

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2013 に準拠して作成



剤形	注射剤（アンプル）
製剤の規制区分	処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1管(2mL)中メナテトレノン 10mg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 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年2月24日 薬価基準収載年月日：2009年9月25日 発売年月日：1991年8月26日
開発・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 03-5229-0720 https://www.eisai.co.jp

本IFは2019年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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
<https://www.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なわれた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること (e-IF) が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独) 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自ら評価・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。

- ② 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。
- 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〕

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 添付文書の内容を補完するのと IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IF の発行〕

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分に留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
 - (1) 和名…………… 2
 - (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

1. 物理化学的性質…………… 3
 - (1) 外観・性状…………… 3
 - (2) 溶解性…………… 3
 - (3) 吸湿性…………… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点…………… 3
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 3
 - (6) 分配係数…………… 3
 - (7) その他の主な示性値…………… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 3
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状…………… 5
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等…………… 5
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 5
 - (2) 添加物…………… 5
 - (3) 電解質の濃度…………… 5
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
 - (5) その他…………… 5
3. 注射剤の調製法…………… 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 5

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
6. 溶解後の安定性…………… 6
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
11. 力価…………… 6
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 6
14. その他…………… 6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 7
2. 用法及び用量…………… 7
3. 臨床成績…………… 7
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 7
 - (2) 臨床効果…………… 7
 - (3) 臨床薬理試験…………… 8
 - (4) 探索的試験…………… 8
 - (5) 検証的試験…………… 8
 - 1) 無作為化並行用量反応試験…………… 8
 - 2) 比較試験…………… 8
 - 3) 安全性試験…………… 8
 - 4) 患者・病態別試験…………… 8
 - (6) 治療的使用…………… 8
 - 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)…………… 8
 - 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…………… 8

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…………… 9
2. 薬理作用…………… 9
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 9
 - (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

VII. 薬物動態に関する項目

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) 臨床成績で確認された血中濃度…………… 10
 - (4) 中毒域…………… 10
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 10

(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	10
2. 薬物速度論的パラメータ	11
(1) 解析方法	11
(2) 吸収速度定数	11
(3) バイオアベイラビリティ	11
(4) 消失速度定数	11
(5) クリアランス	11
(6) 分布容積	11
(7) 血漿蛋白結合率	11
3. 吸収	11
4. 分布	11
(1) 血液-脳関門通過性	11
(2) 血液-胎盤関門通過性	12
(3) 乳汁への移行性	12
(4) 髄液への移行性	12
(5) その他の組織への移行性	13
5. 代謝	14
(1) 代謝部位及び代謝経路	14
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	14
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14
6. 排泄	14
(1) 排泄部位及び経路	14
(2) 排泄率	15
(3) 排泄速度	15
7. トランスポーターに関する情報	15
8. 透析等による除去率	15

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	16
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	16
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	16
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	17
7. 相互作用	19
(1) 併用禁忌とその理由	19
(2) 併用注意とその理由	19
8. 副作用	20

(1) 副作用の概要	20
(2) 重大な副作用と初期症状	20
(3) その他の副作用	20
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	20
(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	20
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	20
9. 高齢者への投与	21
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	21
11. 小児等への投与	21
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	21
13. 過量投与	21
14. 適用上の注意	21
15. その他の注意	22
16. その他	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(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	23
(2) 副次的薬理試験	23
(3) 安全性薬理試験	23
(4) 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) 生殖発生毒性試験	24
(4) 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. 有効期間又は使用期限	25
3. 貯法・保存条件	25
4. 薬剤取扱い上の注意点	25
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	25
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	25
(3) 調剤時の留意点について	25
5. 承認条件等	25
6. 包装	25
7. 容器の材質	25
8. 同一成分・同効薬	25
9. 国際誕生年月日	26
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26

11. 薬価基準収載年月日	26
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	26
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	26
14. 再審査期間	26
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	26
16. 各種コード	26
17. 保険給付上の注意	26

XI. 文献

1. 引用文献	27
2. その他の参考文献	27

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	28
2. 海外における臨床支援情報	28

XIII. 備考

その他の関連資料	29
ケイツーN静注配合試験成績一覧	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に変化し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測されていたオールトランス型の合成に成功した。

ビタミンK₂製剤の有効成分であるメナトレノン[®]は、水にほとんど溶けないため、従来のビタミンK₂注射剤の可溶化剤にはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (HCO-60) が使用されていた。しかし、可溶化剤であるHCO-60は、ショック様症状発現との関連が懸念されていたため、可溶化剤として精製ダイズレシチンを使用した製剤の開発に成功し、1991年3月にケイツーN[®]注が製造販売承認された。その後、1998年8月には「新生児低プロトロンビン血症」の効能・効果が、2002年3月には「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・効果が追加された。また、2009年2月には医療事故防止対策に伴い、販売名が変更され、ケイツーN[®]静注10mgとして製造販売承認され、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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。

ケイツーN[®]静注 10mg 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で、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。

ケイツーN[®]静注 10mg は、脂溶性成分であるメナテトレノンを精製ダイズレシチンで乳化した安定な水性注射製剤であり、静注用脂肪乳剤の約 1/4 以下の約 40~60nm の平均粒子径を有し、半透明の外観を呈する。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ケイツー[®]N静注 10mg

(2) 洋名

Kaytwo[®]N for Intravenous Injection 10mg

(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。

また本剤は、生体にも存在する天然型レシチンで製剤化した注射剤であることから、Natural（自然）を意味するNと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メナテトレノン（JAN）

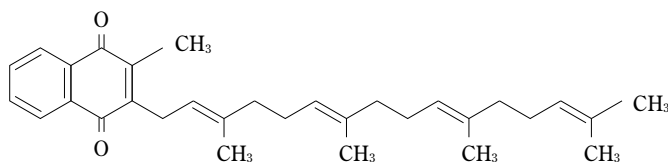
(2) 洋名（命名法）

Menatetrenone（JAN）

(3) ステム

-renone

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）

2-Methyl-3-[(2E, 6E, 10E)-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：E3100

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

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) 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、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

日本薬局方（以降、日局）「メナテトレノン」の確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

1管 2mL中にメナテトレノン 10mgを含有する淡黄色半透明な注射剤で、ワンポイントカットの褐色アンプルに充填されている。

(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：6.0～8.0

浸透圧比：約3（生理食塩液に対する比）

比重： D_{20}^{20} 1.030

粘度：動粘度 $1.398\text{mm}^2/\text{s}$ ($20 \pm 0.1^\circ\text{C}$)

粘 度 $1.436\text{mPa} \cdot \text{s}$ ($20 \pm 0.1^\circ\text{C}$)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1管 2mL中にメナテトレノン 10mgを含有する。

(2) 添加物

添 加 物	1管(2mL)中の分量
ゴマ油	4mg
水酸化ナトリウム	適量
精製ダイズレシチン	16mg
D-ソルビトール	100mg
タウリン	6mg
濃グリセリン	100mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

ケイツーN静注 10mg

試験方法	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
長期保存	25℃/60%RH	褐色アンプル+ LPE*+紙箱	36 カ月	性状 pH 透過率 含量	いずれの試験項目にも変化なし。
開封後	光	室温・室内散光下 (約 1,000 lx)	8 時間	性状 含量	3 時間後わずかに褐変、含量低下 8 時間後に規格下限。

※ : Light Protect Easy open pack

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

ケイツーN静注 10mg は光により褐変化し分解するため、点滴投与の際には調製及び投与時の室内光に十分注意すること。

ケイツーN静注 10mg と配合が予想される他剤との配合変化に関して、詳しくは巻末の別表「ケイツーN静注配合試験成績一覧」に示した。

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

1. 亜ジチオン酸ナトリウムによる呈色反応
2. 紫外可視吸光度測定法

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

「Ⅲ.-2.- (2) 苛酷試験による主な反応生成物」の項参照

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

(1) 承認を受けた効能又は効果

ビタミンKの欠乏による次の疾患及び症状

- 胆道閉塞・胆汁分泌不全による低プロトロンビン血症
- 新生児低プロトロンビン血症
- 分娩時出血
- クマリン系抗凝血薬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使用上の注意

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、フマリン、クマテトラリル、ブロマジオロン、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。

2. 用法及び用量

(1) 承認を受けた用法及び用量

1. 胆道閉塞・胆汁分泌不全による低プロトロンビン血症、分娩時出血、クマリン系抗凝血薬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1回メナテトレノンとして10～20mgを静注する。
2. 新生児低プロトロンビン血症
生後直ちに1回メナテトレノンとして1～2mgを静注し、また症状に応じて2～3回反復静注する。
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
メナテトレノンとして1回20mgを静注し、症状、血液凝固能検査結果に応じて1日量40mgまで増量する。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

該当しない

(3) 希釈又は溶解方法

点滴静注を行う場合には、日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、単独の点滴ラインで持続投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

1. 胆道閉塞・胆汁分泌不全による低プロトロンビン血症
胆道閉塞、胆汁分泌不全に伴う低プロトロンビン血症に対してケイツーN静注10mgとビタミンK₂注射剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含有）をともにメナテトレノンとして10mgを7日間静脈内投与し、二重盲検試験によりその効果を比較したところ、両薬剤間に有意な差はなく、同等の改善効果が認められた。 (1)
2. 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。 (2)(3)

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、ブロマジオロン等が使用されている。

V. 治療に関する項目

(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

胆道閉塞・胆汁分泌不全による低プロトロンビン血症

「V.-3.- (2) 臨床効果」の項参照

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）

新生児低プロトロンビン血症

新生児低プロトロンビン血症を対象として、本剤の有効性と安全性を検討した。1998年12月から2001年11月の調査期間中に68例の症例登録があり、このうち67例が安全性解析対象症例、53例が有効性解析対象症例とされた。有効性の解析対象とされた53例のうち、出血症状及び血液凝固検査値の推移に基づく全般改善度では53%（28/53例）が「改善」、66%（35/53例）が「やや改善」以上と判定された。なお、出血症状がみられた27例では本剤投与後、81%（22/27例）が「改善」、96%（26/27例）が「やや改善」以上と判定された。この調査では、本剤投与による重篤な副作用は認められなかったが、本剤との因果関係を否定できない軽微な有害事象として血小板増多が1件認められた。収集症例数は68例と必ずしも多くはないが、この調査により、本剤の新生児低プロトロンビン血症に対する有効性と安全性が示唆された。 (4)

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

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

作用部位

肝臓

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に変換する際のカルボキシル化反応に参与する。すなわち、K₂ は、正常プロトロンビン等の肝合成を促進し、生体の止血機構を賦活して生理的に止血作用を発現する。 (5)

(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) ウサギにK₂ 又はビタミンK₁ (以下K₁) 5mg 静脈内投与後の摘出肝臓を用いて低プロトロンビン血症改善作用を検討した。K₂ 群は、K₁ 群に比較して、ワルファリンカリウム誘発低プロトロンビン血症ウサギ血液のプロトロンビン時間の改善効果が速やかで、1時間で約3倍、2時間で約2倍の改善効果が確認された。 (6)

2) ジクマロール 20mg/kg 投与によって凝血因子の低下を誘発した出血傾向ラット及び四塩化炭素 0.1mL/kg 投与による肝障害ラットは出血時間を著明に延長したが、これらの病態ラットにK₂ 10mg/kg を筋肉内投与したところ、ともに投与3~4時間後に出血時間を有意 (p<0.05) に短縮した。 (7)

2. ビタミンK₂ 注射剤 (ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油含有) との薬効比較

ケイツーN 静注 10mg とビタミンK₂ 注射剤との薬効比較を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を用いて行った。ケイツーN 静注 10mg 及びビタミンK₂ 注射剤についてそれぞれメナテトレノンとして、0 (プラセボ)、0.008、0.04、0.2、1.0mg/kg を静注し、投与1、3、6時間後の血液凝固活性をヘパラスチンテストで検討した。その結果、いずれの投与量においても薬効の経時変化は両製剤間に差がなく、各投与時間後における用量・活性曲線においても両製剤はほぼ同等であった。 (8)

(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

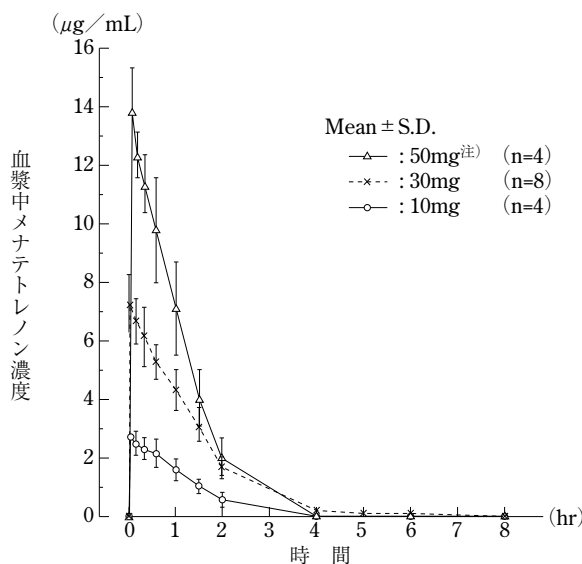
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

静脈内投与のため注入直後

(3) 臨床成績で確認された血中濃度

健康成人男子にケイツーN 静注 10mg をメナテトレノンとして 10mg (4名)、30mg (8名)、50mg^{注)} (4名) 単回静脈内投与後の血漿中メナテトレノン濃度はほぼ投与量公比に比例して上昇した。10mg を投与した時、投与開始後 6 分の平均血漿中濃度は 2.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、以後直線的に減少し、2 時間後には 0.57 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の値を示した。血漿中濃度の消失は 2 相性を示し、その平均消失半減期は α 相が 0.71 時間、 β 相が 17.52 時間であった。この時の投与後 48 時間までの AUC 値は 3.90 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。



静脈内投与時の平均血漿中メナテトレノン濃度

メナテトレノン静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	$t_{1/2^{\alpha}}$ (hr)	$t_{1/2^{\beta}}$ (hr)	AUC ⁴⁸ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
10	0.71	17.52	3.90

注) 50mg 投与は承認外用量である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数

$k_{el} = 0.026 \text{hr}^{-1}$ (静注時)

(5) クリアランス

2.6L/hr

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

97.0% (ゲルろ過法)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

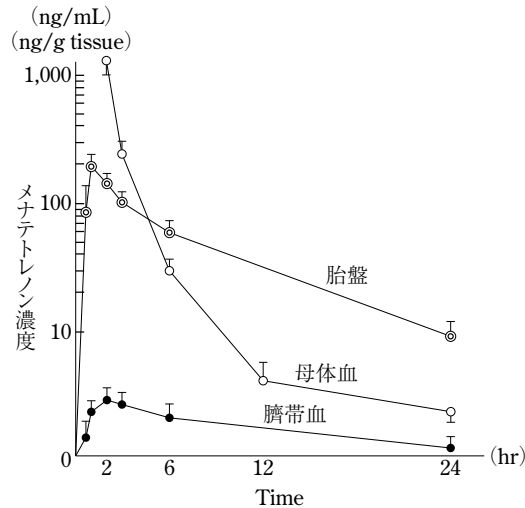
〈参考〉

ラットに ^{14}C -メナテトレノンを含む本剤 (本薬 4mg/kg) を静脈内投与したとき、投与後1時間の
大脳中放射能濃度は $0.24 \mu\text{g eq.}/\text{g}$ で脳への分布は低かった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 血液—胎盤関門通過性

母児間におけるビタミンK₂ (メナテトレノン) の経胎盤輸送について検討するために、母体 (5 症例) にビタミンK₂ 60mg^{注)} を単回静注した。その結果、臍帯血中のメナテトレノン濃度は漸次増加し、2 時間後に 3.98ng/mL とピークに達した。胎盤絨毛組織中メナテトレノン濃度も漸次増加し、1 時間後に、232ng/g tissue とピークに達した。 (9)

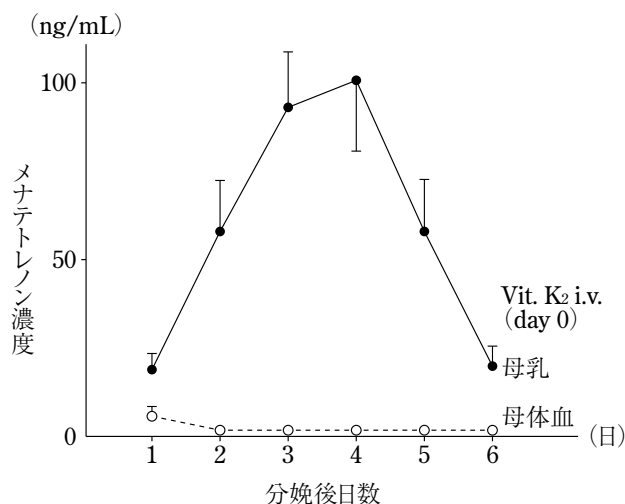


ビタミンK₂ (メナテトレノン) 母体静注後の胎盤及び臍帯血中メナテトレノン濃度の時間的推移 (n=5)

注) 60mg 投与は承認外用量である。

(3) 乳汁への移行性

分娩当日、母体 (10 名) にビタミンK₂ 60mg^{注)} を 1 回静注し、分娩後 1~6 日の母乳中のメナテトレノン濃度を測定した。母乳中へのメナテトレノンの漏出量は、日数とともに漸次増加し、4 日目に 95.0 ± 19.2ng/mL とピークに達した。また、母体血中メナテトレノン濃度は、暫時減少した。 (10)



ビタミンK₂ (メナテトレノン) 静注後の母体血及び母乳中のメナテトレノン濃度の推移 (n=10)

注) 60mg 投与は承認外用量である。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

〈参考〉

¹⁴C-メナテトレノンを含む本剤（本薬 4mg/kg）をラットに静脈内投与した際の投与 1 時間後における放射能は肝、副腎、骨髄、脾臓、小腸、血漿の順に高く分布した。脳への分布は低かった。投与後 1 時間以降、いずれの臓器においても放射能濃度は経時的に減少した。

¹⁴C-メナテトレノンを含む本剤（本薬 4mg/kg）をラットに静脈内投与した後の生体内分布

組 織	1 時間	6 時間	24 時間	168 時間
	濃 度 (μg 未変化体 eq./g or mL)			
大 脳	0.24	0.14	0.04	0.02
小 脳	0.24	0.18	0.04	0.02
脳 下 垂 体	4.90	1.18	0.94	0.22
筋 肉	0.59	0.38	0.23	0.08
顎 下 腺	0.76	0.53	0.29	0.11
甲 状 腺	2.81	1.02	0.51	0.20
胸 腺	1.03	0.52	0.54	0.18
ハーダー氏腺	0.64	0.78	0.57	0.05
精 巢	0.13	0.08	0.05	0.05
副 辜 丸	0.31	0.17	0.16	0.17
前 立 腺	0.69	0.30	0.16	0.13
神 経	0.54	0.24	0.22	0.13
脂 肪	0.88	0.58	0.47	0.29
動 脈	1.60	0.91	0.35	0.17
心 臓	3.46	1.86	1.38	0.26
肺	5.82	1.52	0.35	0.09
脾 臓	1.43	0.86	0.94	0.39
副 腎	60.45	21.97	5.16	3.53
脾 臓	11.55	2.03	0.67	0.59
腎 臓	4.11	1.28	0.44	0.10
肝 臓	61.28	13.68	3.70	0.98
眼 球	0.19	0.13	0.04	0.01
皮 膚	0.65	0.31	0.16	0.07
胃	0.97	0.49	0.29	0.05
小 腸	8.96	1.46	0.52	0.13
骨 髄	11.62	3.72	2.54	0.99
血 液	3.09	0.40	0.13	0.03
血 漿	4.49	0.62	0.18	0.02
血 球	1.38	0.10	0.05	0.04

(n=3, 平均値)

VII. 薬物動態に関する項目

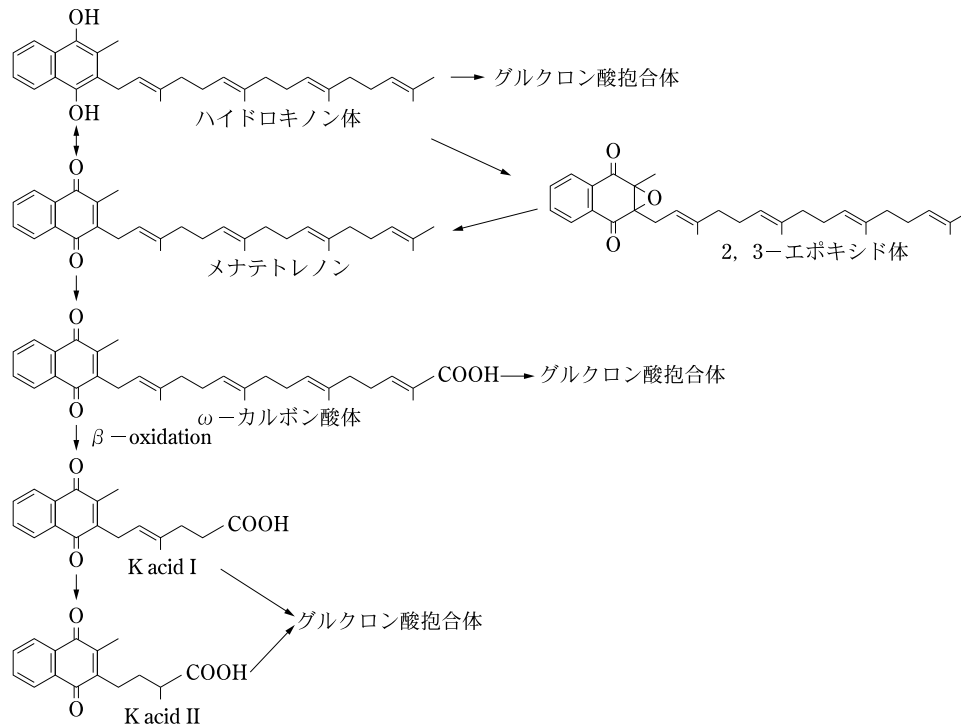
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

〈参考〉

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及びヒ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。(11)



(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

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

〈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)]

(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

主に胆汁排泄

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率

〈参考〉

^{14}C -メナテトレノンを含む本剤（本薬 4mg/kg）をラットに静脈内投与した際、24 時間までに投与放射能の 9.5%が尿中へ、55.3%が糞中に排泄され、投与 7 日後までには各々 11.1%、91.5%となった。また、投与後 4 時間までの胆汁排泄は投与放射能の 61.8%であり、2 日目までには 82.4%となった。

^{14}C -メナテトレノンをラットに静脈内投与（4mg/kg）
した時の放射能の尿・糞中排泄率（Mean±S.E.M., n=3）

時 間 (日)	尿		糞	
	(投与量に対する%)			
1	9.5±0.2		55.3±3.2	
2	10.5±0.2		83.8±4.8	
3	10.8±0.2		88.4±4.3	
4	10.9±0.2		89.5±4.4	
5	11.0±0.2		90.4±4.5	
6	11.1±0.2		91.1±4.6	
7	11.1±0.2		91.5±4.7	

^{14}C -メナテトレノンをラットに静脈内投与（4mg/kg）
した時の放射能の胆汁中累計排泄率（Mean±S.E.M., n=3）

時 間 (hr)	胆汁中排泄率 (投与量に対する%)
2	42.4±2.5
4	61.8±3.5
6	69.8±3.3
8	73.6±3.3
24	79.0±3.4
48	82.4±3.9

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

ショック等の過敏反応の発現を防ぐため、ケイツーN静注 10mg に対して過敏症状を発現したことのあ
る患者には投与禁忌である。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

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

- (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本人や家族にアレルギー体質のある患者や他剤で薬物過敏症の既往歴のある患者では、本剤による副
作用があらわれる可能性がある。

- (3) 遺伝性果糖不耐症の患者

（解説）

本剤の添加剤 D-ソルビトールが体内で代謝されて生成した果糖が正常に代謝されず、低血糖、肝不全、
腎不全等が誘発されるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) ビタミンK依存性凝固因子の異常がある場合以外は投与しないこと。
- (2) 経口ビタミンK製剤の効果が期待できない場合にだけ投与を考慮すること。
- (3) 本剤の適用対象となる新生児低プロトロンビン血症は、例えばトロンボテスト値 20%以下又はヘパプラスチンテスト値 30%以下の症例をいう。
- (4) 本剤は、ビタミンK欠乏の関与する出血傾向に対し、ビタミンKを補給することにより効果を発揮するものであるため、次の点に注意すること。
 - 1) ビタミンK欠乏の患者以外の止血には無効なので、投与しないこと。
 - 2) 原則として、プロトロンビン時間、トロンボテスト、ヘパプラスチンテストの検査の実施、さらにPIVKA (protein induced by vitamin K absence or antagonist) の証明を行い、ビタミンK依存性凝固因子の異常を確認すること。
継続的に投与する場合には、定期的にこれらの検査を実施すること。
 - 3) 肝硬変等の肝細胞障害を伴う凝固障害には、ビタミンKを補給しても止血には無効なので、投与しないこと。
 - 4) 投与後約3時間を経て効果を発現するので、速効性が期待できないことに留意すること。
- (5) 重篤な出血が見られる場合には、本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。
- (6) 投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (7) 投与に際しては少量注入後患者の症状をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止すること。
- (8) クマリン系殺鼠剤の中には長時間作用型のものもあるので、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)

(1)、(4)-1)、2)

ビタミンKの作用機序からみて、ケイツーN静注 10mg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。

胆道閉塞、胆汁分泌不全、クマリン系抗凝血薬投与やクマリン系殺鼠剤中毒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、次頁の表のうち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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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	[70~130% 但し 新生児 40~70% 乳 児 50~100% 妊 婦 100~190%]	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 (II) の場合は、正常域が0.18±0.12 (Mean±S.D.) であるので、II.>0.3の場合が陽性と考えられる。)]	増 加

- (2) ケイツーN静注 10mgは、内服が不可能な場合又は速やかにビタミンKを補充することが求められる場合に適用することとし、内服が可能な場合や可能になった場合には、ビタミンKの経口剤（ケイツーシロップ・カプセル、ケーワン錠等）を第一選択とすることが基本である。
- (3) 生後24時間以内にトロンボテスト値20%以下の新生児は出血の危険性があるとの報告がある。(⑫) また、山田らは新生児トロンボテスト値20%未満を新生児低プロトロンビン血症と定義づけている。[[出典]: 山田兼雄: ビタミンK欠乏 (内科シリーズNo.27), 229 (1971)]
- (4)-3) ビタミンKは、主に肝細胞のミクロソーム分画におけるビタミンK依存性凝固因子合成酵素の補酵素として作用するので、それらの凝固因子の合成器官である肝細胞の機能が著明に障害されているような場合には、その薬効は期待できない。
- (4)-4) ビタミンKの止血効果は、血中から肝細胞に取りこまれ、肝においてビタミンK依存性凝固因子の合成が亢進したのちはじめに作用が発現するので、速効性は期待できない。
- (5) 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。
- (6) 問診でアレルギー素因が考えられた場合は、ケイツーN静注 10mgの投与を控える。
- ①患者の薬歴を調査し、以前ケイツーN静注 10mgあるいはケイツー注^{注)}を用いてアレルギー症状を発現したことがあるかどうかを確認する。
- ②既往歴として、アレルギー疾患、あるいは肝・腎・血液疾患の有無を聞く。
- ③家族（両親・兄弟）のアレルギー歴を聞く。
- ケイツーN静注 10mgは界面活性剤の変更に伴って、ケイツー注^{注)}に比べ粒子形が大きくなっている（皮下組織及び筋肉組織に投与した場合、ケイツー注^{注)}よりも拡散が遅くなる可能性がある）。また、投与部位の皮膚に一時的に褐色斑があらわれることがある。このため、筋注の投与経路は採用せず、従来行われていたプリックテストも行えなくなった。
- (7) 注射剤を投与する場合の一般的な注意であるが、特にショック症状は投与後数分以内に起こるのが大半であるので、点滴開始後患者の様子をよく観察し、異常がないかどうか確かめることが大切である。また投与方法は緩徐に注入するためと、万が一の時の応急処置のしやすさから点滴静注が望ましい。
- (8) 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、トロンボテスト等が一時的に正常化してもケイツーN静注 10mgの投与を継続する必要がある。

注) ケイツー注は製造販売中止。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

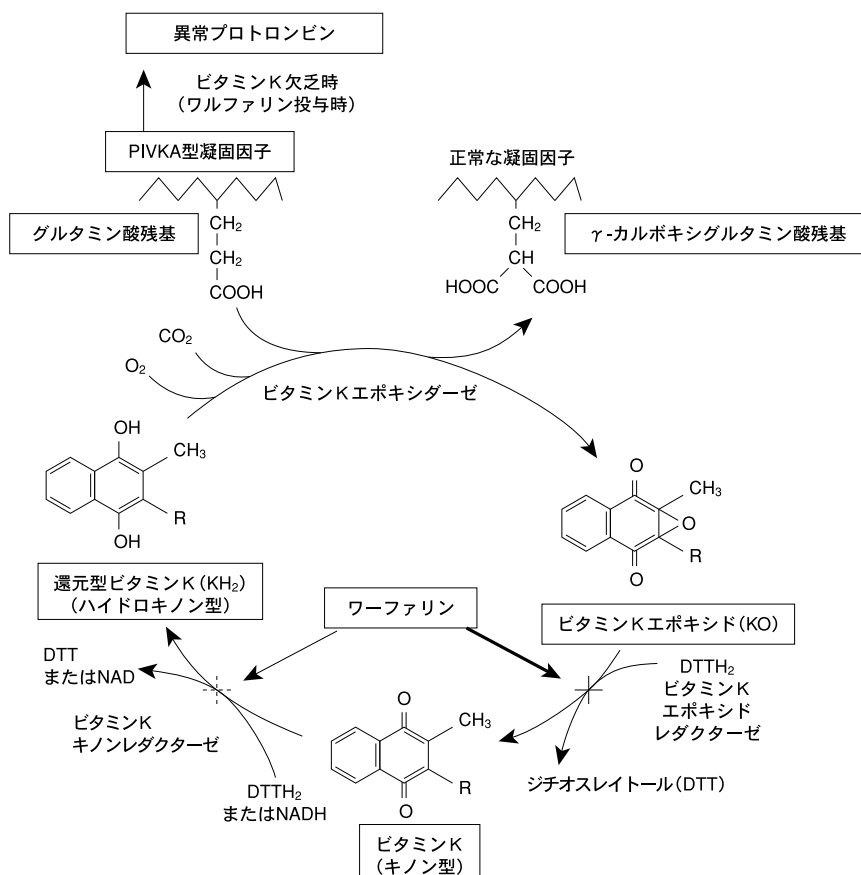
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 (ワルファリンカリウム)	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

(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。

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キノン体からヒ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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 424 例中、3 例（0.71%）の副作用が報告されている。（新生児低プロトロンビン血症に対する特別調査終了時）

(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

1. 過敏症

発疹（0.1～5%未満）があらわれた場合には投与を中止すること。

2. その他

従来のメナテトレノン注射剤でショックを起こしたとの報告があるので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

- ・胆道閉塞、胆汁分泌不全に伴う低プロトロンビン血症の 42 例にケイツーN 静注 10mg（メナテトレノンとして 10mg）を 7 日間静脈内投与した成績で副作用は認められなかった。 (①)
- ・ケイツーN 注研究会による「副作用発生頻度」調査において 315 例中 2 例（0.63%）に副作用を認めた。その内訳は、「頭重感・ふらつき」と「発疹」の各 1 例であった。 (⑬)
- また、本剤に起因する臨床検査値の異常変動は認められなかった。
- ・新生児低プロトロンビン血症を対象とした特別調査を実施したところ、67 例中 1 例（1.49%）に副作用を認めた。その内訳は、「血小板増多」であった。 (④)

(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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- ・本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギーを起こしやすい体質を持つ患者
- ・薬物過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

- ・投与に際してはアレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- ・投与に際しては少量注入後患者の症状をよく観察し、異常が認められた場合には速やかに投与を中止すること。

副作用

- ・発疹があらわれた場合には投与を中止すること。

適用上の注意

- ・投与速度
急速に投与するとショック症状があらわれることがあるので、点滴静注が望ましいが、静注する場合は、緩徐に注射すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

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

(1) 投与速度

急速に投与するとショック症状があらわれることがあるので、点滴静注が望ましいが、静注する場合は、緩徐に注射すること。

(2) 投与时

点滴静注する場合は、本剤の光分解を防ぐため、遮光カバーを用いるなど十分に注意すること。

(解説)

「IV.-5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(3) 調製時

1) 点滴静注を行う場合には、日本薬局方生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈し、単独の点滴ラインで持続投与すること。

2) 本剤は可溶化剤として精製ダイズレシチンを使用しており、他の薬剤との配合により可溶化力が低下し配合変化を起こすことがある。ファイナルフィルターを使用し点滴静注すると、通常より早くフィルターの目詰まりを起こす可能性がある。

3) 本剤は、血漿増量剤（デキストラン製剤等）、ヘパリン製剤と配合変化を起こすため、配合は避けること。

(解説)

「IV-7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照

(4) アンプルカット時

本品はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭してからカットすることが望ましい。

(5) その他

ポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、可塑剤であるDEHP〔di-(2-ethylhexyl) phthalate：フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)〕が製剤中に溶出するおそれがあるので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

(解説)

本剤は可溶化剤として精製ダイズレシチンを使用しており、ポリ塩化ビニル製の輸液セットを用いて投与した場合、注射液中にDEHPを溶出させるおそれがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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。 (14)

〔溶血性、過凝血性〕

本剤は健康成人から得たヘパリン加血に対し、溶血性を示さなかった。また、本剤 5mL/kg（本薬 25mg/kg）を1回あるいは 1mL/kg（本薬 5mg/kg）を週5回4週間ウサギに静脈内投与した後、経時的に血液凝固・線溶に対する影響をトロンボエラストグラフィーで検討した。その結果、投薬前の正常値に対して有意な変化は認められなかった。 (15)

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びイヌに本剤をメナテトレノンとして 100、200mg/kg、またカニクイザルに同じく 15、50mg/kg を静注し、14日間観察した。いずれの動物にも死亡例は認められなかった。イヌ及びカニクイザルにおいて、血液・病理組織学的検査で軽度の貧血がみられた以外に毒性変化は認められなかった。 (16)

LD₅₀ (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス 雄、雌	ラット 雄、雌	イヌ 雄、雌	サル 雄、雌
静脈内	200<	200<	200<	50<

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性

ラット及びイヌに本剤をメナテトレノンとして 5、15、50mg/kg/日を4週間静脈内投与して剖検、血液検査、生化学検査、尿検査を行った。貧血傾向以外には異常所見は認められなかった。4週間の休薬後にはこの貧血傾向はみられず回復性が認められた。無影響量はラットにおいて 5mg/kg、イヌにおいて 15mg/kg であった。 (17)(18)

2. 慢性毒性

ラットに本薬 2、10、50mg/kg/日を6カ月間腹腔内投与して剖検、血液検査、生化学検査、尿検査を行った。2~3カ月後に腹水の貯溜と、これによる衰弱がみられたが、それ以外特に本薬によると思われる異常所見は認められなかった。 (19)

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 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、1000mg/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、催奇形性は認められなかった。(20)

2. 胎児の器官形成期投与試験

マウス及びラットの器官形成期に 5、50、100mg/kg/日を腹腔内投与、また、妊娠ラット及びウサギに 10、100、1000mg/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。またマウス及び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。(21)(22)(23)

3. 周産期及び授乳期投与試験

妊娠ラットに 10、100、1000mg/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。(20)

(4) その他の特殊毒性

1. 抗原性

マウス、モルモット並びにウサギにおける試験において本剤に抗原性は認められなかった。(24)

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。(25)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ケイツーN静注10mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：メナテトレノン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存。LPEパック（Light Protect Easy open pack）の状態での保存すること。
（アンプルのままでは、光で分解し、含量が低下する）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

本剤は、保管中の品質の安定性確保のためLPEパックを使用しているため、使用直前にLPEパックから取り出すこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ケイツーN静注 10mg (2mL) …………… 10 管・50 管

7. 容器の材質

アンプル：褐色ガラスアンプル

LPE (Light Protect Easy open pack)：紙、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名	会 社 名
ケイツーカプセル 5mg	エーザイ
ケイツーシロップ 0.2%	サンノーバーエーザイ
グラケカプセル 15mg	エーザイ

等

同効薬

一 般 名	商 品 名	会 社 名
フィットナジオン	ケーワン錠 5mg	エーザイ
フィットナジオン	カチーフN錠 5mg、カチーフN錠 10mg、カチーフN散 10mg/g	日本製薬－武田

等

X. 管理的事項に関する項目

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：2009年2月24日

承認番号：22100AMX00454000

11. 薬価基準収載年月日

2009年9月25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

1998年8月3日

効能・効果	新生児低プロトロンビン血症
用法・用量	新生児低プロトロンビン血症 生後直ちに1回メナテトレノンとして1~2mgを静注し、また症状に応じて2~3回反復静注する。

2002年3月13日

効能・効果	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	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 メナテトレノンとして1回20mgを静注し、症状、血液凝固能検査結果に応じて1日量40mgまで増量する。

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

該当しない

16. 各種コード

包装	HOT (13桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
10A (2mL)	1071764 01 0106	3160 401A 6041	620717601
50A (2mL)	1071764 01 0105		

17. 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 小山研二ら：新薬と臨床，	38, 1434 (1989)	KTZ-0684
② Chua, J.D. et al. : Arch. Intern. Med.,	158, 1929 (1998)	KY-0136
③ Sittert, N.J. et al. : Toxicology,	91, 71 (1994)	KY-0135
④ 白幡 聡ら：日本未熟児新生児学会雑誌，	16, 53 (2004)	KTZ-1127
⑤ Stenflo, J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA,	71, 2730 (1974)	KY-0071
⑥ 長谷川淳ら：医学のあゆみ，	78, 73 (1971)	KTZ-0034
⑦ 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌，	67, 478 (1971)	KTZ-0036
⑧ 秋山康博ら：基礎と臨床，	23, 3131 (1989)	KTZ-0686
⑨ 飯岡秀晃ら：産科と婦人科，	58, 993 (1991)	KTZ-0743
⑩ 飯岡秀晃ら：周産期医学，	21, 898 (1991)	KTZ-0735
⑪ Tadano, K. et al. : J. Pharmacobiodyn.,	12, 640 (1989)	KTZ-0689
⑫ 八木セツ：J. Nara Med. Assoc.,	20, 549 (1969)	KTZ-0302
⑬ 竹内尚子ら：臨床薬理，	27, 627 (1996)	KTZ-0854
⑭ 田島鉄弥ら：応用薬理，	5, 489 (1971)	KTZ-0061
⑮ 田島鉄弥ら：基礎と臨床，	23, 4459 (1989)	KTZ-0681
⑯ 早川和宏ら：基礎と臨床，	25, 2003 (1991)	KTZ-0722
⑰ 渡辺武仁ら：基礎と臨床，	25, 2017 (1991)	KTZ-0723
⑱ 山中宏志ら：基礎と臨床，	25, 2045 (1991)	KTZ-0724
⑲ 小川 正ら：応用薬理，	5, 445 (1971)	KTZ-0021
⑳ 見上 孝ら：基礎と臨床，	15, 1143 (1981)	KTZ-0174
㉑ 鈴木芳和ら：応用薬理，	5, 469 (1971)	KTZ-0025
㉒ 後藤公孝ら：基礎と臨床，	20, 5821 (1986)	KTZ-0494
㉓ 大角 勇ら：基礎と臨床，	20, 5853 (1986)	KTZ-0495
㉔ 長谷川隆司ら：基礎と臨床，	25, 2099 (1991)	KTZ-0725
㉕ 餅田久利ら：薬物療法，	14, 95 (1981)	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

なし（海外では、ビタミンK₁が主として使用されている。）

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

XIII. 備考

ケイツーN 静注配合試験成績一覧

1. pH変動試験

規格 pH	試料 pH	1/10mol/L 塩酸 mL (A) 1/10mol/L 水酸化ナトリウム mL (B)	最終pH又は 変化点pH	移動 指数	変化所見
6.0~8.0	7.13	(A) 10.00	1.20	5.93	室内散光下：6時間後に黄色が極僅かに濃くなる。 遮光下：変化なし。
		(B) 10.00	12.70	5.57	室内散光下：黄色が徐々に濃くなり24時間後僅かに褐変。 遮光下：24時間後黄色が極わずかに濃くなる。

2. 配合及び点滴上の注意

本剤は他剤と配合せず単独投与をお願い致します。

- ①本剤は光により分解し褐変化する為、点滴投与の際には調製時及び投与時には遮光カバーを用いるなど室内光に十分ご注意ください。
- ②本剤は有効成分を 100nm 以下 (40~60nm) の粒子に可溶化した半透明な液です。可溶化剤として精製大豆レシチンを使用していますが、可溶化力がやや弱い為、他の薬剤（電解質濃度、金属イオン濃度の高い製剤やイオン製剤など）と配合すると、可溶化力の低下により、配合変化（可溶化油滴の粒子径増大、及び外観白濁変化等）を認めることがあります。
- ③配合により可溶化油滴粒子径が増大し 200nm 以上になると、ファイナルフィルターに油滴が付着して目詰まりを起こし、実投与量も減少してしまうことがあります。原則として単独の点滴ラインで持続投与するか、側管投与してください。
- ④点滴静注を行う場合には、「生理食塩液」または「5%ブドウ糖液」で希釈してください。
- ⑤配合変化未検討の薬剤との配合についても、側管投与により直接の配合を避けて下さい。

3. 配合変化試験一覧

配合量欄に記載の量（ケイツーN 静注／配合薬）を配合後、配合液の安定性（外観、pH、メナテトロン含量）と平均粒子径を測定した。

XIII. 備考

表1 ケイツーN静注と各種輸液との配合変化 可溶性油滴平均粒子径 (nm)

薬品名	配合量*	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
213：㊟フロセミド注射液 ラシックス注 20mg (㊟フロセミド) 褐色アンプル入りの無色澄明な液体 サノフィ=日医工=日医工サノフィ	6mL/ 6mL	8.6～ 9.6	室内 散光下	外観	淡黄色半透明の液体	変化なし	変化なし	
				pH	7.98		7.83	
				含量 (%)	98.7	94.9	88.1 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	69.2			66.9
213：㊟フロセミド注射液 ラシックス注 100mg (㊟フロセミド) 褐色アンプル入りの無色澄明な液体 サノフィ=日医工=日医工サノフィ	4mL/ 20mL	8.6～ 9.6	室内 散光下	外観	淡黄色半透明の液体	変化なし	変化なし	
				pH	8.52		8.43	
				含量 (%)	100.5	96.9	90.4 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	60.8			64.2
214：㊟ニカルジピン塩酸塩注射液 ベルジピン注射液 10mg (㊟ニカルジピン塩酸塩) 微黄色澄明の液 LTLファーマ	4mL/ 20mL	3.0～ 4.5	室内 散光下	外観	淡黄色半透明の液体	変化なし	変化なし	
				pH	3.81		3.82	
				含量 (%)	99.9	96.6	90.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	75.7			72.1
314：㊟アスコルビン酸注射液 ビタシミン注射液 500mg (アスコルビン酸) 無色澄明の液 武田テバ=武田	8mL/ 8mL	5.6～ 7.4	室内 散光下	外観	淡黄色透明の液	変化なし	変化なし	
				pH	6.66		6.82	
				含量 (%)	98.9	97.4	90.5 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	67.1			67.7
317：ネオラミン・スリービー液 (静注用) (チアミンジスルフィド・B ₆ ・ B ₁₂ 配合剤) 淡紅色～紅色の澄明な注射液 日本化薬	4mL/ 20mL	3.0～ 5.0	室内 散光下	外観	淡紅色澄明の液	変化なし	変化なし	
				pH	3.50		3.52	
				含量 (%)	99.9	98.8	90.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	71.6			65.1
317：ビタメジン静注用 (リン酸チアミンジスルフィド・ B ₆ ・B ₁₂ 配合剤) 淡紅色の粉末又は塊 第一三共	4mL/ 2V*	4.5	室内 散光下	外観	淡赤色透明の液体	変化なし	やや透明度が高くなる	
				pH	5.67		4.72	
				含量 (%)	104.0	100.0	94.5	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	68.4			69.3
323：㊟ブドウ糖注射液 大塚糖液 5% (精製ブドウ糖) 無色澄明 大塚製薬工場=大塚	2mL/ 100mL	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色透明の液体	変化なし	変化なし	
				pH	6.24		6.24	
				含量 (%)	98.5	91.1 規格値外	80.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	71.3			71.7

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量*	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
323：㊟ブドウ糖注射液 大塚糖液 10% (精製ブドウ糖) 無色澄明 大塚製薬工場 = 大塚	4mL/ 40mL (60mL)	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	やや透明度 が高くなる	/
				pH	6.89		7.02	
				含量 (%)	99.9	95.5	89.4 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	73.6		70.1	
323：㊟ブドウ糖注射液 大塚糖液 20% (精製ブドウ糖) 無色澄明 大塚製薬工場 = 大塚	4mL/ 40mL (60mL)	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	やや透明度 が高くなる	/
				pH	6.48		6.40	
				含量 (%)	98.7	94.4	87.6 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	86.5		88.5	
323：㊟ブドウ糖注射液 大塚糖液 50% (精製ブドウ糖) 無色～微黄色澄明 大塚製薬工場 = 大塚	4mL/ 40mL (60mL)	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色半透明 の液体	変化なし	やや透明度 が高くなる	/
				pH	3.73		3.73	
				含量 (%)	98.6	93.2	86.6 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	234.0		235.6	
323：㊟キシリトール注射液 クリニット注 20% (キシリトール) 無色澄明の水溶性注射液 共和クリティケア	2mL/ 100mL	4.5～ 7.5	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	変化なし	/
				pH	6.73		6.45	
				含量 (%)	103.5	94.9	82.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	71.2		71.9	
323：トリパレン 1 号輸液 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場 = 大塚	2mL/ 400mL	4.0～ 5.0	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	/
				pH	4.59		4.57	
				含量 (%)	99.6	92.8 規格値外	81.0 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	99.6		102.8	
323：トリパレン 2 号輸液 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場 = 大塚	2mL/ 400mL	4.0～ 5.0	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	/
				pH	4.50		4.49	
				含量 (%)	100.8	93.6	81.7 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	123.8		127.9	
323：ハイカリック液 - 1 号 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の液 テルモ	2mL/ 700mL	3.5～ 4.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	/
				pH	4.47		4.47	
				含量 (%)	96.9	88.7 規格値外	76.1 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	85.3		86.7	

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量※	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
323：ハイカリック液－2号 (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の液 テルモ	2mL/ 700mL (1400mL)	3.5～ 4.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	4.46		4.45	
				含量 (%)	97.4	88.5 規格値外	75.7 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	110.8			110.0
323：ハイカリックNC－H (高カロリー輸液用基本液) 無色～微黄色澄明の液 テルモ	2mL/ 700mL	4.0～ 5.0	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	4.55		4.56	
				含量 (%)	99.6	89.7 規格値外	76.9 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	164.4			174.8
323：マルトス輸液 10% (マルトース水和物) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 100mL	4.0～ 6.0	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.37		5.39	
				含量 (%)	105.9	97.2	85.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	70.8			71.7
325：アミカリック輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色～微黄色澄明の液 テルモ＝田辺三菱	2mL/ 200mL	4.6～ 5.6	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.39		5.38	
				含量 (%)	96.9	90.8 規格値外	81.6 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	74.5			75.5
325：アミゼットB輸液 (高カロリー輸液用総合アミ ノ酸製剤) 無色澄明の液 テルモ	2mL/ 200mL	6.1～ 7.1	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	6.53		6.52	
				含量 (%)	95.9	88.9 規格値外	79.4 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	80.3			76.2
325：アミノトリパ1号輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明な液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 850mL	5.6	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.56		5.54	
				含量 (%)	97.5	89.2 規格値外	75.9 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	93.6			93.2
325：アミノトリパ2号輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明な液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 900mL	5.6	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.60		5.57	
				含量 (%)	98.4	89.2 規格値外	74.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	104.0			103.3

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量*	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
325：アミノレバン点滴静注 (肝不全用アミノ酸製剤) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 200mL	5.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.98		5.97	
				含量 (%)	97.1	89.9 規格値外	77.7 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	65.8			67.6
325：アミパレン輸液 (高カロリー輸液用総合アミ ノ酸製剤) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 200mL	6.5～ 7.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	7.00		6.99	
				含量 (%)	96.6	89.8 規格値外	78.7 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	71.8			79.7
325：エルネオパ1号輸液 * (アミノ酸・糖・電解質・ ビタミン) 黄色澄明 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 1000mL	5.1	室内 散光下	外観	黄色澄明の液 体	変化なし	変化なし	
				pH	5.06		5.05	
				含量 (%)	102.3	100.1	96.4	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	100.4			100.5
325：エルネオパ2号輸液 * (アミノ酸・糖・電解質・ ビタミン) 黄色澄明 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 1000mL	5.3	室内 散光下	外観	黄色澄明の液 体	変化なし	変化なし	
				pH	5.29		5.30	
				含量 (%)	92.8 規格値外	89.6 規格値外	84.0 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	118.3			119.5
325：ネオパレン2号輸液 (アミノ酸・糖・電解質・ビ タミン) 黄色澄明 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 1000mL	5.4	室内 散光下	外観	黄色澄明の液 体	変化なし	変化なし	
				pH	5.39		5.38	
				含量 (%)	93.0	89.0 規格値外	82.9 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	112.2			116.0
325：ピーエヌツイン－1号 輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明 エイワイファーマ＝陽進堂	2mL/ 1000mL	5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.01		5.00	
				含量 (%)	96.4	88.6 規格値外	77.8 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	83.1			81.6
325：ピーエヌツイン－2号 輸液 (アミノ酸・糖・電解質) 無色澄明 エイワイファーマ＝陽進堂	2mL/ 1100mL	5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.14		5.10	
				含量 (%)	96.2	88.3 規格値外	76.7 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	96.9			98.3

*エルネオパが販売中止となり、エルネオパNFとして販売している。

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、()内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量※	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
325：ビーフリード輸液 (アミノ酸・糖・電解質・ビタミン) 無色澄明 大塚製薬工場=大塚	2mL/ 500mL	6.7	室内 散光下	外観	微黄色澄明の液体	変化なし	変化なし	
pH				6.77		6.76		
含量 (%)				96.2	87.6 規格値外	74.9 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	75.5		72.8		
325：プラスアミノ輸液 (総合アミノ酸製剤 (ブドウ糖加)) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場=大塚	2mL/ 200mL (100mL)	4.0～ 5.2	室内 散光下	外観	微黄色澄明の液体	変化なし	変化なし	
pH				4.57		4.58		
含量 (%)				96.5	89.2 規格値外	77.9 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	69.8		70.0		
325：フルカリック 1号輸液 (アミノ酸・糖・電解質・ビタミン) 黄色澄明の液 テルモ=田辺三菱	2mL/ 903mL	4.5～ 5.5	室内 散光下	外観	黄色澄明の液体	変化なし	変化なし	
pH				5.10		5.09		
含量 (%)				94.3	90.7 規格値外	83.4 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	74.3		76.2		
325：プロテアミン 12 注射液 (高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤) 無色～微黄色澄明の液 テルモ	2mL/ 200mL (100mL)	5.7～ 6.7	室内 散光下	外観	微黄色澄明の液体	変化なし	変化なし	
pH				6.13		6.10		
含量 (%)				96.7	90.0 規格値外	79.5 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	70.5		71.0		
325：モリプロンF輸液 (高カロリー輸液用総合アミノ酸製剤) 無色澄明の液 エイワイファーマ=陽進堂	2mL/ 200mL (100mL)	5.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の液体	変化なし	変化なし	
pH				6.03		6.01		
含量 (%)				97.4	90.5 規格値外	81.2 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	68.9		71.2		
331：㊦10%塩化ナトリウム注射液 大塚食塩注 10% (塩化ナトリウム) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場=大塚	4mL/ 40mL (100mL)	5.0～ 7.0	室内 散光下	外観	微黄色透明の液体	変化なし	やや透明度が高くなる	
pH				6.67		6.25		
含量 (%)				97.4	91.8 規格値外	83.7 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	67.1		68.0		
331：㊦生理食塩液 生理食塩液バッグ「フソー」 無色澄明の水溶性注射液 扶桑	2mL/ 250mL (100mL)	4.5～ 8.0	室内 散光下	外観	微黄色澄明の液体	変化なし	変化なし	
pH				5.94		5.96		
含量 (%)				94.4	86.6 規格値外	74.7 規格値外		
遮光下			平均粒子径 (nm)	67.9		67.5		

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量*	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
331：10%EL－3号輸液 (維持液) 無色澄明の液 エイワイファーマ=陽進堂	2mL/ 100mL	4.0～ 6.0	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.47		5.47	
				含量 (%)	102.4	95.4	85.7 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	67.5			68.5
331：ヴィーンF輸液 (酢酸リンゲル液) 無色澄明の液 扶桑	2mL/ 500mL	6.5～ 7.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	6.86		6.86	
				含量 (%)	96.4	89.6 規格値外	78.9 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	56.6			55.8
331：ヴィーンD輸液 (酢酸リンゲル液 (ブドウ糖 加)) 無色～微黄色澄明の液 扶桑	2mL/ 200mL	4.0～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.44		5.42	
				含量 (%)	93.3	86.1 規格値外	75.4 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	70.5			64.1
331：KN3号輸液 (維持液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場=大塚	2mL/ 500mL	4.0～ 7.5	室内 散光下	外観	無色澄明の液	変化なし	変化なし	
				pH	5.39		5.39	
				含量 (%)	93.1	87.1 規格値外	74.2 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	67.2			67.9
331：ソリター-T1号輸液 (開始液) 無色～微黄色澄明の液 エイワイファーマ=陽進堂	2mL/ 200mL (500mL)	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.66		5.52	
				含量 (%)	95.2	87.4 規格値外	75.9 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	62.3			62.6
331：ソリター-T2号輸液 (脱水補給液) 無色～微黄色澄明の液 エイワイファーマ=陽進堂	2mL/ 200mL	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.08		5.08	
				含量 (%)	93.6	86.6 規格値外	74.6 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	59.9			62.2
331：ソリター-T3号輸液 (維持液) 無色～微黄色澄明の液 エイワイファーマ=陽進堂	2mL/ 100mL	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.50		5.50	
				含量 (%)	102.4	95.0	86.6 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	68.9			70.2

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量※	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
331：ソルデム 1 輸液 (開始液) 無色澄明の液 テルモ	2mL/ 200mL	4.5～ 7.0	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.78		6.24	
				含量 (%)	95.2	88.1 規格値外	77.0 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	68.1			67.7
331：ソルデム 3A 輸液 (維持液) 無色澄明の液 テルモ	2mL/ 200mL	5.0～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	5.88		6.04	
				含量 (%)	94.7	86.3 規格値外	73.6 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	69.5			71.5
331：低分子デキストランL注 (乳酸リンゲル液 (デキスト ラン 40 加)) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 500mL (100mL)	5.0～ 7.5	遮光下	外観	配合禁忌 (配合直後に白濁を認め粒子径が増大)			
				pH				
			平均粒子径 (nm)	1048.8			1426.4	
331：低分子デキストラン糖注 (デキストラン 40・ブドウ糖) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 500mL (100mL)	3.5～ 6.5	遮光下	外観	原則配合禁忌 (粒子径に大きな変化は認められないが、 配合条件等により変化する可能性あり)			
				pH				
			平均粒子径 (nm)	113.0			142.2	
331：フィジオゾール 3 号輸液 (維持液) 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 100mL	4.0～ 5.2	室内 散光下	外観	微黄色透明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	4.65		4.65	
				含量 (%)	102.8	96.2	87.1 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	67.7			67.8
331：ヘスパンダー輸液 (ヒドロキシエチルデンプン 70000 配合剤) 無色澄明の注射液 フレゼニウスカービジャパン ＝大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 500mL (100mL)	5.0～ 7.0	遮光下	外観	配合禁忌 (配合直後に白濁を認め粒子径が増大)			
				pH				
			平均粒子径 (nm)	1114.8			2530.8	
331：ポタコール R 輸液 (乳酸リンゲル液 (マルトース 加)) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 250mL	3.5～ 6.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	4.93		4.92	
				含量 (%)	94.4	87.2 規格値外	75.2 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	65.8			61.2

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

薬品名	配合量※	pH域	測定項目		測定ポイント			
					配合直後	1時間後	3時間後	24時間後
331：ラクテック注 (乳酸リンゲル液) 無色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	2mL/ 250mL (100mL)	6.0～ 7.5	室内 散光下	外観	微黄色澄明の 液体	変化なし	変化なし	
				pH	6.51		6.49	
				含量 (%)	93.3	86.0 規格値外	73.5 規格値外	
			遮光下	平均粒子径 (nm)	68.0			67.7

※：安定性と粒子径測定時の配合割合が異なる場合は、() 内に粒子径測定時の配合量を記載

XIII. 備考

表2：5%ブドウ糖注射液（100mL）またはハイカリック液－2号（100mL）におけるケイツーN静注1管（2mL）と他の注射液1管（別途記載のない場合）との配合変化

薬品名	配合薬の 含量 / 容量	pH域	配合液の平均粒子径 (nm)			
			5%ブドウ糖注射液		ハイカリック液－2号	
			配合直後	遮光下 24時間後	配合直後	遮光下 24時間後
232：㊟ファモチジン注射液 ガスター注射液 20mg (㊟ファモチジン) 無色～淡黄色澄明の液 LTLファーマ	20mg/2mL	5.8～6.2	70.2	70.0	65.8	64.3
245：ソル・メドロール静注用 125mg (メチルプレドニゾロンコハク酸 エステルナトリウム) 白色の塊又は粉末 ファイザー	125mg/2mL	7.0～8.0	64.0	65.2	原則配合禁忌 (粒子径増大、外観変化)	
313：メチコバル注射液500 μ g (メコバラミン) 赤色澄明の液体 エーザイ	500 μ g/1mL (3管配合)	5.3～7.3	76.7	78.5	124.7	129.3
317：オーツカMV注 (高カロリー輸液用総合ビタミン 剤) 1号：黄褐色澄明な液 2号：淡黄色澄明な液 大塚製薬工場＝大塚	1V (3管配合)	1号： 5.5～6.5 2号： 5.8～6.8	73.4	72.8	114.4	111.7
317：ビタメジン静注用 (リン酸チアミンジスルフィド・ B6・B12 配合剤) 淡紅色の粉末又は塊 第一三共	1V (3管配合)	約 4.5	72.7	69.9	129	135.9
317：マルタミン注射用 (高カロリー輸液用総合ビタミン 剤) 黄褐色の塊又は粉末を含む凍結 乾燥製剤 エイアイファーマ＝陽進堂	1V	4.5～5.5	67.8	68.2	68.0	69.7
322：エレメンミック (塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物 配合剤) 暗赤褐色のコロイド状の注射液 エイワイファーマ＝陽進堂	2mL (3管配合)	4.5～6.0	配合禁忌 (配合直後粒子径増大 及び混濁)		配合禁忌 (配合直後粒子径増大 及び混濁)	
			220.8	229.9	1537.6	2857.8

XIII. 備考

薬品名	配合薬の 含量 / 容量	pH域	配合液の平均粒子径 (nm)			
			5%ブドウ糖注射液		ハイカリック液-2号	
			配合直後	遮光下 24時間後	配合直後	遮光下 24時間後
332：アドナ注（静脈用）50mg （㊟カルバゾクロムスルホン酸ナ トリウム水和物） 橙黄色澄明の液 ニプロ ES ファーマ	50mg/10mL	5.5～6.2	49.3	48.0	40.4	47.3
332：㊟トラネキサム酸注射液 トランサミン注 5% （㊟トラネキサム酸） 無色澄明の液 第一三共	250mg/5mL	7.0～8.0	71.3	73.3	66.3	65.7
332：レプチラーゼ注 1 単位 （ヘモコアグララーゼ液） 無色澄明な液 東菱＝ゼリア	0.04mL/ 1mL	6.0～7.0	69.3	69.8	70.3	72.1
333：㊟ヘパリンナトリウム 注射液（腸粘膜） ヘパリンNa注 5 千単位 / 5mL 「モチダ」 （㊟ヘパリンナトリウム） 無色～淡黄色澄明の水溶性注射液 持田	5000 単 / 5mL	5.5～8.0	70.5	77.4	配合禁忌 （配合直後粒子径増大、 24 時間後白濁）	
333：フラグミン静注 5000 単位 / 5mL （ダルテパリンナトリウム） 無色澄明の水溶性注射液 ファイザー＝キッセイ	5000 単 / 5mL	5.0～7.5	69.3	71.8	配合禁忌 （配合直後粒子径増大、 6 時間後に巨大な紐状 の凝集体形成）	
391：強力ネオミノファーゲンシー 静注 20mL （グリチルリチン酸一アンモニウ ム・㊟グリシン・㊟L-システ イン塩酸塩水和物） 無色澄明な水性注射剤 ミノファーゲン＝EA ファーマ	20mL	6.0～7.0	69.7	71.0	配合禁忌 （配合直後白濁、 24 時間後沈殿物あり）	
391：強力ネオミノファーゲンシー 静注 5mL （グリチルリチン酸一アンモニウ ム・㊟グリシン・㊟L-システ イン塩酸塩水和物） 無色澄明な水性注射剤 ミノファーゲン＝EA ファーマ	5mL	6.0～7.0	66.9	75.7	配合禁忌 （配合直後白濁、 24 時間後沈殿物あり）	

XIII. 備考

薬品名	配合薬の 含量 / 容量	pH域	配合液の平均粒子径 (nm)			
			5%ブドウ糖注射液		ハイカリック液-2号	
			配合直後	遮光下 24時間後	配合直後	遮光下 24時間後
612：㊟注射用アズトレオナム アザクタム注射用 1g (アズトレオナム) 白色～黄白色の塊又は粉末 エーザイ	1g/1V	4.5～7.0	68.3	68.5	65.6	66.1
613：㊟注射用フロモキシセフナト リウム フルマリン静注用 1g (フロモキシセフナトリウム) 白色～淡黄白色の軽質の塊又は 粉末 塩野義	1g/1V	4.0～5.5	68.7	68.8	66.3	67.0

XIII. 備考

表 3：大塚生食注（100mL）または大塚糖液 5%（100mL）におけるケイツーN 静注 1 管（2mL）と他の注射剤 100mL との配合変化

薬品名	配合薬の 含量 / 容量	pH 域	配合液の平均粒子径 (nm)			
			大塚生食注		大塚糖液 5%	
			配合直後	遮光下 24 時間後	配合直後	遮光下 24 時間後
213：㊦フロセミド注射液 ラシックス注 100mg (㊦フロセミド) 無色澄明な液体 サノフィ = 日医工	100mg/10mL	8.6~9.6	60.1	64.1	62.0	62.9
322：エレメンミック (塩化マンガン・硫酸亜鉛水和物 配合剤) 暗赤褐色のコロイド状の注射液 エイワイファーマ = 陽進堂	2mL	4.5~6.0	60.7	63.8	123.5	136.7

XIII. 備考

表4：ケイツーN静注1管（2mL）と各配合薬剤1管（別途記載のない場合）・輸液剤における2剤・3剤の配合変化

薬品名	配合薬の含量/容量	pH域	配合液の外観変化								
			輸液なし		ハイカリック液-2号 700mL		ハルトマン輸液 pH8 1000mL		フィジオゾール 3号 1000mL		
			配合直後	遮光下 24時間後	配合直後	遮光下 24時間後	配合直後	遮光下 24時間後	配合直後	遮光下 24時間後	
331：低分子デキストランL注 （乳酸リンゲル液（デキストラン40加）） 無色～微黄色澄明の注射液 大塚製薬工場＝大塚	50g/ 500mL	5.0～7.5	白濁	白濁	/	/	/	/	/	/	/
331：ヘスパンダー輸液 （ヒドロキシエチルデンプン70000配合剤） 無色澄明の注射液 フレゼニウスカービージャパン＝大塚製薬工場＝大塚	30.0g/ 500mL	5.0～7.0	白濁	白濁	/	/	/	/	/	/	/
333：ヘパリンCa注射液2万単位/20mL「サワイ」 （㊦ヘパリンカルシウム） 無色～淡黄色澄明な注射液 沢井	20000IU/ 20mL	6.0～7.5	白濁	微黄色沈殿	白濁	白濁	微白濁	微白濁	微白濁	微白濁	
333：㊦ヘパリンナトリウム注射液（腸粘膜） ヘパリンNa注5千単位/5mL「モチダ」 （㊦ヘパリンナトリウム） 無色～淡黄色澄明の水性注射液 持田 ※現在は5千単位と1万単位のみ販売	20000IU/ 20mL	5.5～8.0	変化なし	変化なし	白濁	白濁	微白濁	微白濁	極微白濁	極微白濁	

※：ヘパリンナトリウム注1万単位/10mL「ニプロ」でも同様の結果が得られている

2019年5月作成

