

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	硬カプセル剤
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 5mg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：1972年6月29日 薬価基準収載年月日：1987年9月4日 販売開始年月日：1987年9月21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2023年3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…………… 6
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…………… 7
 - (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…………… 7
 - (2) 包装…………… 7
 - (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…………… 10
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 10
 - (2) 臨床薬理試験…………… 10
 - (3) 用量反応探索試験…………… 10
 - (4) 検証的試験…………… 10
 - 1) 有効性検証試験…………… 10
 - 2) 安全性試験…………… 11
 - (5) 患者・病態別試験…………… 11
 - (6) 治療的使用…………… 11
 - 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…………… 11
 - 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…………… 11
 - (7) その他…………… 11

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…………… 12
2. 薬理作用…………… 12
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 12

- (2) 薬効を裏付ける試験成績……………12
- (3) 作用発現時間・持続時間……………12

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移……………13
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………13
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………13
 - (3) 中毒域……………13
 - (4) 食事・併用薬の影響……………13
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………13
 - (1) 解析方法……………13
 - (2) 吸収速度定数……………13
 - (3) 消失速度定数……………13
 - (4) クリアランス……………13
 - (5) 分布容積……………14
 - (6) その他……………14
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………14
 - (1) 解析方法……………14
 - (2) パラメータ変動要因……………14
- 4. 吸収……………14
- 5. 分布……………14
 - (1) 血液－脳関門通過性……………14
 - (2) 血液－胎盤関門通過性……………14
 - (3) 乳汁への移行性……………15
 - (4) 髄液への移行性……………15
 - (5) その他の組織への移行性……………15
 - (6) 血漿蛋白結合率……………16
- 6. 代謝……………16
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………16
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………17
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………17
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……………17
- 7. 排泄……………17
- 8. トランスポーターに関する情報……………18
- 9. 透析等による除去率……………18
- 10. 特定の背景を有する患者……………18
- 11. その他……………18

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……………19
- 2. 禁忌内容とその理由……………19
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………19
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………19
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………19

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………20
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………20
 - (2) 腎機能障害患者……………20
 - (3) 肝機能障害患者……………20
 - (4) 生殖能を有する者……………20
 - (5) 妊婦……………20
 - (6) 授乳婦……………20
 - (7) 小児等……………20
 - (8) 高齢者……………20
- 7. 相互作用……………20
 - (1) 併用禁忌とその理由……………20
 - (2) 併用注意とその理由……………20
- 8. 副作用……………21
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………21
 - (2) その他の副作用……………21
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………22
- 10. 過量投与……………22
- 11. 適用上の注意……………22
- 12. その他の注意……………22
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………22
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………22

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………23
 - (1) 薬効薬理試験……………23
 - (2) 安全性薬理試験……………23
 - (3) その他の薬理試験……………23
- 2. 毒性試験……………23
 - (1) 単回投与毒性試験……………23
 - (2) 反復投与毒性試験……………23
 - (3) 遺伝毒性試験……………23
 - (4) がん原性試験……………23
 - (5) 生殖発生毒性試験……………23
 - (6) 局所刺激性試験……………24
 - (7) その他の特殊毒性……………24

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………25
- 2. 有効期間……………25
- 3. 包装状態での貯法……………25
- 4. 取扱い上の注意……………25
- 5. 患者向け資材……………25
- 6. 同一成分・同効薬……………25
- 7. 国際誕生年月日……………25
- 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……………25

-
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……………26
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………26
 11. 再審査期間……………26
 12. 投薬期間制限に関する情報……………26
 13. 各種コード……………26
 14. 保険給付上の注意……………27

XI. 文献

1. 引用文献……………28
2. その他の参考文献……………28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………29
2. 海外における臨床支援情報……………29

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……………30
 - (1) 粉碎……………30
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………30
2. その他の関連資料……………30

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1929年Damは壊血病様出血を起こしたヒナが牧草のウマゴヤシによって改善されることを見出し、Koagulations Vitamin（ビタミンK）と命名した。1939年Karrerらが牧草からビタミンK₁を抽出し、各種ビタミンKが合成された。1958年Martiusが哺乳類及びヒト組織中よりビタミンK₂を発見し、動物にビタミンK₁を投与するとビタミンK₂に変換されて働くことを明らかにした。

1966年、当社はビタミンK₂のうち最も作用が強いと予想されていたオールトランス型の合成に成功した。1972年には、産婦人科領域において二重盲検試験を実施して良好な成績を認め、「新生児低プロトロンビン血症」と「分娩時出血」の効能・効果の承認を取得し、1987年9月に販売を開始した。

さらに1986年2月には、抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症に対する経口ビタミンK₂製剤の有効性について検討を開始した。一般臨床試験では、抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症（プロトロンビン時間で70%以下）に対する有効性を検討し、ビタミンK₂ 20mg/日、7日間投与は臨床的に有用であることが推定された。ビタミンK₁の経口剤 30mg/日との二重盲検比較試験を実施し、ビタミンK₂ 20mg/日投与はビタミンK₁ 30mg/日投与と同等又はそれ以上の有用性を示すことが証明され、1990年6月に「抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症」の効能・効果が追加された。その後、本剤については、1998年11月、日本救急医学会から「薬毒物中毒に対する治療薬（解毒剤・拮抗剤）の必要性について」として早急に解毒剤を治療薬として指定するよう要望書が提出されたことにより、2002年3月に「クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症」の効能・効果が追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

ビタミンKは、生体内でトランス型ビタミンK₂（メナテトレノン）に変換され、肝臓でビタミンK依存性凝固因子の生合成を促進することにより止血作用を示す。ビタミンK₂が生体内に十分あれば、出血に際し、病態に応じ速やかに血液凝固系を活性化する。逆に不足すると、生体止血機構に破綻が生じ、出血を起こしやすくなる。

ケイソーカプセルは、生体内でそのままの形で働くオールトランス型のメナテトレノン成人用経口剤として開発したものであり、ビタミンK₁製剤よりも速やかな止血機構賦活作用を有する。

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

ケイツー[®]カプセル 5mg

(2) 洋名

Kaytwo[®] capsules 5mg

(3) 名称の由来

ビタミンK₂のK₂をケイツーと発音し、そのまま商品名とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メナテトレノン (JAN)

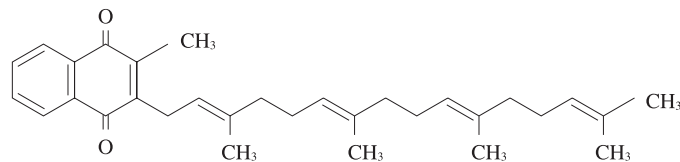
(2) 洋名 (命名法)

Menatetrenone (JAN)

(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：E-0167、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を溶解するのに必要な溶媒量(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

該当しない

(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) 紫外可視吸光度測定法

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、光又は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Naphthochromenolの生成が推定され、酸素存在下では主としてK₂-hydroperoxide及びK₂-hydroxideの生成が推定される。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「メナテトレノン」の確認試験法による。

日局「メナテトレノン」の定量法による。

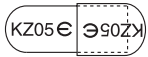
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

硬カプセル

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ケイツーカプセル 5mg
外形	
全長 (mm)	14.5
質量 (mg)	170
号数	4
色	カプセル 上半分：黄赤色不透明 下半分：淡黄赤色不透明 内容物 淡黄色の粉末

(3) 識別コード

KZ05 

(4) 製剤の物性

崩壊性

日局一般試験法崩壊試験法により試験を行うとき、これに適合する。

(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	ケイツーカプセル 5mg
有効成分	1カプセル中 メナテトレノン 5mg
添加剤	黄色5号、結晶セルロース、ゼラチン、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

「Ⅲ.-2.-(2) 苛酷試験による主な反応生成物」の項参照

6. 製剤の各種条件下における安定性

ケイツーカプセル 5mg

試験方法		保存条件	包装形態	保存期間	測定項目	結果
長期保存		25℃/75%RH	PTP+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+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。
開封後	光	1,000 lx	PTP	50日 (120万lx・hr)	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。
無包装	温度	40℃	ガラス瓶(密栓)	3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。
	湿度	25℃/75%RH	ガラス瓶(開放)	3カ月		いずれの測定項目においても規格内であった。
	光	2万lx	シャーレ(蓋)	60時間*		いずれの測定項目においても規格内であった。

※：キセノンランプを60時間照射（総照度120万lx・hr、総近紫外照射エネルギー200W・h/m²以上）

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）

該当資料なし

9. 溶出性

該当資料なし

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]

IV. 製剤に関する項目

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

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

ビタミンKの欠乏による次の疾患及び症状

- 新生児低プロトロンビン血症
- 分娩時出血
- 抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症
- クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症

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 ビタミンK拮抗作用を有し、低プロトロンビン血症を生じる殺鼠剤として、ワルファリン、フマリリン、クマテトラリル、プロマジオロン、ダイファシノン、クロロファシノン等がある。投与にあたっては抗凝血作用を有する殺鼠剤の中毒であることを血液凝固能検査にて確認すること。
- 5.2 本剤の対象はビタミンKの欠乏による疾患及び症状であり、例えば、プロトロンビン時間等によりビタミンK依存性凝固因子の異常が認められた症例にのみ投与すること。

(解説)

5.2 ビタミンKの作用機序からみて、ケイツーカプセルの適用対象は、ビタミンKの欠乏による次の疾患及び症状である。

クマリン系抗凝血薬投与、クマリン系殺鼠剤中毒や抗生物質投与によって起こるビタミンK依存性凝固因子（Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子）-プロトロンビン複合体の低下した状態、新生児低プロトロンビン血症、分娩時出血をいう。

従って、出血時間、プロトロンビン時間、トロンボテスト値、ヘパプラスチンテスト値、PIVKA等によって血液凝固能の低下が認められた状態をさす。

ビタミンKの欠乏時には、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間がともに著明に延長し、トロンボテスト値やヘパプラスチンテスト値も著しく低下するので、下表のうちのいずれかの臨床検査によって適用対象を確認することを求めているものである。

ビタミンK欠乏症における血液凝固検査所見

	正 常 範 囲	K欠乏症時
プロトロンビン時間	[12~16秒 (80~120%~Quick一段法~)]	延 長
部分トロンボプラスチン時間	[60~100秒]	延 長
トロンボテスト	[70~130秒]	低 下
ヘパプラスチンテスト	$\left[\begin{array}{l} 70\sim 130\% \\ \text{但し 新生児} \quad 40\sim 70\% \\ \quad \quad \text{乳 児} \quad 50\sim 100\% \\ \quad \quad \text{妊 婦} \quad 100\sim 190\% \end{array} \right]$	低 下
第Ⅱ因子の凝固活性	[80~120% (~Quick一段法~)]	低 下
第Ⅶ因子の凝固活性	[80~115% (~Quick一段法~)]	低 下
第Ⅸ因子の凝固活性	[80~120%]	低 下
第Ⅹ因子の凝固活性	[80~115%]	低 下
PIVKA-II	[検出せず(ただし、Inhibitor Index(I.I.)の場合は、正常域が 0.18 ± 0.12 (Mean \pm S.D.)であるので、I.I. >0.3 の場合が陽性と考えられる。)]	増 加

V. 治療に関する項目

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈新生児低プロトロンビン血症、分娩時出血〉

妊婦に分娩 1 週間前より 1 日メナテトレノンとして 20mg (4 カプセル) を連日投与する。

〈抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症〉

通常、成人には 1 日メナテトレノンとして 20mg (4 カプセル) を朝・夕 2 回に分けて食後に経口投与する。

〈クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症〉

通常、成人には 1 日メナテトレノンとして 40mg (8 カプセル) を朝・夕 2 回に分けて食後に経口投与するが、症状、血液凝固能検査結果に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 分娩時出血

妊娠末期の婦人に本剤 1 日 20mg を 1 週間経口投与し、母体の分娩時出血量と新生児の凝固障害に対する効果を、プラセボを対照とした二重盲検試験により比較検討した。その結果、ビタミン K₂ 群は、プラセボ群に比較し、平均出血量及び 400mL 以上の出血の発生頻度を有意に減少させ、止血効果が確認された¹⁾。

② 抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症

抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症に対する改善効果が一般臨床試験、二重盲検試験により確認されている。

二重盲検試験では本剤 1 日 20mg 内服投与と、フィトナジオン (ビタミン K₁) 1 日 30mg 内服投与を比較した。その結果、ビタミン K₂ 群は投与開始 3 日目のプロトロンビン時間の値がビタミン K₁ 群に比べ有意に高く、ビタミン K₂ の速効性が確認された²⁾。

また、広域抗生物質投与による低プロトロンビン血症に本剤 1 日 20mg を原則 1 週間経口投与した臨床試験においては、プロトロンビン活性を測定して本剤の効果を解析した 13 例中 10 例でプロトロンビン活性が 10% 以上上昇し、8 例で 20% 以上上昇した。主治医判定による全般改善度は 14 例中 6 例 (43%)、概括安全度は 14 例中 13 例 (93%)、有用度は 14 例中 6 例 (43%) であった³⁾。

V. 治療に関する項目

③クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症

外国において、クマリン系殺鼠剤中毒患者にビタミンK製剤を投与し、回復したとの報告がある^{4).5)}。

注) 国内において、クマリン系殺鼠剤としてワルファリン、クマテトラリル、プロマジオロン等が使用されている。

2) 安全性試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

ビタミンK₁ (フィトナジオン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

ビタミンK₂ (以下K₂) は、血液凝固因子 (プロトロンビン、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ) の蛋白合成過程で、グルタミン酸残基が生理活性を有するγ-カルボキシグルタミン酸残基に変換する際のカルボキシル化反応に関与する。すなわち、K₂ は、正常プロトロンビン等の肝での合成を促進し、生体の止血機構を賦活して生理的に止血作用を発現させる⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 低プロトロンビン血症改善作用

- 1) ワルファリンカリウムにより低プロトロンビン血症を誘発した雄ラット (正常動物の約12%の凝血活性) にK₂ 1mg/kg を経口投与し、2、4、6時間後に凝血活性をヘパプラスチンテストで測定したところ、K₂ 投与後2時間から効果が発現し、時間経過と共に凝血能が改善され、6時間後では正常動物の65%の凝血活性を示した⁷⁾。
- 2) 健康成人男子5名にワルファリンカリウム40mg を経口投与して低プロトロンビン血症を誘発させ、低下した凝血能に対する回復効果をクロスオーバー法でビタミンK₁ (以下K₁) 30mgあるいはK₂ 30mg を単回経口投与して比較検討した。プロトロンビン時間 (%) の回復はK₂ 投与群がK₁ 投与群より速やかであった⁸⁾。
- 3) 健康成人男子4名にワルファリンカリウム20mg を経口投与して低プロトロンビン血症を誘発させ、凝血能改善におけるK₂ 単回経口投与の用量検討を行った。K₂ 60mg^{注)}、90mg^{注)} 投与で6時間後から有意な凝血能の改善効果が認められ、30mg 群では12時間後から有意な改善効果があった。K₂ 経口投与後6時間、9時間、12時間、24時間、36時間のいずれの時点においてもK₂ の用量・反応関係が認められた⁹⁾。
- 4) 雄ラットを角砂糖で飼育しながら、N-メチルテトラゾールチオール基側鎖を持つ抗生剤ラタモキセフを300mg/kg/日を3日間腹腔内投与して作製した低プロトロンビン血症モデルにK₂ 0.08、0.4、2mg/kg を経口投与して経時的に凝血能の回復を観察した。K₂ 投与後3時間から作用が発現し、3時間後及び6時間後ともにK₂ の用量に依存した改善効果が認められた¹⁰⁾。
- 5) ラタモキセフ投与により低プロトロンビン血症を誘発した雄ラットにK₂ 0.01~1mg/kg を経口投与したところ、3時間後のヘパプラスチンテスト、活性化部分トロンボプラスチン時間、正常プロトロンビン及び異常プロトロンビン (PIVKA-II : protein induced by vitamin K absence or antagonists factor-II) は投与量に応じて改善し、K₂ 0.1mg/kg 以上の用量で対照群に対して有意差が認められた。なお、この病態モデルにK₂ 0.1mg/kg を1日1回、2日間経口投与したところ、ヘパプラスチンテスト活性及び正常プロトロンビン量は正常値に回復した¹¹⁾。

注) 本剤の承認最大用量は40mgである。

2. 止血作用

抗凝血薬ジクマロール50mg/kg/日を10日間反復投与によるマウスの出血死を、K₁ 群は5mg/kg/日経口投与の併用により50%阻止したのに対して、K₂ 群ではK₁ 群と同量の経口投与で100%阻止した¹²⁾。

(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

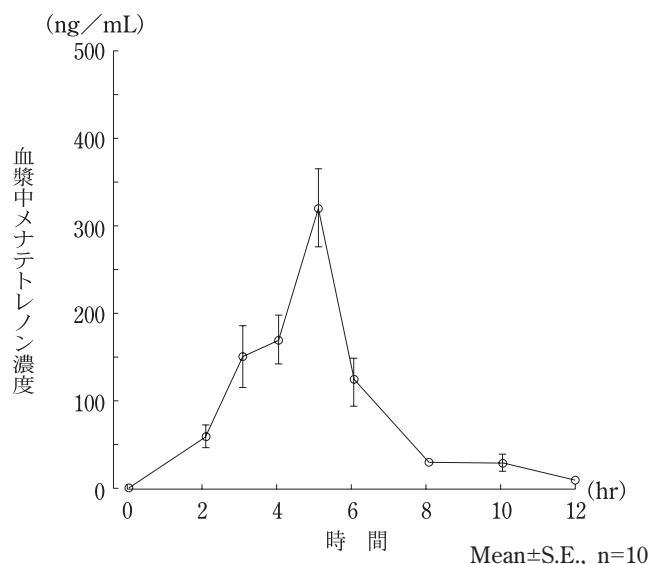
1. 血中濃度の推移

(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

健康成人男子 10 名にメナテトレノンとして 30mg (6 カプセル) を食後経口投与したとき、最高血漿中濃度 (C_{max}) は $322 \pm 45 \text{ ng/mL}$ (Mean \pm S.E.) で、 C_{max} に達する時間 (t_{max}) は 4.9 ± 0.1 時間であった。また、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は $1130 \pm 152 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ (Mean \pm S.E.) であった。



本剤 6 カプセル経口投与時の血漿中メナテトレノン濃度

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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

0.50 hr^{-1} (メナテトレノン 30mg 単回経口投与時)³¹⁾

(3) 消失速度定数

1.07 hr^{-1} (メナテトレノン 30mg 単回経口投与時)³¹⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 分布容積

$V_{d\beta}$ (細胞外液) : 11.8L

$V_{d\gamma}$ (組織) : 1392L (メナテトレノン 30mg 単回経口投与時)³¹⁾

(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

ケイツー注 30mg を静脈内投与した場合の AUC の比較で、ケイツーカプセル 30mg のバイオアベイラビリティは 19% であった¹³⁾。

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を施したラットに ¹⁴C-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³²⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

〈参考〉

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、投与後 4 時間の脳中放射能濃度は 82.3ng/g (血漿中濃度の約 1/9) であった¹⁴⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

本剤を服用していない妊婦 10 名と本剤 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。本剤を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、本剤を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得ることが示された。ゆえに、わずかながら血液-胎盤関門を通過する¹⁵⁾。

母体、臍帯血漿中におけるビタミン K₂ 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。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

本剤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、本剤 (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¹⁵⁾。

(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) 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 時間放射能濃度は肝臓、副腎、心臓等で高かった¹⁴⁾。(下表)

ラットに ¹⁴C-メナテトレノン を単回経口投与 (4mg/kg) した時の組織中放射能濃度

組 織	濃 度 (ng Menatetrenone 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 髄	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

VII. 薬物動態に関する項目

組 織	濃 度 (ng Menatetrenone 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)
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 髄	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.d. : 検出限界以下 (n=3)

2) イヌ

イヌに ^{14}C -メナテトレノン $4\text{mg}/\text{kg}$ 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¹⁶⁾。

(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、K acid I、K acid 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¹⁴⁾。

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^{16), 17)}。

2. 組織中代謝物

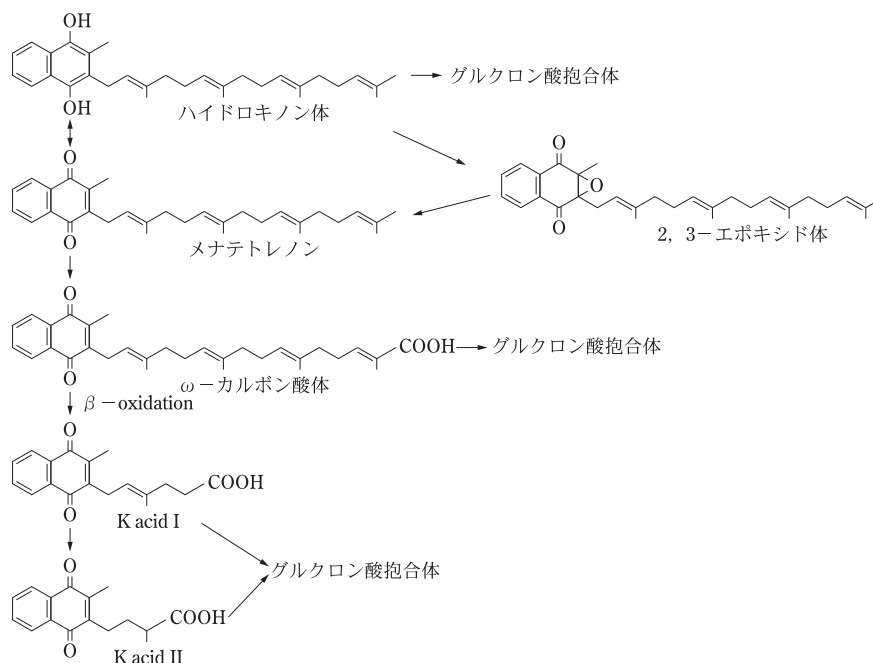
ラットに ^{14}C -メナテトレノン を単回経口投与したとき、投与後 1.5 時間の血漿、肝臓、脾臓、海綿骨、脂肪中の存在形態は未変化体が主であった。この他 ω -カルボン酸体、K acid I、K acid II が代謝物として存在した¹⁴⁾。

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。反復投与による代謝への影響は認められなかった^{16), 17)}。

VII. 薬物動態に関する項目

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引き続く β 酸化である。この他、ラット及びイヌで ω -カルボン酸体、K acid I、K acid 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¹⁸⁾。



(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〉

ワルファリンカリウムによる低プロトロンビン血症ラットに、主代謝物のK acid I及びK acid IIを経口投与したところ、ともにほとんど活性は認められなかった。

〔[出典] 田島鉄弥ら：第4回ビタミンK機能セミナー，33 (1988.9.2～9.3)〕

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に胆汁排泄

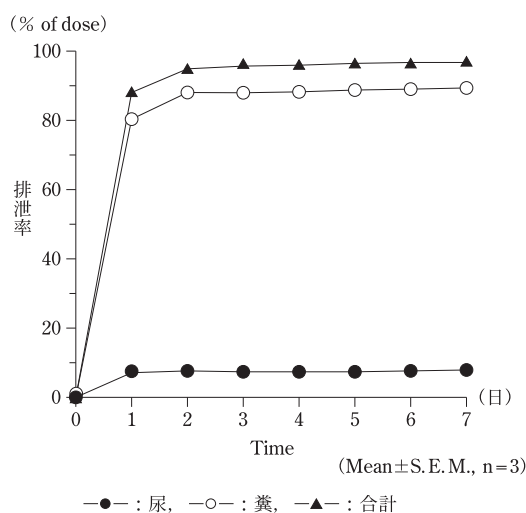
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

〈参考〉

ラットに ^{14}C -メナテトレノン $4\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に 7.4%、糞中に 79.0% が排泄され、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 $4\text{mg}/\text{kg}$ 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¹⁴⁾。



ラットに ^{14}C -メナテトレノン を単回経口投与 ($4\text{mg}/\text{kg}$) したときの放射能の尿糞排泄

イヌに ^{14}C -メナテトレノン $4\text{mg}/\text{kg}$ 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^{16), 17)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

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

設定されていない

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」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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は出来るだけ短期にとどめ、効果がないのに長期間漫然と投与しないこと。

8.2 本剤を継続的に使用する場合には定期的に血液凝固能検査を行うこと。

8.3 出血の見られる場合又は血液凝固能検査より出血の危険性が高いと考えられる場合にはメナテトレノン注射剤の投与を考慮すること。なお、重篤な出血が見られる場合には、メナテトレノン注射剤の投与と共に新鮮凍結血漿の輸注等の適切な処置を行うこと。

8.4 クマリン系殺鼠剤の中には長時間作用型のももあるので、一時的に凝固能が戻った場合でも引き続き凝固能検査を実施し、完全に回復するまで投与を継続すること。

(解説)

8.3 クマリン系薬物の過剰摂取により、重篤な出血がある場合、本剤単独投与のみで止血効果が得られない場合もある。救急医療では、様々な状況の中であらゆる手段を考慮して処置を施すことになる。出血の措置の中でも新鮮凍結血漿の輸注は代表的な出血に対する処置と考えられている。

8.4 クマリン系薬物には、極端に半減期の長いものがある。また、中毒時の摂取量が多量でも把握できないことがあるため、長期間の観察を要するものがある。プロトロンビン時間 (PT)、トロンボテスト (TT) 等が一時的に正常化してもケイツーカプセルあるいはケイツーN注の投与を継続する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

設定されていない

(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

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

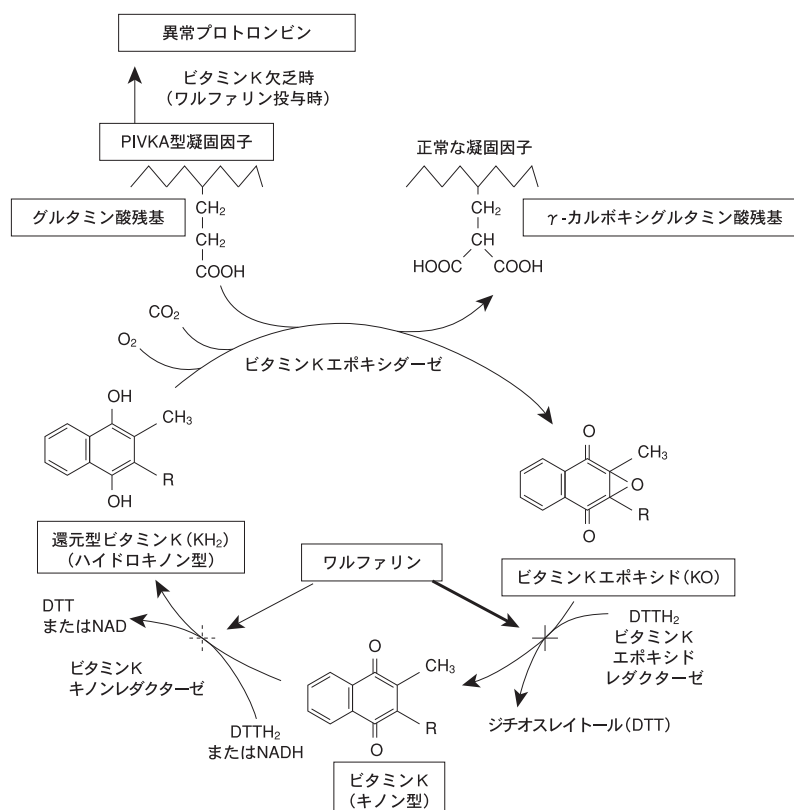
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 (ワルファリンカリウム)	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

(解説)

ビタミンKはビタミンK依存性凝固因子のグルタミン酸残基を γ -カルボキシル化することによって凝固作用を発現する。ワルファリンは肝細胞内で下記のビタミンKサイクルの酵素活性を非可逆的に失活させ、抗凝固作用を発現する。従ってワルファリン投与中にビタミンKを投与すると、凝固能をもつ凝固因子が産生されてワルファリンの作用を減弱する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ビタミンK依存性凝固因子の生合成におけるビタミンKサイクルに対するワルファリンの作用部位



注) ビタミンKキノン体からハイドロキノン体への還元反応のワルファリンによる阻害は、別の還元酵素で代替えされていると考えられる。

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
消化器	胃部不快感、悪心・嘔吐、下痢
過敏症	発疹

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

副作用及び臨床検査値の変動

総症例 636 例中、副作用が報告されたのは 10 例（1.57%）であった。副作用の種類としては、胃部不快感 3 件（0.47%）、嘔吐 3 件（0.47%）、下痢、腹部膨満感、発疹、痒痒感、頭痛、顔面潮紅が各 1 件（0.16%）であった。

なお、本剤に起因する臨床検査値の変動は報告されていない。

総症例数	636
副作用発現例数	10（1.57%）
副作用名	発現件数（%）
胃部不快感	3（0.47%）
嘔吐	3（0.47%）
下痢	1（0.16%）
腹部膨満感	1（0.16%）
発疹	1（0.16%）
痒痒感	1（0.16%）
頭痛	1（0.16%）
顔面潮紅	1（0.16%）

（1990 年 9 月集計）

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 薬剤交付時の注意

14.1.1 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 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。

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

Ⅷ. 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

メナテトレノンでは中枢神経系（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¹⁹⁾。

[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²⁰⁾。

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^{21)、22)}。

(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)²⁰⁾

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	>1,000

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

ラットに 50、200、800mg/kg/日を1カ月間経口投与、また、イヌに 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^{20)、23)}。

慢性毒性

ラットに 20、100、500mg/kg/日相当量を12カ月間混餌投与、また、イヌに 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^{24)、25)}。

(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 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癌原性は認められなかった。

(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 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²⁶⁾。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

2. 胎児の器官形成期投与試験

妊娠ラット及びウサギに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。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^{27), 28)}。

3. 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットに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²⁶⁾。

(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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

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

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 外箱開封後は光を遮り保存すること。光により分解し、含量が低下する。

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
ケイターN静注 10mg
ケイターシロップ 0.2%
グラケーパーセル 15mg 等

同効薬

一 般 名	商 品 名
フィットナジオン	ケーワン錠 5mg・カプセル 10mg・カプセル 20mg
フィットナジオン	カチーフN錠 5mg・N錠 10mg・N散 10mg/g 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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
ケイターカプセル 5mg	1972年6月29日	14700AMZ01044000	1987年9月4日	1987年9月21日

X. 管理的事項に関する項目

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

効能・効果の追加

1990年6月4日

抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症

2002年3月13日

クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症

用法・用量の追加

1990年6月4日

抗生物質投与中に起こる低プロトロンビン血症

通常、成人には1日メナテトレノンとして20mg（4カプセル）を朝・夕2回に分けて食後に経口投与する。

2002年3月13日

クマリン系殺鼠剤中毒時に起こる低プロトロンビン血症

通常、成人には1日メナテトレノンとして40mg（8カプセル）を朝・夕2回に分けて食後に経口投与するが、症状、血液凝固能検査結果に応じて適宜増減する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知：1988年1月4日

再評価結果内容：効能・効果及び用法・用量の一部変更

効能・効果：ビタミンKの欠乏による次の疾患及び症状：

新生児低プロトロンビン血症

分娩時出血

用法・用量：新生児低プロトロンビン血症、分娩時出血の改善には、妊婦に分娩1週間前より1日4カプセル（メナテトレノンとして20mg）を連日投与する。

11. 再審査期間

該当しない

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
ケイツーカプセル 5mg	3160 002M 1021	3160 002M 1021	1071603 01	613150128

X. 管理的事項に関する項目

14. 保険給付上の注意

保険診療上の取扱い（妊婦に投与する場合について）

1. 本剤については、分娩の準備状態が開始された以降の時期（おおむね分娩前1週間以内）におけるへパプラスチンテスト値が110%以下の妊婦に限り保険給付の対象とするものであること。
2. 本剤の投与に関連して妊婦に対しスクリーニング的に実施されるへパプラスチンテストについては保険給付対象外として取り扱うものであること。

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 文献請求番号 |
|--|------------|
| 1) 真木正博ら：医学のあゆみ, 1971 ; 76 (11) : 818-833 | KTZ - 0097 |
| 2) 小林紀夫ら：臨牀と研究, 1988 ; 65 (12) : 4032-4045 | KTZ - 0634 |
| 3) 小林紀夫ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (8) : 2251-2259 | KTZ - 0653 |
| 4) Chua J.D. et al. : Arch. Intern. Med., 1998 ; 158 : 1929-1932 | KY - 0136 |
| 5) Sittert N.J. et al. : Toxicology, 1994 ; 91 : 71-76 | KY - 0135 |
| 6) Stenflo J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974 ; 71 (7) : 2730-2733 | KY - 0071 |
| 7) 秋山康博ら：ビタミン, 1987 ; 61 (12) : 605-609 | KTZ - 0619 |
| 8) 森口尊文ら：新薬と臨牀, 1981 ; 30 (10) : 1687-1697 | KTZ - 0138 |
| 9) 真木正博ら：医学のあゆみ, 1982 ; 121 (6) : 340-347 | KTZ - 0195 |
| 10) 秋山康博ら：基礎と臨牀, 1988 ; 22 (12) : 4047-4055 | KTZ - 0632 |
| 11) 原久仁子ら：ビタミン, 1988 ; 62 (5・6) : 235-240 | KTZ - 0629 |
| 12) 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌, 1971 ; 67 : 406-411 | KTZ - 0029 |
| 13) 篠 光正ら：薬学雑誌, 1982 ; 102 (7) : 651-658 | KTZ - 0194 |
| 14) 佐野善寿ら：薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2659-2667 | KTZ - 0805 |
| 15) 本原邦彦ら：周産期医学, 1989 ; 19 (9) : 1285-1289 | KTZ - 0667 |
| 16) Sano Y. et al. : 薬物動態, 1997 ; 12 (1) : 48-57 | KTZ - 0916 |
| 17) Sano Y. et al. : 薬物動態, 1997 ; 12 (1) : 58-67 | KTZ - 0917 |
| 18) Tadano K. et al. : J.Pharmacobio-Dyn., 1989 ; 12 : 640-645 | KTZ - 0689 |
| 19) 田島鉄弥ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 489-504 | KTZ - 0061 |
| 20) 小川 正ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 445-459 | KTZ - 0021 |
| 21) 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌, 1971 ; 67 : 486-493 | KTZ - 0062 |
| 22) 田島鉄弥ら：基礎と臨牀, 1989 ; 23 (12) : 4459-4469 | KTZ - 0681 |
| 23) Goldsmith L. et al. : 薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2609-2622 | KTZ - 0786 |
| 24) 細川 暁ら：薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2623-2636 | KTZ - 0787 |
| 25) Vanatta P. et al. : 薬理と治療, 1995 ; 23 (10) : 2643-2658 | KTZ - 0788 |
| 26) 見上 孝ら：基礎と臨牀, 1981 ; 15 (3) : 1143-1159 | KTZ - 0174 |
| 27) 後藤公孝ら：基礎と臨牀, 1986 ; 20 (11) : 5821-5852 | KTZ - 0494 |
| 28) 大角 勇ら：基礎と臨牀, 1986 ; 20 (11) : 5853-5862 | KTZ - 0495 |
| 29) 長谷川隆司ら：基礎と臨牀, 1991 ; 25 (7) : 2099-2128 | KTZ - 0725 |
| 30) 餅田久利ら：薬物療法, 1981 ; 14 (2) : 95-98 | KTZ - 0175 |
| 31) 篠 光正：ビタミンK改訂版, 1994 ; 63-80 | KTZ - 1415 |
| 32) 但野恭一：ビタミンK改訂版, 1994 ; 41-62 | KTZ - 1228 |

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

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

