

**2009年9月改訂(第8版)
*2009年2月改訂

処方せん医薬品[※]

日本標準商品分類番号
87316

止血機構賦活ビタミン

* **ケイツー[®]N** 静注 10mg **Kaytwo[®]N**

〈メナテトレノン製剤〉

〔貯法〕 室温保存。LPE パック (Light Protect Easy open pack) の状態で保存すること。

(アンプルのままでは、光で分解し、含量が低下する)

〔使用期限〕 外箱又はラベルに表示の使用期限内に使用すること。

〔注意〕 「取扱い上の注意」の項参照

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

* 承認番号	22100AMX00454000
** 薬価収載	2009年9月
販売開始	1991年8月
効能追加	2002年3月

【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

【組成・性状】

本剤は、下記成分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。

		1管(2mL)中の分量
有効成分	メナテトレノン	10mg
添加物	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
性状	本剤は、淡黄色半透明の液である。	
pH	6.0~8.0	
浸透圧比	約3 (生理食塩液に対する比)	

【効能・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

〈効能・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、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。

【用法・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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (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

2. 重要な基本的注意

- (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。

(裏面につづく)

(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。

3. 相互作用

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・ナリウム)	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

4. 副作用

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)

- (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。

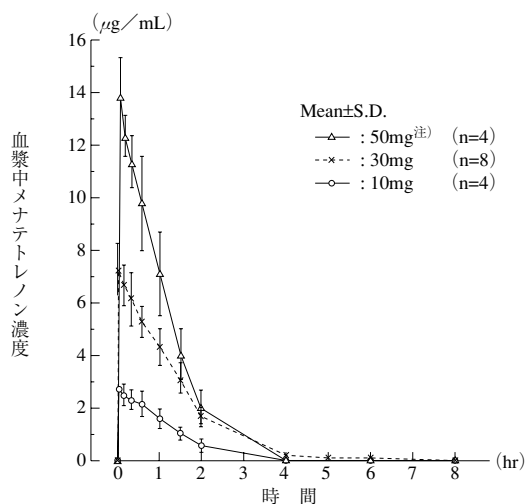
5. 適用上の注意

- (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。
- (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。
- (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。

【薬物動態】

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)・50^{注)}mg(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
注) 50mg投与は承認外用量である。

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 ₀₋₄₈ ^{注)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
10	0.71	17.52	3.90

【臨床成績】

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)と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. 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た特別調査(投与前の血液凝固能検査において少なくとも1項目の検査値が正常範囲外であった症例を対象)において、有効性解析対象とされた53例のうち、投与前に出血症状の認められた症例は27例であり、このうち26例(96%)で改善が認められた。なお、出血症状及び血液凝固能検査の推移に基づく全般改善度では53例中28例(53%)が改善と判定された。(②)

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。(③④)

【薬効薬理】

1. 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化反応に関与する。すなわち、K₂は正常プロトロンビンの肝合成を促進し、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. 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、ワルファリンナ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)

3. 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プ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)

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03(3811)2710

【商品情報お問い合わせ先】

エーザイ株式会社 お客様ホットライン ☎0120(419)497

【有効成分に関する理化学的知見】

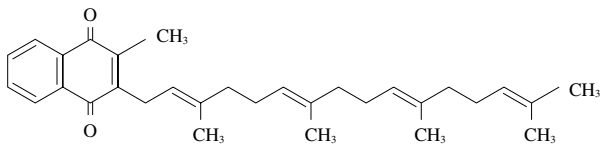
一般名：メナテトレノン (Menatetrenone)

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

構造式：



物理化学的性状：

メナテトレノンは黄色の結晶、結晶性の粉末、ろうよう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。

融点：約37℃

【取扱い上の注意】

本剤は、保管中の品質の安定性確保のためLPEパックにしてあるので、使用直前にLPEパックから取り出すこと。

【包装】

ケイツーN静注10mg（2mL）……………10管・50管

【主要文献】

文献請求番号

- ① 小山研二ら：新薬と臨牀, 38, 1434 (1989) KTZ-0684
- ② 白幡 聡ら：日本未熟児新生児学会雑誌, 16, 53 (2004) KTZ-1127
- ③ Chua, J.D. et al. : Arch. Intern. Med., 158, 1929 (1998) KY-0136
- ④ Sittert, N.J. et al. : Toxicology, 91, 71 (1994) KY-0135
- 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

製造販売元



エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

D35612-3

