

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

骨粗鬆症治療剤

日本薬局方 イプリフラボン錠

コバステン[®]錠 200mg

COBASTEN Tablets 200mg

剤形	素錠		
製剤の規制区分	処方せん医薬品（注意 - 医師等の処方せんにより使用すること）		
規格・含量	1 錠中、日局イプリフラボン 200mg 含有		
一般名	和名：イプリフラボン(JAN、INN) 洋名：Ipriflavone(JAN、INN)		
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	2008 年 3 月 6 日	2008 年 6 月 20 日	2008 年 9 月 10 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：小林化工株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 学術情報室 TEL：0776-73-0911 FAX：0776-73-0821 医療関係者向けホームページ： http://www.kobayashikako.co.jp		

本 IF は 2009 年 12 月改訂（第 8 版）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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 - 日本病院薬剤師会 -

1. 医薬品インタビュ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て、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]

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、添付文書で赤字・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。

IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

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]

IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

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。

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。

「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]

「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。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。

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、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

・概要に関する項目		13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	7
1. 開発の経緯	1	14. その他	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
・名称に関する項目		・治療に関する項目	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	8
(1)和名	2	2. 用法及び用量	8
(2)洋名	2	3. 臨床成績	8
(3)名称の由来	2	(1)臨床データパッケージ	
2. 一般名	2	(2009年4月以降承認品目)	8
(1)和名 (命名法)	2	(2)臨床効果	8
(2)洋名 (命名法)	2	(3)臨床薬理試験：忍容性試験	8
(3)ステム	2	(4)探索的試験：用量反応探索試験	8
3. 構造式又は示性式	2	(5)検証的試験	8
4. 分子式及び分子量	2	1)無作為化並行用量反応試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	2)比較試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	3)安全性試験	8
7. CAS登録番号	2	4)患者・病態別試験	8
		(6)治療の使用	8
・有効成分に関する項目		1)使用成績調査・特定使用成績調査	
1. 物理化学的性質	3	(特別調査)・製造販売後臨床試験	
(1)外観・性状	3	(市販後臨床試験)	8
(2)溶解性	3	2)承認条件として実施予定の内容又は	
(3)吸湿性	3	実施した試験の概要	8
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	3		
(5)酸塩基解離定数	3	・薬効薬理に関する項目	
(6)分配係数	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は	
(7)その他の主な示性値	3	化合物群	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	2. 薬理作用	9
3. 有効成分の確認試験法	4	(1)作用部位・作用機序	9
4. 有効成分の定量法	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	9
		(3)作用発現時間・持続時間	9
・製剤に関する項目		・薬物動態に関する項目	
1. 剤形	5	1. 血中濃度の推移・測定法	10
(1)剤形の区別、規格及び性状	5	(1)治療上有効な血中濃度	10
(2)製剤の物性	5	(2)最高血中濃度到達時間	10
(3)識別コード	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	10
(4)pH、浸透圧比、粘度、比重、		(4)中毒域	11
無菌の旨及び安定なpH域等	5	(5)食事・併用薬の影響	11
2. 製剤の組成	5	(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により	
(1)有効成分 (活性成分) の含量	5	判明した薬物体内動態変動要因	11
(2)添加物	5	2. 薬物速度論のパラメータ	11
(3)その他	5	(1)コンパートメントモデル	11
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(2)吸収速度定数	11
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(3)バイオアベイラビリティ	11
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(4)消失速度定数	11
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	6	(5)クリアランス	11
7. 溶出性	6	(6)分布容積	11
8. 生物学的試験法	6	(7)血漿蛋白結合率	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	3. 吸収	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	6	4. 分布	12
11. 力価	7	(1)血液 - 脳関門通過性	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	7	(2)血液 - 胎盤関門通過性	12

(3)乳汁への移行性	12	2. 毒性試験	17
(4)髄液への移行性	12	(1)単回投与毒性試験	17
(5)その他の組織への移行性	12	(2)反復投与毒性試験	17
5. 代謝	12	(3)生殖発生毒性試験	18
(1)代謝部位及び代謝経路	12	(4)その他の特殊毒性	18
(2)代謝に關与する酵素(CYP450等)の 分子種	12	. 管理的事項に関する項目	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	13	1. 規制区分	19
(4)代謝物の活性の有無及び比率	13	2. 有効期間又は使用期限	19
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	13	3. 貯法・保存条件	19
6. 排泄	13	4. 薬剤取扱い上の注意点	19
(1)排泄部位及び経路	13	(1)薬局での取り扱いについて	19
(2)排泄率	13	(2)薬剤交付時の注意	
(3)排泄速度	13	(患者等に留意すべき必須事項等)	19
7. 透析等による除去率	13	5. 承認条件等	19
. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		6. 包装	19
1. 警告内容とその理由	14	7. 容器の材質	19
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	14	8. 同一成分・同効薬	20
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意 とその理由	14	9. 国際誕生年月日	20
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意 とその理由	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	20
5. 慎重投与内容とその理由	14	11. 薬価基準収載年月日	20
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	14	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	20
7. 相互作用	14	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	20
(1)併用禁忌とその理由	14	14. 再審査期間	20
(2)併用注意とその理由	15	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	20
8. 副作用	15	16. 各種コード	21
(1)副作用の概要	15	17. 保険給付上の注意	21
(2)重大な副作用と初期症状	15	. 文献	
(3)その他の副作用	15	1. 引用文献	22
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	15	2. その他の参考文献	22
(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	. 参考資料	
(6)薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	16	1. 主な外国での発売状況	23
9. 高齢者への投与	16	2. 海外における臨床支援情報	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	16	Ⅷ. 備考	
11. 小児等への投与	16	その他の関連資料	24
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	16	付表	25
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		
. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	17		
(1)薬効薬理試験			
(「. 薬効薬理に関する項目」参照)	17		
(2)副次的薬理試験	17		
(3)安全性薬理試験	17		
(4)その他の薬理試験	17		

I．概要に関する項目

1．開発の経緯

イブリフラボンはハンガリーで発見・開発されたイソフラボン誘導体で、直接骨に作用して骨吸収を抑制するとともに骨量減少の改善に効果を示す。

コバステン錠 200mg は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づき、規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1996 年(平成 8 年)3 月に承認を得て、同年 7 月の薬価収載とともに発売に至った(付表参照)。2008 年(平成 20 年)6 月には、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発第 0922001 号通知)により、製品名を「コバステン錠」から「コバステン錠 200mg」に改めた。

本剤は、承認時に品質再評価に適合している。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

イソフラボン骨格を有する骨粗鬆症治療剤である。

骨吸収抑制作用、カルシトニン分泌促進作用及び骨形成促進作用を示し、臨床的には骨量減少に対し有用性が認められている。

重大な副作用（頻度不明）

重大な副作用として消化性潰瘍・胃腸出血、黄疸があらわれたとの報告がある。

．名称に関する項目

1．販売名

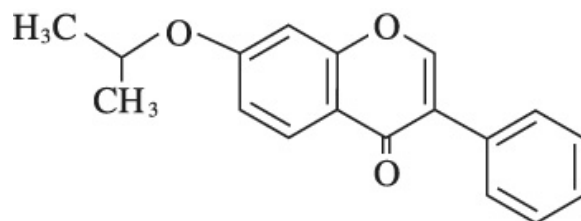
- (1) 和名
コバステン[®]錠 200mg
- (2) 洋名
COBASTEN Tablets 200mg
- (3) 名称の由来

2．一般名

- (1) 和名（命名法）
イプリフラボン(JAN、INN)
- (2) 洋名（命名法）
Ipriflavone(JAN、INN)
- (3) ステム
不明

3．構造式又は示性式

構造式：



4．分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₁₆O₃
分子量：280.32

5．化学名（命名法）

7-(1-Methylethyl)oxy-3-Phenyl-4H-chromen-4-one

6．慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：KIF（治験薬コード）

7．C A S登録番号

35212-22-7(Ipriflavone)

．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

アセトニトリルにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

各種 pH 緩衝液における溶解度¹⁾

試験液 (37℃)	溶解度 (mg/mL)
2.0%ラウリル硫酸ナトリウム溶液	
pH1.2	0.38
pH4.0	0.39
pH6.8	0.38
水	0.40

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：116～119

(5) 酸塩基解離定数

解離基を持たない。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値²⁾

本品 1g は、アセトニトリル約 30mL、メタノール約 80mL、エタノール(99.5)約 80mL に溶ける。

紫外吸収スペクトル：本品のメタノール溶液(1→200000)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するとき、波長 249nm 付近及び 299nm 付近に吸収の極大を示し、218nm 付近及び 275nm 付近に吸収の極小を示す。

比吸光度： $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (249nm)：1045、 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ (299nm)：452 (メタノール溶液(1→200000))

2．有効成分の各種条件下における安定性¹⁾

水	安定である。
液性 (pH)	pH9.0、60℃、6 時間で、約 5%分解する。
光	直射日光下、24 時間、pH1.2、pH6.8 及び pH9.0 で、それぞれ 20.2%、26.1% 及び 14.8%分解する。

3．有効成分の確認試験法²⁾

(日局イブリフラボンの確認試験による。)

1) 紫外可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4．有効成分の定量法²⁾

(日局イブリフラボンの定量法による。)

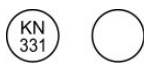
本品及びイブリフラボン標準品を乾燥し、その約 30mg ずつを精密に量り、それぞれをアセトニトリルに溶かし、正確に 50mL とする。これらの液 5mL ずつを正確に量り、それぞれに内標準溶液 5mL を正確に加えた後、アセトニトリルを加えて 50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するイブリフラボンのピーク面積の比 Q_T 及び Q_S を求める。

$$\text{イブリフラボン}(\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3)\text{の量}(\text{mg}) = W_S \times \frac{Q_T}{Q_S}$$

．製剤に関する項目

1．剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

製 品 名	有効成分の 名称・含量	剤 形	色	外 形		
				直径	厚さ	重量
コバステン錠 200mg	1錠中、 日局イブリフラボン 200mg 含有	素錠	白色～ 帯黄白色	 約 8.2mm	 約 5.5mm	—— 約 240mg

(2) 製剤の物性

溶出性：「 ．製剤に関する項目 7.溶出性」の項参照

(3) 識別コード

薬物本体	PTP シ - ト
KN 331	KN331 200mg

(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、日局イブリフラボン 200mg 含有

(2) 添加物

添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、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、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(3) その他

該当資料なし

3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4．製剤の各種条件下における安定性³⁾

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
加速試験	40℃、75%RH	PTP包装品	6ヵ月	性状、確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	99.7～100.2	99.4～101.2
		ガラスビン入り包装品		性状、確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	99.7～100.2	98.6～100.1

*1：白色～帯黄白色の素錠

*2：「
.製剤に関する項目 9.製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、コバステン錠 200mg 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。

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)

該当資料なし

7．溶出性^{1)、4)}

<公的溶出試験への適合性：品質再評価に基づく溶出試験>

日本薬局方外医薬品規格第三部イブリフラボン錠の溶出試験の項により試験を行うとき、これに適合する。

試験条件

日局溶出試験法(パドル法)

回転数：75min⁻¹

試験液：ラウリル硫酸ナトリウム溶液(1→50)、900mL

溶出規格：60分の溶出率は80%以上である。

試験結果

60分間の溶出率は88.5～98.6%であり、規格に適合した(n=6)。

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²⁾

(日局イブリフラボン錠の確認試験による。)

紫外可視吸光度測定法

10．製剤中の有効成分の定量法²⁾

(日局イブリフラボン錠の定量法による。)

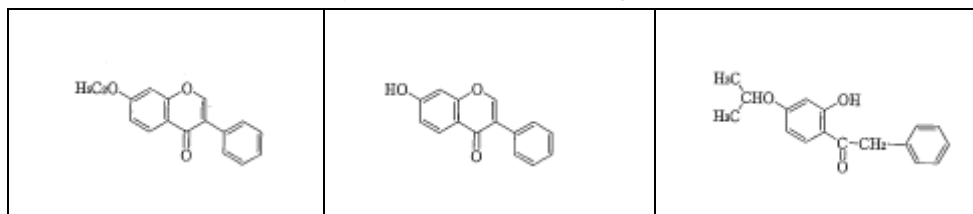
液体クロマトグラフィー(内標準法)

11．力価

該当しない

12．混入する可能性のある夾雑物²⁾

混入する可能性があるとして、下記の類縁物質がある。



13．治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14．その他

．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減少の改善

2．用法及び用量

通常、成人には1回1錠（イブリフラボンとして200mg）を1日3回食後経口投与する。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（2009年4月以降承認品目）
該当しない

(2) 臨床効果
該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験
該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験
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
該当資料なし

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
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）
該当しない

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

．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⁵⁾

骨粗鬆症治療剤：エストロゲン類、カルシウム剤、カルシトニン、活性型VD、エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロン酸ナトリウム水和物

2．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁶⁾

作用部位：骨

作用機序：骨に直接作用し骨吸収を抑制する。また、エストロジェンの作用を増強することによりカルシトニン分泌作用を促進し、エストロジェンの骨吸収抑制作用を増強すると考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁶⁾

骨量減少抑制作用

卵巣摘除ラットにイプリフラボン及びエストロンを投与すると、血中カルシトニン濃度及び骨密度の低下を抑制する。また、プレドニゾロン投与ラットにイプリフラボンを投与すると、骨密度の低下及び骨強度（骨破断エネルギー）低下を抑制する。

骨吸収抑制作用

ラット胎仔前腕骨培養系において、以下の試験結果が得られる。

直接的な骨吸収抑制作用が認められる。

単独で骨吸収抑制作用が認められる。

骨吸収促進作用のある副甲状腺ホルモンの存在下でも、カルシトニンやエストラジオールと同様に骨吸収抑制作用が認められる。

骨吸収促進作用のある副甲状腺ホルモンの存在下でも、カルシトニンやエストラジオールと共存させると、骨吸収は顕著に抑制される。

ラット頭頂骨骨膜下に副甲状腺を移植した局所の骨吸収促進モデルにおいて、破骨細胞数・骨吸収量の増加を抑制する（経口）。

カルシトニン分泌促進作用

卵巣摘除ラットにおいて、エストロンによるカルシトニン分泌促進作用を増強する（経口）。この作用は、カルシトニン分泌の感受性を高めることによって起こると考えられている。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

．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⁾

	Tmax (hr)
イプリフラボン	1.1 ± 0.1
代謝物M-1	2.2 ± 0.1

(Mean ± S.E., n=14)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁷⁾

< 生物学的同等性試験 >

生物学的同等性に関する試験基準 薬審第 718 号(昭和 55 年 5 月 30 日付)

コバステン錠 200mg と標準製剤それぞれ 1 錠 (イプリフラボン 200mg) を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に水 180mL とともに絶食単回経口投与した。第 1 期と第 2 期の休薬期間は 14 日間とした。治験薬の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、8、12、24 及び 48 時間後の計 10 時点に採血を行い、液体クロマトグラフィーにて血漿中未変化体濃度及び代謝物 M-1 濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された(図 1、図 2、表)。

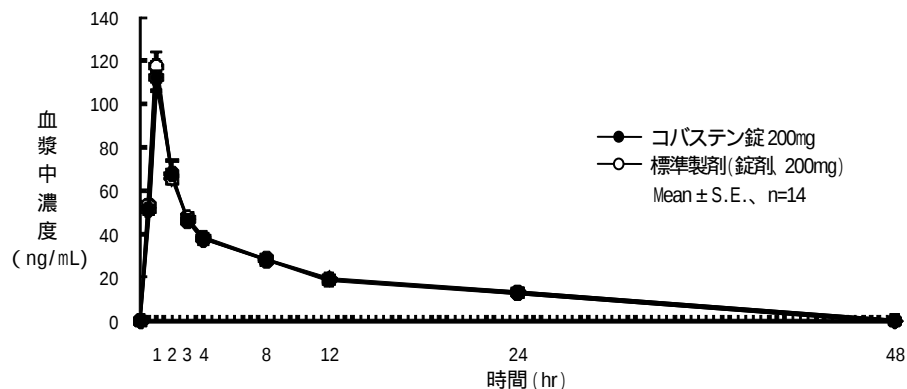


図 1 イプリフラボンの血漿中濃度推移

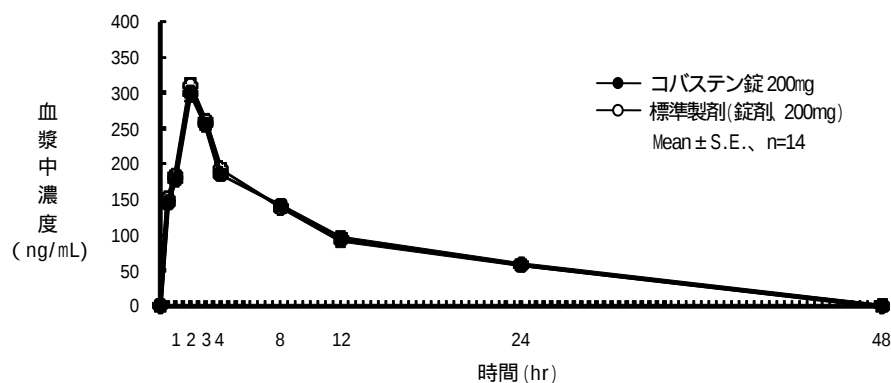


図 2 代謝物 M-1 の血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
イプリフラボン	コバステン錠 200mg	809.7 ± 28.0	117.8 ± 5.3	1.1 ± 0.1	8.8 ± 0.5
	標準製剤(錠剤、200mg)	826.7 ± 33.3	119.2 ± 5.7	1.1 ± 0.1	8.8 ± 0.5
代謝物M-1	コバステン錠 200mg	3597.9 ± 122.0	306.1 ± 10.7	2.2 ± 0.1	9.8 ± 0.3
	標準製剤(錠剤、200mg)	3589.4 ± 109.7	313.9 ± 9.8	2.2 ± 0.1	9.5 ± 0.3

(Mean ± S.E.、n=14)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

(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

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

<参考>

ラットに経口投与したところ、主として胃、腸、肝に分布した。さらに、大腿骨にも分布することが見出されたとの報告がある。⁸⁾

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

イプリフラボンおよびその代謝物 I, V の in vitro でのヒト血漿蛋白との結合率は 97 ~ 99% で、主にアルブミンと結合したとの報告がある。⁹⁾

3 . 吸収

該当資料なし

<参考>

ラット、イヌ、ヒトに経口投与したところ、吸収率はラットで 80%、イヌで 24%、ヒトでは少なくとも 43%であったとの報告がある。⁸⁾

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

<参考>

ラットに経口投与したところ、胎児への濃度は血漿中の濃度に比して大差はなかったとの報告がある。⁸⁾

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに経口投与したところ、乳汁中への濃度は血漿中の濃度に比して大差はなかったとの報告がある。⁶⁾

(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

<参考>

代謝部位：肝臓との報告がある。⁹⁾

代謝経路：¹⁴C-イプリフラボンを用いたラットおよびイヌのデータではイプリフラボンの代謝は肝臓で行われ、その他の組織または腸内細菌によってはまったく代謝変換を受けなかった。血漿中には未変化体の他 ~ までの代謝物が検出され、イヌの場合は が主成分であった。これらの代謝物の一部はグルクロン酸または硫酸との抱合反応も受けたとの報告がある。⁹⁾

(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

血中に未変化体と共に存在する5種類の代謝物はそれぞれ骨吸収抑制活性があり、代謝物- と は未変化体と同等、代謝物- 、 、 は未変化体より弱い活性を示すとの報告がある。¹⁰⁾

(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

該当資料なし

主に尿中との報告がある。⁹⁾

(2)排泄率

該当資料なし

健常成人6例に、1回200mgを食後に経口投与した場合、イプリフラボンの未変化体は検出されず、すべてイプリフラボンの代謝物であり、投与48時間までの尿中排泄率は42.9%であるとの報告がある。⁹⁾

(3)排泄速度

該当資料なし

7 . 透析等による除去率

該当資料なし

．安全性（使用上の注意）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）

消化性潰瘍又はその既往歴のある患者〔消化性潰瘍、胃腸出血等が発現又は悪化する可能性がある。〕

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

(1)本剤は骨粗鬆症における骨量減少の改善剤であり、そ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た患者を対象とすること。なお、必要に応じ腰背痛に対する適切な治療を併用すること。

(2)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ので、投与中は患者の状態を十分観察し、消化器症状等の副作用があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

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
エストロゲン製剤	卵巣摘出動物にエストロンと本剤を併用投与した場合、エストロンのエストロゲン作用が増加するとの報告がある。	
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、テオフィリンを減量するなど慎重に投与すること。	本剤がテオフィリンの代謝を阻害することが考えられている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	クマリン系抗凝血剤の作用が増強するとの報告があるので、クマリン系抗凝血剤を減量するなど慎重に投与すること。	本剤によりクマリン系抗凝血剤が血漿蛋白から遊離することが考えられている。

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

重大な副作用（頻度不明）

- 1) 消化性潰瘍、胃腸出血：消化性潰瘍、胃腸出血等を発現又は悪化させることがあるので、このような症状がみられた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、消化性潰瘍又はその既往歴のある患者には慎重に投与すること。
- 2) 黄疸：黄疸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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

	頻 度 不 明
過敏症 ^{注)}	発疹、瘙痒
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胸やけ、胃痛、腹痛、腹部膨満感、下痢、便秘、口内炎、口渇、舌炎、味覚異常
精神神経系	めまい、ふらつき、頭痛
血 液	貧血、顆粒球減少
肝 臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、LDH、 γ -GTPの上昇
腎 臓	BUN、クレアチニンの上昇
その他	倦怠感、浮腫、女性化乳房 ^{注)} 、舌・口唇のしびれ

注) このような場合には投与を中止すること。

(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
該当資料なし

9 . 高齢者への投与

高齢者への投与
高齢者には慎重に投与すること。[「重要な基本的注意」の項参照]

10 . 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2)授乳中の婦人には慎重に投与すること。[動物実験(ラット)で母乳中へ移行することが報告されている。]

11 . 小児等への投与

小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

12 . 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13 . 過量投与

該当しない

14 . 適用上の注意

適用上の注意
薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シ - トから取り出して服用するよう指導すること。
[PTP シ - 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
体等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

15 . その他の注意

該当しない

16 . その他

．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1)薬効薬理試験（「 ．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

大量経口投与時に、鎮静作用（マウス：1000mg/kg 以上）体温下降作用（ラット：300mg/kg）および胃液酸度の低下作用（ラット：300mg/kg）が認められているが、いずれも軽度であるとの報告がある。⁶⁾

2．毒性

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

動物 投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)			
	マウス		ラット	
	♂	♀	♂	♀
経口	>10,000	>10,000	>10,000	>10,000
皮下	>2,500	>2,500	>2,500	>2,500
腹腔内	>2,500	>2,500	>2,500	>2,500

との報告がある。^{6)、8)}

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無影響量 (mg/kg/日)
ラット	5週間	経口	300、1,000、3,000	3,000
イヌ	5週間	経口	125、500、2,000	2,000
ラット	1年間	経口	300、1,000、3,000	3,000
イヌ	1年間	経口	150、500、1,500	1,500

との報告がある。⁶⁾

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

ラットの妊娠前および妊娠初期に0.3,1.0,3.0g/kg/日を経口投与した試験では、親動物の一般状態、繁殖機能、胎子の発生に異常は認められていないとの報告がある。⁶⁾

また、ラットおよびウサギの器官形成期にそれぞれ0.3,1.0,3.0g/kg/日を経口投与した試験では、ラットの3.0g/kg投与群で母動物体重の増加の抑制傾向が見られた以外、特記すべき異常は認められていないとの報告がある。⁶⁾

ラット周産期および授乳期に0.3,1.0,3.0g/kg/日を経口投与した試験では、全投薬群で出生子の体重増加抑制傾向および1.0g/kg以上の投与群で出生子に外耳道開通あるいは全身反応の発達の遅延傾向がみられた以外、特記すべき異常は認められていない。出生子の発育に対する抑制的影響については、3.0g/kg/日の用量では投与限界量であるため、母動物に対してストレスが強く、投薬に起因しない影響を出生子におよぼす可能性があることを考慮して、1.0g/kg/日までの用量で追試した結果、再現性は認められていないとの報告がある。⁶⁾

(4)その他の特殊毒性

該当資料なし

．管理的事項に関する項目

1．規制区分

製剤：処方せん医薬品^{注)}

有効成分：処方せん医薬品^{注)}

注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

2．有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性試験結果に基づく）

3．貯法・保存条件

貯 法：開封後も光を遮り保存すること。
室温保存

4．薬剤取扱い上の注意点

使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。

(1) 薬局での取り扱いについて
該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）
「 ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 14.適用上の注意」参照

5．承認条件等

該当しない

6．包 装

P T P：100錠(10錠×10シート)、1000錠(10錠×100シート)
バ ラ：1000錠

7．容器の材質

PTP包装

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)
ピロー：ポリエチレン(PE)、ポリプロピレン(PP)
箱：紙

バラ包装

キャップ：ポリプロピレン(PP)
中栓：ポリエチレン(PE)
詰め物：ポリエチレン(PE)
ボトル：ガラス（褐色）
箱：紙

8．同一成分・同効薬

同一成分薬：オステン錠 200mg（武田薬品工業）

同 効 薬：エストロゲン類、カルシウム剤、カルシトニン、活性型VD、エチドロン酸二ナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、リセドロ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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
コバステン錠 200mg	2008 年 3 月 6 日	22000AMX00306000

旧販売名	製造販売承認年月日	承認番号
コバステン錠	1996 年 3 月 15 日	(8AM)460

11．薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
コバステン錠 200mg	2008 年 6 月 20 日

旧販売名	薬価基準収載年月日	経過措置期間 終了年月日
コバステン錠	1996 年 7 月 5 日	2009 年 3 月 31 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

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（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16．各種コ - 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
コバステン錠 200mg	108834226	3999008F1010	620008304

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。

I . 文 献

1 . 引用文献

- 1) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 (Orange Book) №12
- 2) 第十五改正日本薬局方第二追補解説書
- 3) 小林化工株式会社・社内資料 (安定性試験)
- 4) 小林化工株式会社・社内資料 (溶出試験)
- 5) JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 2003～2004
- 6) (株)薬事日報社編：最近の新薬 40 集
- 7) 小林化工株式会社・社内資料 (生物学的同等性試験)
- 8) 薬事研究会編：月刊薬事、31(10)、178(1989)
- 9) 日本薬剤師研修センター編：医薬品服薬指導情報集[薬効別](下)
- 10) 日本医薬情報センター編：日本医薬品集第 2010

2 . その他の参考文献

．参考資料

１．主な外国での発売状況

２．海外における臨床支援情報

. 備 考

その他の関連資料

付表

薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日)に基づく承認申請時に添付する資料

		新有効成分含有医薬品（先発医薬品）	その他の医薬品（後発医薬品）	剤型追加に係る医薬品（後発医薬品）
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性		×	×
	6 抗原性		×	×
	7 変異原性		×	×
	8 がん原性			
	9 局所刺激			
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験成績	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付、×：添付不要、：個々の医薬品により判断される

製造販売元



小林化工株式会社

〒919-0603 福井県あわら市矢地5-15