

** 2005年4月改訂（第4版）

* 2002年12月改訂

日本標準商品分類番号

8 7 3 1 6

止血機構賦活ビタミン

ケイツー® カプセル5mg **Kaytwo**®

メナテトレノン製剤

〔貯 法〕 室温保存
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）。

〔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。

承認番号	47AM-1044
薬価収載	1987年9月
販売開始	1987年9月
再評価結果	1988年1月
効能追加	2002年3月

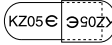
*【組成・性状】

*1 組成

本剤は、1カプセル中にメナテトレノン5mgを含有する上半分黄赤色不透明、下半分淡黄赤色不透明の硬カプセル剤である。

添加物として黄色5号、結晶セルロース、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を含有する。

2 製剤の性状

販売名	剤形 識別コード	外 形	性 状
ケイツー カプセル 5mg	硬カプセル KZ05E	 全長(mm)・重量(mg)・号数 14.5 170 4号	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

【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
- 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

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 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。
- 2 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。
- 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
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。

【使用上の注意】

1 重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 本剤を継続的に使用する場合には定期的な上記検査を行うこと。
- (4) 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。
- (5) クマリン系殺鼠剤の中には長時間作用型のものであるので、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。

2 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。

3 副作用

総症例636例中、10例(1.57%)の副作用が報告されている。（副作用発現頻度調査終了時）

	0.1～5%未満
消化器	胃部不快感、悪心・嘔吐、下痢
過敏症 ^注	発疹

注) このような症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4 適用上の注意

薬剤交付時

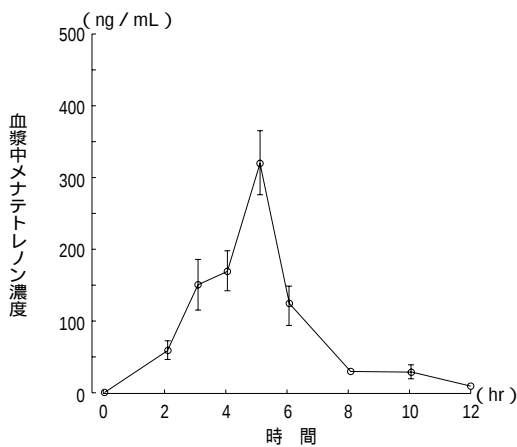
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

【薬物動態】

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322ng/mLで、C_{max}に達する時間（t_{max}）は4.9時間であった。また血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は1130ng・hr/mLであった。

（裏面につづく）



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

【臨床成績】

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（以下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、ビタミンK₁（以下K₁）1日30mg内服投与を比較した。

その結果K₂群は、投与後3日目のプロトロンビン時間の値がK₁群に比べ有意に高く、K₂の速効性が確認された。（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。（⑤）

2. 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15%の凝血活性）にK₂1mg/kgを経口投与し、2, 4, 6時間後に凝血活性をヘパ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。（⑥）

(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K₂30mg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。（⑦）

(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。K₂60mg^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。（⑧）

注）60, 90mg投与は承認外用量である。

(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シフを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K₂0.08, 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。（⑨）

(5)ラタモキシ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K₂0.01~1mg/kgを経口投与したところ、3時間後のヘパラスチンテスト、活性化部分プロトロンビン（PIVKA-II: protein induced by vitamin K absence or antagonists factor-II）は投与量に応じて改善し、K₂0.1mg/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K₂0.1mg/kgを1日1回、2日間経口投与したところ、ヘパ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。（⑩）

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。（⑪）

【有効成分に関する理化学的知見】

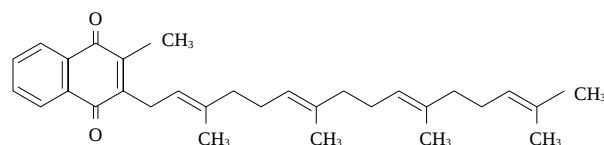
一般名：メナテトレノン (Menatetrenone)

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、ろうのような塊又は油状である。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、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

【包 装】

ケイツーカプセル5mg100カプセル(PTP)

【主要文献】

文献請求番号

- ① 真木正博ら：医学のあゆみ，
76， 818（1971） KTZ-0097
- ② 小林紀夫ら：臨牀と研究 65，4032（1988） KTZ-0634
- 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 秋山康博ら：ビタミン， 61， 605（1987） KTZ-0619
- ⑦ 森口尊文ら：新薬と臨牀， 30， 1687（1981） KTZ-0138
- ⑧ 真木正博ら：医学のあゆみ，
121， 340（1982） KTZ-0195
- ⑨ 秋山康博ら：基礎と臨牀 22，4047（1988） KTZ-0632
- ⑩ 原久仁子ら：ビタミン， 62， 235（1988） KTZ-0629
- ⑪ 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌，
67， 406（1971） KTZ-0029

【文献請求先】

エーザイ株式会社 安全管理部 FAX 03 3811 2710
〒112-8088 東京都文京区小石川5 - 5 - 5

【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室 ☎0120 419 497

妊婦に投与する場合について

保険診療上の取扱い

- (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）におけるヘ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ヘ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。

**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

TO31964-5

