

資料 3 - 8

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（案）

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

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：メナテトレノン	
	販売名：ケイツーシロップ 0.2%	
	会社名：サンノーバ株式会社	
要望者名	日本未熟児新生児学会	
要望内容	効能・効果	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症に対する予防
	用法・用量	通常、出生後、哺乳が確立したことを確かめてから、1回1mL（メナテトレノンとして2mg）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ヵ月時にそれぞれ1回1mLを経口投与する。 なお、1回1mL（メナテトレノンとして2mg）を出生後3ヵ月まで週1回経口投与してもよい。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

1) 適応疾病の重篤性：ア（生命に重大な影響がある疾患）

乳児のビタミンK（以下、「VK」）欠乏性出血症は、出生後7日までの間に発症する新生児VK欠乏性出血症とそれ以降の乳児期に発症する乳児VK欠乏性出血症に分類できるが、後者は、2/3以上が頭蓋内出血を発症して、致命的、あるいは後遺症を残すことが多いことから、「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」）は疾患の重篤性は「ア：生命に重大な影響がある疾患」に該当すると判断した。

2) 医療上の有用性：ア（既存の療法が国内にない）

海外ではVK製剤について、新生児を含む乳児に対するVK欠乏性出血症の予防に対する適応がある国が多く、また、本邦でも旧厚生省（現厚生労働省）研究班（以下、「旧厚生省研究班」）及び日本小児科学会によるガイドライン³⁸⁾よりビタミンK₂シロップの新生児への投

与が推奨されており²²⁾、また日本産婦人科医学会による使用実態調査結果³⁹⁾からも出生児のほとんどがVK製剤の予防投与を受けている状況にあると推察されるが、現時点で新生児・乳児VK欠乏性出血症に対する予防を効能・効果を有する薬剤は国内に存在しない。よって、検討会議は医療上の有用性は「ア：既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

3. 欧米4カ国の承認状況等について

(1) 欧米4カ国の承認状況及び開発状況の有無について

要望された品目は、経口投与可能なVK₂製剤であるが、投与経路、及びVK₁又はVK₂製剤の違いを問わず、要望内容に関連する効能・効果を有するVK製剤全般の海外承認状況を、以下に記載した。

下線部分：要望内容に関連する箇所

1) 米国 (Vitamin K1 Injection、HOSPIRA、INC. ¹⁾)、(VK ₁ 製剤、皮下又は筋肉内投与)	
効能・効果	<p>ビタミン K₁ 注 (フィトナジオン注射用乳剤、USP) は、ビタミン K 欠乏又はビタミン K 活性の妨害によって引き起こされる第II、VII、IX、X因子の生成不全による以下の凝固障害に適用される。</p> <p>ビタミン K₁ 注の適応症：</p> <ul style="list-style-type: none"> クマリン又はインダンジオン誘導体によって引き起こされる抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 <u>新生児における出血性疾患の予防及び治療</u> 抗菌療法による低プロトロンビン血症 ビタミン K の吸収又は合成を抑制する要因 (閉塞性黄疸、胆管瘻、スプルー、潰瘍性大腸炎、セリアック病、腸切除、膵嚢胞性線維症、及び限局性腸炎等) に続発する低プロトロンビン血症 その他の薬物誘発性低プロトロンビン血症で、その原因がビタミン K 代謝の妨害によるものであることが明確になっている場合 (サリチル酸塩等)
用法・用量	<p><u>新生児における出血性疾患の予防</u></p> <p><u>米国小児科学会は、新生児へのビタミン K₁ 投与を推奨している。</u> <u>出生後1時間以内に0.5~1mgのビタミン K₁ 注を単回筋肉内投与することが推奨される。</u></p> <p>新生児における出血性疾患の治療</p> <p>ビタミン K₁ の経験的投与を、凝固メカニズムに関する適正な臨床評価の代わりとしてはならない。ビタミン K₁ 投与後に速やかに反応がみられた場合 (2~4 時間以内におけるプロトロンビン時間の短縮)、通常は新生児出血性疾患と診断され、反応がみられなかった場合は他の診断又は凝固障害が考えられる。</p> <p>ビタミン K₁ 注 1mg を皮下投与又は筋肉内投与する。母親が経口抗凝固薬を服用している場合には、更に高用量が必要になる可能性がある。</p> <p>過度の出血がみられる場合は、全血輸血又は成分輸血が適用となる</p>

	<p>可能性もある。しかし、この治療法は根底にある疾患を補正するものではないため、同時にビタミン K₁ 注を投与する必要がある。</p> <p>成人における抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 経口抗凝固療法によって引き起こされた過度のプロトロンビン時間延長の補正には、初回用量として 2.5～10mg、又は最高 25mg が推奨される。稀に 50mg が必要となる場合もある。その後の投与頻度及び用量は、プロトロンビン時間の反応又は臨床状況によって決定する。非経口投与後 6～8 時間以内にプロトロンビン時間が十分に短縮しない場合、反復投与が必要である。</p> <table border="1" data-bbox="491 658 1401 1214"> <thead> <tr> <th colspan="2">ビタミン K₁ 注 (フィトナジオン注射用乳剤、USP) 投与ガイドラインの概要</th> </tr> <tr> <th>新生児</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>新生児出血性疾患</td> <td></td> </tr> <tr> <td> 予防</td> <td>出生後 1 時間以内に 0.5～1mg 筋肉内投与</td> </tr> <tr> <td> 治療</td> <td>1mg 皮下投与又は筋肉内投与 (母親が経口抗凝固薬を服用している場合は、更に高用量が必要となる可能性もある)</td> </tr> <tr> <th>成人</th> <th>初回用量</th> </tr> <tr> <td>抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 (クマリンやインダンジオン誘導体によって引き起こされるもの)</td> <td>2.5～10mg 又は最高 25mg まで (稀に 50mg)</td> </tr> <tr> <td>その他の原因による低プロトロンビン血症 (抗生物質；サリチル酸塩又はその他の薬物；吸収又は合成を制限する要因)</td> <td>2.5～25 mg 又は更に高用量 (稀に最高 50mg まで)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ショック又は過度の出血がみられる場合は、全血輸血又は成分輸血が適用となる。</p> <p>成人におけるその他の原因による低プロトロンビン血症 2.5～25mg 以上 (稀に最高 50mg まで) の用量が推奨される。用量及び投与経路は、症状の重症度及び得られた反応に応じて決定する。 可能であれば、ビタミン K₁ 注を同時投与する代わりに、凝固メカニズムを妨害する薬物 (サリチル酸塩、抗生物質等) を中止又は減量した方がよい。凝固障害の重症度によって、妨害薬の中止又は減量に加えて、直ちにビタミン K₁ 注の投与が必要であるか否かを判断する。</p>	ビタミン K ₁ 注 (フィトナジオン注射用乳剤、USP) 投与ガイドラインの概要		新生児	用量	新生児出血性疾患		予防	出生後 1 時間以内に 0.5～1mg 筋肉内投与	治療	1mg 皮下投与又は筋肉内投与 (母親が経口抗凝固薬を服用している場合は、更に高用量が必要となる可能性もある)	成人	初回用量	抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 (クマリンやインダンジオン誘導体によって引き起こされるもの)	2.5～10mg 又は最高 25mg まで (稀に 50mg)	その他の原因による低プロトロンビン血症 (抗生物質；サリチル酸塩又はその他の薬物；吸収又は合成を制限する要因)	2.5～25 mg 又は更に高用量 (稀に最高 50mg まで)
ビタミン K ₁ 注 (フィトナジオン注射用乳剤、USP) 投与ガイドラインの概要																	
新生児	用量																
新生児出血性疾患																	
予防	出生後 1 時間以内に 0.5～1mg 筋肉内投与																
治療	1mg 皮下投与又は筋肉内投与 (母親が経口抗凝固薬を服用している場合は、更に高用量が必要となる可能性もある)																
成人	初回用量																
抗凝固薬誘発性プロトロンビン欠乏症 (クマリンやインダンジオン誘導体によって引き起こされるもの)	2.5～10mg 又は最高 25mg まで (稀に 50mg)																
その他の原因による低プロトロンビン血症 (抗生物質；サリチル酸塩又はその他の薬物；吸収又は合成を制限する要因)	2.5～25 mg 又は更に高用量 (稀に最高 50mg まで)																
承認年月 (または米国における開発の有無)	1988 年 3 月 24 日販売開始																
備考	米国では注射剤 (予防については筋肉内投与) のみが承認されている。																
2) 英国 (Konakion MM Paediatric、Roche Products Limited. ²⁾)、(VK ₁ 製剤、経口、静脈内又は																	

筋肉内投与)																						
効能・効果	<p>新生児及び乳児におけるビタミン K 欠乏性出血症 (VKDB) の予防及び治療</p> <p>Konakion MM Paediatric は、血液疾患専門医からの専門的助言に従い、乳児及び小児におけるクマリン系抗凝固薬に対する解毒薬として用いることができる。成人においてクマリン系抗凝固薬に対する解毒薬として用いる場合は、Konakion MM Ampoules 10mg/mL を参照のこと。</p>																					
用法・用量	<p><u>ビタミン K 欠乏性出血症 (VKDB) の予防</u></p> <p><u>妊娠 36 週以降の健康な新生児：</u></p> <p><u>出生時又は出生直後に 1mg を筋肉内投与する。又は、出生時又は出生直後に 2mg を経口投与し、その 4～7 日後に再度 2mg を投与する。</u></p> <p><u>出生時に Konakion 経口投与を受け、母乳のみで育てられた乳児：</u> <u>出生時及び 4～7 日後の投与に加えて、生後 1 ヶ月目に更に 2mg を経口投与すること。人工栄養が導入されるまで、更に月 1 回 2mg の経口投与が推奨されているが、これらの追加投与に関する安全性及び有効性データは得られていない。</u></p> <p><u>妊娠 36 週未満の早産新生児 (体重 2.5kg 以上)、及び特にリスクの高い正期産新生児：</u></p> <p><u>出生時又は出生直後に 1mg を筋肉内投与又は静脈内投与する。その後の用量及び投与頻度は、凝固状態に応じて決定する。</u></p> <p><u>妊娠 36 週未満の早産児 (体重 2.5kg 未満)：</u></p> <p><u>出生時又は出生直後に 0.4mg/kg (0.04mL/kg に相当) を筋肉内投与又は静脈内投与する。それ以降の投与頻度は、凝固状態に応じて決定し、用量は 0.4mg/kg を上回ってはならない。</u></p> <p><u>注：乳児の体重に応じて用量を算出し、計測するには注意が必要である (10 倍の誤りがよくみられる)。</u></p> <table border="1" data-bbox="491 1630 1404 1841"> <thead> <tr> <th colspan="3">早産児の出生時における VKDB 予防のための投与情報</th> </tr> <tr> <th>乳児体重</th> <th>出生時のビタミン K 用量</th> <th>注入量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1kg</td> <td>0.4mg</td> <td>0.04mL</td> </tr> <tr> <td>1.5kg</td> <td>0.6mg</td> <td>0.06mL</td> </tr> <tr> <td>2kg</td> <td>0.8mg</td> <td>0.08mL</td> </tr> <tr> <td>2.5kg</td> <td>1mg</td> <td>0.1mL</td> </tr> <tr> <td>> 2.5kg</td> <td>1mg</td> <td>0.1mL</td> </tr> </tbody> </table> <p>早発型ないしは遅発型ビタミン K 欠乏性出血症 (VKDB) の治療 最初に 1mg を静脈内投与し、臨床症状及び凝固状態に応じて、必要に応じて投与する。大量失血及びビタミン K₁ への反応の遅れを</p>	早産児の出生時における VKDB 予防のための投与情報			乳児体重	出生時のビタミン K 用量	注入量	1kg	0.4mg	0.04mL	1.5kg	0.6mg	0.06mL	2kg	0.8mg	0.08mL	2.5kg	1mg	0.1mL	> 2.5kg	1mg	0.1mL
早産児の出生時における VKDB 予防のための投与情報																						
乳児体重	出生時のビタミン K 用量	注入量																				
1kg	0.4mg	0.04mL																				
1.5kg	0.6mg	0.06mL																				
2kg	0.8mg	0.08mL																				
2.5kg	1mg	0.1mL																				
> 2.5kg	1mg	0.1mL																				

	<p>補うため、Konakion 療法とともに、血液や血液凝固因子の輸注等、より即効性の高い治療の併用が必要となる場合もある。</p> <p>クマリン系抗凝固薬に対する解毒療法</p> <p>乳児及び小児におけるクマリン系抗凝固薬に対する解毒薬としての Konakion MM Paediatric の特定用量を推奨する根拠となる用量設定試験は実施されていない。推奨される用量については以下に詳述する。このような患者には、Konakion MM Paediatric を静脈内投与しなければならない。Konakion MM Paediatric の投与を検討する必要がある乳児及び小児については、適切な検査と治療について、血液・凝固疾患専門医の意見を求めることが望ましい。</p> <p>ワルファリン療法を受けている患者の場合、ビタミン K 投与によってワルファリンの抗凝固作用が 2～3 週間阻害される可能性があるため、治療的介入においては、患者がワルファリンを服用している理由、並びに抗凝固療法を継続すべきか否か（人工弁を使用している患者や血栓塞栓性合併症が頻繁に発現する患者等）を検討しなければならない。ワルファリンの投与を継続する患者に対しては、抗凝固作用を部分的に逆転させるために推奨される用量は、30µg/kg 静脈内投与である。Konakion MM Paediatric については、体重 13kg を超える小児にのみ、30µg/kg 投与が適している。</p> <p>ワルファリン過量投与からの完全な回復が必要な患者に対して、推奨される用量は、250～300µg/kg 静脈内投与である。ビタミン K 治療の効果が現れるのは、最も早くても 4～6 時間であり、重度の出血が認められる患者では、凝固因子濃縮剤の補充が適用となる場合もある点に注意しなければならない（血液・凝固疾患専門医と相談すること）。Konakion MM Paediatric については、体重 1.6kg を超える小児にのみ、250～300 µg/kg 投与が適している。2～6 時間後にプロトロンビン時間を測定し、反応が十分でない場合、Konakion MM Paediatric を再投与してもよい。このような患者では、ビタミン K 依存性凝固因子の頻繁なモニタリングが不可欠である。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1996 年 6 月 20 日
備考	
3) 独国 (Konakion® MM 2mg、Roche Pharma AG ³⁾ 、 ⁴⁾)、(VK ₁ 製剤、経口、静脈内又は筋肉内投与)	
効能・効果	新生児のビタミン K 欠乏性出血の予防及び治療
用法・用量	<p>予防</p> <p>健康な新生児</p>

	<p><u>生後1日目、生後3～10日目の間の1日、及び生後4～6週目の間の1日に、それぞれ phytonadione 2mg (溶液 0.2mL) の経口投与が推奨される。</u></p> <p><u>特別なリスクを有する新生児 (例：早産児、出産時に仮死状態であった新生児、胆汁うっ滞性黄疸の新生児、飲込みができない新生児、抗凝血剤又は抗てんかん薬による治療を受けている母親の新生児)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>正期産新生児の場合：phytonadione 1mg (0.1mL) を出生時又は出生直後に筋肉内投与するが、可能であれば経口で、特別な場合では静脈内に前述の用量を投与する。</u> - <u>体重 2.5kg 未満の低出生体重児の場合：筋肉内投与、又は特別な場合では静脈内投与し、用量は phytonadione 0.4mg/kg 体重 (0.04mL/kg 体重) を超えないこと。</u> - <u>2回目以降の投与の用量及び頻度は凝固状態により決定する。</u> <p>治療</p> <p>初回用量：正期産新生児の場合は phytonadione 1mg (0.1mL)、早産児の場合は 0.4mg/kg 体重 (0.04mL/kg 体重) を静脈内投与する。必要があれば、臨床症状及び凝固状態に応じて更に投与する。Konakion MM 2mg を用いた治療では、場合によっては、重度の失血及びビタミン K₁ に対する遅反応を補うために、全血輸血又は凝固因子の注入措置等の補助措置を講ずること。</p>
承認年月 (または独 国における開発の有 無)	1997 年より添付文書に記載あり。
備考	
4) 仏国 (Vitamin K1 Roche 2mg/0.2mL、PRODUITS ROCHE ^{5)、6)} 、(VK ₁ 製剤、経口、静脈内 又は筋肉内投与)	
効能・効果	新生児における出血性疾患の予防及び治療
用法・用量	<p><u>適応に従い経口投与、静脈内又は筋肉内投与する。</u></p> <p>新生児における出血性疾患の予防：</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>特別なリスクのない新生児の場合：2mg を出生時、若しくは出生後すぐに経口投与し、2回目の投与も同様に 2mg を出生後2日目から7日目の間に経口投与する。</u> - <u>母乳のみ又はほぼ母乳のみの新生児の場合 (母乳中のビタミン</u>

	<p><u>K含有量だけでは、推奨量に満たないため）：</u> <u>上記の「特別なリスクのない新生児の場合」の用法・用量に従い、母乳のみの期間が終わるまで、2mg/週を経口投与する。</u></p> <p>- <u>出血性リスクの高い新生児又はビタミン K₁の吸収が不十分な状態にある新生児又はビタミン K₁の代謝が亢進している新生児の場合：0.5～1mgを、出生時又は出生直後に、緩徐に筋肉内又は静脈内投与する。</u></p> <p>新生児における出血性疾患の治療：1mgを緩徐に筋肉内又は静脈内投与する。その後の投与は、凝固パラメータの値により決定する。</p>
承認年月（または外国における開発の有無）	2000年9月25日
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

該当する試験はない。

5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

海外文献は、「MEDLINE」（1966年以降の文献）に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミンK欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し（2010年5月13日実施）、ランダム化比較試験の報告を抽出した。その結果、要望内容に係るランダム化比較試験として3報の文献報告が得られ、以下にその概要を記載した。

なお、国内文献は、「JMED plus」（1981年以降の文献）に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミンK欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し（2010年5月13日実施）、ランダム化比較試験の報告を抽出した。その結果、要望内容に係るランダム化比較試験の報告は得られなかった。

1) O'Connor ME らの報告（1986）⁸⁾

米国において、66例の妊婦を対象とし、その出生児におけるVK₁の凝固能に及ぼす効果を検討した。自宅出産を選択した妊婦45例がグループA及びBに無作為に割り付けられ、病院での出産を選択した残りの21例はグループCとされた。組み入れられた児は、グループAが18例、グループBが19例、及びグループCが19例であり、グループAはVK₁非投与、

グループ B は VK₁ 2.0mg が経口投与、グループ C は VK₁ 1.0mg が筋肉内投与 (1 例のみ 0.5mg 投与) された。出生体重の平均は、グループ A は 3,504.1g、グループ B は 3,907.7g、グループ C は 3,578.8g であった。臍帯血試料は 56 例中 30 例で、生後 3 日の血液試料は 56 例中 41 例で測定可能であった。生後 3 日のプロトロンビン時間 (以下、「PT」) は、グループ A で 12.33±3.42 秒であり、グループ B の 9.83±0.56 秒、グループ C の 10.33±1.20 秒と比較して有意に長かった (p<0.01) が、グループ B とグループ C との間に有意差は認められなかった。トロンボプラスチンの代替である *Echis carinatus* 由来の毒素の *Echis factor II* の活性は、3 グループで違いが認められなかった。全体のプロトロンビン量に対する活性型プロトロンビン量の比を示す Factor II/*Echis II* の値は、グループ A で 0.676±0.476 であり、グループ B の 1.048±0.321 及びグループ C の 0.963±0.239 と比較して有意に低値であった (p<0.01) が、グループ B とグループ C との間に有意差は認められなかった。

新生児の PT、*Echis factor II* 及び Factor II/*Echis II* の比の比較では、VK₁ 2.0mg の経口投与と VK₁ 1.0mg の筋肉内投与により、同様の効果が認められた。

2) Jorgensen FS らの報告 (1991)⁹⁾

デンマークにおいて、300 例の新生児を対象に、出生時に 1 mg の VK₁ を経口投与したときと同用量を筋肉内投与したときの凝固能への影響を検討した。投与後 48~72 時間後の凝固因子 II、VII 及び X を合計した活性を主要評価項目とした。プロトロンビン及び PIVKA II も測定した。その結果、いずれの凝固因子も両群間で明らかな違いは認められなかった。また、すべての新生児が退院する (通常は生後 5 日) まで出血症状を観察した結果、出血関連の症状が認められた症例はなかった。

VK₁ 1mg の経口投与は同用量の筋肉内投与と比較して、新生児の凝固因子の活性に差がなく、いずれも出血関連の症状が認められた症例がなかったことから、新生児 VK 欠乏性出血症の予防に対して同程度の効果が認められると示唆された。

3) Greer FR らの報告 (1998)¹⁰⁾

米国において、最短でも生後 2 ヶ月までの母乳栄養が予定されている児を対象に、VK₁ 製剤 (Konakion MM) の経口投与及び VK₁ の筋肉内投与を比較した。

出産前に組み入れられた母親から出生した新生児が対象とされた。新生児は出生時に無作為に化され、経口投与群 (出生時、生後 7 日及び 30 日に 2mg を投与) に 79 例、筋肉内投与群 (1mg を各病院の手技に従い投与) に 77 例が割り付けられ、各群それぞれ 67 例が 8 週間の試験を完了した。生後 14 日、30 日及び 56 日の PT、血漿中 VK₁ 濃度及び PIVKA II について観察した。その結果、PT には両群間で差は認められなかった。経口投与群及び筋肉内投与群の血漿中 VK₁ 濃度 (平均値±標準偏差) は、生後 14 日でそれぞれ 2.1±1.6 及び 1.3±1.1ng/mL、生後 30 日でそれぞれ 0.5±0.3 及び 0.5±0.7ng/mL、56 日でそれぞれ 0.5±0.8 及び 0.2±0.2ng/mL であった。両群とも時間経過とともに減少したが、生後 14 日及び 56 日では経口投与群で有意に高かった。PIVKA II は両群とも臍帯血中で高値 (0.1AU/mL 以上) を示したが、生後 14

日では各群で 1 例ずつ、生後 30 日では高値は認められず、生後 56 日では筋肉内投与群の 3 例で高値が認められた。

血漿中 VK₁ 濃度については、各測定時点で VK₁ の経口投与は筋肉内投与と同程度以上であった。生後 8 週間までの VK₁ の複数回の経口投与は、母乳栄養児の止血と VK 状態を筋肉内投与と同程度に維持した。

また、日本未熟児新生児学会より提出された要望書の中で記載されていた報告 1 報について、以下に概要を記載した。

1) Vietti TJ らの報告 (1960)⁷⁾

米国において、包皮環状切除術が実施された新生児 (男児) 470 人が対象とされ、偶数日に出生した児にのみ VK₃ (Hykinone) 5mg が筋肉内投与された (試験期間: 3 ヶ月)。手術時の平均年齢は生後 24 時間であった。二次出血の発現は、VK₃ 投与群では 240 例中 6 例 (2.5%) に、非投与群では 230 例中 32 例 (13.9%) に認められた ($p < 0.01$)。また、VK₃ 投与群の 22 例中 1 例及び非投与群の 24 例中 14 例では、再縫合を必要とした。

また、生後 24~72 時間の新生児 47 例のうち、22 例に VK₃ を投与し、PT を測定したところ、VK₃ 投与群では 22 例中 1 例に、非投与群では 25 例中 11 例に PT の延長 (15 秒以上) が認められた ($p < 0.01$)。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

海外文献は、「MEDLINE」(1966 年以降の文献) に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミン K 欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し (2010 年 5 月 13 日実施)、Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの報告を抽出した。その結果、2000 年以降の報告で要望内容に係る Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスとして 6 報の文献報告が得られた。

国内文献は、「JMED plus」(1981 年以降の文献) に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミン K 欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し (2010 年 5 月 13 日実施)、Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの報告を抽出した。その結果、要望内容に係る Peer-reviewed journal の総説及びメタ・アナリシスの報告は得られなかった。

1) Puckett RM らの報告 (2000)¹¹⁾

新生児 VK 欠乏性出血症に対する VK 製剤の予防効果を検討した無作為化比較試験の 13 試験では、その投与経路や製剤 (VK₁、VK₂、VK₃) の違いに関わらず、生後 1~7 日目の血液凝固パラメータの値が改善すると結論されている。また、VK 製剤 1mg の筋肉内投与は新生児 VK 欠乏性出血症の予防に有効であることが示されており、血液凝固パラメータの改善効果については経口投与と筋肉内投与の間に差があるというエビデンスはないと評価されてい

る。

2) Suzuki S らの報告 (2001) ¹⁵⁾

凝固関連の血漿タンパク質は、妊娠期間中に生成されるが、出生時の血漿中濃度は、成人と比較して低い値を示す。多くの健康な新生児では、VK 欠乏による出血傾向が出生後にみられ、重篤な場合は、痙攣、昏睡、及び死亡の可能性を伴う頭蓋内出血が起こることから、VK に依存する凝固因子（第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、及びⅩ因子）の状態は重要である。新生児は通常 PT が延長しているが、VK を投与することにより PT が短縮する。PT の延長が認められる幼児の共通点として、母乳栄養児であることが挙げられる（他の共通点である肝胆汁性疾患は、頭蓋内出血に関連する）。VK 欠乏性出血症は、早ければ生後 24 時間で発症することがあるが、ほとんどの場合、生後 2～7 日の間に診断される。遅発性の場合、生後 1 週間から最長 6 ヶ月までの間に発症する。VK の欠乏は、VK を新生児に予防的に投与するか、人工栄養により補うことができる。VK を新生児に投与する場合、初回の VK 投与は、初回又は 2 回目の授乳時に経口投与し、2 回目は退院時に投与することが可能である。

3) Sutor AH らの報告 (2003) ¹²⁾

VK 欠乏性出血症は、発現頻度は稀であるが、予測不可能であり、生命にかかわる疾患である。少量の出血や胆汁うっ滞等の兆候は見落とされやすいため、少なくとも母乳栄養児では VK 投与による VK 欠乏性出血症の予防が必要である。先進国での遅発型 VK 欠乏性出血症の発現率は新生児 10 万人あたり 7～10 であり、そのほとんどで胆汁うっ滞がみられる。VK 製剤の予防投与について、投与方法別における乳児の VK 欠乏性出血症の発症頻度は、出生時に 1 回の筋肉内投与をした場合は 10 万人あたり 0、出生時、産科退院時及び生後 4～6 週後の計 3 回、それぞれ 2mg を経口投与した場合は 10 万人あたり 0.44 であったことがそれぞれ報告されている。また、1 日あたり 25 μ g を連日投与あるいは 1mg を週 1 回経口投与した場合は、ともに 10 万人あたり 0 であったことが報告されている（VK 非投与では 10 万人あたり 10）。

4) Van Winckel M らの報告 (2009) ¹³⁾

最近の疫学研究から、異なる投与経路又は投与量での有効性を検討した。VK を阻害する薬剤を服用している母親の幼児は、早期型 VK 欠乏性出血症のリスクに対して、出生後できるだけ早く VK 1mg の筋肉内投与を受けるべきである。VK 1mg の経口投与は、筋肉内投与と同程度に古典型 VK 欠乏性出血症を予防する。母乳栄養児は、出生時に 1 回の筋肉内投与は遅発型 VK 欠乏性出血症の予防に効果があるが、1 回の経口投与では必ずしも効果があるわけではない。経口投与の場合には、毎週 1mg を生後 12 週まで投与する、又は生後 1 週と 4 週に 2mg を投与する必要がある。1 日あたり 25 μ g の連日投与では十分な効果は得られない。

5) Shearer MJ の報告 (2009) ¹⁴⁾

VK 欠乏性出血症は、早期乳児期に稀に発症する、潜在的に生命に危険を及ぼす出血疾患である。出生時の VK 量は少なく、さらに母乳栄養児では、母乳中の VK 濃度が低いために VK 欠乏性出血症のリスクがある。生後 1 週間での古典型 VK 欠乏性出血症は、授乳時期の遅れや不十分な授乳量に関連して発症するが、出生時に少量の VK を投与することによって容易に予防することができる。遅発型 VK 欠乏性出血症のピークは生後 3～8 週間で、しばしば VK の吸収不良の結果、診断未確定の胆汁うっ滞による頭蓋内の出血を伴う。診断が困難な場合があるが、投与後の数日間 PIVKA II を測定することで確認できる。VK による予防をしない場合、ヨーロッパの遅発型 VK 欠乏性出血症の発現頻度は 100 万人あたり 4～7 例である。東南アジアではその発現頻度はより高く、約 0.1% の幼児が頭蓋内出血を起こす可能性がある。遅発型 VK 欠乏性出血症に対しては、非経口の VK 投与が最も効果の高い予防法である。経口投与による予防効果は、投与量及び投与頻度に依存する。未検出の肝胆汁性疾患を有する幼児以外では、経口による複数回投与により遅発型 VK 欠乏性出血症の予防に対して有効である。

6) Autret-Leca E らの報告 (2001、仏国ガイドライン) ¹⁶⁾

新生児では VK 依存性凝固因子の血漿中濃度は成人より低く、早期新生児及び母乳栄養児ではこれらの傾向がより顕著である。VK 欠乏性出血症には 3 つのタイプ (早発型、古典型及び遅発型) がある。すべての新生児に対して出生後すぐに VK を投与すべきであるが、投与経路、投与量、投与回数に関しては未だ議論の余地がある。VK の単回経口投与は、古典型及び早発型 VK 欠乏性出血症の予防ために行われているが、遅発型 VK 欠乏性出血症の予防に対しては筋肉内投与に比較し効果的ではないとの報告がある。VK 投与による小児がんのリスクについては、固形腫瘍に対するリスクは完全に否定することができるが、幼年期のリンパ芽球性白血病のリスクは否定できない。出血リスクのない人工栄養児には、出生後すぐに 2mg の VK を経口投与し、続いて生後 2～7 日の間に 2mg を経口投与することで、VK 欠乏性出血症を予防することが可能である。母乳栄養児には、出生当日～生後 2 日の間に VK 2mg を合計 2 回経口投与した後、母乳のみの哺育が終わるまで 2mg を週 1 回、又は 1 日あたり 25 μ g を毎日経口投与することが推奨されている。出血リスクの高い新生児 (早産、新生児疾患、出生時窒息、難産、摂食を遅らせるあらゆる疾患、既知の肝疾患、母親が VK を阻害する効果を有する薬剤を服用している児) については、初回投与時には筋肉内投与又は低速度での静脈内投与が必要である。特に未熟児では、児の状況に応じて反復投与が必要である。母親が VK を阻害する効果を有する薬剤を服用している場合には、出産前の母親に 10～20mg/日を経口投与 (出産の 15～30 日前) することで早期型 VK 欠乏性出血症を予防することができる。出血リスクの高い幼児については、出生直後に 1mg を筋肉内投与した後、凝固因子の状況に応じて反復投与する必要がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007) ¹⁷⁾

新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防として、「正期産児の場合、出生時に VK 1mg を筋肉内投与することによって、VK 依存性の凝固因子の減少を防ぐことができるが、この方法が早産児の新生児出血性疾患の予防に必ずしも有効であるとは限らない。」*との記載がある。なお、出生後 2～7 日に発症する古典型 VK 欠乏性出血症の予防においては、「経口投与の場合は長期にわたり繰り返し投与する必要がある」と記載されている。また、投与経路に関する記載として「米国で慣例的に行われている VK の筋肉内投与は安全なものであり、これによって小児がんや白血病のリスクが増大することはない。VK の経口投与が代替的な方法として示されているが、VK の経口投与の有効性は確立されていないため、これを慣例的に行うことは推奨できない。」と記載されている。

*同様の内容が、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項の文献検索後に報告されている。
(*Pediatr Int* 53; 68-71, 2011)

2) Neonatology; pathophysiology & management of the newborn 5th edition (1999) ¹⁸⁾

新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防として「すべての新生児に対して出生時に VK₁ 1mg を投与することを推奨する。」と記載されており、「生後 1 時間以内に VK 0.5～1mg を筋肉内投与することで VK 欠乏性出血症の予防が可能である。VK の経口投与も有効ではあるが、最適な投与量に関する統一された見解はない。」との記載がある。

3) Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition (2005) ¹⁹⁾

新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防として「VK₁ 0.5～1mg を筋肉内に単回投与する。新生児出血性疾患のためにすべての新生児に投与する。必要な場合、6～8 時間以内に反復投与する。」と記載されており、「すべて新生児に VK 0.5～1.0mg を筋肉内に単回投与することを推奨する。新生児のための VK の経口剤は、現在米国では承認されていない。古典型 VK 欠乏性出血症の予防に対する VK の投与（経口又は非経口）の効果は確認されている。」との記載がある。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) 米国ガイドライン (Controversies concerning vitamin K and the newborn. [2003]) ²⁰⁾

すべての新生児に対して VK 0.5～1mg を 1 回の筋肉内投与することを推奨している。また、経口 VK 製剤については、その有効性、安全性、薬物動態を更に検討し、乳児 VK 欠乏性出血症の予防のための至適投与方法を検討する必要があるとしている。

2) 英国ガイドライン (Guideline: The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. [2002]) ²¹⁾

健常正期産児に対する予防として、すべての新生児に対して VK 1mg を出生時に筋肉内投与又は経口投与することを推奨している。また、母乳栄養児には 1 日あたり VK 25µg を 3 ヶ月間、毎日経口投与、又は 2mg を出生時に投与し、以降、VK 1mg を週 1 回、3 ヶ月間投与することとしている。

3) 仏国ガイドライン (Vitamin K in neonates: how to administer, when and to whom. [2001])¹⁶⁾

出血のリスクのない人工栄養児では、出生後すぐに VK 2mg を経口投与し、続いて生後 2～7日の間に同量を経口投与する。母乳栄養児には上述した VK 2mg の合計 2 回の経口投与後、母乳のみの哺育が終わるまで 2mg を週 1 回、又は 1 日あたり 25 μ g を毎日経口投与することを推奨している。

4) 厚生省研究報告書 (新生児・乳児のビタミン K 欠乏性出血症の予防に関する研究 [1988])²²⁾

以下の通り、出生後哺乳が確立したとき、産科退院時及び 1 ヶ月後のそれぞれに VK シロップを各 1mL (2mg) 服用させることを推奨している。

- ① 出生後：数回の哺乳により、その確立したことを確かめて VK₂シロップ 1mL (2mg) を滅菌水 10 mL に薄めて、経口的に 1 回与える。
- ② 生後 1 週間 (産科退院時)：VK₂シロップ 1mL (2mg) を前回と同様に与える。
- ③ 生後 1 ヶ月：VK₂シロップ 1mL (2mg) を経口的に与える。

5) 国内ガイドライン (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)³⁸⁾

合併症をもたない正期産新生児には、以下のとおりの投与方法が推奨されている。

- ① 第 1 回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミン K₂シロップ 1ml (2mg) を経口的に 1 回投与する。なお、ビタミン K₂シロップは高浸透圧のため、滅菌水で 10 倍に薄めて投与するのほひとつの方法である。
- ② 第 2 回目：生後 1 週または産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミン K₂シロップを前回と同様に投与する。
- ③ 第 3 回目：1 ヶ月健診時にビタミン K₂シロップを前回と同様に投与する。
- ④ 留意点等
 - (1) 1 ヶ月健診の時点で人工栄養が主体 (おおむね半分以上) の場合には、それ以降のビタミン K₂シロップの投与を中止してよい。
 - (2) 前文で述べたように、出生時、生後 1 週間 (産科退院時) および 1 ヶ月健診時の 3 回投与では、我が国および EU 諸国の調査で乳児ビタミン K 欠乏性出血症の報告がある。この様な症例の発生を予防するため、出生後 3 ヶ月までビタミン K₂シロップを週 1 回投与する方法もある。
 - (3) ビタミン K を豊富に含有する食品 (納豆、緑葉野菜など) を摂取すると乳汁中のビタミン K 含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミン K 製剤を投与する方法も選択

肢のひとつであるが、現時点では推奨するに足る十分な証左はない。
(4) 助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミン K₂シロップの予防投与が遵守されなければならない。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

開発していない。

(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

要望内容について、過去に臨床試験は実施されていない。

また、国内文献は、「JMED plus」（1981年以降の文献）に対し、「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「予防」又は「Vitamin K」×「乳幼児・新生児」×「ビタミン K 欠乏性出血症」の検索式を用いて検索し（2010年5月13日実施）、本邦での臨床試験成績の報告を抽出した。その結果、要望内容に係る臨床試験成績の報告は得られなかったが、臨床使用実態調査として旧厚生省研究班が行った全国調査の報告、日本未熟児新生児学会が実施した実態報告、及び日本産婦人医会による使用実態調査報告が得られた。

旧厚生省研究班が合計4回の大規模な全国調査を実施している^{23)、24)、25)、26)、27)}。その報告によれば、全出生児に対する乳児 VK 欠乏性出血症の発症頻度（推定値）は、第1回全国調査（1978年1月～1980年12月）ではおよそ 1/4,000、第2回全国調査（1981年1月～1985年6月）ではおよそ 1/5,000、第3回全国調査（1985年7月～1988年6月）ではおよそ 1/16,000、第4回全国調査（1988年7月～1990年12月）ではおよそ 1/50,000 であった。第1回調査時と比較し、第4回全国調査時の乳児 VK 欠乏性出血症の発症頻度が 1/10 程度に低下した理由について、第4回全国調査時の報告では、VK 予防投与の普及によるものと考察している。その後日本小児科学会が実施した全国調査（1999年1月～2004年12月）²⁸⁾ では、乳児 VK 欠乏性出血症の報告数は71例であり、第4回全国調査時の 1/2 程度に減少した。なお、本調査において乳児 VK 欠乏性出血症と報告された71例について、発症前までの VK 製剤の投与回数は、0回が8例、1回が27例、2回が15例、3回が11例、不明が10例であった。

また、プロスペクティブで実施された新生児及び乳児 VK 欠乏性出血症の実態調査として、日本未熟児新生児学会による報告がある²⁹⁾。1998年7月から2001年6月の調査期間中に18例の新生児 VK 欠乏性出血症、10例の乳児 VK 欠乏性出血症、及び3例の発症日（月）齢不明の VK 欠乏性出血症の合計31例の報告があったが、二次調査等の成績をもとに VK 欠乏症と判定されたのは15例であった。そのうち、新生児 VK 欠乏性出血症であった症例は6例であり、全例 VK 製剤の投与歴がない院外出産児であった。6例の在胎期間及び出生体重の範囲は、それぞれ 36～41 週、3,006～3,486g であり、低出生体重児は含まれていなかった。新生

児 VK 欠乏性出血症は出生時の VK 製剤投与により予防可能と考えられた。また、乳児 VK 欠乏性出血症例であった症例は 9 例であり、投与方法は様々であるが全例 VK 製剤の投与歴があった。9 例の在胎期間及び出生体重の範囲は、それぞれ 28～40 週、500～3,264g であり、3 例が低出生体重児で、そのうちの 2 例は超低出生体重児であった。また、乳児 VK 欠乏性出血症例であった症例は 9 例の性比は 2 : 1 で男児が多かった。

新生児 VK 欠乏性出血症は、出生時の VK 製剤の投与により予防可能であるが、新生児の医療体制が整っている病院以外で出生した場合には、VK 製剤が投与されないことがあり、そのような新生児の中に VK 欠乏症が散発している。一方、乳児 VK 欠乏性出血症は VK 製剤の予防投与の普及により減少したものの、VK 製剤が予防的に投与されたにもかかわらず発症する例があり、VK 製剤の投与方式について検討が必要である。

日本産婦人科医会により 2011 年 2 月～3 月に実施された、正期産新生児に対するビタミン K₂ 投与に関する実施状況調査³⁹⁾ (対象 2,799 施設、回答があった施設 2,028 施設) によると、ほとんどの施設で母乳栄養であるかを問わずビタミン K₂ 投与が行われており、本剤の投与パターンについては、第 1 生日、退院時及び 1 ヶ月健診時の計 3 回投与が実施される施設の割合が最も高く、投与する医師が小児科医の場合 83.9%、産科医の場合では 73.4% で 3 回投与が行われていた。次いでへパプラスチンテストの結果により投与の要否を判断する施設の割合が、小児科医では 6.5%、産科医では 13.5%、第 1 生日又は退院時のどちらか 1 回と 1 ヶ月健診時に計 2 回投与する施設の割合が、小児科医では 6.3%、産科医では 9.4% であった。1 回あたりの投与量について、母乳栄養児、混合栄養児及び人工栄養児それぞれに対して、1 回 2mg を投与する施設数は、各々 1,231、1,247 及び 1,204 施設、1 回 1mg を投与する施設数は 682、700 及び 664 施設であった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

1) 海外におけるエビデンス

米国、英国、独国及び仏国においては、VK₁ 製剤による新生児又は新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防が承認されている。英国、独国及び仏国では注射及び経口投与のいずれも承認されているが、米国では注射のみが承認されている。

標準的な教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007)¹⁷⁾、Neonatology; pathophysiology & management of the newborn 5th edition (1999)¹⁸⁾、Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition (2005)¹⁹⁾ においては、推奨投与経路、投与量の記載に違いはあるものの新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対する VK 投与の有用性について記載されている。

海外における新生児 VK 欠乏性出血症の予防に対する無作為化比較試験の報告では、VK 投与の有効性が示されており^{7)、8)}、その効果は筋肉内投与、経口投与で同等であることが示唆

された^{9)、10)}。また、Cochrane Review (2000年)¹¹⁾によれば、新生児VK欠乏性出血症に対するVK製剤の予防効果を検討した無作為化比較試験の13試験では、その投与経路や製剤(VK₁、VK₂、VK₃)の違いに関わらず、生後1～7日目の血液凝固パラメータの値が改善すると結論されている。血液凝固パラメータの改善効果について、経口投与と筋肉内投与の投与経路の違いにより差があるというエビデンスはないと評価されており、VK製剤の新生児VK欠乏性出血症に対する予防効果が認められている。

乳児VK欠乏性出血症の予防効果については、いずれの投与方法についても無作為化比較試験で検討した結果は報告されていない。しかし、新生児・乳児VK欠乏性出血症の予防に対するレトロスペクティブな大規模調査結果については多数の報告があり、その多くはVK₁製剤の有用性を示唆している^{30)、31)}。

2) 国内におけるエビデンス

国内では、無作為化比較試験による検討結果の報告はないものの、旧厚生省研究班が行った臨床使用実態調査(全国調査)の報告がある。旧厚生省研究班により1985年に乳児VK欠乏性出血症の予防対策暫定普及案(生後1週間後及び1ヵ月後の2回のケイツーシロップ(以下、「本剤」)投与)が出され、1989年には予防対策として、出生後、生後1週間後及び生後1ヵ月後の合計3回の本剤投与が推奨された。全出生児に対する新生児VK欠乏性出血症の発症割合は第1回全国調査(1978年～1980年)と比較すると、第4回全国調査(1988年～1990年)²⁶⁾ではその発症頻度は1/10程度に低下したと報告されている。

プロスペクティブな新生児及び乳児VK欠乏性出血症の臨床実態調査として、日本未熟児新生児学会による報告がある²⁹⁾。この報告では、1998年7月から2001年6月の調査期間中に18例の新生児VK欠乏性出血症、10例の乳児VK欠乏性出血症、及び3例の発症日(月)齢不明のVK欠乏性出血症の報告があったとしている。このうち、二次調査等の成績をもとにVK欠乏症と判定されたのは15例(早期新生児6例、幼児9例)であった。新生児VK欠乏性出血症は全例VK製剤の投与歴がない院外出産児であり、VK欠乏性出血症は出生時のVK製剤投与により予防可能であることが推測された。一方、乳児VK欠乏性出血症例は、投与方法は異なるものの全例VK製剤の投与歴があり、投与方法の検討の必要性が示唆されている。

また、日本産婦人科医会により実施された、本剤の正期産新生児に対するビタミンK₂投与に関する実施状況調査³⁹⁾により、本剤が第1生日、退院時及び1ヵ月健診時の計3回、2mgが経口投与される実態が明らかとなった。(「6. 本邦での開発状況(経緯)及び使用実態について、(2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について」の項参照)

3) VK₁とVK₂の比較について

海外、国内ともに新生児・乳児VK欠乏性出血症に対するVK₁とVK₂の予防効果を直接比較した臨床試験の報告はないものの、国内では、新生児低プロトロンビン血症に対する治療効果を二重盲検比較試験により検討した報告、及び成人を対象としたワルファリン投与後の

VK₁ 及び VK₂ の効果をクロスオーバー試験により検討した報告がある。

新生児を対象とした二重盲検比較試験の報告³²⁾では、トロンボテスト値 20%未満の新生児 148 例をプラセボ群、VK₁ 2mg 投与群、VK₂ 2mg 投与群、VK₂ 6mg 投与群の 4 群に割付け、経口投与による効果を比較した。その結果、トロンボテストの平均値は、投与後 8、24 及び 48 時間のいずれの評価時間でもプラセボ群と比較してすべての VK 投与群で有意な改善が認められ、その改善効果は VK₂ 6mg 投与群、VK₂ 2mg 投与群、VK₁ 2mg 投与群の順であった。VK₁ 2mg 投与群と VK₂ 2mg 投与群の比較では、投与後 24 時間でのみ有意差が認められた。また、すべての VK 投与群で出血時間を短縮させる傾向がみられた。本試験では、新生児合併症として合計で 22 例 (VK₂ 6 mg 投与群 : 5 例、VK₂ 2 mg 投与群 : 5 例、VK₁ 2 mg 投与群 : 7 例、プラセボ : 5 例) に高ビリルビン血症が認められたが、副作用は認められなかった。

成人を対象としたクロスオーバー試験の報告³³⁾では、ワルファリン投与により低プロトロンビン血症を誘発させた健康成人男子 5 例で、VK₁ 及び VK₂ の効果を比較検討した。ワルファリン投与 48 時間後 (PT が最低値になると考えられる時間)、VK₁ 30mg 又は VK₂ 30mg を経口投与した後、若しくは VK 非投与時において、PT、トロンボテスト値及びヘパプラスチンテスト値を経時的に測定し、各検査値の回復を確認した (薬剤の影響を考慮し、各試験間のインターバルは 2 週間とした)。その結果、VK₂ の効力は、同量の VK₁ を投与したときと比較して回復が速やかで、投与後 6、9、12 時間の各時間には、PT、トロンボテスト値及びヘパプラスチンテスト値のいずれでも VK₁ の効力を有意に上回っていた。

以上より、VK₂ の経口投与は、VK₁ と比較して凝固パラメータの改善効果及び出血抑制効果が劣るとの報告は得られていない。

以上を総合的に判断すると、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する本剤の投与に関して、その有用性は示されていると考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

国内外を問わず、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防を目的として、VK₂ を新生児又は乳児に経口投与した際の安全性に関する報告はない。しかしながら、国内では 1980 年代から本剤の 3 回投与が推奨され広く普及してきたが、現時点までで安全性上の問題点を示唆する報告はない。また、企業が集積した副作用報告においても、特定の副作用について発現が懸念されるような報告はなかった。

なお、1992 年に英国での調査の結果から、新生児期に VK 製剤を筋肉内投与された群の小児がんの罹患確率は、非投与群あるいは経口投与群と比較して有意に高い (オッズ比 1.97 倍) とする報告がなされた (経口投与群と非投与群との間に有意差はなかった)³⁴⁾。この報告に対しては、その後多くの追試がなされ、VK 製剤の筋肉内投与が小児白血病のリスク要因であることを完全には否定できないとする報告はあったものの、そのほとんどは否定的な成績であった³⁵⁾。

以上を総合的に判断すると、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する本剤の経口投与に関して、その安全性は示されていると考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

VK₁ 製剤は、英国、独国及び仏国では注射及び経口による新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する予防投与が承認されており、米国では注射による新生児の VK 欠乏性出血症に対する予防投与が承認されている。また、小児の標準的教科書である Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (2007)¹⁷⁾、Neonatology; pathophysiology & management of the newborn 5th edition (1999)¹⁸⁾、Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd edition (2005)¹⁹⁾ において、推奨投与量の記載に違いはあるものの新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対する VK 投与の有用性について記載されており、海外のガイドラインでは、VK の注射あるいは経口投与、若しくは注射及び経口投与が新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防対策として推奨されている。また、海外では無作為化比較試験や大規模調査等が実施されており、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する本剤の有効性について、一定のエビデンスが示されている。

国内では、乳児 VK 欠乏性出血症の全国調査により、本剤の投与がその罹患率の低下に寄与していること、及び日本産婦人科医会にて実施された使用実態調査においても本剤が広く投与されていることが示唆されている。また、1980年代から本剤の経口投与が広く普及しているが、現在まで安全性上の問題は報告されていない。

以上より、検討会議は、本剤の新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると判断する。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

海外の研究報告において新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の「予防」に関する一定のエビデンスが示されており、米国、英国、独国及び仏国では、VK₁ 製剤において新生児又は新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防適応を有している。また、国内では、早期新生児期及び早期新生児期を過ぎた乳児期に見られる VK 欠乏性出血症は、それぞれ新生児 VK 欠乏性出血症、乳児 VK 欠乏性出血症として分類され、1980年代から旧厚生省研究班により臨床病態に関する調査が実施されてきた。これまでの研究により、新生児期からの VK 投与により新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の発症が共に減少していることが示唆されている^{23)、24)、25)、26)、27)}。

以上より、検討会議は、効能・効果は以下のとおり、新生児・乳児 VK 欠乏性出血症の予防と設定することが妥当であると考えられる。

【効能・効果】(下線部追加)

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

(2) 用法・用量について

海外諸国における VK 製剤の承認用法・用量は同一ではないが、用法・用量の違いにより、有効性または安全性に差が生じることを示す明確なエビデンスはない。一方、国内においては、1989年に旧厚生省研究班が VK 欠乏性出血症の予防対策として VK₂ 製剤の出生直後、出生1週間後及び出生1ヵ月後の計3回投与を推奨しており、その発症頻度は経時的に減少している^{23)、24)、25)、26)、27)}。また、日本産婦人科医会が実施した使用実態調査³⁹⁾においても、本剤の投与方法は主に3回投与であることが報告され、日本小児科学会によるガイドライン³⁸⁾においても同様の投与方法が記載されている。

以上より、検討会議は本剤の用法・用量は、現在本邦において広く普及しており、有効性及び安全性が確認されている投与方法と同様に、以下のとおり設定することが妥当と考える。

【用法・用量】(下線部追加)

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

なお、要望された用法・用量では「1回1mL(メナテトレノンとして2mg)を出生後3ヵ月まで週1回経口投与してもよい」と記載されているが、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、用法・用量として設定するには、エビデンスは不十分であると判断した。しかしながら、母乳栄養の状況等から VK 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など、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べきと考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書 (Vitamin K1 Injection)
- 2) 英国添付文書 (Konakion MM Paediatric)
- 3) 独国添付文書 (Konakion® MM 2 mg)
- 4) 独国添付文書 (Konakion® MM 2 mg) 和訳
- 5) 仏国添付文書 (Vitamin K1 Roche 2 mg/0.2 mL)
- 6) 仏国添付文書 (Vitamin K1 Roche 2 mg/0.2 mL) 和訳
- 7) Vietti TJ、 Murphy TP. Observations on the prophylactic use of vitamin K in the newborn infant. J Pediatr 1960;56:343-6
- 8) O'Connor ME、 Addiego JE. Use of oral vitamin K₁ to prevent hemorrhagic disease of the newborn infant. J Pediatr 1986;108:616-9
- 9) Jorgensen FS、 Felding P、 Vinther S、 Andersen GE. Vitamin K to neonates. Acta Paediatr Scand 1991;80:304-7
- 10) Greer FR、 Marshall SP、 Severson RR、 Smith DA、 Shearer MJ、 Pace DG、 et al. A new mixed micellar preparation for oral vitamin K prophylaxis: randomised controlled comparison with an intramuscular formulation in breast fed infants. Arch Dis Child 1998;79(4):300-5
- 11) Puckett RM、 Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. The Cochrane library 2000、 Issue 4:1-35
- 12) Sutor AH. New aspects of vitamin K prophylaxis. Semin Thromb Hemost 2003;29:373-6
- 13) Van Winckel M、 De Bruyne R、 Van De Velde S、 Van Biervliet S. Vitamin K、 an update for the paediatrician. Eur J Pediatr 2009;168(2):127-34
- 14) Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy. Blood Reviews. 2009;23(2):49-59
- 15) Suzuki S、 Iwata G、 Sutor AH. Vitamin K deficiency during the perinatal and infantile period.

- Semin Thromb Hemost 2001;27(2):93-8
- 16) Autret-Leca E、 Jonville-Bera AP、 Vitamin K in neonates: how to administer、 when and to whom. Paediatric Drugs 2001;3(1):1-8
 - 17) Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. Philadelphia: Elsevier、 2007. p.773-5
 - 18) Neonatology; pathophysiology & management of the newborn (5th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.;1999:334 & 1066-7
 - 19) Neonatal and Pediatric Pharmacology 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.;2005:785-7 & 875&911
 - 20) Committee on Fetus and Newborn. Controversies concerning vitamin K and the newborn. Pediatrics 2003;112:191-2
 - 21) Anonymous. Guideline: The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis. Brit J haematol 2002;119:295-309
 - 22) 塙嘉之 新生児・乳児のビタミン K 欠乏性出血症の予防に関する研究 1988;23-7
 - 23) 中山健太郎、池田稲穂、白幡聡、鈴木重統、辻芳郎、長尾大ら 乳児ビタミン K 欠乏性出血症 日本医事新報 1981;2996:22-8
 - 24) 塙嘉之、村田文也、真木正博、山田兼雄、長尾大、山本良郎ら 乳児ビタミン K 欠乏性出血症 —第二回全国調査成績(速報)— 日本医事新報 1986;3239:26-9
 - 25) 塙嘉之、真木正博、松山栄吉、多田裕、浦山功、母里啓子ら 乳児ビタミン K 欠乏性出血症の現状 —第三回全国調査成績— 日本医事新報 1989;3397:43-6
 - 26) 塙嘉之、真木正博、松山栄吉、多田裕、山田兼雄、長尾大ら 乳児ビタミン K 欠乏性出血症 —第四回全国調査成績— 日本医事新報 1991;3515:24-7
 - 27) 塙嘉之、坂元正一 新生児・乳児 VK 欠乏性出血症に対する VK 予防投与の実態調査 日本医事新報 1991;3515:28-31
 - 28) 白幡聡、伊藤進、高橋幸博、西口富三 乳児ビタミン K 欠乏性出血症全国調査成績(1999～2004年) 日本産婦人科・新生児血液学会誌 2006;16(1):S55-6
 - 29) 白幡聡、白川嘉継 我が国における新生児ならびに乳児ビタミン K 欠乏性出血症の現状 日本未熟児新生児学会雑誌 2002;14(2):105-11
 - 30) Cornelissen M、 von Kries R、 Loughnan P、 Schubiger G. Prevention of vitamin K deficiency bleeding: efficacy of different multiple oral dose schedules of vitamin K. Eur J Pediatr 1997;156:126-30
 - 31) von Kries R、 Hachmeister A、 Göbel U. Can 3 oral 2 mg doses of vitamin K effectively prevent late vitamin K deficiency bleeding? Eur J Pediatr 1999;158(Suppl3):183-6
 - 32) 真木正博、曾我賢次、樋口誠一、黒川元、白川光一、清水博ら 経口ビタミン K シロップによる新生児低プロトロンビン血症の治療 —二重盲検法による検討— 医学のあゆみ 1982;120(3):222-33
 - 33) 森口尊文、山崎要、大上知世、山崎忠昭 経口投与による VK1 と VK2 の効果の比較 新薬と臨床 1981;30(10):1687-97

- 34) Golding J、Greenwood R、Birmingham K、Mott M. Childhood cancer、intramuscular vitamin K and pethidine given during labour. 1992;305:341-46
- 35) Zipursky A. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns. 1999;104:430-37
- 36) 白幡聡 新生児・乳児ビタミン K 欠乏性出血症の予防・治療ガイドライン作成に向けて
ビタミン K フォーラム 2005;7:1-5
- 37) 国内添付文書 (ケイツーシロップ 0.2%)
- 38) 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、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)、
(http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_110131.pdf)
- 39) 日本産婦人科医会、正期産新生児に対するビタミン K₂ 投与のあり方について、
(http://www.jaog.or.jp/know/kisyakon/46_110713.pdf)