

## 審査報告書

平成 24 年 4 月 2 日  
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販 売 名] ケイツーシロップ 0.2%  
[一 般 名] メナテトレノン  
[申 請 者] サンノーバ株式会社  
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 30 日  
[剤形・含量] 1 mL 中、メナテトレノンとして 2 mg を含有するシロップ剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] 「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 11 月 7 日付 薬食審査発 1107 第 5 号) に基づく承認申請  
「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付 薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 24 年 4 月 2 日

[販 売 名] ケイツーシロップ 0.2%

[一 般 名] メナテトレノン

[申 請 者] サンノーバ株式会社

[申請年月日] 平成 23 年 11 月 30 日

[審査結果]

平成 23 年 11 月 7 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メナテトレノン 新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防の効能追加」に関する事前評価及び提出された資料から、メナテトレノンの「新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防」について有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目について、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] 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

(下線部今回追加)

[用法・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、1 mL (メナテトレノンとして 2 mg) を経口投与する。

なお、症状に応じて 3 mL (メナテトレノンとして 6 mg) 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 1 mL (メナテトレノンとして 2 mg) 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 ヶ月時にそれぞれ 1 回 1 mL を経口投与する。

(下線部今回追加)

## 審査報告

平成 24 年 4 月 2 日

### I. 申請品目

[販売名]	ケイツーシロップ 0.2%
[一般名]	メナテトレノン
[申請者名]	サンノーバ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 30 日
[剤形・含量]	1 mL 中、メナテトレノンとして 2 mg を含有するシロップ剤
[申請時効能・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 <u>新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防</u> (下線部今回追加)
[申請時用法・用量]	<u>新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療</u> 通常 1 日 1 回、1 mL (メナテトレノンとして 2 mg) を経口投与する。 なお、症状に応じて 3 mL (メナテトレノンとして 6 mg) まで増量する。 <u>新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防</u> <u>通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1 回 1 mL (メナテレ ノンとして 2 mg) 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 ヶ月時にそれぞれ 1 回 1 mL を経口投与する。</u> (下線部今回追加)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 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

ビタミン K は、1929 年に Dam により発見され、本邦では、1966 年にエーザイ株式会社がビタミン K<sub>2</sub> のうち最も作用が強いと考えられていたオールトランス型のビタミン K<sub>2</sub> を合成し、1972 年にケイツーカプセルとして製造販売承認を取得した。ケイツーシロップは、オールトランス型のビタミン K<sub>2</sub> の製剤として開発され、1984 年に「新生児出血症及び新生児低プロトロンビン血症の治療」の効能・効果で承認された。なお、1989 年にケイツーシロップの製造販売承認はエーザイ株式会社からサンノーバ株式会社に承継され、2006 年 6 月に医療事故防止対策として販売名が「ケイツーシロップ 0.2%」（以下、「本剤」）に変更された。

ビタミン K 欠乏性出血症は、生後 7 日までに発症する新生児ビタミン K 欠乏性出血症と、それ以降の乳児期に発症する乳児ビタミン K 欠乏性出血症とに分類される。特に乳児ビタミン K 欠乏性出血症では、頭蓋内出血が多く、致死的であることや後遺症を残すことが多い。ビタミン K 欠乏性出血症の発症を予防するため、欧米主要国ではビタミン K の予防投与が承認され、その有用性が報告されてきた。本邦においても、1988 年に、厚生省（現厚生労働省）研究班により、出生後、生後 1

週間（産科退院時）、生後1ヵ月後のそれぞれにビタミンK<sub>2</sub>シロップを1 mL（メナテトレノンとして2 mg）ずつ投与する予防投与方法が提唱された。この予防投与の普及により、本邦におけるビタミンK欠乏性出血症の発症頻度は、大幅に減少したことが報告されている（埜嘉之ら 日本医事新報 3515:24-7, 1991）。しかし、これまで新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防を効能・効果とする薬剤は本邦にはなかった。

このような状況を踏まえ、本剤に対して新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防の効能・効果を追加する必要性が認められたため、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、本剤の新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防に関連する既存データの収集及び評価が行われ、平成23年9月15日開催の第9回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メナテトレノン（新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防の効能追加）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取りまとめられた。

公知申請の該当性報告書を基に平成23年11月7日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、本剤の「新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防」の適応について、用法・用量、有効性及び安全性に係る事前評価が行われた結果、本剤の承認事項一部変更承認申請が可能であると判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年11月7日付 薬食審査発1107第5号）、及び「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成22年9月1日付 事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付 薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取りまとめた。

## 2. 臨床に関する資料

### <提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取りまとめられた公知申請の該当性報告書、添付文（案）等が提出された。

### <審査の概要>

#### (1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）の妥当性等を検討した。

#### (2) 添付文書（案）について

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会にて、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防を目的に、本剤を生後1ヵ月までに計3回投与する用法・用量での公知申請が可能とされ、公知申請の該当性報告書において、本剤を生後1ヵ月を超えて投与する際の投与期間及び投与頻度については、用法・用量として設定するにはエビデンスが不十分であるが、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等、適切に対応する必要がある旨添付文書において注意喚起する必要があるとされた。

申請者が申請時に、本剤の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「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ヵ月健診時に母乳栄養の状況等からビタミンK欠乏が想定される場合には、生後1ヵ月を超えて投与を継続することを考慮する。なお、生後1ヵ月を超えて投与を継続する際は国内のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。」と記載する案を提出したことに関し、機構は、生後1ヵ月を超えて本剤の投与を継続する際に、投与期間延長の要否と投与期間又は投与終了の時期をどのように判断すべきなのかについて具体的な基準等を説明するとともに、生後1ヵ月を超える投与が必要な症例での注意喚起を含め、添付文書（案）を再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。現段階では、生後1ヵ月を超えて本剤の投与を継続するための確立された基準、検査方法はないことから、添付文書における「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の記載は、「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。」とする。なお、「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）」（日本小児科学会新生児委員会ビタミンK投与方法の見直し小委員会）には、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症予防のための本剤の投与において、注意すべき重要な情報が含まれていることから、「その他の注意」の項を設け、「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。」と記載する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

申請者が申請時に、本剤の添付文書の「小児等への投与」の項における「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倍に薄めるか、又は哺乳確立後に投与を行うこと。」との注意喚起について、本剤の製造販売後に、高浸透圧が問題と考えられる副作用の報告は収集されなかったこと等を理由に削除する案を提出したことに関し、「外国において低出生体重児のうち1,500g以下の児に対して高浸透圧シロップ剤を投与すると、壊死性腸炎が発生するとの報告がある」（本剤のインタビューフォーム）とされていること、国内においては、多くの施設で希釈がなされた結果、問題なく使用されていることを踏まえ、機構は、添付文書に当該注意喚起を残すよう求めた。また、スティック包装に充填された本剤を新生児及び乳児に投与する際の注意喚起について添付文書に追記するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。「小児等への投与」の項における本剤の希釈に関する注意喚起は今後も記載する。また、「適用上の注意」の項を設け、「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。）」と記載する。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本品目は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成23年11月7日付 薬食審査発1107第5号）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承認申

請されたため、調査すべき資料はない。

#### IV. 総合評価

平成 23 年 11 月 7 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：メナテトレノン（新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防の効能追加）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本申請を承認して差し支えないと判断する。

[効能・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

(下線部今回追加)

[用法・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、1 mL（メナテトレノンとして 2 mg）を経口投与する。

なお、症状に応じて 3 mL（メナテトレノンとして 6 mg）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 1 mL（メナテトレノンとして 2 mg）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 ヶ月時にそれぞれ 1 回 1 mL を経口投与する。

(下線部今回追加)