

貯 法：室温保存

有効期間：3年

ビタミンK₂シロップ剤
メナテトレノン製剤

承認番号	21800AMX10431000
販売開始	1984年11月

ケイツー[®]シロップ0.2%

Kaytwo[®] Syrup

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
ケイツーシロップ0.2%	1 mL中 メナテトレノン 2 mg	安息香酸ナトリウム、クエン酸水和物、ゴマ油、水酸化ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、D-ソルビトール液、パラオキシ安息香酸エチル、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、香料

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH
ケイツーシロップ0.2%	黄色澄明の液で、オレンジのようにおいを有するシロップ剤	3.0~5.0

4. 効能又は効果

- 新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療
- 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

〈新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療〉

治療の適用対象は、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。

6. 用法及び用量

〈新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療〉

通常1日1回、1 mL（メナテトレノンとして2 mg）を経口投与する。

なお、症状に応じて3 mL（メナテトレノンとして6 mg）まで増量する。

〈新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防〉

通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1 mL（メナテトレノンとして2 mg）を経口投与する。その後、2回目として生後1週間又は産科退院時のいずれか早い時期、3回目として生後1ヵ月時にそれぞれ1回1 mLを経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防〉

- 7.1 1ヵ月健診時にビタミンK欠乏が想定される症例では、生後1ヵ月を超えて投与を継続すること等を考慮する。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児

低出生体重児を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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
クマリン系抗凝薬（ワルファリンカルウム）	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

- 14.1.1 出生後早期の新生児への投与は白湯で10倍程度に薄めるか、又は哺乳確立後に投与を行うこと。本剤は、シロップ剤で高浸透圧になっている。
- 14.1.2 新生児又は乳児では、スティック包装から哺乳瓶やスプーン等に移して服用させること。スティック包装から直接服用させると誤嚥や口唇が傷付くおそれがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防〉

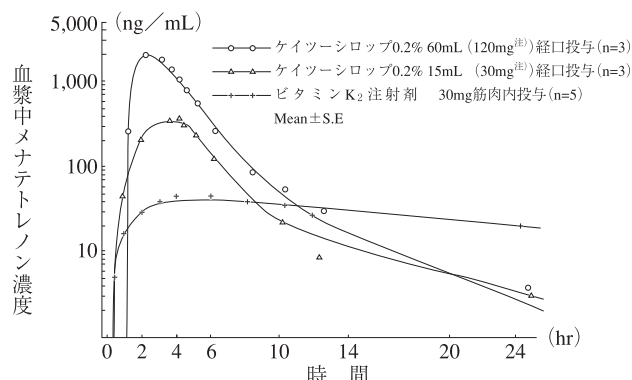
- 15.1.1 予防投与においては国内のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

メナテトレノンとして30mg^(注)を健康成人男子6名に単回経口投与したときの体内薬物動態はビタミンK₂注射剤の筋肉内投与と比較して最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）3.7時間、最高血漿中濃度時間曲線下面積（AUC_(0-∞)）1,463ng・hr/mLでありほぼ同等、最高血漿中濃度（C_{max}）325ng/mLは筋肉内投与と比較し約7倍高かった¹⁾。

注）本剤の承認された用量は、新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療においては1回2～6mg、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防においては1回2mgである。



ケイツーシロップ0.2%及びビタミンK₂注射剤投与後の血漿中メナテトレノン濃度

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内二重盲検試験

新生児低プロトロンビン血症（トロンボテスト値20%未満）を対象とした148症例の二重盲検試験で本剤の有効性が認められている。

投与群	有効率 (%)	有効以上	やや有効以上
6 mg投与群		63%	91%
2 mg投与群		59%	84%
プラセボ投与群		26%	43%

ビタミンK₂（以下K₂）投与群はプラセボ投与群に比較して有意に優れていた。また、高ビリルビン血症などの副作用は認められなかった²⁾。

17.1.2 国内一般臨床試験

新生児出血（吐血、下血、臍出血）にK₂ 2 mg経口投与したところ、出血症状は1回投与で13例中10例が治癒し、K₂ 2 mg追加投与で残りの3例のうち2例が、K₂ 6 mg追加投与で1例が止血し、本剤投与後トロンボテスト値、ヘパプラスチンテスト値も有意に改善した³⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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する⁴⁾。

18.2 低プロトロンビン血症改善作用

18.2.1 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^{注1)}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⁵⁾。

18.2.2 抗凝血薬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ウサギにK₁又はK₂を1、2 mg/kg経口投与したところ、K₂はK₁より速やかに低プロトロンビン血症を改善した⁶⁾。

18.3 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5 mg/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群と同量経口投与で100%阻止した⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メナテトレノン（Menatetrenone）

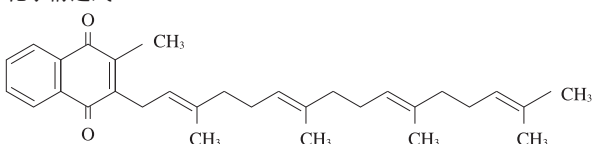
化学名：2-Methyl-3-[(2E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,6,10,14-tetraen-1-yl]-1,4-naphthoquinone

分子式：C₃₁H₄₀O₂

分子量：444.65

性状：メナテトレノンは黄色の結晶、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。本品は光によって分解し、着色が強くなる。

化学構造式：



融点：約37℃

22. 包装

1 mL 50包（アルミラミネート分包）

23. 主要文献

- 1) 森下亘通ら：基礎と臨床, 1981；15：2081-2088 [KTZ-0177]
- 2) 真木正博ら：医学のあゆみ, 1982；120：222-233 [KTZ-0202]
- 3) 浮田昌彦ら：産科と婦人科, 1984；51：1367-1375 [KTZ-0329]
- 4) Stenflo J. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974；71(7)：2730-2733 [KY-0071]
- 5) 森口尊文ら：新薬と臨床, 1981；30：1687-1697 [KTZ-0138]
- 6) 田島鉄弥ら：日薬理誌, 1971；67：412-418 [KTZ-0030]
- 7) 田島鉄弥ら：日薬理誌, 1971；67：406-411 [KTZ-0029]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

エーザイ株式会社 hhcホットライン
〒112-8088 東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイヤル 0120-419-497

25. 保険給付上の注意

本剤を「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防」の目的で使用した場合には、保険給付の対象とはなりません。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サンノーバ株式会社
群馬県太田市世良町3038-2

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10