

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2018(2019年更新版)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 ・販売開始年月日	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 販売開始年月日:1991年8月26日
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 03-3811-5033 https://www.eisai.co.jp

本IFは2023年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 1
 - (1) 承認条件…………… 1
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 1
6. RMPの概要…………… 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)又は本質…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 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、定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
 - (1) 剤形の区別…………… 5
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 5
 - (3) 識別コード…………… 5
 - (4) 製剤の物性…………… 5
 - (5) その他…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 5

- (2) 電解質等の濃度…………… 5
- (3) 熱量…………… 5
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 5
4. 力価…………… 6
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 6
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)…………… 6
9. 溶出性…………… 6
10. 容器・包装…………… 6
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 6
 - (2) 包装…………… 6
 - (3) 予備容量…………… 6
 - (4) 容器の材質…………… 7
11. 別途提供される資材類…………… 7
12. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 8
3. 用法及び用量…………… 9
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 9
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 9
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 9
5. 臨床成績…………… 9
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 9
 - (2) 臨床薬理試験…………… 9
 - (3) 用量反応探索試験…………… 9
 - (4) 検証的試験…………… 9
 - 1) 有効性検証試験…………… 9
 - 2) 安全性試験…………… 10
 - (5) 患者・病態別試験…………… 10
 - (6) 治療的使用…………… 10
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 10
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 10
 - (7) その他…………… 10

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…………… 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……………12
 - (1) 治療上有効な血中濃度……………12
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度……………12
 - (3) 中毒域……………12
 - (4) 食事・併用薬の影響……………12
- 2. 薬物速度論的パラメータ……………13
 - (1) 解析方法……………13
 - (2) 吸収速度定数……………13
 - (3) 消失速度定数……………13
 - (4) クリアランス……………13
 - (5) 分布容積……………13
 - (6) その他……………13
- 3. 母集団（ポピュレーション）解析……………13
 - (1) 解析方法……………13
 - (2) パラメータ変動要因……………13
- 4. 吸収……………13
- 5. 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……………15
 - (5) その他の組織への移行性……………15
 - (6) 血漿蛋白結合率……………15
- 6. 代謝……………16
 - (1) 代謝部位及び代謝経路……………16
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率……………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活性比、存在比率……………16
- 7. 排泄……………16
- 8. トランスポーターに関する情報……………17
- 9. 透析等による除去率……………17
- 10. 特定の背景を有する患者……………17
- 11. その他……………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……………18
- 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………18
- 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………18
- 5. 重要な基本的注意とその理由……………18

- 6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………20
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者……………20
 - (2) 腎機能障害患者……………20
 - (3) 肝機能障害患者……………20
 - (4) 生殖能を有する者……………20
 - (5) 妊婦……………20
 - (6) 授乳婦……………20
 - (7) 小児等……………20
 - (8) 高齢者……………20
- 7. 相互作用……………20
 - (1) 併用禁忌とその理由……………20
 - (2) 併用注意とその理由……………21
- 8. 副作用……………22
 - (1) 重大な副作用と初期症状……………22
 - (2) その他の副作用……………22
- 9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………22
- 10. 過量投与……………22
- 11. 適用上の注意……………23
- 12. その他の注意……………23
 - (1) 臨床使用に基づく情報……………23
 - (2) 非臨床試験に基づく情報……………23

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………24
 - (1) 薬効薬理試験……………24
 - (2) 安全性薬理試験……………24
 - (3) その他の薬理試験……………24
- 2. 毒性試験……………24
 - (1) 単回投与毒性試験……………24
 - (2) 反復投与毒性試験……………24
 - (3) 遺伝毒性試験……………24
 - (4) がん原性試験……………24
 - (5) 生殖発生毒性試験……………25
 - (6) 局所刺激性試験……………25
 - (7) その他の特殊毒性……………25

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………26
- 2. 有効期間……………26
- 3. 包装状態での貯法……………26
- 4. 取扱い上の注意……………26
- 5. 患者向け資材……………26
- 6. 同一成分・同効薬……………26
- 7. 国際誕生年月日……………26
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………26

-
9. 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……………27
 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容……………27
 11. 再審査期間……………27
 12. 投薬期間制限に関する情報……………27
 13. 各種コード……………27
 14. 保険給付上の注意……………27

XI. 文献

1. 引用文献……………28
2. その他の参考文献……………28

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況……………29
2. 海外における臨床支援情報……………29

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う
にあたっての参考情報……………30
 - (1) 粉碎……………30
 - (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ
の通過性……………30
2. その他の関連資料……………31

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。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当しない

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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）

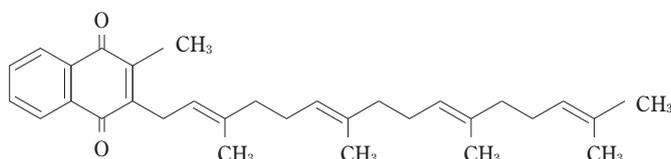
(2) 洋名（命名法）

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）又は本質

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

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、定量法

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。

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

1管 2mLの注射剤。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) 製剤の外観及び性状

淡黄色半透明の液体。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0～8.0

浸透圧比：約3（生理食塩液に対する比）

比重：D₂₀²⁰ 1.030

粘度：動粘度 1.398mm²/s (20±0.1℃)

粘 度 1.436mPa・s (20±0.1℃)

(5) その他

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）の含量及び添加剤

販売名	ケイツーN静注 10mg
有効成分	メナテトレノン 10mg (1管 (2mL) 中の分量)
添加剤	ゴマ油 4mg (1管 (2mL) 中の分量)
	水酸化ナトリウム 適量 (1管 (2mL) 中の分量)
	精製ダイズレシチン 16mg (1管 (2mL) 中の分量)
	D-ソルビトール 100mg (1管 (2mL) 中の分量)
	タウリン 6mg (1管 (2mL) 中の分量)
	濃グリセリン 100mg (1管 (2mL) 中の分量)

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. 力価

該当しない

5. 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

6. 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	測定項目	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	透過率に目立った変化なし、 その他の測定項目においては は規格内であった。
開封後	光	室温・室内散光下 (約 1,000 lx)	褐色アンプル	8 時間	性状 含量	3 時間後わずかに褐変、含量 は規格内であった (8 時間後 規格下限)。

※：Light Protect Easy open pack

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10 管 (褐色ガラスアンプル)

50 管 (褐色ガラスアンプル)

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 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

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。
- 5.2 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。[8.1 参照]
- 5.3 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。
- 5.4 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。

(解説)

- 5.2 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、下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。

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	$\left[\begin{array}{l} 70\sim 130\% \\ \text{但し 新生児 } 40\sim 70\% \\ \text{乳 児 } 50\sim 100\% \\ \text{妊 婦 } 100\sim 190\% \end{array} \right]$	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 \pm S.D.) であるので、II. > 0.3 の場合が陽性と考えられる。)]	増 加

V. 治療に関する項目

- 5.3 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。
- 5.4 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)〕

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

〈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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈胆道閉塞・胆汁分泌不全による低プロトロンビン血症〉

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。また、本試験における副作用の発現はなかった¹⁾。

V. 治療に関する項目

〈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。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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関与する。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

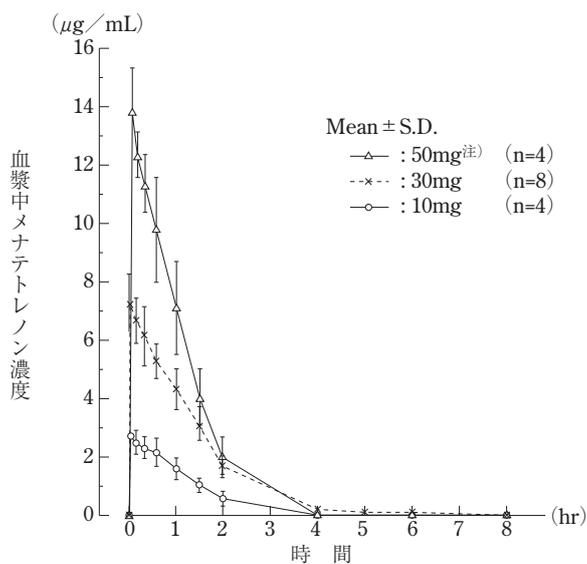
1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験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レノン濃度

メナテ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[∞]} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
10	0.71	17.52	3.90

注) 本剤の承認最大用量は、成人 20mg、新生児 2mg、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時 40mg である。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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) 消失速度定数

$k_{el} = 0.026 \text{hr}^{-1}$ (静注時)

(4) クリアランス

2.6L/hr

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

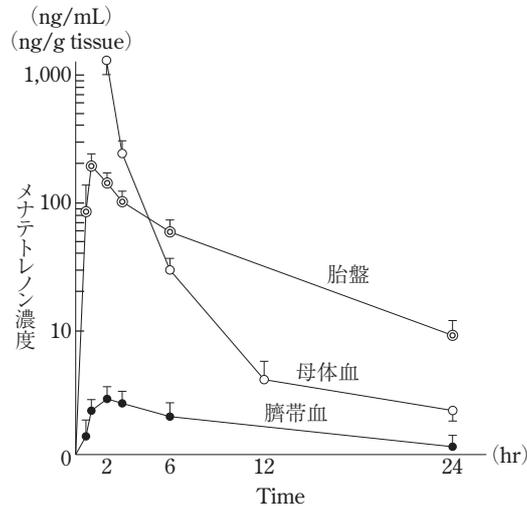
〈参考〉

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 $0.24 \mu\text{g eq./g}$ 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⁾。

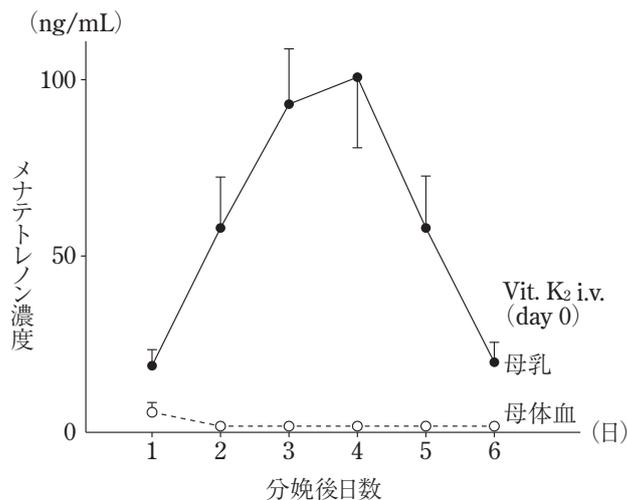


ビタミンK₂（メナテトレノン）母体静注後の胎盤及び臍帯血中メナテトレノン濃度の時間的推移（n=5）

注）本剤の承認最大用量は、成人 20mg、新生児 2mg、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時 40mg 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）本剤の承認最大用量は、成人 20mg、新生児 2mg、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時 40mg である。

VII. 薬物動態に関する項目

(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〉

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)

(6) 血漿蛋白結合率

97.0% (ゲルろ過法)

VII. 薬物動態に関する項目

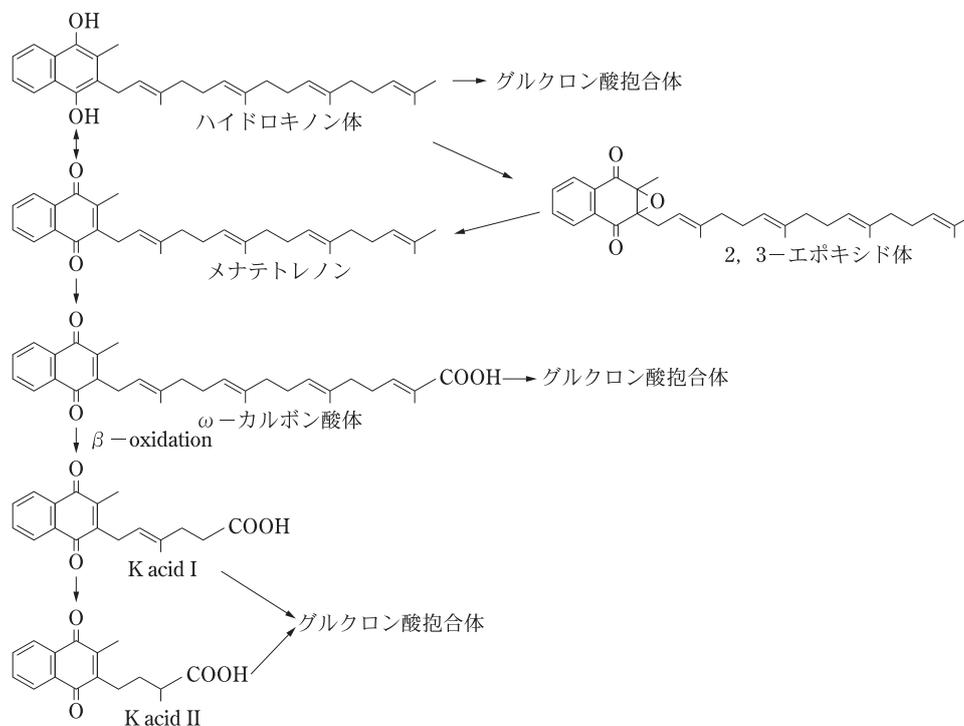
6. 代謝

(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) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

〈参考〉

ワルファリンカリウムによる低プロト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)]

7. 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〉

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、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。

¹⁴C-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	

¹⁴C-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

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [8.3、9.1.1、9.1.2、11.1.1 参照]

（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注意とその理由

「V.-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[5.2 参照]

- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

8.2 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。

8.3 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。[2.1、9.1.1、
9.1.2、11.1.1 参照]

8.4 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。[11.1.1、14.2.2 参照]

8.5 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）

8.1 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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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、下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。

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	$\left[\begin{array}{l} 70\sim 130\% \\ \text{但し 新生児 } 40\sim 70\% \\ \text{乳 児 } 50\sim 100\% \\ \text{妊 婦 } 100\sim 190\% \end{array} \right]$	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 \pm S.D.) であるので、II. > 0.3 の場合が陽性と考えられる。)]	増 加

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。

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て作用が発現するので、速効性は期待できない。

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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も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。

8.5 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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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
[2.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.2 薬物過敏症の既往歴のある患者

[2.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.3 遺伝性果糖不耐症の患者

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。

(解説)

9.1.1-9.1.2 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。

9.1.3 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

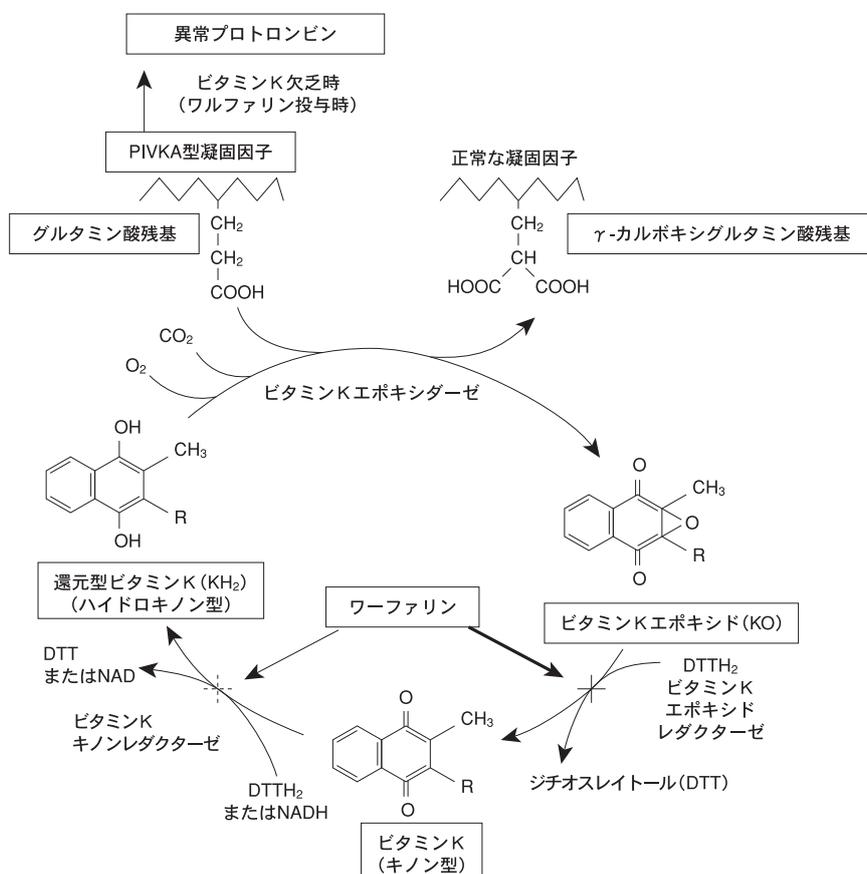
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 (ワルファリンカリウム)	併用に注意すること。	ワルファリンの作用を減弱する。

(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

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）[2.1、8.3、8.4、9.1.1、9.1.2、14.2.2 参照]

（解説）

従来ビタミンK₂注射剤（可溶化剤としてHCO-60/ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を使用）でショックを起こしたとの報告があるため、設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5～1%未満
過敏症	発疹

注）発現頻度は製造販売後調査を含む。

〈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（メナテトロンとして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⁾。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 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。

14.1.3 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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 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。

14.2.2 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。[8.4、11.1.1 参照]

14.2.3 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)

14.1 「IV.-8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照

14.2.1 「IV.-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

14.2.3 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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

メナテトレノンには中枢神経系（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⁾。

(3) 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⁾。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

区. 非臨床試験に関する項目

(5) 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/日を経口投与、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⁾。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) 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

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 本剤は、保管中の品質の安定性確保のためLPEパック（Light Protect Easy open pack）を使用しているため、LPEパックの状態での保存し、使用直前にLPEパックから取り出すこと。アンプルのままでは、光で分解し、含量が低下する。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬

商 品 名
ケイツーカプセル 5mg
ケイツーシロップ 0.2%
グラケーカプセル 15mg 等

同効薬

一 般 名	商 品 名
フィットナジオン	ケーワン錠 5mg
フィットナジオン	カチーフN錠 5mg、カチーフN散 10mg/g 等

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ケイツーN静注 10mg	2009年2月24日	22100AMX00454000	2009年9月25日	1991年8月26日

（旧販売名）ケイツーN注（製造販売承認年月日：1991年3月4日、薬価基準収載年月日：1991年5月31日）

X. 管理的事項に関する項目

9. 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回メナテトレンオンとして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 メナテトレンオンとして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。

10. 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

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ケイツーN静注10mg	3160 401A 6041	3160 401A 6041	1071764 01	620717601

14. 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：新薬と臨牀, 1989 ; 38 (9) : 1434-1449 | KTZ - 0684 |
| 2) Chua J.D. et al. : Arch. Intern. Med., 1998 ; 158 : 1929-1932 | KY - 0136 |
| 3) Sittert N.J. et al. : Toxicology, 1994 ; 91 : 71-76 | KY - 0135 |
| 4) 白幡 聡ら：日本未熟児新生児学会雑誌, 2004 ; 16 (1) : 53-62 | KTZ - 1127 |
| 5) Stenflo J. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1974 ; 71 (7) : 2730-2733 | KY - 0071 |
| 6) 長谷川淳ら：医学のあゆみ, 1971 ; 78 (2) : 73-74 | KTZ - 0034 |
| 7) 田島鉄弥ら：日本薬理学雑誌, 1971 ; 67 : 478-485 | KTZ - 0036 |
| 8) 秋山康博ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (8) : 3131-3135 | KTZ - 0686 |
| 9) 飯岡秀晃ら：産科と婦人科, 1991 ; 58 (6) : 993-996 | KTZ - 0743 |
| 10) 飯岡秀晃ら：周産期医学, 1991 ; 21 (6) : 898-899 | KTZ - 0735 |
| 11) Tadano K. et al. : J.Pharmacobio-Dyn., 1989 ; 12 : 640-645 | KTZ - 0689 |
| 12) 八木セツ：奈良医学雑誌, 1969 ; 20 : 549-558 | KTZ - 0302 |
| 13) 竹内尚子ら：臨床薬理, 1996 ; 27 (3) : 627-634 | KTZ - 0854 |
| 14) 田島鉄弥ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 489-504 | KTZ - 0061 |
| 15) 田島鉄弥ら：基礎と臨床, 1989 ; 23 (12) : 4459-4469 | KTZ - 0681 |
| 16) 早川和宏ら：基礎と臨床, 1991 ; 25 (7) : 2003-2015 | KTZ - 0722 |
| 17) 渡辺武仁ら：基礎と臨床, 1991 ; 25 (7) : 2017-2043 | KTZ - 0723 |
| 18) 山中宏志ら：基礎と臨床, 1991 ; 25 (7) : 2045-2098 | KTZ - 0724 |
| 19) 小川 正ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 445-459 | KTZ - 0021 |
| 20) 見上 孝ら：基礎と臨床, 1981 ; 15 (3) : 1143-1159 | KTZ - 0174 |
| 21) 鈴木芳和ら：応用薬理, 1971 ; 5 (3) : 469-487 | KTZ - 0025 |
| 22) 後藤公孝ら：基礎と臨床, 1986 ; 20 (11) : 5821-5852 | KTZ - 0494 |
| 23) 大角 勇ら：基礎と臨床, 1986 ; 20 (11) : 5853-5862 | KTZ - 0495 |
| 24) 長谷川隆司ら：基礎と臨床, 1991 ; 25 (7) : 2099-2128 | KTZ - 0725 |
| 25) 餅田久利ら：薬物療法, 1981 ; 14 (2) : 95-98 | 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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

XIII. 備考

2. その他の関連資料

〈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、メナテトレンオン含量)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

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	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	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：㊟ニカルジピン注射液 ペルジピン注射液 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	淡黄色透明の液体	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・B6・ B12 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	淡紅色澄明の液体	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・ B6・B12 配合剤) 淡紅色の粉末又は塊 アルフレッサファーマ	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 (キシリトール) 無色澄明の水性注射液 -	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：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	
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	

※：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：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

*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：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
325：ピーフリード輸液 (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

※：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%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	
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 液体	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	

※：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
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

※：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：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
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）と他の注射剤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 アルフレッサファーマ	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	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 単位 / 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 単位 / 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－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	2816.8	測定不能
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－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

2023年5月作成

