

衛研発第 2117 号
平成 14 年 1 月 30 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] ケイツーN注、ケイツーカプセル 5mg

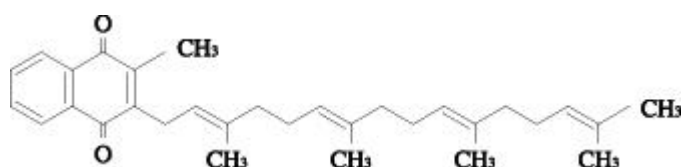
[一般名] メナテトレノン

[申請者] エーザイ株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 3 月 28 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式]



分子式 : $C_{31}H_{40}O_2$

分子量 : 444.65

[化学名] 2-Methyl-3-all-trans-polyprenyl-1,4-naphthoquinone

[特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 1 月 30 日作成

- [販 売 名] ケイツーN 注、ケイツーカプセル 5mg
- [一 般 名] メナテトレノン
- [申 請 者] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 3 月 28 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
- [審 査 結 果] 医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、申請者の「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における本薬の有効性及び安全性は医学薬学上の公知であると考え」との主張は妥当であると考えられ、新たなる臨床試験を課することなく、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。
- [効能・効果] (下線部：今回追加)
- < ケイツーN 注 >
- 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
- < ケイツーカプセル 5mg >
- 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
- [用法・用量] (下線部：今回追加)
- < ケイツーN 注 >
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。

<ケイツーカプセル 5mg>

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。

審査報告(1)

平成 13 年 10 月 1 日

1. 申請品目

- [販 売 名] ケイツーN 注、ケイツーカプセル 5mg
- [一 般 名] メナテトレノン
- [申 請 者] エーザイ株式会社
- [申請年月日] 平成 12 年 3 月 28 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
- [剤型・含量] <ケイツーN 注>
1 管 2mL 中メナテトレノンを 10mg 含有する注射剤
- <ケイツーカプセル 5mg>
1 カプセル中メナテトレノンを 5mg 含有するカプセル剤
- [申請時効能・効果] <ケイツーN 注>
(下線部 : 今回追加) 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
- <ケイツーカプセル 5mg>
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
- [申請時用法・用量] <ケイツーN 注>
(下線部 : 今回追加) 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には生後直ちに 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の場合には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。
- <ケイツーカプセル 5mg>
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 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 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。

[特記事項] 平成11年2月1日 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

クマリン系抗凝血薬は、ビタミンK代謝サイクルの中のビタミンKエトポシドリダクターゼとビタミンKキノリダクターゼの両酵素活性を阻害することにより、正常な凝固因子を減少させ、抗凝血作用を示すものである。これを用いたクマリン系殺鼠剤は、エサに混ぜて反復して経口摂取させることにより、ネズミの血液凝固系を強力に阻害し、出血させ死に至らしめるものであり、ワルファリン、クマテトラリル、プロジファクムなどが殺鼠剤として用いられている。プロジファクムは、抗凝血作用がワルファリンの約200倍と強力であり、かつ半減期が $t_{1/2} = 18$ 時間、 $t_{1/2} = 24$ 日と長いこと(Arch Intern Med 1993;153:16)から、誤用すると鼻出血や皮下出血などの出血症状が長時間持続することとなる。

ヒトが誤ってクマリン系殺鼠剤を摂取した際には、生体内のビタミンKが枯渇し、凝固能低下、出血などの所見がみられる。ビタミンKは、血液凝固因子であるプロトロンビン(第Ⅰ因子)、第Ⅱ因子、第Ⅲ因子の生成に関与し、ビタミンK欠乏に基づく低プロトロンビン血症や出血症状に必須のビタミンである。そこで、クマリン系殺鼠剤の摂取が明らかな場合や、凝固能検査等によりクマリン系殺鼠剤の摂取が疑われる場合には、速やかにビタミンKを投与することが効果的であると考えられる。

ケイツー注及びケイツーカプセル5mgは、メナテトレノン(ビタミンK₂)製剤として昭和47年に承認され、その後、注射剤の可溶化剤が変更されたケイツーN注が平成3年に承認されている。今般、ケイツーN注及びケイツーカプセル5mgについて、クマリン系殺鼠剤中毒に対する解毒に関する効能・効果及び用法・用量の追加の申請がなされた。

欧米では、ビタミンK₂製剤は発売されておらず、ビタミンK₁製剤のみが発売されており、「クマリン及びインダンジオン誘導体の抗凝固剤によるプロトロンビン異常」の適応について、皮下注もしくは筋注の適用とされている。

なお、本申請は、平成11年2月1日 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたものである。また、平成10年11月に日本救急医学会より、「薬毒物中毒に対する治療薬(解毒剤・拮抗剤)の必要性について」と題する要望書が厚生省に提出されている。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

新たな資料は提出されていない。

ト．臨床試験に関する資料

1) 提出された資料の概要

今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。また、文献検索の結果、日本国内でビタミン K を殺鼠剤摂取時の治療に用いた報告はなかったとされ、海外における症例報告が数例提出された。なお、ト項は作成されず、文献報告はイ項に記載された。

(1) 国内における状況

国内におけるクマリン系殺鼠剤中毒の現状は、(財)日本中毒情報センターの集計によると、1996 年が 79 件、1997 年が 79 件、1998 年が 84 件であり、原因は誤飲や自殺企図などが報告された。なお、これらの症例でビタミン K が治療に用いられた報告はなかったとされた。

クマリン系殺鼠剤中毒の治療法について、成書の記載が参考として示された。それらによると、一般療法としては胃洗浄、活性炭や下剤の投与、特殊療法としてビタミン K の投与(経口または静注)、新鮮凍結血漿、血液凝固因子の投与などが示された。

(2) 海外における状況

Chua JD によると、米国におけるクマリン系殺鼠剤による中毒は 1988 年では 5,133 例、1995 年には 13,423 例に増加した(文献)。ビタミン K による治療が記載された文献からの症例報告が 3 例示された。症例は 3 ヶ月の女兒で、クマリン系殺鼠剤であるプロジファクムを誤って摂取した例であった。強い出血傾向がみられ、ビタミン K 依存性血液凝固因子(Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ 因子)の低下が見られた。治療は新鮮凍結血漿の投与とビタミン K の静注及び経口投与(投与量記載なし)が行われ、プロトロンビン時間(PT)及び部分トロンボプラスチン時間(PTT)は改善した。しかし、退院後ビタミン K の経口投与が中断されると再び PT、PTT とともに延長したが、ビタミン K 投与再開により改善した。

症例 は 2 歳男性で、プロジファクムを 0.005%含有している殺鼠剤 42g 入り 4 箱分を自殺企図で摂取した。9 日間出血が続く、PT、PTT の延長がみられた。新鮮凍結血漿の投与とビタミン K₁ の投与が行われ、退院後もビタミン K₁ 投与、さらにビタミン K₃ の静注などが行われ、PT、PTT は正常化した。本例はその後再度自殺企図で殺鼠剤を大量摂取し、くも膜下出血で死亡した。

症例 は 6 歳男性で、プロジファクム 0.005%含有の殺鼠剤 43g とガソリンの水抜き剤を摂取し、血尿がみられた。PT、PTT は延長していた。ビタミン K₁ 静注(10mg)及び経口投与(60mg/日)が行われ、退院後 10 週間で凝固能は改善した。

(3) 推奨投与方法

殺鼠剤中毒に対するビタミン K を使用した治療方法が、海外文献 (van Sittert NJ *et al* Toxicology 1994;91:71-76) を参考として示された。

重篤でない場合：ビタミン K₁ 10mg を 1 日 4 回経口投与。凝固能は継続的に検査し、PT が 3 日間正常範囲であれば、ビタミン K₁ 投与を 1 日 2 回に減量する。

重篤な中毒の場合：ビタミン K₁ 20mg を緩徐に静注 (1mg/分)。3 時間後に検査し、PT が改善していなければ、さらに 20mg 静注を追加。PT が改善していれば、ビタミン K₁ 10mg を 1 日 4 回経口投与。その後は と同様。重篤な場合 (特に第二世代の抗凝血薬中毒の場合)、少なくとも 60 日間高用量のビタミン K₁ を投与し続けるとともに、PT など凝固能をモニタリングする必要がある。重篤な出血のある場合は、凝固因子や新鮮凍結血漿を投与。

また、本剤の使用量設定の目安として、臨床報告の中からワルファリンによる低プロトロンビン血症に対するビタミン K₂ 投与が行われた報告(経口及び静注)が示された(真木正博ら. 医学のあゆみ 1982, 121, 340-347、安永幸二郎. 内科宝函 1970, 17, 279-283)。これらの文献から、ビタミン K₂ のクマリン系殺鼠剤中毒に対する推奨投与量が示された。中毒の場合には摂取量、摂取期間が様々であるため、症状とともに PT など血液凝固能検査値を確認する必要があり、また個々の患者に対する最適投与量を推測することは困難であるとされた。そのため、中毒と考えられる場合には、まず 1 回 20mg を静注し、経時的変化をみて、回復不十分な場合にはさらに 20mg を静注内追加投与、回復傾向にあるときは 1 日量として 40mg を経口投与し、PT などの血液凝固能検査値の推移により適宜増減するとされた。また“スーパーワルファリン”といわれるヒドロキシクマリン剤中毒の場合は、その半減期が非常に長く回復に長期間を要するため、血液凝固能のモニタリングを長期にわたり行う必要があるとされた。

2) 審査センターにおける審査の概要

審査センターでは以下のように審査を行った。

(1) 対象疾患について

クマリン系殺鼠剤とは、ビタミン K 依存性の凝固因子を阻害する殺鼠剤を指し、成分としてはワルファリン、クマテトラリル、“スーパーワルファリン”といわれるプロジファクム等を

含む。さらに近年、クマリン系殺鼠剤以外にビタミン K 拮抗作用のあるインダンジオン骨格を有する殺鼠剤（ダイファシノン、クロロファシノン）が発売されている。ワルファリンの半減期が約 42 時間であるのに対し、ジフェナクム、プロジファクム、クロロファシノンなどは 120 日にも及び、非常に効果が持続する。これらもクマリン系殺鼠剤と同様の作用機序である。

審査センターは、クマリン系殺鼠剤中毒の症状及び診断について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。クマリン系殺鼠剤誤飲時の中毒症状としては、初期に悪心、嘔吐が発現することがある。出血症状としては、鼻出血、歯肉出血、血尿、血便及び皮下出血の他、肘・膝関節の出血、血痰、消化管出血、直腸出血、四肢の腫脹（筋肉内への出血）、稀に脳内出血や出血持続に伴うショックなどがある。診断は、基本的には問診によるクマリン系殺鼠剤摂取の確認であるが、しばしば問診が十分できない場合が考えられ（小児、自殺目的など）、状況などから殺鼠剤摂取が疑われ、血液凝固能の低下が確認されれば、治療を開始すべきであるとされている。以上の回答を審査センターは了解した。

（２）本剤の臨床的意義

本邦ではクマリン系殺鼠剤による中毒の発生は数少ないが、米国では、年間 10,000 例以上の症例が報告されており、クマリン系抗凝固剤の過量投与に対する治療と同じ治療が選択されている。クマリン系抗凝固剤の過量投与に対する治療は、薬剤投与の中止、ビタミン K の投与及び新鮮凍結血漿或いは凝固因子の投与であることは、海外の医学薬学の教科書の記載をはじめ、広く知られている（Handin RI. Disorders of coagulation and thrombosis. in Harrison's Principles of internal medicine 14th ed. 1998, McGraw-Hill, Majerus PW, et al. Anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. in Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. 1996, McGraw-Hill）。しかし、これらの治療法に関する大規模臨床試験はほとんど実施されていない。近年、二重盲検プラセボ比較臨床試験が行われ、ワルファリンの過量投与による出血傾向（INR 4.5～10.0）に対する低用量のビタミン K 経口剤（1mg）がプラセボに比べて有意に早期に INR を正常化し、出血のエピソードを減少させることが示された（Crowther MA *et al.* Lancet 2000; 356: 1551-1553）。米国の代表的な中毒学の教科書では、クマリン系殺鼠剤中毒が疑われた症例において、何らかの出血症状あるいは著明な PT の延長がみられたら、ビタミン K 投与を開始する旨記載されている（Ellenhorn MJ. Anticoagulants, anti-fibrinolytic agents, and thrombolytic agents. in Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. 2nd ed. 1996, Lippincott, Williams & Wilkins.）。本邦においては、クマリン系殺鼠剤中毒の適応を有する薬剤はないが、国内の中毒学の教科書にはビタミン K の投与が治療法として記載されている（（財）日本中毒情報センター編 症例で学ぶ中毒事故とその対策．1995、西 勝英監修 薬・毒物中毒救急マニュアル改訂 6 版．1999、吉村正一郎ら編 急性中毒情報ファイル第 2 版）ことが、申請者から示された。これらのことより、審査センターは、クマリン系殺鼠剤中毒に対する治療薬として、ビタミン K 製剤の臨床的意義は示されたものと考える。

（３）効能・効果について

審査センターは、本邦で販売されているクマリン系殺鼠剤の種類と、本剤が無効と考えられ

るものの有無について尋ねた。申請者からは、主なものとして 23 種類の殺鼠剤が挙げられた。本剤の有効性に関しては、これら殺鼠剤の成分がクマリン系抗凝固剤であるため、作用機序から考えて本剤の有効性が期待できるが、クマテトラリル、プロマジオロンといった長時間作用型の成分では、速効的な効果は認められない可能性もあり、殺鼠剤の摂取量によってはその解毒に多量かつ長時間の治療が必要となる場合も考えられるとされた。審査センターはこの回答を了承した。また、「クマリン系殺鼠剤」という表現が適切かどうかについて、申請者から、インダンジオン骨格を有する殺鼠剤に関しては「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「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載し、さらに治療に際し血液凝固能検査を行うよう記載することで、本剤による治療を促すこととするとされ、審査センターは了承した。

また、審査センターは、ビタミン K₁ と K₂ の本効能に関する位置付けの説明を求めた。申請者は、投与後 3~6 時間後においては、ビタミン K₂ はビタミン K₁ に比べ、1.5 倍近い効力が認められたとする研究結果より、ビタミン K₂ の方が速効性があると考えられることを示し、審査センターは了解した。

(4) 用法・用量について

申請資料以外の成書ならびに文献報告による用法・用量の検討では、Ellenhorn's Medical Toxicology, 2nd ed. (1997, Williams & Wilkins, Baltimore) によると、殺鼠剤の服用量が不明な患者においては、早急にプロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) を含む凝固系マーカー、末梢血などの血液検査を行い、その後 12 時間毎にプロトロンビン時間を測定すべきであるとしている。また、PT の延長がみられた際にはビタミン K の投与を開始し、その後は 48~72 時間毎に PT を測定し、PT が正常化するまでビタミン K の投与を継続することを推奨している。また、ワーファリンによる PT の INR (international normalized ratio) 延長とビタミン K の投与量に関する研究では、出血のない患者においては、INR が 6.0 未満では急速なビタミン K 投与は必要なく、6.0~10.0 ではビタミン K 0.5~1mg、10.0~20.0 では 3~5mg、20.0 を越える場合または重篤な出血がみられる場合は 10mg をそれぞれ緩徐に静注し、6~12 時間毎に INR を測定することとしている (Arch Intern Med 1995, 155, 149-161)。

今回申請された用法・用量と国内外の成書に記載された用法・用量には相違点があるため、審査センターは、今回の申請用法・用量の設定根拠について尋ねた。申請者は、使用経験は米国が豊富であることから、米国での症例報告を考慮し、参考資料として提出された海外文献 (van Sittert NJ *et al.* Toxicology 1994;91:71-76) を参考にすると回答した。しかし、殺鼠剤の摂取量や種類を治療時に把握することは極めて困難であることから、症状や血液凝固能をモニタリングし、十分量のビタミン K を投与することが重要であるとされた。また審査センターは、小児において誤飲が多いと予想されることから、小児の用法・用量について説明を求めた。これに対し申請者からは、誤飲の場合は摂取量が大量になることは少ないと推測されることから、血液凝固能検査を実施した上で症状、体重により適宜減量することで対応できるとされた。審査センターは、今回の申請効能が薬物中毒の治療であるため、あらかじめ投与量を規定するのが困難であり、症状や血液凝固能をモニタリングしながら、重篤な出血を防止するために必要にし

て十分な量を投与することが重要であろうと推測する。また、一般にクマリン系殺鼠剤中毒においては摂取量が不明なことや、スーパーワーファリンは半減期が非常に長いことから、ワーファリンの過量投与に対する投与方法とは単純に比較できないものとする。したがって、申請された用法・用量の設定根拠は不明確であるものの、用法・用量を固定することは临床上困難であることから、症状及び血液凝固能のモニタリングを行うよう、注意を喚起した上で、申請された用法・用量で使用して差し支えないと考える。

投与経路の違いについては、殺鼠剤の摂取量が大量であることが予想され、重篤な出血傾向あるいは既に出血のみられる患者においては、緊急性があることから静脈内投与が必要とされることが予想される。なお、「重篤な中毒」の明確な選択規準が示されていないが、治療の緊急性については出血の有無、患者の全身状態及び他疾患等、個々の症例における判断が必要であると思われることから、添付文書の記載整備をした上で、現在の申請用法・用量で差し支えないと審査センターは考える。

なお、経口摂取されたビタミン K は小腸遠位及び大腸より胆汁酸の存在下において吸収される (Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 9th ed.) ことから、胆道閉塞や重篤な腸疾患のある患者あるいは広汎な腸切除後の患者では、経口剤は適さないと予想される。しかし、注射剤と経口剤の使い分けを含め、用法・用量に関しては、専門協議での意見を踏まえて判断したい。

(5) 安全性について

今回の申請効能では、長期投与及び過量投与となる可能性もあることから、国内外における本剤の長期投与、過量投与の情報を求めた。申請者からは、本剤ではそのようなデータが存在しないことから、同成分であるグラケ-カプセル 15mg を骨粗鬆症患者 427 例に対して最大 15 ~ 135mg/日を 24 週間経口投与した臨床試験の結果が提出された(折茂肇ら、新薬と臨床 1992、41、1249-1279)。それによると、投与期間中に副作用は 10%前後の症例に出現し、主なものは胃痛などの消化器症状、顔面発赤・潮紅や皮疹・薬疹などの皮膚症状で、重篤なものはみられなかったとされた。臨床検査値の異常変動は 10%前後の症例にみられたが、いずれも重篤な変動ではなかったとされた。審査センターは、投与対象及び投与形態が異なること、文献報告であるため、治験薬との関連性が否定された有害事象は記載されていないこと、また副作用の詳細が不明であることなどから、提出されたデータからは本剤を大量にかつ長期に投与した場合の安全性に関しては、十分明らかになっていないと考える。しかしながら、中毒を起こし出血傾向を示す症例に対する本剤の必要性、中毒疾患に対する臨床試験の実施が極めて困難であること等に鑑み、添付文書に十分な注意喚起を行い、また、具体的な対処方法についても記載することで対応可能であるとする。しかし、この点については専門協議での意見を踏まえて判断したい。

なお、海外ではビタミン K₂ 製剤は市販されていないためデータは提出されなかった。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、申請者の「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に対するビタミン K₂ の有用性は医学薬学上の公知であると考え」との主張は妥当であると考えられ、新たなる臨床試験を課する必要はないと判断した。用法・用量の設定の妥当性等に関する専門協議での結果を踏まえた上で、承認できるのではないかと考えている。

審査報告(2)

平成 14 年 1 月 29 日

1. 申請品目

[販売名]	ケイツーN 注、ケイツーカプセル 5mg
[一般名]	メナテトレノン
[申請者]	エーザイ株式会社
[申請年月日]	平成 12 年 3 月 28 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

専門委員より、審査センターの判断は概ね適切であり、国内での臨床試験を実施することなく早期に承認すべきである、との意見が出された。

しかし、ビタミン K₁ と K₂ の本効能に関する位置付けについて、ビタミン K₂ はビタミン K₁ に比べ速効性があると考えられる、との申請者の主張について、専門委員より、クマリン系薬物の過剰摂取で重篤な出血がある場合、特に重篤であればあるほど本剤の投与のみで止血が得られない場合もある、との意見が出された。出血している際の一般的治療法として輸血等が行われることから、重篤な出血時の注意を添付文書に記載する必要はない、と申請者は主張しているが、一般的な治療法として用いられる輸血としては通常は濃厚赤血球液が用いられるものの、この中には新鮮凍結血漿や凝固因子は含まれないため、物理的な止血、輸液、輸血、新鮮凍結血漿の投与の必要性などの具体的な情報を提供する必要がある、との意見が専門委員より出された。これをふまえ申請者より、添付文書の重要な基本的注意の項に

・ケイツーN 注

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。

・ケイツーカプセル 5mg

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。

重篤な出血がみられる場合には、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。

と記載する、との回答がなされ、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

また、ケイツーN 注の用法・用量の記載について、ケイツーカプセル 5mg の記載と同様に、効能・効果別に記載する方が望ましいとの意見が専門委員より出され、記載の整備を行った。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本申請を承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会に報告することが妥当であると判断した。

[用法・用量] (下線部：今回追加)

<ケイツーN注>

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。

<ケイツーカプセル5mg>

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。