2015年12月改訂（改訂第8版）　　日本標準商品分類番号　87316

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

ビタミンK_2シロップ剤

ケイツー®シロップ0.2%

〈メナテトレノン製剤〉

Kaytwo®

剤形	シロップ剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1mL中メナテトレノン2mg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：2006年6月16日 薬価基準収載年月日：2006年12月8日 発売年月日：1984年11月30日
開発・製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：サンノーバ株式会社 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 http://www.eisai.co.jp

本IFは2012年5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、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ http://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、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〕

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。

②IF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〕

①IF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。
②IF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との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があり、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、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、外観及び性状………… 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) 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) その他…………………………………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意… 5
4. 製剤の各種条件下における安定性…… 5
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）… 6
7. 溶出性……………………………………… 8
8. 生物学的試験法………………………… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
11. 力価………………………………………… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物………… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に
関する情報……………………………… 8
14. その他……………………………………… 8

Ⅴ．治療に関する項目
1. 効能又は効果…………………………… 9
2. 用法及び用量…………………………… 9
3. 臨床成績………………………………… 9
(1) 臨床データパッケージ……………… 9
(2) 臨床効果……………………………… 9
(3) 臨床薬理試験………………………… 9
(4) 探索的試験…………………………… 9
(5) 検証的試験……………………………10
1) 無作為化並行用量反応試験………10
2) 比較試験………………………………10
3) 安全性試験……………………………10
4) 患者・病態別試験…………………10
(6) 治療的使用……………………………10
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）…………………10
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………………10

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
1. 薬理学的に関連ある化合物又は
化合物群…………………………………11
2. 薬理作用…………………………………11
(1) 作用部位・作用機序………………11
(2) 薬効を裏付ける試験成績…………11
(3) 作用発現時間・持続時間…………11

Ⅶ．薬物動態に関する項目
1. 血中濃度の推移・測定法……………12
(1) 治療上有効な血中濃度……………12
(2) 最高血中濃度到達時間……………12
(3) 臨床試験で確認された血中濃度……12
(4) 中毒域…………………………………12
(5) 食事・併用薬の影響………………12
(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……12
2. 薬物速度論的パラメータ……………12

（1）解析方法……12
（2）吸収速度定数……13
（3）バイオアベイラビリティ……13
（4）消失速度定数……13
（5）クリアランス……13
（6）分布容積……13
（7）血漿蛋白結合率……13
3. 吸収……13
4. 分布……13
（1）血液－脳関門通過性……13
（2）血液－胎盤関門通過性……14
（3）乳汁への移行性……14
（4）髄液への移行性……14
（5）その他の組織への移行性……14
5. 代謝……15
（1）代謝部位及び代謝経路……15
（2）代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種……16
（3）初回通過効果の有無及びその割合……16
（4）代謝物の活性の有無及び比率……16
（5）活性代謝物の速度論的パラメータ……16
6. 排泄……16
（1）排泄部位及び経路……16
（2）排泄率……16
（3）排泄速度……17
7. トランスポーターに関する情報……17
8. 透析等による除去率……17

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……18
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……18
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……18
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……18
5. 慎重投与内容とその理由……18
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……18
7. 相互作用……18
（1）併用禁忌とその理由……18
（2）併用注意とその理由……18
8. 副作用……19
（1）副作用の概要……19
（2）重大な副作用と初期症状……19
（3）その他の副作用……19
（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……20
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……20
11. 小児等への投与……20
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……21
16. その他……21

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……22
（1）薬効薬理試験（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）……22
（2）副次的薬理試験……22
（3）安全性薬理試験……22
（4）その他の薬理試験……22
2. 毒性試験……22
（1）単回投与毒性試験……22
（2）反復投与毒性試験……22
（3）生殖発生毒性試験……22
（4）その他の特殊毒性……23

Ⅹ．管理的事項に関する項目

1. 規制区分……24
2. 有効期間又は使用期限……24
3. 貯法・保存条件……24
4. 薬剤取扱い上の注意点……24
（1）薬局での取扱い上の留意点について……24
（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）……24
（3）調剤時の留意点について……24
5. 承認条件等……24
6. 包装……24
7. 容器の材質……24
8. 同一成分・同効薬……24
9. 国際誕生年月日……25
10. 製造販売承認年月日及び承認番号……25
11. 薬価基準収載年月日……25
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……25

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容……………………………25
14. 再審査期間………………………………25
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……25
16. 各種コード………………………………25
17. 保険給付上の注意………………………25

Ⅺ. 文献

1. 引用文献…………………………………26
2. その他の参考文献………………………26

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………………27
2. 海外における臨床支援情報……………27

XIII. 備考

その他の関連資料……………………………28

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することを発見し、これを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K_1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K_2を発見し、動物にビタミンK_1を投与するとビタミンK_2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K_2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形ビタミンK_2の合成に成功し、ビタミンK_1に比べ速効性と薬効が優れるという臨床上の有用性を確認し、1972年ケイツーカプセルの製造承認を取得した。

ケイツーシロップは、このオールトランス形ビタミンK_2を新生児に投与しやすく、吸収されやすいシロップ製剤として初めて開発し、1984年7月に製造承認を取得し、販売を開始した。その後、本剤は4年間の再審査期間を終了し、その有効性・安全性が確認され、1990年9月に再審査結果が通知された。2006年6月には医療事故防止対策に伴い、販売名に有効成分の濃度を記載した「ケイツーシロップ0.2%」として製造販売承認を取得し、販売名を変更した。本剤は、当初より50mL包装で医療機関に販売していたが、調剤の利便性を考慮した結果、2011年2月、従来の50mL瓶包装を中止し、1回分毎のスティック包装の販売を開始した。また、本剤には新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防の「効能・効果」がなかったため、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に日本未熟児新生児学会から予防投与に対する適応追加の要望書が提出された。その結果、上記検討会議で、医療上の必要性、公知申請の妥当性が認められた。その後、2011年11月の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会で公知申請を行って差し支えないと判断されたことに伴い、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2012年5月に「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防」の「効能・効果」及び「用法・用量」追加承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

本剤は、新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症など、新生児のビタミンK欠乏性疾患に対するビタミンKの経口投与を可能にした薬剤である。

本剤は新生児に投与しやすく、吸収の良いシロップ剤である。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名
(1) 和名
ケイツー®シロップ0.2%

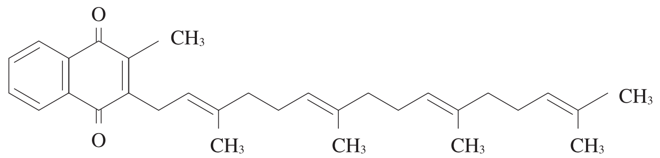
(2) 洋名
Kaytwo® Syrup 0.2%

(3) 名称の由来
ビタミンK_2のK_2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：$C_{31}H_{40}O_2$

分子量：444.65

5. 化学名（命名法）
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K_2、メナキノン－4

治験番号：E－0164

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

解離する基をもたない。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1. 旋光度

　旋光性を示さない。

2. 吸光度

　1）吸収スペクトル

　　本品のイソオクタン溶液は 243nm、248.5nm、260nm、269.5nm、326nm に吸収の極大を示し、245.5nm、253.5nm、265nm、286nm に吸収の極小を示す。

　2）比吸光度（0.1mol／L塩酸試液）

　　$E^{1\%}_{1cm}$ 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。

（2）苛酷変化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K_2-hydroperoxide及びK_2-hydroxideの生成が推定される。

3. 有効成分の確認試験法

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、外観及び性状

本剤は、1mL中にメナテトレノン2mgを含有する黄色澄明の液で、オレンジようのにおいを有するシロップ剤である。

(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：3.0～5.0

安定なpH域：液性がアルカリに傾くにつれて分解促進する。

浸透圧比：約10（生理食塩液に対する比）

約2,700mOsm／L

粘　　度：動粘度　約4.7mm^2／s

比　　重：d_{20}^{20}　1.15

(3) 容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1mL中にメナテトレノン2mgを含有する。

(2) 添加物

添加物として、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、香料を含有する。

(3) その他

該当しない

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

ケイツーシロップ0.2％

試験方法	保存条件	包装形態	保存期間	試験項目	結果
加速	40℃/75％RH	アルミラミネート分包	6カ月	性状 pH 含量	いずれの試験項目においても変化なし。

5. 調製法及び溶解後の安定性

ケイツーシロップ0.2％を水又はミルク（粉ミルクを50℃の温湯で溶解し、室温にまで冷却したもの）で希釈後、10℃・遮光下にて24時間まで保存し含量残存率を測定したところ、2倍希釈では24時間まで含量の変化はほとんど認められなかったが、水10倍希釈では24時間後、ミルク30倍希釈では、12時間後に残存率の低下が認められた。

ケイツーシロップ0.2％ 希釈後の安定性（10℃・遮光保存）

希釈液	希釈率	初期値	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
水	2 倍	100％	99.2％	99.6％	100.0％	101.0％	101.2％
	10倍	100％	99.1％	99.6％	100.1％	101.1％	95.1％
ミルク	2 倍	100％	99.6％	100.4％	100.3％	99.8％	100.9％
	30倍	100％	102.6％	101.4％	101.4％	94.4％	95.2％

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

（1）pH変動試験

規格pH	試料pH	(A)0.1mol/L塩酸mL (B)0.1mol/L水酸化ナトリウムmL	最終pH	移動指数	変化所見
3.0～5.0	4.0	（A）5.0mL	1.4	2.6	外観変化なし
		（B）5.0mL	12.2	8.2	外観変化なし

※ケイツーシロップ0.2％を精製水で2倍希釈した液を試料とする（5mL）

（2）配合試験成績一覧

【試験方法】

ケイツーシロップ0.2％ 3mLを試験管にとり、配合液剤（配合量は下表）を試験管内壁にそって加え、密栓して上下倒立し、よく混合し、室温遮光下に保存した。ドライシロップは精製水3mL（ケイツーシロップ0.2％相当量）に溶解後滴加した。

配合直後及び1日、3日、5日、7日後に、外観、pH、味・臭い、再分散性を測定した。

【再分散性 評価方法】

試料液を入れた試験管を5秒間倒立させ、次いで5秒間正立させた。懸濁液が均質に分散するまでに要したこの操作の回数が、9以下の場合に良、10以上の場合に不良とした。

【配合上の注意】

以下の配合変化試験では、顕著な変化のある配合は認められなかった。但し、本剤の成分メナテトレノンは光に対し不安定であるため、開封し他剤と配合する場合には、投与まで遮光性のある容器に保管することが必要である。光を通す容器に保存した場合には、メナテトレノンが光分解して含量が低下する。

【試験結果】

外観、味・臭い、再分散性：配合直後に比べて変化のない場合は「○」、未測定は「－」

配合薬			変化所見					
薬品名	配合量	pH域	試験項目	配合直後	1日	3日	5日	7日
114：ポンタールシロップ3.25％ （㊗メフェナム酸） 白色の水性懸濁液、特異なにおいあり、味は甘い 第一三共	0.6mL	3.5～5.5	外観	黄白色懸濁	黄白色沈降			
			pH	4.2	－	－	－	4.1
			味・臭い	甘味芳香	－	－	－	○
			再分散性	良	○	○	○	○
311：チョコラA滴0.1万単位/滴 （レチノールパルミチン酸エステル） 淡黄色のほとんど澄明な液体、オレンジ油のにおいあり、味は甘い サンノーバ＝エーザイ	3.3mL	4.5～5.5	外観	黄色澄明	○	○	○	○
			pH	4.4	－	－	－	4.4
			味・臭い	甘味渋味 芳香	－	－	－	○
			再分散性	－	－	－	－	－
332：トランサミンシロップ5％ （㊗トラネキサム酸） 淡赤色の溶液状、オレンジ臭あり ニプロパッチ＝第一三共	40mL	5.7～6.5	外観	赤褐色澄明	○	○	○	○
			pH	6.1	－	－	－	6.1
			味・臭い	甘味苦味 芳香	－	－	－	○
			再分散性	－	－	－	－	－
395：ノイチームシロップ0.5％ （リゾチーム塩酸塩） 無色澄明のシロップ剤 サンノーバ＝エーザイ	12mL	2.5～4.0	外観	帯黄色澄明	○	○	○	○
			pH	3.1	－	－	－	3.1
			味・臭い	甘味芳香	－	－	－	○
			再分散性	－	－	－	－	－
613：㊗シロップ用セファレキシン ケフレックスシロップ用細粒100 （セファレキシン） だいだい色の細粒、特異なにおいあり、味は甘い 塩野義	100mg	－	外観	淡褐色澄明	○	○	○	○
			pH	4.1	－	－	－	4.0
			味・臭い	甘味 特異臭	－	－	－	刺激味 特異臭
			再分散性	－	－	－	－	－
613：ビクシリンドライシロップ10％ （アンピシリン水和物） 淡紅色の細粒、芳香あり、味は甘い Meiji Seikaファルマ	3g	－	外観	淡橙白色 沈降	黄橙色 沈降	○	○	○
			pH	4.2	－	－	－	4.2
			味・臭い	甘味 特異臭	－	－	－	甘味 特異臭
			再分散性	良	○	○	○	○

2015年9月作成

7. 溶出性
該当しない

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
日局 紫外可視吸光度測定法（波長 247～251nm、260～264nm 及び 328～332nm に吸収極大）
（操作は光を避けて速やかに行う）

10. 製剤中の有効成分の定量法
日局 液体クロマトグラフィー（波長 248nm）

11. 力価
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物
参考 :「Ⅲ.-2.-(2)　苛酷変化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

1. 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

2. 用法及び用量

（1）承認を受けた用法及び用量

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、1mL（メナテトレノンとして2mg）を経口投与する。
なお、症状に応じて3mL（メナテトレノンとして6mg）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1mL（メナテトレノンとして2mg）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1mLを経口投与する。

（2）用法及び用量に関連する使用上の注意

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防投与において、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。

（理由）

母乳栄養の状況等からビタミンK欠乏が想定される一部症例では、出生後1ヵ月を超えて投与を継続することが必要となる可能性が否定できないため、当該症例については投与期間延長を考慮するなど、適切に対応する必要がある。（①）

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

(2) 臨床効果

1. 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用性が認められている。

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

ビタミンK_2（以下K_2）投与群はプラセボ投与群に比較して有意（6mg投与群：$p<0.001$、2mg投与群：$p<0.01$）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）

2. 新生児出血（吐血、下血、臍出血）にK_2 2mg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、K_2 2mg追加投与で残りの3例のうち2例が、K_2 6mg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（$p<0.01$）に改善した。（③）

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

「Ｖ.-3.-(2)　臨床効果」の項参照

(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

「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）

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試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミンK_1（フィトナジオン）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ビタミンK_2（以下K_2）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、K_2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）

(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）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K_1（以下K_1）30mgあるいはK_2 30mg[注)]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K_2投与群がK_1投与群より速やかであった。（⑤）

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ビタミンK_1又はK_2を1、2mg／kg経口投与したところ、K_2はK_1より速やかに低プロトロンビン血症を改善した。（⑥）

注）メナテトレノンとして30mg単回経口投与は承認外用量である。

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、K_1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、K_2群ではK_1群と同量経口投与で100%阻止した。（⑦）

(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

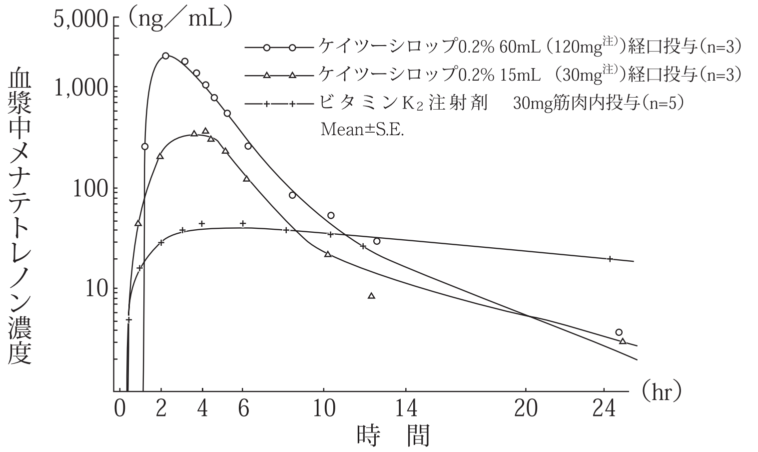
3.7 時間

［ケイツーシロップ 0.2% 15mL（メナテトレノンとして 30mg注)）を健康成人 3 名に経口投与時］（⑧）

注）メナテトレノンとして 30mg 投与は承認外用量である。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ケイツーシロップ 0.2% 15mL（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K_2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は（$AUC_{(0\sim\infty)}$）1,463ng・hr／mL でありほぼ同等、最高血漿中濃度（C_{max}）325ng／mL は筋肉内投与に比較し約 7 倍高かった。（⑧）



ケイツーシロップ 0.2%及びビタミンK_2注射剤投与後の血漿中メナテトレノン濃度

注）メナテトレノンとして 30mg、120mg 単回経口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

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
K_a：0.65hr^{-1}（ケイツーシロップ0.2% 15mL（メナテトレノンとして30mg注)）経口投与時）
〔[出典] 篠 光正：『ビタミンK』改訂版，岩永貞昭編，（メディカルジャーナル社），63（1994）〕
注）メナテトレノンとして30mg投与は承認外用量である。

(3) バイオアベイラビリティ
ビタミンK_2注射剤30mg注)を静脈内投与した場合の$AUC_{(0\sim\infty)}$との比較で、ケイツーシロップ0.2% 15mL（メナテトレノンとして30mg注)）のバイオアベイラビリティは38%であった。 （⑨）
注）メナテトレノンとして30mg投与は承認外用量である。

(4) 消失速度定数
K_{eL}：1.09hr^{-1}（ケイツーシロップ0.2% 15mL（メナテトレノンとして30mg注)）経口投与時）
〔[出典] 篠 光正：『ビタミンK』改訂版，岩永貞昭編，（メディカルジャーナル社），63（1994）〕
注）メナテトレノンとして30mg投与は承認外用量である。

(5) クリアランス
該当資料なし

(6) 分布容積
$V_{d\beta}$（細胞外液）：11.4L
$V_{d\gamma}$（組織）　：1341L
（ケイツーシロップ0.2% 15mL（メナテトレノンとして30mg注)）経口投与時）
〔[出典] 篠 光正：『ビタミンK』改訂版，岩永貞昭編，（メディカルジャーナル社），63（1994）〕
注）メナテトレノンとして30mg投与は承認外用量である。

(7) 血漿蛋白結合率
97.0%（ゲルろ過法）

3. 吸収
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レーションを施したラットに^{14}C-メナテトレノン（4mg／kg）を経口投与した結果、投与量の20%がリンパ液中に回収された。
〔[出典] 但野恭一：『ビタミンK』改訂版，岩永貞昭編，（メディカルジャーナル社），41（1994）〕

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（4mg／kg）を単回経口投与した。その結果、投与後4時間の大脳中放射能濃度は82.3ng／g（血漿中濃度の約1／9）であった。 （⑩）

(2) 血液－胎盤関門通過性

正常分娩婦（15名）に分娩の2～12時間前に本剤4mgを経口投与し、母体血、臍帯血及び乳汁中メナテトレノン濃度を非投与群（15名）と比較した。その結果、シロップ投与群は非投与群に比べていずれもメナテトレノン濃度が有意に高かった。また、本剤4mg投与前と投与12時間後の母乳中メナテトレノン濃度は、それぞれ2.97ng／mLと66.89ng／mLで、投与後に約20倍以上上昇した。（⑪）

母体血、臍帯血、母乳中のメナテトレノン濃度

	分　娩　時		分娩5日目
	母体血漿	臍帯血漿	母乳
シロップ投与群	1.29±0.89	0.08±0.07	4.43±1.81
非投与群	0.04±0.03	0.03±0.03	2.20±1.48
Student's t検定	p＜0.01	p＜0.05	p＜0.001

（Mean±S.D., n＝15）

(3) 乳汁への移行性

「Ⅶ.-4.-(2)　血液－胎盤関門通過性」の項参照

(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 ^{14}C-メナテトレノン4mg／kgを単回経口投与した結果、組織中放射能濃度は投与後4～8時間に最高値に達した。投与後8時間の放射能濃度は肝臓、副腎、心臓等で高かった。（下表参照）（⑩）

2）イヌ

イヌに ^{14}C-メナテトレノン4mg／kgを単回経口投与した。その結果、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、胆囊、脾臓で高かった。（⑫）

ラットに ^{14}C-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.

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）
坐骨神経	50.5	93.5	133.7	120.6	89.4	11.6
精　巣	10.7	50.2	59.8	17.7	8.8	n.d.
前立腺	44.5	146.7	219.5	132.0	33.0	n.d.
膀　胱	147.9	1370.1	377.5	148.7	26.5	4.7
動　脈	129.0	88.4	136.9	86.3	65.3	n.d.
静　脈	507.6	268.6	472.3	254.7	111.6	n.d.
皮　膚	48.1	134.1	213.7	121.5	31.4	10.3
肝　臓	5065.3	8037.5	2934.4	309.1	31.7	n.d.
胃	1612.4	623.3	1268.2	409.7	15.7	n.d.
十二指腸	4481.3	2349.0	798.8	205.7	20.1	n.d.
空　腸	12317.1	9067.4	2151.2	491.3	31.7	n.d.
回　腸	12200.4	4279.7	6136.1	804.1	24.7	n.d.
盲　腸	237.0	3314.3	6046.1	1105.5	15.6	n.d.
大　腸	582.6	406.1	2370.9	509.5	13.6	2.7
骨組織						
頭頂骨	54.2	47.8	60.4	35.6	15.5	11.2
大腿骨						
骨幹部	46.9	67.2	90.3	37.4	17.4	11.1
骨幹端部	63.8	82.8	95.0	52.2	18.3	10.1
海綿骨	298.3	596.1	470.3	218.6	32.8	24.6
骨　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＝3）

5. 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。その結果、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。（⑩）

イヌに ^{14}C-メナテトレノンを単回経口投与した。その結果の尿、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。（⑫⑬）

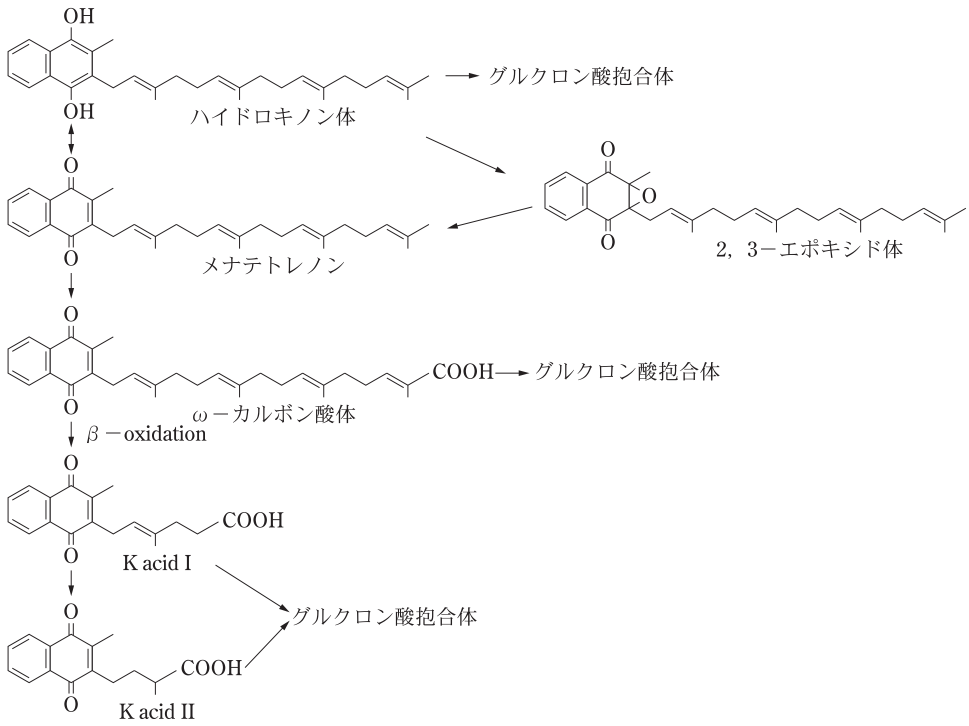
2）組織中代謝物

ラットに ^{14}C-メナテトレノンを単回経口投与した。その結果、投与後 1.5 時間の血漿、肝臓、膵臓、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。（⑩）

イヌに ^{14}C-メナテトレノンを単回経口投与した。その結果、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。（⑫⑬）

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。（⑭）



(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

〈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を経口投与した結果、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

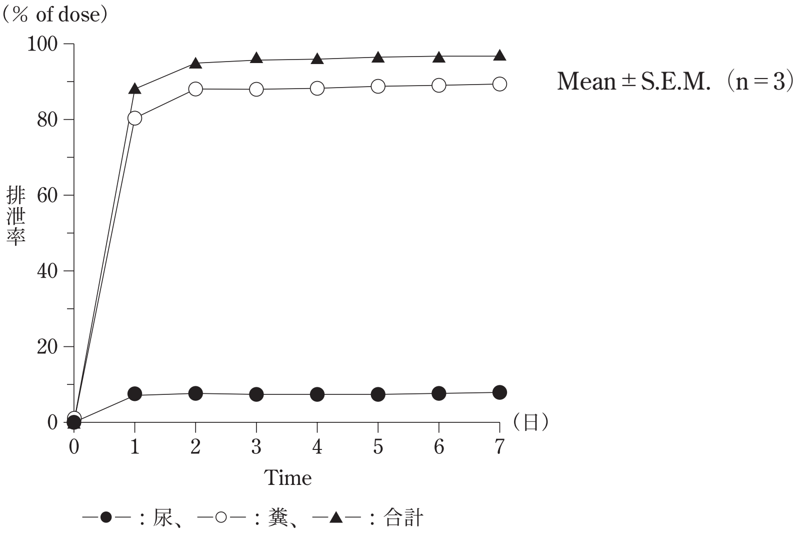
主に胆汁排泄

(2) 排泄率

〈参考〉

ラットに ^{14}C-メナテトレノン 4mg／kgを単回静脈内投与した。その結果、投与後24時間までに79.0％が胆汁中に移行し、主排泄経路は胆汁を介した糞中排泄であることが示された。腸肝循環の存在も示された。

ラットに ^{14}C-メナテトレノン4mg／kgを単回経口投与した。その結果、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。（⑩）



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

イヌに ^{14}C-メナテトレノン4mg／kgを単回経口投与した。その結果、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。（⑫⑬）

(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

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
「Ⅴ.-2.-(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由
該当しない

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法
新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療の適用対象は、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。

（解説）
生後24時間以内にトロンボテスト値（以下、TT値）20％以下の新生児には出血の危険性があるとの報告がある。（⑮）
また、山田は新生児TT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）〕

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）

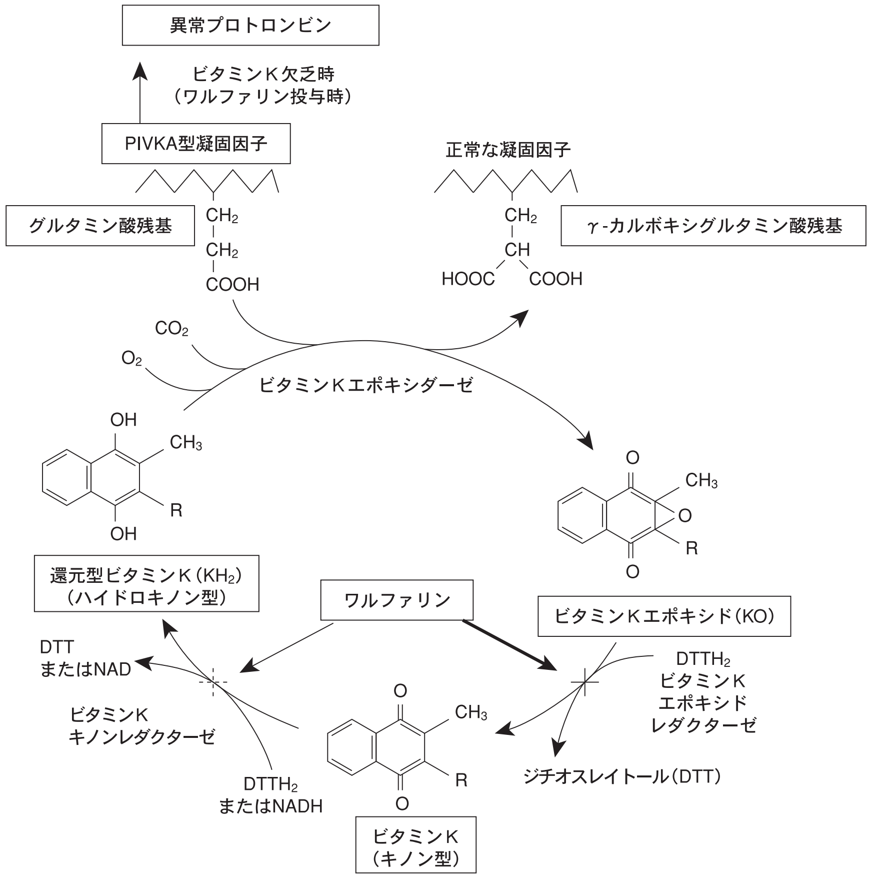
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬（ワルファリンカリウム）	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

（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が発現する。

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、抗凝固作用が発現する。したがってワルファリン投与中にビタミンKを投与すると、凝固能を有する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

(1) 副作用の概要

該当しない

(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

該当しない

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

総症例 5,133 例中 1 例（0.02％）に粘血便（メレナ）が発現した。

	承認時までの調査	使用成績調査	累　計
調査症例数	1,801	3,332	5,133
副作用発現症例数	0	1	1
副作用発現件数	0	1	1
副作用発現症例率（％）	0.00	0.03	0.02
副作用の種類	副作用発現件数（％）		
〔胃腸系障害〕	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
粘血便（メレナ）	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)

（1988 年 10 月　エーザイ集計）

(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

該当しない

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

（1）低出生体重児への投与
低出生体重児に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない）

（解説）

低出生体重児（出生体重 2,500g 未満をいう）に対しては、十分な経口吸収が望めないことや、次の(2)項に記載する副作用発生の可能性が考えられること等から、必ず希釈して投与すること、凝血能チェックを頻回に行い、適応の可否を経過観察することが必要である。市販後 4 年間の再審査データでは、2,500g 未満の新生児 147 例に投与され異常は認められていない。また、症例数は少ないながら、経口投与が可能であれば、2,500g 未満の新生児でも、成熟児と同様のヘパプラスチンテスト値の改善が認められている。

（2）出生後早期の新生児への投与
本剤は、シロップ剤で高浸透圧になっているため、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。

（解説）

本剤は、シロップ剤としての安定性を保つことと防腐の目的から糖が添加されており、そのために高浸透圧（約 2,700mOsm／L）となっている。

今まで多数の新生児に投与され、重篤な副作用は発生していない。しかし、ビタミンEの高浸透圧シロップ製剤について外国において低出生体重児のうち 1,500g 以下の児に投与すると、壊死性腸炎が発生するとの報告がある。よって、本剤についても、10 倍程度に薄めて投与することとするが、厳密に希釈する根拠はなく、児が飲みきれる 10mL 以下の量に薄めるか、哺乳確立後に投与することとした。

〔出典：Finer, *N. N.* et al.：Pediatrics, **37**, 387 (1984)〕

〔出典：Atakent, Y. et al.：Clin. Pediatr., **23**, 487 (1984)〕

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

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

新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の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。

（解説）

国内ガイドライン「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対するビタミンK製剤投与の改訂ガイドライン（修正版）」では、「合併症をもたない正期産新生児への予防投与」について、以下のとおり記載されている。

〈合併症をもたない正期産新生児への予防投与〉

①第1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミンK_2シロップ1mL（2mg）を経口的に1回投与する。なお、ビタミンK_2シロップは高浸透圧のため、滅菌水で10倍に薄めて投与するのもひとつの方法である。

②第2回目：生後1週又は産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミンK_2シロップを前回と同様に投与する。

③第3回目：1カ月健診時にビタミンK_2シロップを前回と同様に投与する。

④留意点等

（1）1カ月健診の時点で人工栄養が主体（おおむね半分以上）の場合には、それ以降のビタミンK_2シロップの投与を中止してよい。

（2）前文で述べたように、出生時、生後1週間（産科退院時）及び1カ月健診時の3回投与では、我が国及びEU諸国の調査で乳児ビタミンK欠乏性出血症の報告がある。この様な症例の発生を予防するため、出生後3カ月までビタミンK_2シロップを週1回投与する方法もある。

（3）ビタミンKを豊富に含有する食品（納豆、緑葉野菜など）を摂取すると乳汁中のビタミンK含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミンK製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨するに足る十分な証左はない。

（4）助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミンK_2シロップの予防投与が遵守されなければならない。

（①）

16. その他

該当しない

Ⅸ．非臨床試験に関する項目

1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ．薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

本薬は中枢神経系（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。（⑯）

〔凝固能への影響〕

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。その結果、血栓を誘発するような凝固能の異常亢進は認められなかった。（⑰）

また、雄ウサギに本薬50mg／kgを1回筋肉内投与及び本薬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固能の異常は認められなかった。（⑱⑲）

(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

SD系ラット雌雄新生児（4日齢）に投与可能な本薬の最大量（K_2として540mg／kg）を経口投与して31日間観察したが、異常所見は認められなかった。LD_{50}値は、経口で540mg／kg以上であった。（⑳）

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

SD系ラット雌雄新生児（4日齢）に本薬（K_2として6、30及び60mg／kg／日）を3カ月間連続経口投与したが、影響は認めらなかった。最大無作用量は60mg／kg以上であった。（⑳）

慢性毒性

Wistar系ラットに本薬8、40、200mg／kg／日を6カ月間経口投与して剖検、血液検査、生化学検査、尿検査を行った。その結果、本薬によると思われる異常所見は認められなかった。（⑰）

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験

   雌雄ラットに本薬10、100、1000mg／kg／日を経口投与した。その結果、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。（㉑）

2. 胎児の器官形成期投与試験

   妊娠ラット及びウサギに本薬10、100、1000mg／kg／日を経口投与した。その結果、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。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。（㉒㉓）

3. 周産期及び授乳期投与試験

   妊娠ラットに本薬10、100、1000mg／kg／日を経口投与した。その結果、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。（㉑）

(4) 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。 (㉔)
2. 変異原性
   細菌を用いた修復能試験及び復帰変異試験は、いずれも陰性であった。 (㉕)
3. 癌原性
   ラット及びマウスにいずれも本薬20、100、500mg／kg／日相当量をそれぞれ24カ月間、19カ月間混餌投与したが、いずれの種においても癌原性は認められなかった。

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：3 年

3. 貯法・保存条件

室温保存

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）

「Ⅷ.-14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ケイツーシロップ 0.2%（1mL）････50 包

7. 容器の材質

分包：アルミラミネート

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商　品　名	会　社　名
ケイツーN静注 10mg	エーザイ
ケイツーカプセル 5mg	エーザイ
グラケーカプセル 15mg	エーザイ

等

同効薬

一　般　名	商　品　名	会　社　名
フィトナジオン	ケーワン錠・カプセル	エーザイ
フィトナジオン	カチーフN錠・散	日本製薬－武田

等

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：2006 年 6 月 16 日（販売名変更による）
承　　認　　番　　号：21800AMX10431000
注）旧販売名：ケイツーシロップ　承認年月日：1984 年 7 月 24 日

11. 薬価基準収載年月日
2006 年 12 月 8 日
注）旧販売名　ケイツーシロップ：1984 年 11 月 22 日（経過措置期間終了：2007 年 8 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
新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防
　効能・効果、用法・用量の一部変更承認：2012 年 5 月 25 日

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
再審査結果通知年月日：1990 年 9 月 5 日
　　　　　　　　　　　効能・効果、用法・用量の変更なし

14. 再審査期間
4 年間（1984 年 7 月 24 日～1988 年 7 月 23 日：終了）

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. 各種コード

包　装	HOT(13 桁)番号	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
50 包（1mL）	1071627 01 0301	3160 002Q 1040	620004486

17. 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。

1. 引用文献

			文献請求番号
① 白幡　聡ら：日本小児科学会雑誌,	**115**,	705（2011）	KTZ－1355
② 真木正博ら：医学のあゆみ,	**120**,	222（1982）	KTZ－0202
③ 浮田昌彦ら：産科と婦人科,	**51**,	1367（1984）	KTZ－0329
④ Stenflo. J. et al.：Proc. Natl. Acad. Sci. USA,	**71**,	2730（1974）	KY－0071
⑤ 森口尊文ら：新薬と臨床,	**30**,	1687（1981）	KTZ－0138
⑥ 田島鉄弥ら：日本薬理学会誌,	**67**,	412（1971）	KTZ－0030
⑦ 田島鉄弥ら：日本薬理学会誌,	**67**,	406（1971）	KTZ－0029
⑧ 森下亘通ら：基礎と臨床,	**15**,	2081（1981）	KTZ－0177
⑨ 篠　光正ら：薬学雑誌,	**102**,	651（1982）	KTZ－0194
⑩ 佐野善寿ら：薬理と治療,	**23**,	2659（1995）	KTZ－0805
⑪ 平池秀和ら：ビタミン,	**63**,	25（1989）	KTZ－0745
⑫ Sano, Y. et al.：薬物動態,	**12**,	48（1997）	KTZ－0916
⑬ Sano, Y. et al.：薬物動態,	**12**,	58（1997）	KTZ－0917
⑭ Tadano, K. et al.：J. Pharmacobiodyn.,	**12**,	640（1989）	KTZ－0689
⑮ 八木セツ：J. Nara Med. Assoc.,	**20**,	549（1969）	KTZ－0302
⑯ 田島鉄弥ら：応用薬理,	**5**,	489（1971）	KTZ－0061
⑰ 小川　正ら：応用薬理,	**5**,	445（1971）	KTZ－0021
⑱ 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌,	**67**,	486（1971）	KTZ－0062
⑲ 田島鉄弥ら：基礎と臨床,	**23**,	4459（1989）	KTZ－0681
⑳ 竹原孝一ら：基礎と臨床,	**15**,	1115（1981）	KTZ－0327
㉑ 見上　孝ら：基礎と臨床,	**15**,	1143（1981）	KTZ－0174
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

ⅩⅢ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外ではビタミンK_1が主として使用され、アメリカ、イギリス、ドイツ、フランスで使用されている。

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

サンノーバ株式会社
群馬県太田市世良田町3038-2

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

CODE DI-I-KZ209
2015年12月作成