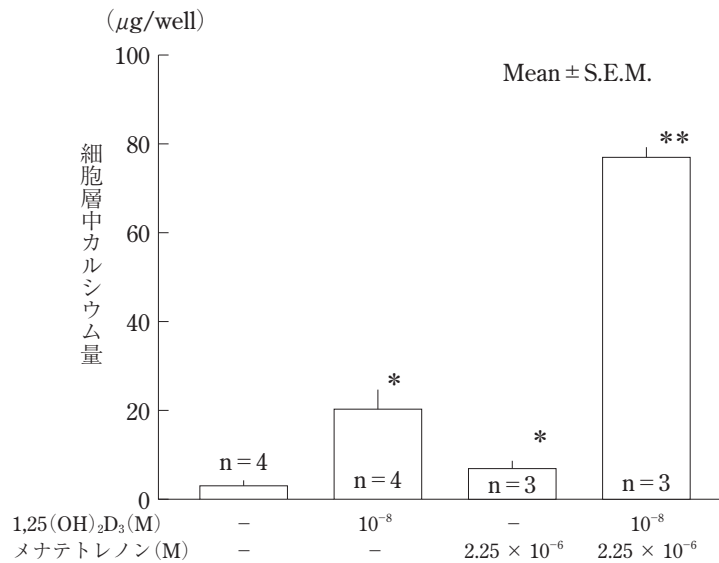


注) IL-1 α 、PGE₂、PTH (副甲状腺ホルモン)、1,25(OH)₂D₃ (活性型ビタミンD₃) は骨吸収を促進する物質

VI. 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 $2.25 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ 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^{6),7)}。

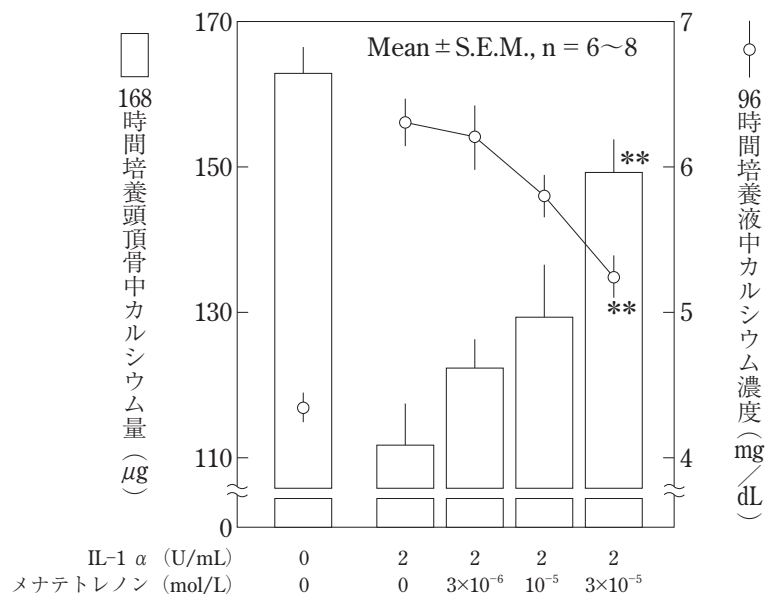


培養 21 日後のヒト骨芽細胞の石灰化に対する $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及びメナテトレノンの作用

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (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 $\text{IL-1}\alpha$ 、 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 $3 \times 10^{-6} \sim 3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ の濃度で抑制した^{8),9)}。

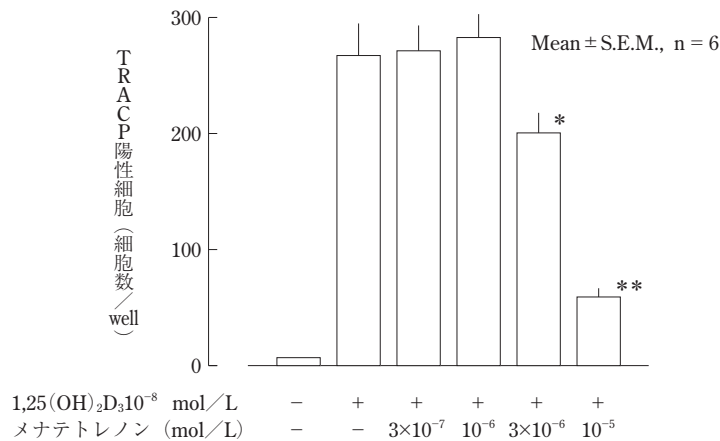


IL-1 α による骨吸収に対するメナテトレノンの効果

** : $p < 0.01$ (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¹⁰は $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ による破骨細胞の分化誘導を $3 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ の濃度で抑制した。

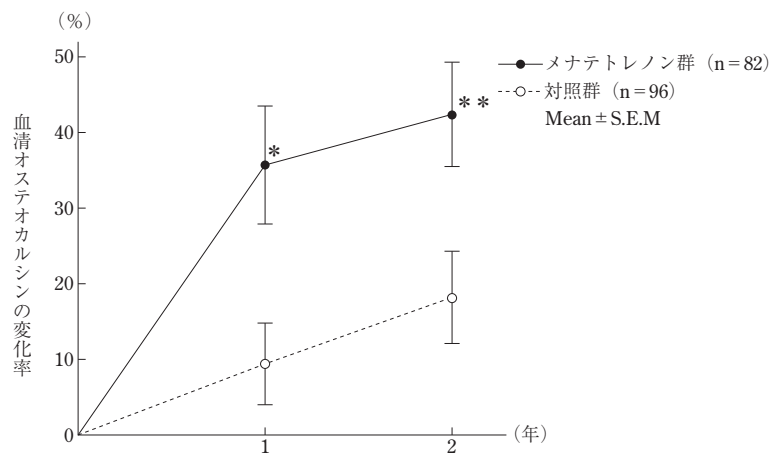


1,25(OH)₂D₃ による TRACP 陽性細胞の増加に対するメナテトレノンの効果

* : 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

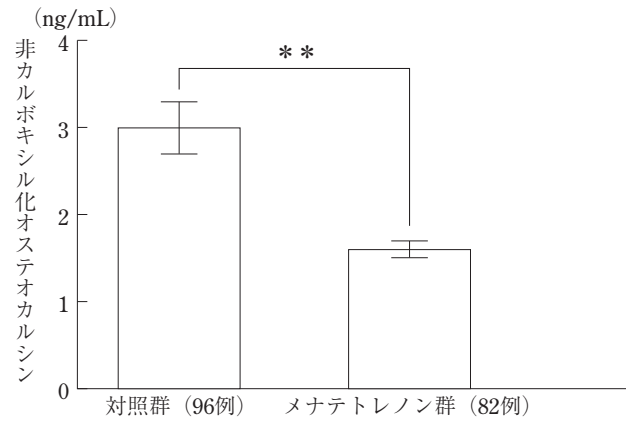
骨粗鬆症患者 120 名に対し、メナテトレノン 45mg/日を 2 年間投与したところ、血清オステオカルシン濃度は上昇し、非カルボキシル化オステオカルシン濃度は低値を示した¹⁰⁾。



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ル化オステオカルシンに対する効果

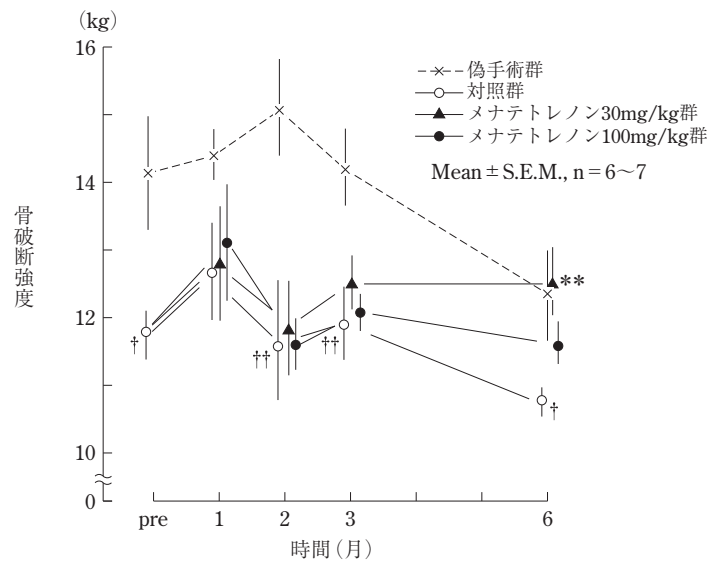
** : $p < 0.001$ (対照群との比較、Fisher PLSD 検定)

注) 非カルボキシル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

- 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 30 及び 100mg/kg/日を 6 カ月間経口投与すると大腿骨の破断強度、骨中カルシウム量及びヒドロキシプロリン量の低下が抑制された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

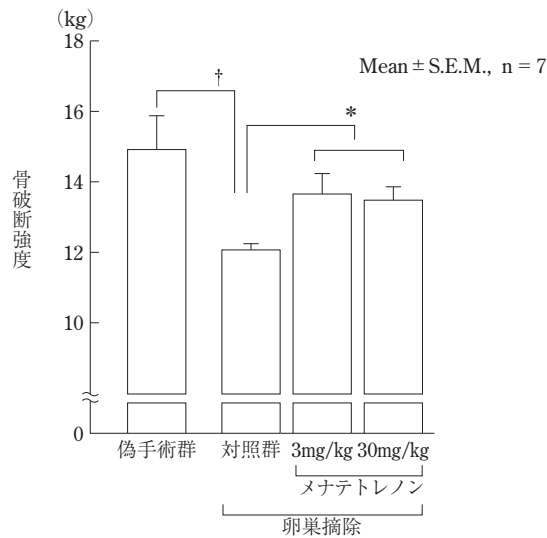
投薬開始直前の値を pre とした。

† : $p < 0.05$, †† : $p < 0.01$ (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

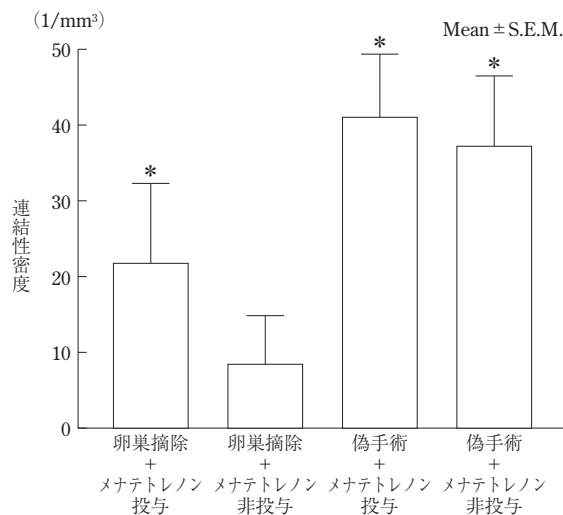
卵巣摘除と同時にメナテトレノン 3 及び 30mg/kg/日の経口投与を開始し、6 カ月間継続すると、骨破断強度、骨幹部中カルシウム量及びハイドロキシプロリン量の低下が抑制された¹¹⁾。



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トレノンの効果

† : $p < 0.05$ (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⁾。

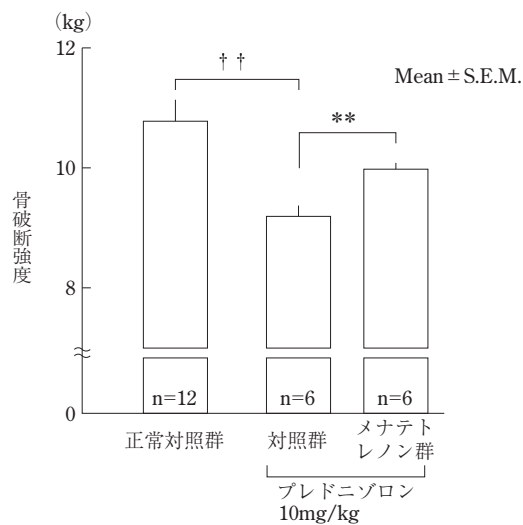


卵巣摘除ラットの海綿骨骨梁における連結性密度に対するメナテトレノンの影響

* : $p < 0.01$ (卵巣摘除+メナテト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次元的な連結性（1次元ベッチ数を解析領域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、メナテトレノン 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トレノンの効果

†† : $p < 0.01$ (正常対照群と対照群との比較、Student t検定)

** : $p < 0.01$ (対照群とメナテトレノン群との比較、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

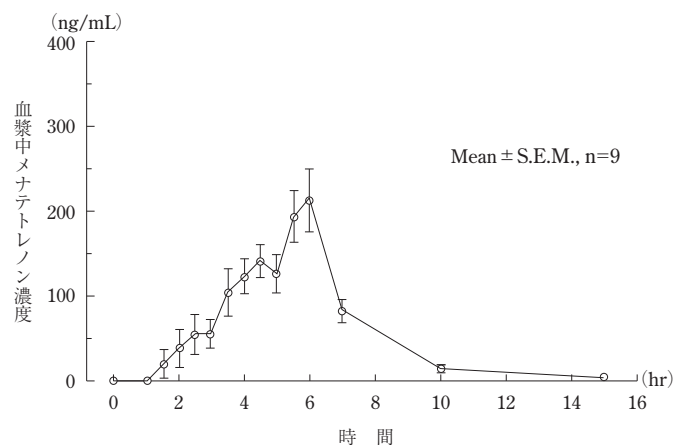
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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、平均血漿中メナテトレノン濃度は、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³⁾。



本剤 1 カプセルを単回経口投与したとき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)	AUC (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)*
253.2 ± 82.4	4.72 ± 1.52	870.7 ± 149.6	3.9 ± 1.0

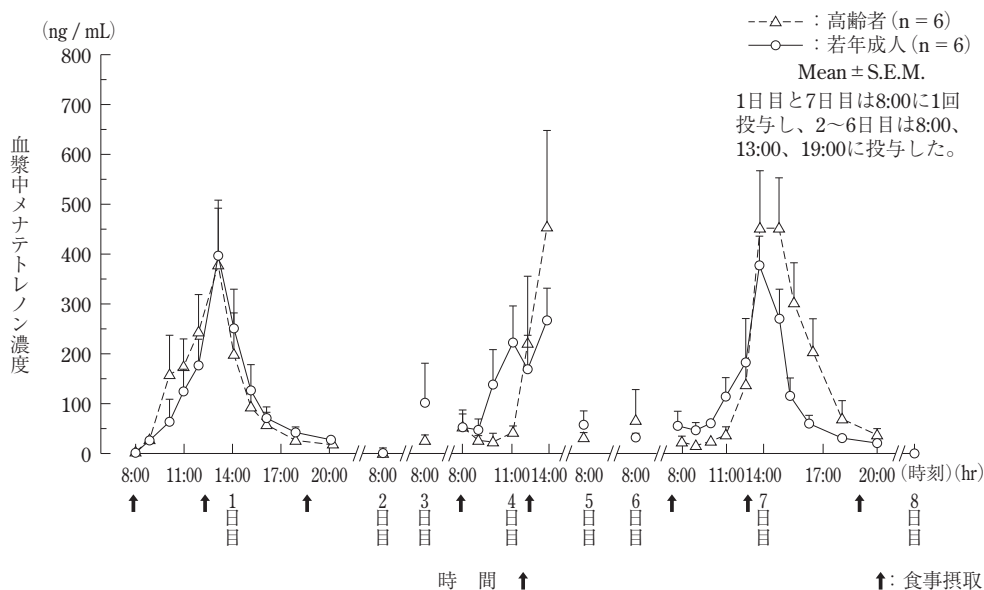
Mean \pm S.D., n = 9

* : 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¹⁴⁾。

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とき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	投与7日目	初回投与日	投与7日目
高齢者	472.7 ± 216.4	630.3 ± 152.2	1388.4 ± 640.3	2012.6 ± 886.3
若年成人	413.0 ± 270.0	401.7 ± 159.8	1292.8 ± 810.8	1418.7 ± 672.9

Mean ± S.D. (n = 6)

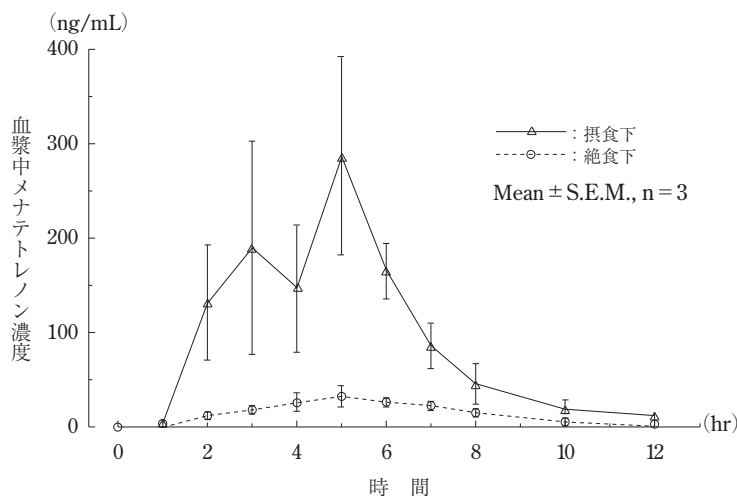
(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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¹⁵⁾。



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ときの平均血漿中濃度推移

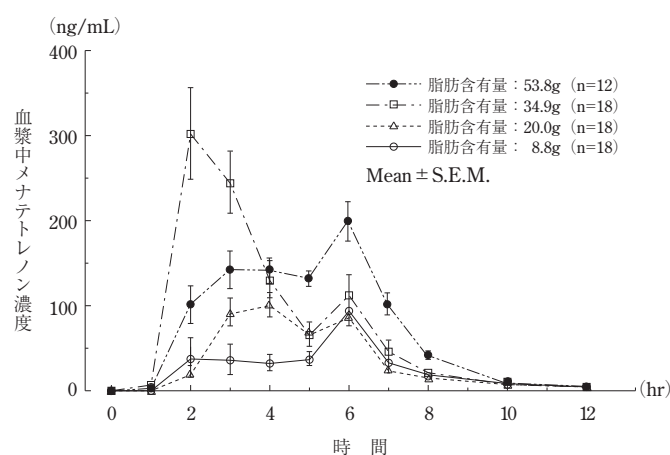
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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)	t_{max} (hr)	AUC_{0-12hr} (ng · hr/mL)
絶食下	32.3 ± 18.2	4.3 ± 1.2	165.00 ± 73.54
摂食下	354.0 ± 165.0	3.3 ± 1.5	1114.50 ± 227.86

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、血漿中メナテロ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、更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 の食事を摂取したときと同程度であった¹⁶⁾。



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

脂肪含有量の異なる 4 種類の食事摂取時における薬物動態パラメータ (計算値)			
脂肪含有量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-12hr} (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

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) 消失速度定数

$0.194 \pm 0.073 \text{hr}^{-1}$ (15mg 食後経口投与時、Mean \pm S.D., n = 9)

(4) クリアランス

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

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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⁾。

主としてリンパ系を介して吸収される。

〈参考〉

胸管リンパにカニューレションを施したラットに ^{14}C -メナテトレノン (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⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

ラットに ^{14}C -メナテトレノン (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 $82.3 \text{ng}/\text{g}$ (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（ケイツーカプセル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、臍帯血漿中のビタミンK₂濃度を測定した。服用していない妊婦における臍帯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臍帯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、臍帯血漿中におけるVK₂濃度（ng/mL）の平均値の比較

	母体血漿	臍帯血漿
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（ケイツーカプセル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、0.77ng/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-メナテトレノン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髓に血漿中濃度より高濃度で移行していた¹⁹⁾。（次頁表）

2) 正常イヌ

イヌに¹⁴C-メナテトレノン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、脾臓で高かった。骨組織においては、投与後1.5時間の肋骨骨髓、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-メナテトレノン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髓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。更に、大腿骨切片のマイクロオートラジオグラフィー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-メナテトレノンを経口投与(4mg/kg)したときの組織中放射能濃度

組 織	濃 度 (ng メナテトレノン 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 髓	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(腎側)	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.
膵 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 髓	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

(6) 血漿蛋白結合率

97.0% (ゲルろ過法)

6. 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 ^{14}C -メナテトレノン 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⁾。

イヌに ^{14}C -メナテトレノン 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^{21), 22)}。

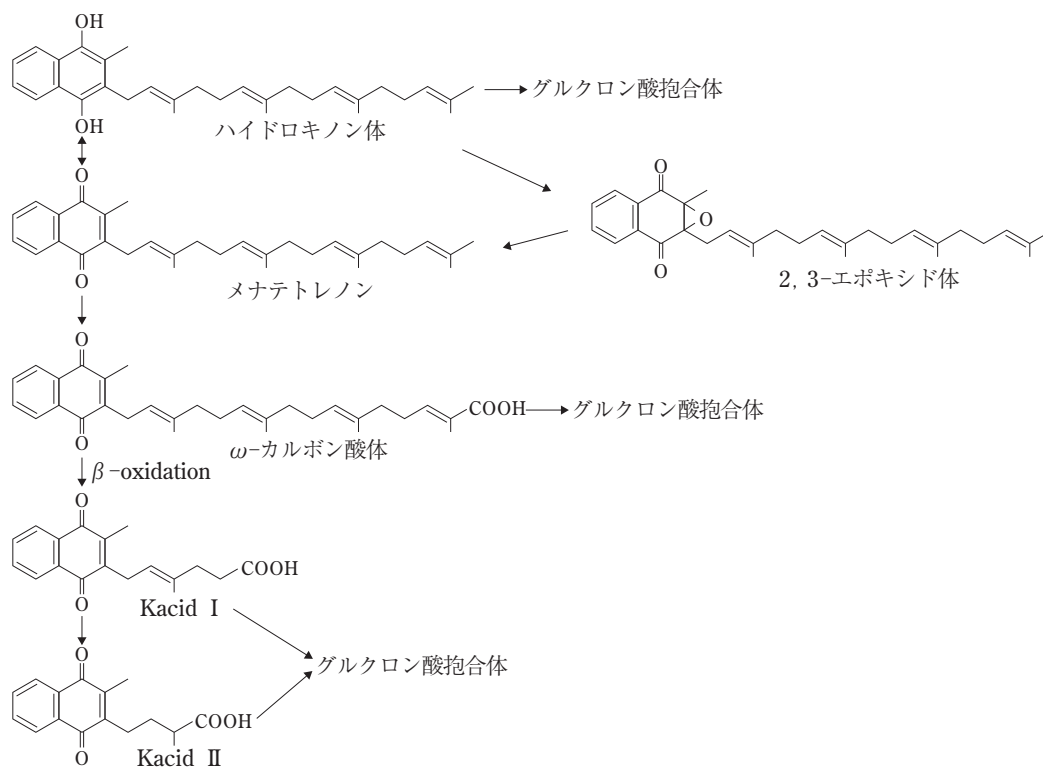
2. 組織中代謝物

ラットに ^{14}C -メナテトレノン 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⁾。

イヌに ^{14}C -メナテトレノン 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^{21), 22)}。

3. 代謝経路

メナテト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く β 酸化である。この他、ラット及びイヌで ω -カルボン酸体、Kacid I、Kacid II 及びハイドロキノン体のグルクロン酸抱合体が確認されたことから、メナテト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 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

〈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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及び PGE_2 誘発骨吸収を $3 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ でいずれも抑制したが、 $3 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$ では抑制作用を示さなかった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎 (尿) 及び肝 (糞)

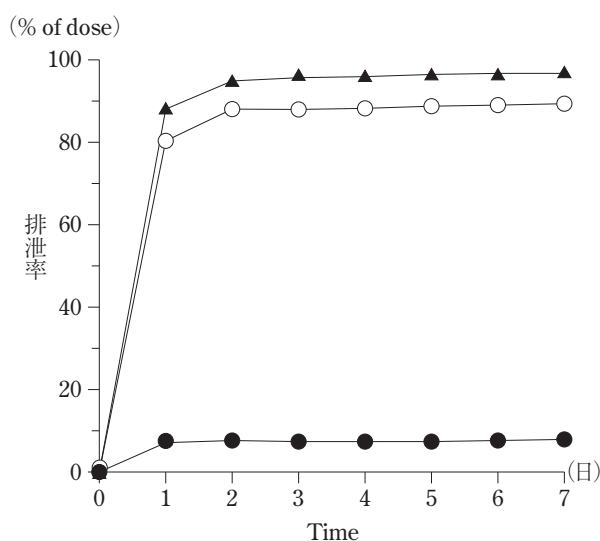
(2) 排泄率

健康成人男子 3 名に本剤 1 カプセル (15mg) を経口投与したとき、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 ^{14}C -メナテトレノン 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。ラットに ^{14}C -メナテトレノン 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⁾。



ラットに ^{14}C -メナテトレノン を単回経口投与 (4mg/kg) したときの放射能の尿糞排泄 (Mean \pm S.E.M., n = 3)

—●—: 尿、—○—: 糞、—▲—: 合計

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

イヌに ^{14}C -メナテトレノン 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^{21), 22)}。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 ワルファリンカリウム投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

「VIII.-7. 相互作用」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。

（解説）

「IX.-2.-（5）生殖発生毒性試験」の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

「VII.-5.-(3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

投与中は患者の状態を十分に観察すること。本剤は高齢者に長期にわたって投与されることが多い薬剤である。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10. 相互作用

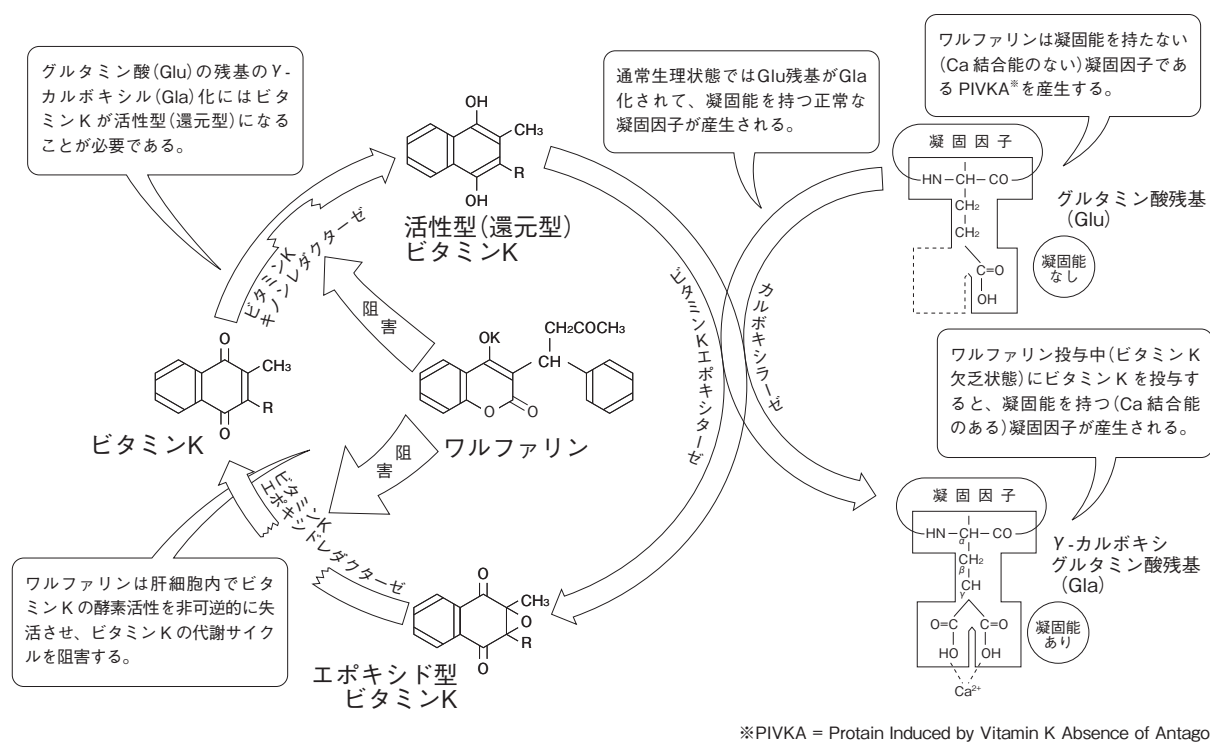
10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム (ワーファリン) [2.1 参照]	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。

(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、抗凝血作用、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目



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
設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- (1) 重大な副作用と初期症状
設定されていない

- (2) その他の副作用

11.2 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、痒疹	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、ALT、 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

注) 発現頻度は製造販売後調査を含む。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

	承認時までの状況		再審査終了時		総計	
調査症例数（例）	708		5613		6321	
副作用等の発現症例数（例）	43		259		302	
副作用等の発現件数（件）	70		345		415	
副作用等の発現症例率（%）	6.07		4.61		4.78	
副作用の種類別発現症例（件数）率（%）						
感染症および寄生虫症	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
膀胱炎	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
尿路感染	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
皮膚の新生物	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
血液およびリンパ系障害	0	(0.00)	4	(0.07)	4	(0.06)
貧血	0	(0.00)	3	(0.05)	3	(0.05)
鉄欠乏性貧血	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
代謝および栄養障害	1	(0.14)	12	(0.21)	13	(0.21)
食欲不振	1	(0.14)	5	(0.09)	6	(0.09)
高リン酸塩血症	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
高カルシウム血症	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
高カリウム血症	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
低リン酸血症	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
食欲減退	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
高脂血症	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
神経系障害	6	(0.85)	15	(0.27)	21	(0.33)
浮動性めまい	1	(0.14)	5	(0.09)	6	(0.09)
味覚異常	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
頭痛	4	(0.56)	7	(0.12)	11	(0.17)
感覚減退	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
感覚障害	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
傾眠	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
脳梗塞	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
眼障害	1	(0.14)	2	(0.04)	3	(0.05)
眼精疲労	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
霧視	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
眼瞼浮腫	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
耳および迷路障害	0	(0.00)	4	(0.07)	4	(0.06)
耳痛	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
耳鳴	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
回転性眩暈	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
心臓障害	0	(0.00)	4	(0.07)	4	(0.06)
狭心症	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
動悸	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
血管障害	4	(0.56)	0	(0.00)	4	(0.06)
潮紅	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
高血圧	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、胸郭および縦隔障害	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
呼吸窮迫	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
胃腸障害	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)
胃潰瘍	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
胃炎	0	(0.00)	9	(0.16)	9	(0.14)
歯肉出血	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)
メレナ	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)
脆弱歯	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)	2	(0.04)	2	(0.03)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時までの状況		再審査終了時		総計	
調査症例数（例）	708		5613		6321	
副作用等の発現症例数（例）	43		259		302	
副作用等の発現件数（件）	70		345		415	
副作用等の発現症例率（%）	6.07		4.61		4.78	
副作用の種類別発現症例（件数）率（%）						
肝胆道系障害	0	(0.00)	5	(0.09)	5	(0.08)
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)
痒痒症	1	(0.14)	10	(0.18)	11	(0.17)
紫斑	1	(0.14)	0	(0.00)	1	(0.02)
脂漏性皮膚炎	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
痒痒性皮疹	0	(0.00)	3	(0.05)	3	(0.05)
皮膚潰瘍	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)
全身性痒痒症	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)
背部痛	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)
腎および尿路障害	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)

疲労	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
異常感	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
歩行障害	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
冷感	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
浮腫	0	(0.00)	3	(0.05)	3	(0.05)
末梢性浮腫	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
口渇	0	(0.00)	4	(0.07)	4	(0.06)
臨床検査	11	(1.55)	59	(1.05)	70	(1.11)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.56)	12	(0.21)	16	(0.25)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.56)	9	(0.16)	13	(0.21)
血中カルシウム増加	2	(0.28)	0	(0.00)	2	(0.03)
血中コレステロール減少	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
血中コレステロール増加	0	(0.00)	5	(0.09)	5	(0.08)
血中クレアチニン増加	1	(0.14)	1	(0.02)	2	(0.03)
血中カリウム増加	1	(0.14)	4	(0.07)	5	(0.08)
血圧上昇	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
血中尿素増加	2	(0.28)	15	(0.27)	17	(0.27)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.56)	3	(0.05)	7	(0.11)
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.14)	1	(0.02)	2	(0.03)
血中リン減少	2	(0.28)	0	(0.00)	2	(0.03)
尿中蛋白陽性	1	(0.14)	3	(0.05)	4	(0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.28)	6	(0.11)	8	(0.13)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
血中カリウム減少	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
ヘマトクリット増加	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
尿中血陽性	0	(0.00)	5	(0.09)	5	(0.08)
ヘモグロビン減少	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)
血小板数減少	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
尿蛋白	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
赤血球数減少	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
赤血球数増加	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
体重減少	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
体重増加	0	(0.00)	1	(0.02)	1	(0.02)
白血球数減少	0	(0.00)	2	(0.04)	2	(0.03)

再審査終了時集計（MedDRA ver.8.0 を使用）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

使用成績調査において、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	15～28日	29～56日	57～84日	85日以上	不明
副作用発現件数 (%)	39件 (31.20)	29件 (23.20)	16件 (12.80)	11件 (8.80)	27件 (21.60)	3件 (2.40)
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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 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。[16.2.1 参照]

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

(解説)

14.1.1 「VII.-1.-(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

14.2.1 PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号)に則り、設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

メナテレノンには中枢神経系（鎮痛・ペントバルビタール睡眠増強・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⁾。

〔凝血能への影響〕

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能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能の異常は認められなかった^{27)、28)}。

(3) 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)²⁶⁾

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

(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、イヌに本薬 20、200、2,000mg/kg/日を3カ月間経口投与した結果、毒性学的に問題となる変化は認められなかった^{26)、29)}。

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、イヌに本薬 20、200、2,000mg/kg/日を12カ月間経口投与した結果、毒性学的に問題となる変化は認められなかった^{30)、31)}。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

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がん原性は認められなかった。

区. 非臨床試験に関する項目

(5) 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で摂餌・摂水量の軽度な減少のみであった^{33),34)}。

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⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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⁾。

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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名	
ケイツーN静注 10mg	
ケイツーカプセル 5mg	
ケイツーシロップ 0.2%	等

X. 管理的事項に関する項目

同 効 薬

一 般 名	商 品 名
アレンドロン酸ナトリウム水和物	フォサマック錠 ボナロン錠・点滴静注バッグ・経口ゼリー
エチドロン酸二ナトリウム	ダイドロネル錠
アルファカルシドール	アルファロールカプセル・散・内用液 ワンアルファ錠・内用液
イブリフラボン	オステン錠
カルシトリオール	ロカルトロールカプセル
ラロキシフェン塩酸塩	エビスタ錠
リセドロン酸ナトリウム水和物	アクトネル錠 ベネット錠
ミノドロロン酸水和物	ボノテオ錠 リカルボン錠
イバンドロン酸ナトリウム水和物	ボンビバ錠 ボンビバ静注
テリパラチド酢酸塩	テリボン皮下注用
エルカトニン	エルシトニン注
デノスマブ	ランマーク皮下注

等

7. 国際誕生年月日

1972年6月29日（国内開発）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
グラケールカプセル 15mg	1995年6月30日	20700AMZ00525000	1995年8月25日	1995年10月4日

9. 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

10. 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
効能又は効果、用法及び用量変更なし

11. 再審査期間

10年間（1995年6月30日～2005年6月29日：終了）

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

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。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
グラケープセル 15mg	3160 002M 2028	3160 002M 2028	1071610 01	610407141

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|---|------------|
| 1) 折茂 肇ら：新薬と臨牀, 1992 ; 41 (6) : 1249-1279 | KTZ - 0763 |
| 2) 折茂 肇ら：臨牀評価, 1992 ; 20 (1) : 45-100 | KTZ - 0764 |
| 3) 石井美佳ら：臨牀医薬, 1992 ; 8 (3) : 571-585 | KTZ - 0815 |
| 4) Shiraki M. et al. : J. Bone Miner. Metab., 2009 ; 27 (3) : 333-340 | KTZ - 1301 |
| 5) Inoue T. et al. : J. Bone Miner. Metab., 2009 ; 27 (1) : 66-75 | KTZ - 1297 |
| 6) Koshihara Y. et al. : Calcif. Tissue Int., 1996 ; 59 : 466-473 | KTZ - 0857 |
| 7) Koshihara Y. et al. : J. Bone Miner. Res., 1997 ; 12 (3) : 431-438 | KTZ - 0865 |
| 8) Hara K. et al. : J. Bone Miner. Res., 1993 ; 8 (5) : 535-542 | KTZ - 0799 |
| 9) Akiyama Y. et al. : Eur. J. Pharmacol., 1994 ; 263 : 181-185 | KTZ - 0801 |
| 10) Shiraki M. et al. : J. Bone Miner. Res., 2000 ; 15 (3) : 515-521 | KTZ - 0942 |
| 11) Akiyama Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 1993 ; 62 : 145-153 | KTZ - 0794 |
| 12) Mawatari T. et al. : J. Bone Miner. Res., 2000 ; 15 (9) : 1810-1817 | KTZ - 0953 |
| 13) Hara K. et al. : Bone, 1993 ; 14 : 813-818 | KTZ - 0796 |
| 14) 石井美佳ら：薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2637-2642 | KTZ - 0825 |
| 15) 石井美佳ら：薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2677-2682 | KTZ - 0826 |
| 16) Uematsu T. et al. : J. Pharm. Sci., 1996 ; 85 (9) : 1012-1016 | KTZ - 0855 |
| 17) 長谷川二郎ら：第4回ビタミンK機能セミナー, 1988 ; 19-28 | KTZ - 1227 |
| 18) 但野恭一：ビタミンK改訂版 岩永貞昭編 (メディカルジャーナル社),
1994 ; 41-62 | KTZ - 1228 |
| 19) 佐野善寿ら：薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2659-2667 | KTZ - 0805 |
| 20) 本原邦彦ら：周産期医学, 1989 ; 19 (9) : 1285-1289 | KTZ - 0667 |
| 21) Sano Y. et al. : 薬物動態, 1997 ; 12 (1) : 48-57 | KTZ - 0866 |
| 22) Sano Y. et al. : 薬物動態, 1997 ; 12 (1) : 58-67 | KTZ - 0867 |
| 23) Sano Y. et al. : J. Nutr. Sci. Vitaminol., 1995 ; 41 (5) : 499-514 | KTZ - 0812 |
| 24) Tadano K. et al. : J. Pharmacobio-Dyn., 1989 ; 12 : 640-645 | KTZ - 0689 |
| 25) 田島鉄弥ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 489-504 | KTZ - 0061 |
| 26) 小川 正ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 445-459 | KTZ - 0021 |
| 27) 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌, 1971 ; 67 : 486-493 | KTZ - 0062 |
| 28) 田島鉄弥ら：基礎と臨牀, 1989 ; 23 (12) : 4459-4469 | KTZ - 0681 |
| 29) Goldsmith L. et al. : 薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2609-2622 | KTZ - 0786 |
| 30) 細川 暁ら：薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2623-2636 | KTZ - 0787 |
| 31) Vanatta P. et al. : 薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2643-2658 | KTZ - 0788 |
| 32) 見上 孝ら：基礎と臨牀, 1981 ; 15 (3) : 1143-1159 | KTZ - 0174 |
| 33) 後藤公孝ら：基礎と臨牀, 1986 ; 20 (11) : 5821-5852 | KTZ - 0494 |
| 34) 大角 勇ら：基礎と臨牀, 1986 ; 20 (11) : 5853-5862 | KTZ - 0495 |
| 35) 長谷川隆司ら：基礎と臨牀, 1991 ; 25 (7) : 2099-2128 | KTZ - 0725 |
| 36) 餅田久利ら：薬物療法, 1981 ; 14 (2) : 95-98 | KTZ - 0175 |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

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

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし

