

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

血漿分画製剤（静注用プロトロンビン複合体製剤）

生物学的製剤基準

乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

ケイセントラ® 静注用500 ケイセントラ® 静注用1000

Kcentra® for I.V. Injection 500

Kcentra® for I.V. Injection 1000

剤形	凍結乾燥注射剤
製剤の規制区分	特定生物由来製品、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ケイセントラ®静注用 500 1バイアル中 人プロトロンビン複合体 500 国際単位 ケイセントラ®静注用 1000 1バイアル中 人プロトロンビン複合体 1000 国際単位
一般名	和名：乾燥濃縮人プロトロンビン複合体 洋名：Lyophilized Human Prothrombin Complex Concentrate
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：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年8月30日 販売開始年月日：2017年9月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売（輸入）：CSL ベーリング株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口 TEL：0120-534-587 通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） 時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く） 土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く） URL： https://www.cslobehring.co.jp/

本 IF は 2021 年 3 月改訂（第 1 版）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―

(2020 年 4 月改訂)

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際には、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、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・表現には薬機法の広告規則や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、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 を活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。

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 …………… 2
3. 製品の製剤学的特性 …………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の
制限事項 …………… 3
6. RMPの概要 …………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名 …………… 4
2. 一般名 …………… 4
3. 構造式又は示性式 …………… 4
4. 分子式及び分子量 …………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質 …………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 5
2. 有効成分の各種条件下における
安定性 …………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 6
2. 製剤の組成 …………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 …………… 7
4. 力価 …………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 …………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …………… 9
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …………… 10
9. 溶出性 …………… 10
10. 容器・包装 …………… 11
11. 別途提供される資材類 …………… 11
12. その他 …………… 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 12
2. 効能又は効果に関連する注意 …………… 12
3. 用法及び用量 …………… 12
4. 用法及び用量に関連する注意 …………… 13
5. 臨床成績 …………… 14

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 …………… 36
2. 薬理作用 …………… 36

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 …………… 39
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 42
3. 母集団(ポピュレーション)解析 …………… 42
4. 吸収 …………… 42
5. 分布 …………… 42
6. 代謝 …………… 43
7. 排泄 …………… 43
8. トランスポーターに関する情報 …………… 43
9. 透析等による除去率 …………… 43
10. 特定の背景を有する患者 …………… 43
11. その他 …………… 43

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 …………… 44
2. 禁忌内容とその理由 …………… 44
3. 効能又は効果に関連する注意と
その理由 …………… 44
4. 用法及び用量に関連する注意と
その理由 …………… 44
5. 重要な基本的注意とその理由 …………… 45
6. 特定の背景を有する患者に関する
注意 …………… 47
7. 相互作用 …………… 50
8. 副作用 …………… 50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …………… 53
10. 過量投与 …………… 53
11. 適用上の注意 …………… 53
12. その他の注意 …………… 54

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …………… 55
2. 毒性試験 …………… 55

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …………… 57
2. 有効期間 …………… 57
3. 包装状態での貯法 …………… 57

4. 取扱い上の注意	57
5. 患者向け資材	57
6. 同一成分・同効薬	57
7. 国際誕生年月日	57
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	57
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	57
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	58
11. 再審査期間	58
12. 投薬期間制限に関する情報	58
13. 各種コード	58
14. 保険給付上の注意	58

XI. 文 献

1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	59

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	62

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	63
2. その他の関連資料	63
3. 文献請求先	64

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ワルファリン等のクマリン系薬剤及びインダンジオン系薬剤といったビタミン K 拮抗薬 (VKA) は、ビタミン K 作用に拮抗し肝臓におけるビタミン K 依存性血液凝固因子 (第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、及び第Ⅹ因子) の産生を抑制して抗凝血効果及び抗血栓効果を発揮する。VKA は治療域が狭く、薬物動態が複数の内因性及び外因性変数の影響を受けやすいことが知られており、実際に長期間安定していた場合であっても、VKA 療法中の患者は、ビタミン K 依存性の血液凝固因子の欠乏により、しばしば過剰の抗凝固状態、すなわちプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) の上昇を示す。このため、頭蓋内出血をはじめとする重篤な急性出血性有害事象を生じることが問題となっている。また、過剰の抗凝固状態は、患者が出血リスクの高い外科手術又は侵襲的処置を受ける際に止血困難を引き起こすため、事前に正常化させる必要がある。

ケイセントラ®静注用 [一般名：乾燥濃縮人プロトロンビン複合体、以下本剤] は、ヒト血漿を分画して製造した凍結乾燥製剤であり、ビタミン K 依存性血液凝固因子第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子、並びにプロテイン C 及びプロテイン S の濃縮物からなる。

本剤は、1996 年にドイツにおいて、その後欧州各国において、「①VKA 療法による凝固因子欠乏、又は VKA の過剰投与下等の後天性プロトロンビン複合体凝固因子欠乏状態において、凝固障害の速やかな是正が求められる場面での出血治療及び周術期の出血予防、②先天性ビタミン K 依存性凝固因子欠乏症において、特定の凝固因子の高純度製剤が入手困難な場面での出血治療及び周術期の出血予防」の効能・効果で承認された。その後、急性重篤出血を起こした患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (3002 試験) 及び緊急外科手術をする必要がある患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (3003 試験) において、血漿と比較した本剤の有効性及び安全性が検討され、2013 年 12 月に米国で Kcentra®が承認された。現在、42 の国と地域で承認されている (2017 年 1 月 24 日現在)。

本邦においては 2012 年 4 月に厚生労働省より「医療上の必要性の高い未承認薬」として VKA 投与時における重篤な出血や緊急手術が求められる場面での PT-INR の補正を効能・効果とする本剤の開発が要請された。これを受けて CSL ベーリング社では医薬品医療機器総合機構との協議の末、2014 年より VKA 投与により PT-INR が上昇した日本人患者における、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法による凝固障害 (PT-INR の上昇) の緊急是正が求められる場面での本剤の有効性及び安全性を評価する第Ⅲ相臨床試験 (3004 試験) を実施し、「ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制」を効能又は効果として、2017 年 3 月に承認された。

なお、本剤は 2016 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

- ケイセントラ®は、ヒト血漿を分画して製造した、ビタミン K 依存性血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸおよび第Ⅹ因子、並びにプロテイン C およびプロテイン S からなる、乾燥濃縮人プロトロンビン複合体（PCC：Prothrombin Complex Concentrate）である。
- ケイセントラ®は、日本で初めてのビタミン K 拮抗薬投与患者の欠乏凝固因子を補充する 4 因子含有プロトロンビン複合体（4-Factor PCC）で、迅速な凝固能回復と止血効果を示す。
- 副作用
海外第Ⅲ相臨床試験において、234 例中 20 例（8.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、虚血性脳卒中、PT-INR 増加、深部静脈血栓症、四肢静脈血栓症、頭痛が各 2 例（0.9%）であった。（承認時）
日本人患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験において、11 例中 2 例（18.2%）に心房血栓症、脾臓梗塞の副作用が各 1 例認められた。（承認時）
重大な副作用として血栓塞栓症、ショック、アナフィラキシー、播種性血管内凝固（DIC）があらわれることがある。

3. 製品の製剤学的特性

- ケイセントラ®には専用の溶解器が添付しており、薬剤の調製が簡便である。また、凝固因子を高濃度で含有しているため総投与量を抑えることができる。
- 原料血漿は HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体について陰性であることを確認している。HIV-1、HBV、HCV および HAV については核酸増幅検査（NAT）を実施し、検出限界以下であることを確認している。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT を実施し、一定の基準に適合した血漿を用いている。さらに、ウイルス不活化・除去を目的とした製造工程が組み込まれている。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は「ビタミン K 拮抗薬（ワルファリン等）療法中の患者における、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置が求められる場面での PT-INR の速やかな是正」※を予定効能・効果として 2016 年 3 月 16 日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（28 薬）第 380 号）を受けている。

※承認された効能又は効果：ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「I. 6. RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項										
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】								
ショック、アナフィラキシー 血栓塞栓症状	原材料に由来する感染症 伝播	小児における安全性								
有効性に関する検討事項 使用実態下における有効性										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画</th> </tr> <tr> <td>通常<small>の</small>医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行</td> </tr> <tr> <td>追加<small>の</small>医薬品安全性監視活動： なし</td> </tr> <tr> <td>有効性に関する調査・試験の計画</td> </tr> <tr> <td>なし</td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画	通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： なし	有効性に関する調査・試験の計画	なし	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画</th> </tr> <tr> <td>通常<small>の</small>リスク最小化活動： ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</td> </tr> <tr> <td>追加<small>の</small>リスク最小化活動： なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画	通常 <small>の</small> リスク最小化活動： ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	追加 <small>の</small> リスク最小化活動： なし
医薬品安全性監視計画										
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行										
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動： なし										
有効性に関する調査・試験の計画										
なし										
リスク最小化計画										
通常 <small>の</small> リスク最小化活動： ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供										
追加 <small>の</small> リスク最小化活動： なし										

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。

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ケイセントラ®静注用 500 ケイセントラ®静注用 1000
(2) 洋名	Kcentra® for I.V. Injection 500 Kcentra® for I.V. Injection 1000
(3) 名称の由来	Kcentra (Vitamin <u>K</u> dependent coagulation factor <u>concentrate</u>)
2. 一般名	
(1) 和名(命名法)	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体
(2) 洋名(命名法)	Lyophilized Human Prothrombin Complex Concentrate
(3) ステム	該当しない
3. 構造式又は示性式	有効成分である人プロトロンビン複合体の構成因子について示す。 血液凝固第II因子(プロトロンビン)：分子量約 72 kDa の一本鎖糖タンパク質である。 血液凝固第VII因子：分子量約 50 kDa の一本鎖糖タンパク質である。 血液凝固第IX因子：分子量約 57 kDa の一本鎖糖タンパク質である。 血液凝固第X因子：分子量約 59 kDa の二本鎖タンパク質である。 プロテイン C：分子量約 62 kDa の二本鎖等タンパク質である。 プロテイン S：分子量約 69 kDa の一本鎖糖タンパク質である。
4. 分子式及び分子量	「II. 3. 構造式又は示性式」の項参照。
5. 化学名(命名法)又は本質	該当しない
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	会社又は開発コード：BE1116 略名：PCC (Prothrombin Complex Concentrate)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- | | |
|------------------------|-------|
| (1) 外観・性状 | 該当しない |
| (2) 溶解性 | 該当しない |
| (3) 吸湿性 | 該当しない |
| (4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点 | 該当しない |
| (5) 酸塩基解離定数 | 該当しない |
| (6) 分配係数 | 該当しない |
| (7) その他の主な
示性値 | 該当しない |

2. 有効成分の各種 条件下における 安定性

該当しない

3. 有効成分の確認 試験法、定量法

確認試験法：

定量法に示した項目を準用する。

定量法：

生物学的製剤基準 乾燥濃縮人プロトロンビン複合体 小分け製品の試験のうち以下の項目により実施する。

3.8.1 血液凝固第Ⅱ因子の力価試験

3.8.2 血液凝固第Ⅶ因子の力価試験

3.8.3 血液凝固第Ⅸ因子の力価試験

3.8.4 血液凝固第Ⅹ因子の力価試験

3.8.5 プロテイン C の力価試験

3.9 プロテイン S 含量試験

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ケイセントラ静注用	
	500	1000
性状	白色又はわずかに着色した粉末又はもろい塊であり、注射用水で溶解するとき、無色ないし淡黄色のほとんど澄明な液となる。	
pH	6.5～7.5	
浸透圧比	約 0.6 (生理食塩液に対する比)	

製剤バイアルラベルの単位表示部の下地色：

ケイセントラ®静注用 500 赤色 (文字 (500 IU) は白抜き)

ケイセントラ®静注用 1000 緑色 (文字 (1000 IU) は白抜き)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 6.5～7.5

浸透圧比 : 約 0.6 (生理食塩液に対する比)

(5) その他

IV. 製剤に関する項目

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		ケイセントラ®静注用		備考
		500	1000	
有効成分	人プロトロンビン複合体 ^{注1)}	500IU ^{注2)}	1,000IU ^{注2)}	ヒト血液由来成分 採血国：ドイツ 採血の区分 ^{注3)} ：献血 及び 採血国：米国 採血の区分 ^{注3)} ： 非献血
	アンチトロンビンⅢ	4-30IU	8-60IU	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分 ^{注3)} ： 非献血
添加剤	人血清アルブミン	40-80mg	80-160mg	/
	ヘパリンナトリウム	8-40IU	16-80IU	
	塩化ナトリウム	60-120mg	120-240mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	45-92mg	91-183mg	
	塩酸	適量	適量	
	水酸化ナトリウム	適量	適量	
添付溶解液（日局注射用水）		20mL	40mL	

本剤は製造工程でアンチトロンビンⅢ（採血国：米国、採血の区分^{注3)}：非献血）及びヘパリンナトリウム（ブタの腸粘膜由来成分）を使用している。

注1) 人プロトロンビン複合体は、血液凝固第Ⅱ・第Ⅶ・第Ⅸ・第Ⅹ因子、プロテインC及びプロテインSを含有する。

注2) 血液凝固第Ⅸ因子としての分量。

注3) 「献血又は非献血の区別の考え方」参照。

IU：国際単位

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

	ケイセントラ®静注用 500	ケイセントラ®静注用 1000
添付溶解液 (日局注射用水)	20 mL	40 mL

4. 力価

血液凝固第Ⅸ因子の力価を以て本剤の力価とし、国際単位で表している。

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は血漿分画製剤であるため血漿成分の混入は否定できない。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

試験	保存条件	実施期間	結果
長期保存試験	25±2°C、 60±5%RH	36 箇月	変化は認められない。
加速試験	40±2°C、 75±5%RH	6 箇月	変化は認められない。
光安定性試験	25°C、60%RH	総照度： 120 万 lux・h 以上、 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ² 以上	曝光下の保存では、血液凝固第Ⅱ因子、Ⅶ因子、Ⅸ因子、Ⅹ因子、プロテインCの活性値及びプロテインSの定量値に低下が認められた。

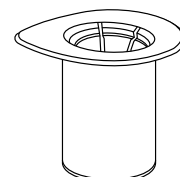
IV. 製剤に関する項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

[ケイセントラ®静注用 500/1000 の使用方法]

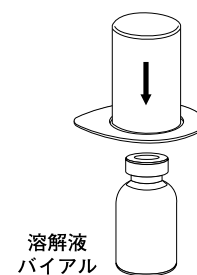
1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

2. 溶解器（薬液用両刃針）のシールを完全にはがして開封する。プリスター包装から取り出さないこと。
(図 1)



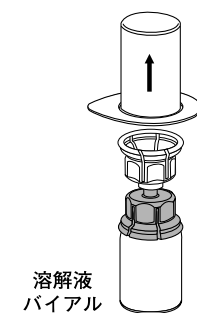
(図 1)

3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をプリスター包装に入れたままの状態を取り、青色側アダプターの穿刺部を、溶解液バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺しこむ。
(図 2)



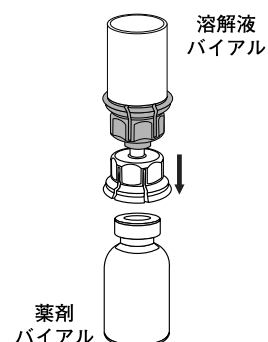
(図 2)

4. プリスター包装の縁をつかみ、プリスター包装のみを垂直に引き上げ、溶解器から慎重に取り外す。このとき、溶解器を一緒に引き上げないように注意する。
(図 3)



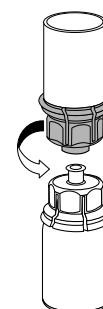
(図 3)

5. 薬剤バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、バイアル全体をしっかりと握り、溶解器の透明側アダプターの穿刺部を薬剤バイアルのゴム栓にまっすぐ下向きに刺し込む。このとき溶解液が薬剤バイアル中に移行する。
(図 4)



(図 4)

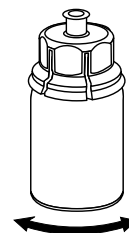
6. 片手で青色の部分をつかみ、もう片方の手で透明な部分をつかみ、慎重に回して二つに分ける。
(図 5)



(図 5)

IV. 製剤に関する項目

7. 透明な部分を付けたまま、薬剤バイアルを泡立てないように緩やかに揺り動かして完全に溶解する。バイアルを振らないこと。(図6)



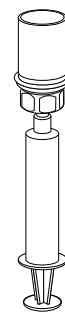
(図6)

8. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。薬剤バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器のルーアロックに接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。(図7)



(図7)

9. 注射器のプランジャーを押したまま、薬剤バイアルごと全体を上下逆さまにして、プランジャーをゆっくりと引っ張りながら、薬液を注射器の中に吸引する。(図8)



(図8)

10. 薬液が注射器の中に移行したら、注射器のプランジャーを下向きにしたままの状態、溶解器を注射器から取り外す。(図9)



(図9)

8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

ケイセントラ®静注用 500 1バイアル
(日局注射用水 20mL×1バイアル、薬液用両刃針添付)
ケイセントラ®静注用 1000 1バイアル
(日局注射用水 40mL×1バイアル、薬液用両刃針添付)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色ガラス製
ゴム栓：ブロモブチルゴム製
キャップ：ポリプロピレン、アルミニウム

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 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制

(解説)

ワルファリン等のクマリン系薬剤及びインダンジオン系薬剤といったビタミン K 拮抗薬 (VKA) は、ビタミン K 作用に拮抗し肝臓におけるビタミン K 依存性血液凝固因子 (第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子) の産生を抑制して抗凝血効果及び抗血栓効果を発揮する。

本剤は、ビタミン K 依存性の上記 4 因子を短時間に生理的濃度まで補充し是正することが示されている。

海外臨床試験では、止血効果及び PT-INR の速やかな是正効果を指標とした本剤群と血漿群の比較において、本剤群の血漿群に対する非劣性が検証された。また、本邦で実施した臨床試験においても同様の止血効果及び PT-INR の是正効果が示された。

以上を踏まえ、本剤投与により期待される臨床的効果を明確にするため、上記の効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、血液凝固第Ⅸ因子として、下記の投与量を単回静脈内投与する。

投与前のプロトロンビン時間-国際標準比 (PT-INR)	投与量	
	体重 100 kg 以下の場合	体重 100 kg を超える場合
2~<4	25 IU/kg	2500 IU
4~6	35 IU/kg	3500 IU
>6	50 IU/kg	5000 IU

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外臨床試験は上記用法及び用量を用いて実施され、止血効果及び PT-INR の速やかな是正効果を指標とした本剤群と血漿群の比較において、本剤群の血漿群に対する非劣性が検証され、また、安全性においても同等であることが示されている。よって諸外国において上記用法及び用量で承認されている。

本剤は内因性の物質であることから、人種差及び民族差は無いと広く考えられており、上記用法及び用量で臨床試験を本邦で実施した。その結果、止血効果、PT-INR の是正効果及び安全性プロファイルは海外臨床データと同様であったことから、本用法及び用量は日本人患者に対しても適切であると考えられた。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤の投与を受ける患者には、ビタミン K 製剤の併用を考慮すること。

(解説)

本剤に含有される凝固因子の半減期は、第Ⅶ因子の約 5 時間から第Ⅱ因子の約 60 時間まで幅がある。本剤による欠乏凝固因子の補充による効果は持続しないため、抗凝固が是正された状態を確実に出血傾向の抑制を維持持続させるため、ビタミン K の併用を推奨している（本剤の臨床試験においては、原則としてビタミン K を併用投与することを推奨していた）。

急性重篤出血をきたした患者においては、再出血又は新たな出血を回避する間、出血傾向の抑制を維持、抗凝固が是正された状態を持続することが極めて重要である。

このような状況では、各領域の治療ガイドラインや医療施設における標準治療等に従ってビタミン K の併用を考慮することが推奨されている。

(参考)

以下の主要国内ガイドラインにおいて、それぞれ PCC によって是正された PT-INR の再上昇を避けるための、乾燥濃縮プロトロンビン複合体（各ガイドライン中、乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤）とビタミン K の併用投与が推奨されている。

- ・脳卒中治療ガイドライン 2015
- ・心房細動治療（薬物）治療ガイドライン（2013）
- ・循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（JCS2009）

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

■承認申請臨床データパッケージ

治験の相 (試験番号)	評価項目	試験 デザイン	対象
海外第Ⅰ相 (1001)	◎ 薬物動態、 安全性	非盲検、 非対照試験	健康被験者 15例
海外第Ⅱ相 (7D-201KO)	○ 有効性、 安全性	非盲検、 非対照試験	経口抗凝固薬を使用している患者又は重度肝疾患を有する患者 30例
海外第Ⅱ相 (7D-202KO)	○ 有効性、 安全性	非盲検、 非対照試験	先天性第Ⅸ因子欠乏症（血友病B）患者 2例
医師主導 (Preston 2002)	○ 有効性、 安全性	非盲検、 非対照試験	ワルファリンを用いた経口抗凝固療法の速やかな是正を要する患者 42例
医師主導 (Evans 2001)	○ 有効性、 安全性	コホート、 非盲検、 非対照試験	ワルファリン投与により PT-INR が 8.0 を超えており、重篤出血を有するか緊急の外科手術を要する患者 10例
海外第Ⅲ相 (3001)	◎ 有効性、 安全性	非盲検、 非対照試験	急性出血に対して、又は手術前にビタミン K 拮抗薬療法の速やかな是正を要する、後天性血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子欠乏症を有する患者 43例
海外第Ⅲ相 (3002)	◎ 有効性、 安全性	非盲検、 無作為化、 (血漿) 対照、 非劣性試験	血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の後天性欠乏症を有し、重篤出血のためにビタミン K 拮抗薬療法の速やかな是正を要する患者 212例
海外第Ⅲ相 (3003)	◎ 有効性、 安全性	非盲検、 無作為化、 (血漿) 対照、 非劣性試験	血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の後天性欠乏症を有し、緊急外科手術又は侵襲的処置のためにビタミン K 拮抗薬療法の速やかな是正を要する患者 176例
国内第Ⅲ相 (3004)	◎ 有効性、 安全性	非盲検、 非対照、 単群試験	血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の後天性欠乏症を有し、急性重篤出血時あるいは外科手術又は侵襲的処置が求められる場面でのビタミン K 拮抗薬療法の速やかな是正を要する日本人患者 11例

◎：評価資料 ○：参考資料

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

海外第 I 相臨床試験 (1001 試験)⁵⁾

目的	健康被験者にケイセントラを単回投与したときの薬物動態 (PK) を評価する。
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照 海外施設 (ドイツ)
対象	健康被験者 15 例 (18~62 歳)
試験方法	ケイセントラを第IX因子として 50 IU/kg で単回静脈内投与した。
試験期間	最長 12 週間
評価項目	有効性 【主要評価項目】 血液凝固第II、第VII、第IX及び第X因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度から算出した PK パラメータ 安全性 有害事象 臨床検査 (血液学的検査、凝固活性化マーカー、ウイルス安全性) バイタルサイン
試験結果	有効性 【主要評価項目】 血液凝固第II、第VII、第IX及び第X因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度から算出した PK パラメータ 「VII. 1. (2) 1) 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人、外国人データ)」の項参照 安全性 有害事象 15 例中 1 例に 1 件の有害事象 (鼻咽頭炎) が発現したが、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

社内資料：海外第 I 相臨床試験 (1001 試験)

(3) 用量反応探索試験

海外第III相臨床試験 (3001 試験)⁶⁾

目的	プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) 値の低下を指標として、経口抗凝固薬の抗凝固作用をケイセントラが効果的に是正できるかを明らかにする。
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照、単群試験 海外多施設共同 (ドイツ、ハンガリー、オーストリア他)
対象	経口抗凝固薬 (クマリン又はクマリン誘導体) 投与に起因する後天性血液凝固第II、第VII、第IX及び第X因子欠乏症を来し、緊急手術又は急性出血のために抗凝固作用の速やかな是正を要する患者 43 例 (Intention-to-treat 解析対象集団)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ 経口抗凝固薬 (クマリン又はクマリン誘導体) 投与後に、緊急の外科的介入又は侵襲的診断介入が必要となった者又は抗凝固薬投与後に、急性出血のために PT-INR 是正が必要となった者 ・ PT-INR が 2 超の者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験への登録前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ 本試験への登録前 2 週間以内に、全血、血漿又は血漿分画製剤の輸血を受けた者 ・ 本試験の治験薬の成分に対する過敏症がある者又は過敏症の既往歴がある者 ・ ヘパリン起因性 2 型血小板減少症の既往歴がある者 ・ 血液凝固第II、第VII、第IX及び第X因子に対する阻害薬を使用した者 ・ プロテイン C の先天性欠乏症を有する者

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (つづき)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・既存の進行性の致死的疾患によって、余命が3ヵ月未満である者 ・深部静脈血栓症又は肺塞栓症に最近罹患した患者で、経口抗凝固薬による安定した目標治療域の維持が2週間未満である者 ・急性の狭心症、血栓症、心筋梗塞、播種性血管内凝固及び敗血症がある者並びに重度の虚血性血管障害がある者 ・妊婦、授乳婦又は授乳する可能性のある女性 ・本試験の本質、範囲及び起こり得る結果を理解できないような精神状態にある者 ・本試験に非協力的な態度及び／又は薬物嗜癖（アルコール乱用を含む）を示す者 ・本試験に登録したことがある者 								
<p>試験方法</p>	<p>ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて、下記の用量でケイセントラを静脈内に単回投与した。</p> <p>■ケイセントラの投与量</p> <table border="1" data-bbox="695 696 1426 891"> <thead> <tr> <th>ベースラインの PT-INR</th> <th>ケイセントラの投与量^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～3.9</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4～6</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 体重 100 kg を超える患者については、体重 100 kg として投与量を算出した。また、全患者に対して、原則ビタミン K を静脈内投与することとした。なお、ビタミン K の投与量はアメリカ胸部医学会ガイドライン又は当該地域の臨床指針に基づいて設定した。</p>	ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])	2～3.9	25	4～6	35	>6	50
ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])								
2～3.9	25								
4～6	35								
>6	50								
<p>試験期間</p>	<p>最長 3 カ月間</p>								
<p>評価項目</p>	<p>有効性 【主要評価項目】 PT-INR の速やかな低下（投与終了後 30 分時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した患者の割合）</p> <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の増加（増分生体内回収率 [IVR] 及び従来の IVR による評価） ・臨床的有効性：進行中の出血に対する止血効果又は外科的介入時の過剰出血に対する回避効果に関する治験責任医師の評価（「非常に良好」、「良好」、「議論の余地あり」、「なし」） <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与後に発現した有害事象 ・バイタルサイン ・身体検査 ・血液学的検査 ・凝固活性化マーカー並びに血栓症の臨床徴候及び症状 ・ウイルス安全性検査（投与前後の抗ウイルス抗体の力価、B 型肝炎ウイルス表面抗原及びポリメラーゼ連鎖反応解析） 								

V. 治療に関する項目

試験結果

有効性

【主要評価項目】

PT-INR の速やかな低下（投与終了後 30 分時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した患者の割合）

PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合は、解析対象集団（ITT）では 43 例中 40 例（93%、95% CI : 81.5, 98.1）であった。

PT-INR の速やかな低下が認められなかった 3 例では PT-INR は 1.4 であったが、臨床的観点からは、PT-INR はほぼ是正されたと考えることができた。

なお、治療計画書に適合（30 分）した解析対象集団では、34 例中 32 例（94%、95% CI : 81.1, 99.0）で、PT-INR の速やかな低下が認められた。

【副次的評価項目】

血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C の血漿中濃度の増加（増分生体内回収率 [IVR] 及び従来の IVR による評価）

血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR の範囲は、1.29%/ (IU/kg)（第Ⅸ因子）～ 2.33%/ (IU/kg)（プロテイン S）であった。また、従来の IVR の範囲は 51.3%（第Ⅸ因子）～95.1%（プロテイン S）であった。凝固因子の増分 IVR について得られたデータから、投与量 1 IU/kg につき、通常、第Ⅸ、第Ⅶ及び第Ⅹ因子の血漿中濃度が約 1.5% 上昇し、第Ⅱ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度が約 2% 上昇すると予想された。

また、ケイセントラの用量群別の増分 IVR は、PT-INR のベースライン値が高いほど、各成分の増分 IVR は小さかった。

■増分 IVR（解析対象集団：ITT）

パラメータ (N=42)	増分 IVR (%/ [IU/kg]) ^{a)}			
	中央値	範囲	平均値 [90% CI]	SD
第Ⅸ因子	1.29	0.67-3.43	1.37 [1.24, 1.50]	0.50
第Ⅱ因子	1.90	1.01-3.09	1.91 [1.78, 2.05]	0.52
第Ⅶ因子	1.65	0.47-2.73	1.60 [1.46, 1.74]	0.54
第Ⅹ因子	1.84	1.07-3.04	1.93 [1.80, 2.05]	0.47
プロテイン C	2.05	1.33-3.09	2.07 [1.96, 2.18]	0.44
プロテイン S	2.33	1.02-4.49	2.44 [2.22, 2.65]	0.82

a) 増分 IVR は以下の式を用いて算出した：増分 IVR (%/ [IU/kg]) = (試験薬投与後 3 時間までの血漿中の最大活性値 - ベースライン値 [%]) / (体重あたりの投与量 [IU/kg])

N：総症例数

臨床的有効性：進行中の出血に対する止血効果又は外科的介入時の過剰出血に対する回避効果に関する治験責任医師の評価

ITT では、治験責任医師による臨床的有効性の評価が「非常に良好」であった患者は 43 例中 40 例（93.0%）であった。

V. 治療に関する項目

試験結果 (続き)	安全性 有害事象	
	因果関係が否定できないと判断した有害事象の発現率は 2 例 (5%) であり、臨床検査値異常 (プロトロンビンフラグメント 1+2 の増加) 及び肺塞栓症各 1 例であった。そのうち重篤な有害事象は 1 例 (2%)、死亡は 1 例 (2%) であった。	
	■有害事象の概要 (安全性解析対象集団: ITT-S)	
	有害事象の分類	症例数 (%) (N=43)
	全ての有害事象 ^{a)}	25 (58)
	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ^{b)}	2 (5)
	重篤な有害事象 ^{c)}	6 (14)
	治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	1 (2)
	死亡	3 (7)
	治験薬との因果関係が否定できない死亡	1 (2)
投与中止に至った有害事象	0	
治験薬との因果関係が否定できない投与中止に至った有害事象	0	
重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象	6 (14)	
a) 記録期間は、治験薬の投与開始から最初のウイルス安全性評価 (許容期間: 8~11 日) までとした。		
b) 治験薬との因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。		
c) 重篤な有害事象: 治験薬投与後に発現した重篤な有害事象		
N: 総症例数		

社内資料: 海外第Ⅲ相臨床試験 (3001 試験) (承認時評価資料)

国内第Ⅲ相臨床試験 (3004 試験)²⁾

目的	ケイセントラの投与によって、プロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) を 1.3 以下に低下させることにより、ビタミン K 拮抗薬 (VKA) の効果が是正されることを示す。
試験デザイン	前向き、非盲検、非対照、単群試験 国内多施設共同 (日本)
対象	VKA 投与により PT-INR が上昇している患者のうち、急性重篤出血を来した、あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が必要となった日本人患者 11 例 (出血群 6 例、手術群 5 例、53~92 歳)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 同意取得の時点で 20 歳以上の日本人の男女 VKA (例: クマリン又はクマリン誘導体) の投与を受けている者 本剤投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上である者 本剤投与後 24 時間以内の外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正を必要とする者、又は急性重篤出血を来している者。なお、急性重篤出血とは以下のいずれかに該当するものと定義される。 <ul style="list-style-type: none"> 生命を脅かす又は生命を脅かすおそれがある出血 ヘモグロビンレベルが 2 g/dL 以上低下するような急性出血 血液製剤 (新鮮凍結血漿、赤血球、血液凝固因子製剤) の投与を必要とする出血

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される生存期間が 5 日未満である者 ・ 本剤を投与せずとも、ビタミン K の静脈内投与及び VKA の中止のみで凝固障害が十分に是正される者 ・ PT-INR を基準値内に低下させることが治療目標ではない者 ・ 未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、直接作用型第 Xa 因子阻害剤及び直接トロンビン阻害剤など、VKA 以外の抗凝固薬を使用した者（又は 1 日以内に使用すると考えられる者） ・ プロトロンビン複合体製剤が禁忌となる病歴のある者： <ul style="list-style-type: none"> - 本剤薬剤自体に対して、又は本剤のいずれかの成分（ヘパリン、第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子、第 X 因子、プロテイン C、プロテイン S、アンチトロンビン III 及び人血清アルブミンを含む）に対して、アナフィラキシー反応又は重度の全身性反応を起こしたことがある者 - 播種性血管内凝固症候群（DIC）の者 - ヘパリン起因性血小板減少症の者 ・ スクリーニング前 3 ヶ月以内の血栓症、心筋梗塞、DIC、脳血管障害、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は重度の末梢血管疾患の既往歴がある者 ・ VKA の投与以外の原因による先天性又は後天性の止血異常（例：血友病、抗リン脂質抗体症候群、PT-INR 上昇を伴う肝疾患など）がある者 ・ VKA 療法の是正だけでは抑制できないと考えられる出血（例：大血管破裂、急性の重症外傷、血小板減少症など）がある者 ・ スクリーニング時に重篤な感染症（例：髄膜炎、敗血症）が疑われる者 ・ 本剤投与開始前 2 週間以内の全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血（濃厚赤血球 [PRBC] の輸血は除外基準に該当しない）を受けた者 ・ 進行性の悪性腫瘍（皮膚の扁平上皮癌又は基底細胞癌を除く）を有する者 ・ Day 10 より前に血小板輸血又はデスマプレシン投与が必要となることが予想される者 ・ 末期肝疾患（Child-Pugh 分類クラス C）を有する者 ・ ステージ 5（糸球体ろ過量 15 mL/分未満又は透析依存）の慢性腎疾患を有する者 ・ 既存の進行性の致死的疾患によって、余命が 3 ヶ月未満である者 ・ 本剤投与開始前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・ 妊婦又は授乳婦 ・ 本試験に登録されたことがある者 ・ 治験期間中を通じて医学的に信頼できる避妊法を使用しない又は使用する意思が無い、あるいは治験期間中を通じて性交を中止しない、あるいは外科的避妊術を受けていない、妊娠可能な女性患者（とそのパートナー） ・ 以下の項目に該当する ICH 患者 <ul style="list-style-type: none"> - グラスゴー・コーマ・スケール（GCS）が 7 未満 - ABC/2 法によって評価した脳内血腫量が 30 cm³ 超 - 硬膜下血腫については、最大厚 10 mm 以上又は正中偏位 5 mm 以上又は急性硬膜下血腫（脳神経外科医の所見に基づく） - くも膜下出血については、水頭症の所見又は Hunt and Hess 分類 2 超又は硬膜下血腫併発 - テント下出血 - 硬膜外血腫 - 脳室内穿破を伴う出血 - 外科的処置が必要となる場合
---------------	--

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて、下記の用量のケイセントラを静脈内に単回投与した。</p> <p>■ケイセントラの投与量</p> <table border="1" data-bbox="694 331 1423 533"> <thead> <tr> <th>ベースラインの PT-INR</th> <th>ケイセントラの投与量^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～<4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4～6</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 体重 100 kg を超える患者については、体重 100 kg として投与量を算出した。そのため、第IX因子の最大用量は 5000 IU を超えない。また、全患者に対し、原則施設の治療基準に従って、ビタミン K を静脈内投与することとした。</p>	ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])	2～<4	25	4～6	35	>6	50
ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])								
2～<4	25								
4～6	35								
>6	50								
試験期間	約 45 日間								
評価項目	<p>有効性</p> <p>【主要評価項目】 ベースライン及び本剤投与終了後 30 分に測定された PT-INR</p> <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・手術群のみ：外科手術又は侵襲的処置時の過剰出血の回避に関する医師の評価（「非常に良好」、「良好」、「疑わしい [以下、「議論の余地あり」]」、「なし」） ・出血群のみ：進行中の急性重篤出血の止血に関する評価（「優」、「良」、「劣/無」） ・血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加（上昇率 [以下、「増分 IVR」] 及び IVR [以下、「従来の IVR」] による評価） ・本剤投与開始から PT-INR 是正までの時間 ・ベースライン及び本剤投与終了後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間の PT-INR ・本剤投与開始後 24 時間までの赤血球輸血の使用 ・本剤投与開始後 24 時間までの他の血液製剤及び止血剤の使用 ・Day 45 の全死因死亡率 ・出血群のみ：頭蓋内出血を有する患者について、mRS により評価された Day 45 の神経学的転帰 ・手術群のみ：PBL と ABL の処置ごとの比較 ・手術群のみ：創部ドレナージ量 ・手術群のみ：縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間（ドレーン留置時間） <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与後に発現した有害事象（以下、有害事象）：Day 14 までの有害事象及び Day 45 までの重篤な有害事象 ・バイタルサイン ・身体検査 ・ウイルス安全性検査（投与前後の抗ウイルス抗体の力価、B 型肝炎ウイルス表面抗原、ポリメラーゼ連鎖反応解析） ・血液学的検査、血液生化学的検査 								

V. 治療に関する項目

試験結果

有効性

【主要評価項目】

ベースライン及び本剤投与終了後 30 分に測定された PT-INR

全体において、本剤投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した患者は、11 例中 9 例 (81.8%) であった。ベースラインの PT-INR の中央値は 3.13 であったが、投与終了後 30 分では 1.15 となった。本剤投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 2 例では、投与終了後 24 時間までの追跡期間を通して PT-INR は 1.3 以下に低下しなかった。

■ベースライン及び本剤投与終了後 30 分の PT-INR (最大解析対象集団: FAS)

	出血群 (N=6)	手術群 (N=5)	全体 (N=11)
ベースライン			
平均値 (標準偏差)	5.33 (3.36)	3.46 (1.52)	4.48 (2.74)
中央値	4.76	3.13	3.13
(最小値-最大値)	(2.26-10.56)	(2.11-5.82)	(2.11-10.56)
本剤投与終了後 30 分 ^{a)}			
平均値 (標準偏差)	1.15 (0.15)	1.33 (0.34)	1.23 (0.26)
中央値	1.11	1.25	1.15
(最小値-最大値)	(1.01-1.38)	(1.07-1.92)	(1.01-1.92)

a) 1 例の患者では、血液検体が凝固していたため本剤投与終了後 30 分の PT-INR が欠測であった。統計解析計画書に従い、主要有効性評価項目の解析では当該患者の PT-INR には本剤投与終了後 1 時間の値を使用した。

【副次的評価項目】

外科手術又は侵襲的処置時の過剰出血の回避に関する医師の評価 (手術群のみ)

手術群では、止血効果の判定は全ての患者 (5 例中 5 例) で「有効」であった。5 例中 4 例における過剰出血の回避に関する評価は「非常に良好」であり、残りの 1 例の評価は「良好」であった。1 例では、止血効果の判定は「有効」であったが、投与終了後 30 分の PT-INR は 1.3 以下に低下していなかった。

進行中の急性重篤出血の止血に関する評価 (出血群のみ)

出血群で止血効果が評価可能であった患者は 6 例中 5 例であった。評価可能な 5 例中 3 例が「有効」、2 例が「無効」であり、1 例 (くも膜下出血) が「評価不能」であった。止血効果の判定が「有効」であった 3 例のうち、進行中の急性重篤出血の止血に関する評価が「優」は 2 例、「良」は 1 例であった。止血効果が「有効」であった 3 例ではいずれも、ケイセントラ投与終了後 30 分の PT-INR は 1.3 以下であった。止血効果が「無効」であった 2 例のうち 1 例では、投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下していなかった。

血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加

「Ⅶ. 1. (2) 2) VKA 療法中患者における単回投与時の血漿中濃度」の項参照

本剤投与開始から PT-INR 是正までの時間

ケイセントラ投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下した患者は、出血群では 6 例中 5 例、手術群では 5 例中 4 例であった。投与終了後 30 分の PT-INR が 1.3 以下に低下しなかった 2 例は、投与終了後 24 時間までの追跡期間を通して 1.3 以下に低下しなかった。

V. 治療に関する項目

試験結果
(続き)

- ・出血群の1例：ベースラインのPT-INRは7.08であり、投与終了後24時間までの値の範囲は1.38～3.93であった。
- ・手術群の1例：ベースラインのPT-INRは5.82であり、投与終了後24時間までの値の範囲は1.92～2.46であった。

なお、1例は、検体が凝固していたため投与終了後30分のPT-INRを欠測とし、投与終了後1時間のPT-INRを有効性の解析に使用した。この症例では、投与終了後の全ての測定時点で1.3以下であり、投与終了後24時間までの値の範囲は0.94～1.07であった。

ベースライン及び本剤投与終了後30分、1時間、3時間、6時間、12時間、24時間のPT-INR

ケイセントラ投与終了後の全ての測定時点においてPT-INRが1.3以下に維持されたのは、全体では11例中6例(54.5%)であった。投与終了後24時間までの時点で1.3超のPT-INRが認められた5例のうち、2例ではいずれの測定時点においてもPT-INRは1.3以下に低下せず、他の2例ではPT-INRは投与終了後24時間まで1.5未満に維持され、残りの1例では投与終了後24時間を除く全ての測定時点でPT-INRは1.3以下であった(投与終了後24時間のPT-INRは1.34であった)。

出血群のPT-INRの中央値は、ケイセントラ投与終了後の全ての測定時点で1.3以下であった。手術群のPT-INRの中央値は、投与終了後3時間(PT-INRの中央値1.33)を除き、ケイセントラ投与終了後の全ての測定時点で1.3以下であった。

本剤投与開始後24時間までの赤血球輸血の使用

全体では、11例中6例(54.5%)が赤血球輸血を受けた。その内訳は、出血群6例中2例及び手術群5例中4例であった。

本剤投与開始後24時間までの他の血液製剤及び止血剤の使用

手術群の2例で他の血液製剤及び止血剤が使用された。

- ・血小板減少症の既往歴を有する症例：ケイセントラ投与後4日目から血小板輸血を3回
- ・ケイセントラ投与日に内視鏡的止血術を施行した症例：施行後に出血予防の目的でトロンビンを経口投与

Day 45の全死因死亡率

死亡例はなかったため、全死因死亡率の評価は実施しなかった。

頭蓋内出血を有する患者について、mRSにより評価されたDay 45の神経学的転帰(出血群のみ)

出血群の2例は、頭蓋内出血を有する患者であった。

- ・症例1：ベースラインのmRSスコアは5(重度の障害)、45日時点は4(中等度から重度の障害)であった。
- ・症例2：ベースラインのmRSスコアは2(軽度の障害)、45日時点は5(重度の障害)であった。

予想失血量(PBL)と実際の失血量(ABL)の処置ごとの比較(手術群のみ)

手術群では、全ての患者において外科手術又は侵襲的処置の際のABL(0～20 mL)はPBL(0～50 mL)と同程度又はそれ以下であった。

縫合終了から創部ドレナージ停止までの時間(ドレーン留置時間)及び創部ドレナージ量(手術群のみ)

手術群の1例で、手術創にドレナージを施行した。ケイセントラ投与終了後約2時間の時点でドレーンを挿入し、約16時間留置した。創部ドレナージ量は52 mLであった。

V. 治療に関する項目

試験結果
(続き)

安全性

有害事象

有害事象は11例中10例に41件発現した。そのうち因果関係が否定できない有害事象は11例中2例(18.2%)で、手術群の心房血栓症、脾臓梗塞各1例であった。

試験中止又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。出血群に発現した有害事象の重症度は、軽度が9件、中等度が8件及び重度が1件であった。手術群に発現した有害事象の重症度は、軽度が12件、中等度が10件及び重度が1件であった。

■有害事象発現率

有害事象の分類	出血群 (N=6)		手術群 (N=5)		全体 (N=11)	
	n	件数	n	件数	n (%)	件数
全ての有害事象 ^{a)}	5	18	5	23	10 (90.9)	41
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	2	2	2 (18.2)	2
重篤な有害事象 ^{b)}	2	2	3	7	5 (45.5)	9
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	2	2	2 (18.2)	2
血栓塞栓症 ^{b)}	0	0	2	2	2 (18.2)	2
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

a) 有害事象：非重篤な有害事象の記録期間は、同意取得から14日の来院（許容範囲：±2日）までとした。

b) 記録期間は、同意取得から45日の来院（許容範囲：±2日）までとした。

N：総症例数、n：症例数

重篤な有害事象は5例に9件発現した。

■症例ごとの重篤な有害事象の詳細

症例 (群)	有害事象 (PT)	重症度	治験薬との 因果関係	転帰
症例1 (出血群)	硬膜下血腫	重度	関連なし	軽快
症例2 (出血群)	器質化肺炎	中等度	関連なし	軽快
症例3 (手術群)	ピロリン酸カルシウム 結晶性軟骨石灰化症 心房血栓症	軽度	関連なし	回復
		軽度	関連あり	不明
症例4 (手術群)	高炭酸ガス血症 麻痺性イレウス 気胸 脾臓梗塞	重度	関連なし	回復
		中等度	関連なし	回復
		中等度	関連なし	回復
		軽度	関連あり	不明
症例5 (手術群)	敗血症	中等度	関連なし	回復

社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（3004試験）（承認時評価資料）

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相臨床試験 (3002 試験) ³⁾

目的	経口ビタミン K 拮抗薬 (VKA) 療法に起因するビタミン K 依存性の血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の欠乏症を有する患者を対象に、特発性又は外傷により惹起された重篤出血に対するケイセントラの止血効果を血漿と比較する。
試験デザイン	前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性試験 海外多施設共同 (米国及び米国外)
対象	経口 VKA 療法に起因して血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S が欠乏し、急性重篤出血の治療のため抗凝固作用の速やかな是正を要する患者 Intention-to-treat 有効性解析対象集団 (ITT-E) : 202 例 (ケイセントラ群 98 例、血漿群 104 例) Intention-to-treat 安全性解析対象集団 (ITT-S) : 212 例 (ケイセントラ群 103 例、血漿群 109 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ 経口 VKA 療法を受けている者 ・ 急性重篤出血^{a)}を来している者。なお、急性重篤出血とは以下のいずれかに該当するものと定義される。 <ul style="list-style-type: none"> - 生命を脅かすか又は生命を脅かすおそれがある出血 - ヘモグロビン濃度が 2 g/dL 以上低下するような急性出血 - 血液製剤 (血漿、PRBC 及び他の血液凝固因子製剤を含む) の投与を必要とする出血 ・ 治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上である者 <p>a) 以下の部位の 1 つに生じた、又は徴候のみられた出血を含む: 頭蓋内、腹腔内/後腹膜、胸部、関節、筋肉、胃腸、泌尿生殖器</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予想される生存期間が 3 日未満である者又は 1 日以内に手術^{a)}を受ける予定の者 ・ VKA 療法の是正だけでは抑制又は回復できないと考えられる外傷性の急性出血を来している者 ・ 未分画ヘパリン又は低分子量ヘパリンを登録前 24 時間以内に使用した者 (又は治験薬投与開始後 24 時間以内に使用すると考えられる者) ・ 頭蓋内出血を有する患者に関する除外基準: <ul style="list-style-type: none"> - グラスゴー・コーマ・スケール (GCS) が 7 未満 - ABC/2 法によって評価した脳内血腫量が 30 cc 超 - 硬膜下血腫については、最大厚 10 mm 以上、正中偏位 5 mm 以上 - くも膜下出血については、水頭症の所見 - テント下出血 - 硬膜外血腫 - 脳室内穿破を伴う出血 - 頭蓋内出血以前の mRS スコアが 3 超 ・ 登録前 3 ヶ月以内の血栓症、心筋梗塞、播種性血管内凝固、脳血管発作、一過性脳虚血発作、不安定狭心症又は重度の末梢血管疾患の既往歴がある者 ・ 抗リン脂質抗体症候群又はループス抗凝固因子の既往歴がある者 ・ 登録時に敗血症が疑われる者又は敗血症と診断された者 ・ 試験への組入れ前 2 週間以内に、全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血を受けた者 (ただし、PRBC の輸血は除外基準に該当しない) ・ 大血管の破裂がある者 (例: 進行癌患者) ・ 既存の進行性の致死性の疾患によって、余命が 2 ヶ月未満である者 ・ 血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子に対する既知の阻害薬を使用した者、プロテイン C 又はプロテイン S の先天的欠乏症、ヘパリン起因性血小板減少症 (Ⅱ型)

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・本試験への組入れ前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・本試験の治験薬の成分に対する過敏症がある者又は過敏症の既往歴がある者 ・妊婦又は授乳婦 ・本試験又は CSL ベーリング社が実施した他の本剤の試験に登録したことがある者 <p>a) 診断又は治療のため最小限の侵襲的手技（例：内視鏡検査、気管支鏡検査、中心静脈カテーテル）を要する急性重篤出血を来した患者は、重篤出血の治療のために血漿が投与される場合は除外基準に該当しないこととした。</p>																
<p>試験方法</p>	<p>ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて、下記の用量でケイセントラ又は血漿を静脈内に単回投与した。</p> <p>■ケイセントラの投与量</p> <table border="1" data-bbox="694 622 1425 806"> <thead> <tr> <th>ベースラインの PT-INR</th> <th>ケイセントラの投与量^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～<4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4～6</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 体重 100 kg を超える患者については、体重 100 kg として投与量を算出した。</p> <p>■血漿の投与量</p> <table border="1" data-bbox="694 891 1425 1075"> <thead> <tr> <th>ベースラインの PT-INR</th> <th>血漿の投与量^{b)} (mL/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～<4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4～6</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>b) 体重 100 kg を超える患者については、体重 100 kg として投与量を算出した。</p> <p>また、全患者に対して、原則ビタミン K を静脈内投与することとした。なお、ビタミン K の投与量はアメリカ胸部医学会ガイドライン又は当該地域の臨床指針に基づいて設定した。</p>	ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])	2～<4	25	4～6	35	>6	50	ベースラインの PT-INR	血漿の投与量 ^{b)} (mL/kg)	2～<4	10	4～6	12	>6	15
ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第IX因子の量として [IU/kg])																
2～<4	25																
4～6	35																
>6	50																
ベースラインの PT-INR	血漿の投与量 ^{b)} (mL/kg)																
2～<4	10																
4～6	12																
>6	15																
<p>試験期間</p>	<p>最長 90 日間</p>																
<p>評価項目</p>	<p>有効性</p> <p>【主要評価項目】 治験薬投与開始から投与開始後 24 時間までの間に評価した止血効果</p> <p>【共主要評価項目】 PT-INR の速やかな低下 (投与終了後 30 分時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した患者の割合)</p> <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加 (増分生体内回収率 [IVR] 及び従来の IVR による評価) ・投与開始後 3 時間及び 6 時間の止血効果 ・投与開始から PT-INR 是正までの時間 ・無作為化から PT-INR 是正までの時間 ・PRBC の総輸血量及び PRBC の輸血を 1 回以上受けた患者の割合 ・無作為化から投与開始後 24 時間までの、他の血液製剤及び/又は止血薬の使用 ・Day 45 の全死因死亡率 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与後に発現した有害事象 ・バイタルサイン 																

V. 治療に関する項目

<p>評価項目 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・身体検査 ・血液学的検査 ・凝固活性化マーカー並びに血栓症の臨床徴候及び症状 ・ウイルス安全性検査 (投与前後の抗ウイルス抗体の力価、B 型肝炎ウイルス表面抗原、ポリメラーゼ連鎖反応解析) 																				
<p>試験結果</p>	<p>有効性 【主要評価項目】 治験薬投与開始から投与開始後 24 時間までの間に評価した止血効果止血効果が「有効」の患者の割合は、ケイセントラ群で 72.4%、血漿群で 65.4%であった。投与群間差 (ケイセントラ群－血漿群) は 7.1% (95% CI : -5.8, 19.9) であり、ケイセントラ群の血漿群に対する非劣性が示された (非劣性限界値 : -10%)。</p> <p>■止血効果の主要評価 (有効性解析対象集団 : ITT-E)</p> <table border="1" data-bbox="695 663 1423 869"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価</th> <th colspan="2">症例数 (%) [95% CI]</th> <th rowspan="2">投与群間差 (ケイセントラ群－ 血漿群) (%) [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>ケイセントラ群 (N=98)</th> <th>血漿群 (N=104)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>「有効」な止血^{a)}</td> <td>71 (72.4) [63.6, 81.3]</td> <td>68 (65.4) [56.2, 74.5]</td> <td>7.1 [-5.8, 19.9]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 「有効」: 「優」又は「良」</p> <p>【共主要評価項目】 PT-INR の速やかな低下 (投与終了後 30 分時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した患者の割合) PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合は、ケイセントラ群 (62.2%) のほうが血漿群 (9.6%) よりも高かった。投与群間差 (ケイセントラ群－血漿群) は 52.6% (95% CI : 39.4, 65.9) であり、ケイセントラ群の血漿群に対する非劣性が示された (非劣性限界値 : -10%)。PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合から算出したリスク比 (ケイセントラ群/血漿群) は 6.47 (95% CI : 3.52, 11.90) であった。</p> <p>■PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合 (有効性解析対象集団 : ITT-E)</p> <table border="1" data-bbox="695 1339 1423 1572"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価</th> <th colspan="2">症例数 (%) [95% CI]</th> <th rowspan="2">投与群間差 (ケイセントラ群－ 血漿群) (%) [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>ケイセントラ群 (N=98)</th> <th>血漿群 (N=104)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PT-INR の速やかな低下^{a)}</td> <td>61 (62.2) [52.6, 71.8]</td> <td>10 (9.6) [3.9, 15.3]</td> <td>52.6 [39.4, 65.9]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与終了後 30 分の時点で PT-INR が 1.3 以下に低下と定義 N : 総症例数</p> <p>【副次的評価項目】 血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度の増加 (増分生体内回収率 [IVR] 及び従来の IVR による評価) ケイセントラを投与したときの血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR の範囲は、1.29 (IU/dL)/ (IU/kg) (第Ⅸ因子) ~2.17 (IU/dL)/ (IU/kg) (プロテイン S) であった。また、従来の IVR の範囲は 56% (第Ⅸ因子) ~96% (第Ⅶ因子) であった。</p> <p>投与開始後 3 時間及び 6 時間の止血効果 止血評価が「有効」の患者の割合は、ケイセントラ群で 73.5%、血漿群で 67.3%であった。投与群間差 (ケイセントラ群－血漿群) は 6.2% (95% CI : -6.5, 18.8) であった。</p>	評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群－ 血漿群) (%) [95% CI]	ケイセントラ群 (N=98)	血漿群 (N=104)	「有効」な止血 ^{a)}	71 (72.4) [63.6, 81.3]	68 (65.4) [56.2, 74.5]	7.1 [-5.8, 19.9]	評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群－ 血漿群) (%) [95% CI]	ケイセントラ群 (N=98)	血漿群 (N=104)	PT-INR の速やかな低下 ^{a)}	61 (62.2) [52.6, 71.8]	10 (9.6) [3.9, 15.3]	52.6 [39.4, 65.9]
評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群－ 血漿群) (%) [95% CI]																		
	ケイセントラ群 (N=98)	血漿群 (N=104)																			
「有効」な止血 ^{a)}	71 (72.4) [63.6, 81.3]	68 (65.4) [56.2, 74.5]	7.1 [-5.8, 19.9]																		
評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群－ 血漿群) (%) [95% CI]																		
	ケイセントラ群 (N=98)	血漿群 (N=104)																			
PT-INR の速やかな低下 ^{a)}	61 (62.2) [52.6, 71.8]	10 (9.6) [3.9, 15.3]	52.6 [39.4, 65.9]																		

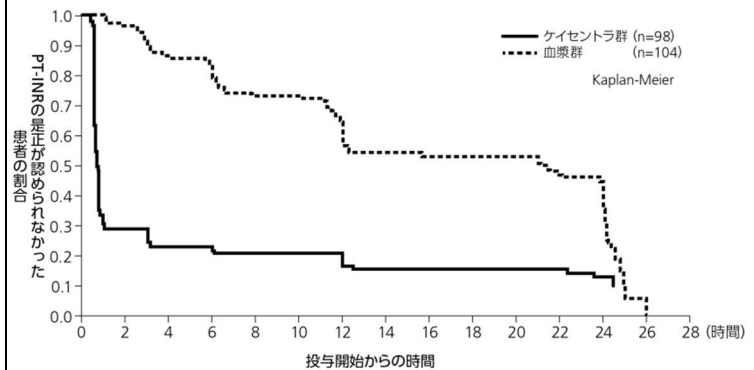
V. 治療に関する項目

試験結果
(続き)

投与開始から PT-INR 是正までの時間

投与開始から PT-INR 是正までの時間は、ケイセントラ群のほうが血漿群よりも短かった。投与開始後 1 時間の時点では、ケイセントラ群の 69% の患者で PT-INR が是正されたのに対して、血漿群で PT-INR が是正された患者はいなかった。この傾向は投与開始後 3 時間（ケイセントラ群 71%、血漿群 9%）、6 時間（ケイセントラ群 78%、血漿群 16%）及び 12 時間（ケイセントラ群 80%、血漿群 36%）でも持続し、投与開始後 24 時間においても依然として認められた（ケイセントラ群 88%、血漿群 58%）。

■ 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団：ITT-E)



無作為化から PT-INR 是正までの時間

無作為化から PT-INR 是正までの時間についても、ケイセントラ群のほうが血漿群よりも短かった。初回測定時点（無作為化後 2.5 時間）では、PT-INR が是正された患者の割合はケイセントラ群で 59%であったのに対して、血漿群では 2%であった。この傾向は無作為化後 3 時間（ケイセントラ群 67%、血漿群 2%）及び 8 時間（ケイセントラ群 79%、血漿群 22%）でも持続し、無作為化後 14 時間においても依然として認められた（ケイセントラ群 84%、血漿群 38%）。

PRBC の総輸血量及び PRBC の輸血を 1 回以上受けた患者の割合

患者あたりの PRBC の総輸血量（平均値±標準偏差）は、ケイセントラ群（ 1.4 ± 1.77 単位^{a)}）と血漿群（ 1.2 ± 1.57 単位^{a)}）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（ $p=0.4462$ 、Wilcoxon 順位和検定）。PRBC の輸血を 1 回以上受けた患者の割合についても、ケイセントラ群（48 例、49%）と血漿群（47 例、45%）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（ $p=0.5908$ 、カイ二乗検定）。

a) PRBC の 1 単位：通常、ヘモグロビン濃度を 1 g/dL 上昇させ、ヘマトクリット値を 3% 上昇させる量

無作為化から投与開始後 24 時間までの、他の血液製剤及び／又は止血薬の使用

投与開始後 24 時間までの PRBC 以外の血液製剤及び／又は止血薬の使用量（平均値±標準偏差）は、ケイセントラ群（ 0.3 ± 1.36 単位）と血漿群（ 0.3 ± 0.87 単位）で同程度であり、統計学的な有意差はなかった（ $p=0.3714$ 、Wilcoxon 両側検定）。

Day 45 の全死因死亡率

Day 45 において、ケイセントラ群の 9 例及び血漿群の 5 例に死亡が認められた。投与後 45 日での全死因死亡率から算出したリスク比（ケイセントラ群／血漿群）は 1.91（95% CI：0.66, 5.50）であった。リスク比の 95% CI が 1.0 を含むことから、投与群間の差は統計学的に有意ではないと考えられた。

V. 治療に関する項目

試験結果 (続き)	安全性			
	曝露状況			
	血漿群における投与時間及び総投与容量は、ケイセントラ群と比較してそれぞれ7.2倍及び8.2倍であった。			
	■投与時間、総投与容量及び投与速度（安全性解析対象集団：ITT-S）			
			平均値（SD）	
	パラメータ	単位	ケイセントラ群 (N=103)	血漿群 (N=109)
	投与時間	分	23.6 (31.65)	169.1 (142.54)
	総投与容量 ^{a)}	mL	105.2 (37.36)	864.8 (268.86)
	投与速度	IU/分	149.3 (58.77)	-
		mL/分	-	8.2 (6.10)
体重あたりの 投与速度	IU/分・kg	1.97 (0.812)	-	
	mL/分・kg	-	0.11 (0.086)	
a) ケイセントラは再溶解して1 mLあたり25 IUの第IX因子を含む溶液とした。 SD：標準偏差 N：総症例数				
有害事象				
因果関係が否定できないと判断した有害事象の全体の発現率は、ケイセントラ群10例(9.7%)、血漿群23例(21.1%)であり、そのうち重篤な有害事象は、それぞれ2例(1.9%)、4例(3.7%)であった。				
主な因果関係が否定できない有害事象の発現率については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相臨床試験 (3002 試験及び3003 試験) の安全性データの併合解析」の項参照				
■有害事象の概要（安全性解析対象集団：ITT-S）				
	有害事象の分類	症例数 (%)		
		ケイセントラ群 (N=103)	血漿群 (N=109)	
	全ての有害事象 ^{a)}	66 (64.1)	71 (65.1)	
	重度の有害事象	21 (20.4)	15 (13.8)	
	中等度の有害事象	35 (34.0)	21 (19.3)	
	軽度の有害事象	55 (53.4)	62 (56.9)	
	治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ^{b)}	10 (9.7)	23 (21.1)	
	投与中止に至った有害事象	0	3 (2.8)	
	重篤な有害事象 ^{c)}	33 (32.0) ^{d)}	26 (23.9)	
	治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	2 (1.9)	4 (3.7)	
	投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	
	死亡 ^{e)}	11 (10.7)	5 (4.6)	
	治験薬との因果関係が否定できない死亡 (治験責任医師の判断)	1 (1.0)	0	
	治験薬との因果関係が否定できない死亡 (安全性判定委員会の判断)	1 (1.0)	0	
a) 有害事象：非重篤な有害事象は治験薬の投与開始から Day 10 の来院（許容期間：Day 7～11）まで記録し、重篤な有害事象は Day 45 の来院（許容期間：Day 43～51）まで記録した				
b) 因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した				
c) 重篤な有害事象：治験薬投与後に発現した重篤な有害事象				
d) Day 45 来院の許容範囲外である Day 58 に重篤な有害事象を発現した1例を含む				
e) ケイセントラ群の死亡例数（11例）には、Day 45 に試験を完了した後、Day 46 に死亡した患者が含まれる。当該患者の死亡は、治験責任医師により治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された				
N：総症例数				

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（3002 試験）（承認時評価資料）

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相臨床試験（3003 試験） ⁴⁾	
目的	経口ビタミン K 拮抗薬（VKA）療法に起因するビタミン K 依存性の血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の欠乏症を有する患者を対象に、緊急の外科手術又は侵襲的処置中の過度の出血の予防におけるケイセントラの止血効果を血漿と比較する。
試験デザイン	前向き、無作為化、非盲検、対照、非劣性試験 海外多施設共同（米国及び米国外）
対象	経口 VKA 療法に起因して血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S が欠乏し、緊急の外科手術又は侵襲的処置にあたって出血の周術期予防を要する患者 Intention-to-treat 有効性解析対象集団（ITT-E）： 168 例（ケイセントラ群 87 例、血漿群 81 例） Intention-to-treat 安全性解析対象集団（ITT-S）： 176 例（ケイセントラ群 88 例、血漿群 88 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上の男女 ・ 経口 VKA 療法を受けている者 ・ 治験薬投与開始から 24 時間以内に緊急の外科手術又は侵襲的処置を要する者 ・ VKA 作用を是正するために、経口 VKA 療法の中止及び血漿の投与を要する者 ・ 治験薬投与開始前 3 時間以内の PT-INR が 2 以上である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 緊急の外科手術を要する者で、外科医の臨床的判断により、ABL を推定できないとされた者（動脈瘤破裂など） ・ 本剤を投与せずとも、ビタミン K の静脈内投与及び VKA の中止のみで緊急外科手術開始前に凝固障害を十分是正できる者 ・ 治験薬投与の 3 時間以上前にビタミン K の静脈内投与を受けた者又は治験薬投与の 6 時間以上前にビタミン K の経口投与を受けた者 ・ PT-INR を正常範囲内に低下させることに血栓塞栓性合併症の発症を招く許容しがたいリスクがある者 ・ 綿密なモニタリング及び利尿薬の使用など内科的治療をするも、治験実施計画書で求められている治験薬の必要総量に忍容性を示さない可能性があるとして治験責任医師により判断された者 ・ 治験薬投与前に治験薬以外の血液製剤（PRBC の輸血は除外基準に該当しない）の使用が追加が必要となることが予想される者 ・ Day 10 より前に血小板輸血又はデスマプレシン投与が必要となることが予想される者 ・ VKA 療法の是正だけでは急性の出血性合併症の抑制又は回復が見込めないと考えられる急性の外傷及び／又は急性の出血性イベントを抑制できないと考えられる急性の外傷 ・ 無作為化前 24 時間以内の未分画ヘパリンあるいは低分子量ヘパリンを使用した者又は処置終了前に必要となる可能性がある者 ・ 登録前 3 ヶ月以内に血栓塞栓症、心筋梗塞、不安定狭心症、重症な大動脈狭窄、脳血管発作、一過性脳虚血発作、重度の末梢血管疾患又は播種性血管内凝固の既往歴がある者 ・ VKA 療法の是正だけでは回復できないと考えられる凝固障害のある者（強力な血小板凝集抑制薬の投与を受けた者又は進行性の肝疾患のある者） ・ 抗リン脂質抗体症候群又はループス抗凝固因子抗体を有することが既知の者 ・ 登録時に重篤なウイルス感染症又は細菌感染症（例：髄膜炎、敗血症）が疑われる者又は確認された者 ・ 試験への組入れ前 2 週間以内に、全血、血漿、血漿分画製剤又は血小板の輸血を受けた者（ただし、PRBC の輸血は除外基準に該当しない） ・ 既存の進行性の致死性疾患によって、余命が 2 ヶ月未満である者

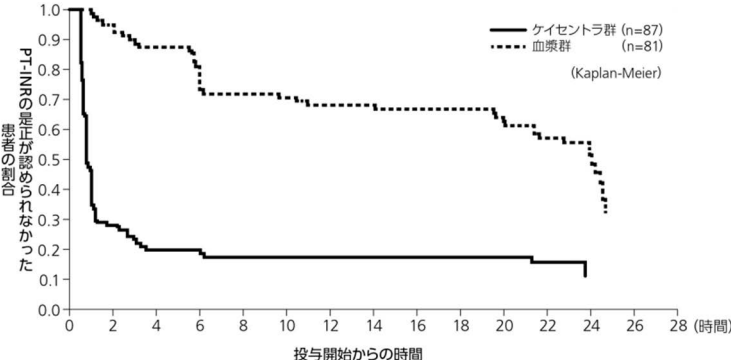
V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸあるいは第Ⅹ因子に対する阻害因子を有することが既知の者、プロテイン C 又はプロテイン S の遺伝的欠損症患者又はヘパリン誘発性血小板減少症Ⅱ型患者 ・本試験への組入れ前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた者 ・治験薬の成分に対する過敏症がある者、過敏症の既往歴がある者 ・妊婦又は授乳婦 ・本試験又は CSL ベーリング社が治験依頼者である他の本剤の試験に登録予定の者 ・頭蓋内出血患者に関する除外基準： <ul style="list-style-type: none"> - グラスゴー・コーマ・スケール (GCS) が 10 未満 - 頭蓋内出血を認める前の mRS スコアが 3 超 - 脳内出血 - 硬膜外血腫 - テント下出血 - Hunt and Hess 分類 2 超のくも膜下出血 - 硬膜下血腫 (脳神経外科医により急性硬膜下血腫と判断された者で、くも膜下出血又は脳実質性挫傷を認める者) 																
<p>試験方法</p>	<p>ベースラインの PT-INR 及び体重に応じて、下記の用量でケイセントラ又は血漿を静脈内に単回投与した。</p> <p>■ケイセントラの投与量</p> <table border="1" data-bbox="694 884 1428 1041"> <thead> <tr> <th>ベースラインの PT-INR</th> <th>ケイセントラの投与量^{a)} (第Ⅸ因子の量として [IU/kg])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～<4</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>4～6</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 体重 100 kg を超える患者については、体重 100 kg として投与量を算出した。</p> <p>■血漿の投与量</p> <table border="1" data-bbox="694 1131 1428 1265"> <thead> <tr> <th>ベースラインの PT-INR</th> <th>血漿の投与量^{b)} (mL/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2～<4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>4～6</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>>6</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table> <p>b) 体重 100 kg を超える患者については、体重 100 kg として投与量を算出した。</p> <p>また、全患者に対して、原則ビタミン K を静脈内投与することとした。なお、ビタミン K の投与量はアメリカ胸部医学会ガイドライン又は当該地域の臨床指針に基づいて設定した。</p>	ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第Ⅸ因子の量として [IU/kg])	2～<4	25	4～6	35	>6	50	ベースラインの PT-INR	血漿の投与量 ^{b)} (mL/kg)	2～<4	10	4～6	12	>6	15
ベースラインの PT-INR	ケイセントラの投与量 ^{a)} (第Ⅸ因子の量として [IU/kg])																
2～<4	25																
4～6	35																
>6	50																
ベースラインの PT-INR	血漿の投与量 ^{b)} (mL/kg)																
2～<4	10																
4～6	12																
>6	15																
<p>試験期間</p>	<p>最長 90 日間</p>																
<p>評価項目</p>	<p>有効性 【主要評価項目】 治験薬投与開始から緊急の外科手術又は侵襲的処置が終了するまでの間に評価した止血効果^{a)} a) 止血効果は、「優」、「良」及び「劣/無」のいずれかで評価し、評価が「優又は良」の場合を「有効」、「劣/無」の場合を「無効」として、「有効」又は「無効」の 2 値評価項目で判定した。</p> <p>【共主要評価項目】 PT-INR の速やかな低下 (投与終了後 30 分時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した患者の割合)</p> <p>【副次的評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与開始から PT-INR 是正までの時間 ・外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に輸血された赤血球 (PRBC 又は全血) の総単位数 ・外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に赤血球 (PRBC 又は全血) の輸血を受けた患者の割合 ・血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度 																

V. 治療に関する項目

<p>評価項目 (続き)</p>	<p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与後に発現した有害事象 ・ バイタルサイン ・ 身体検査 ・ 血液学的検査 ・ 凝固活性化マーカー並びに血栓症の臨床徴候及び症状 ・ ウイルス安全性検査 (投与前後の抗ウイルス抗体の力価、B 型肝炎ウイルス表面抗原、ポリメラーゼ連鎖反応解析) ・ 肝機能検査 ・ 腎機能検査 																				
<p>試験結果</p>	<p>有効性</p> <p>【主要評価項目】 治験薬投与開始から緊急の外科手術又は侵襲的処置が終了するまでの間に評価した止血効果 止血効果が「有効」の患者の割合は、ケイセントラ群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった。投与群間差 (ケイセントラ群－血漿群) は 14.3% (95% CI : 2.8, 25.8) であり、ケイセントラ群の血漿群に対する非劣性が示された (非劣性限界値 : -10%)。</p> <p>■止血効果の主要評価 (有効性解析対象集団 : ITT-E)</p> <table border="1" data-bbox="694 853 1425 1064"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価</th> <th colspan="2">症例数 (%) [95% CI]</th> <th rowspan="2">投与群間差 (ケイセントラ群 － 血漿群) (%) [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>ケイセントラ群 (N=87)</th> <th>血漿群 (N=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>「有効」な止血^{a)}</td> <td>78 (89.7) [83.3, 96.1]</td> <td>61 (75.3) [65.9, 84.7]</td> <td>14.3 [2.8, 25.8]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 「有効」: 「優」又は「良」</p> <p>【共主要評価項目】 PT-INR の速やかな低下 (投与終了後 30 分時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した患者の割合) PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合はケイセントラ群が 55.2%、血漿群が 9.9%で、ケイセントラ群で高かった。投与群間差 (ケイセントラ群－血漿群) は 45.3% (95% CI : 31.9, 56.4) であり、ケイセントラ群の血漿群に対する非劣性が示された (非劣性限界値 : -10%)。</p> <p>■PT-INR の速やかな低下が認められた患者の割合 (有効性解析対象集団 : ITT-E)</p> <table border="1" data-bbox="694 1469 1425 1711"> <thead> <tr> <th rowspan="2">評価</th> <th colspan="2">症例数 (%) [95% CI]</th> <th rowspan="2">投与群間差 (ケイセントラ群 － 血漿群) (%) [95% CI]</th> </tr> <tr> <th>ケイセントラ群 (N=87)</th> <th>血漿群 (N=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PT-INR の速やかな低下^{a)}</td> <td>48 (55.2) [44.7, 65.6]</td> <td>8 (9.9) [3.4, 16.4]</td> <td>45.3 [31.9, 56.4]</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 投与終了後 30 分の時点で PT-INR が 1.3 以下に低下と定義</p> <p>【副次的評価項目】 投与開始から PT-INR 是正までの時間 投与開始から PT-INR 是正までの時間はケイセントラ群が血漿群よりも短かった。投与後 1 時間では、ケイセントラ群の 54%の患者で PT-INR が是正されたのに対して、血漿群で PT-INR が是正された患者はいなかった。この傾向は投与開始から 3 時間後 (ケイセントラ群 77%、血漿群 10%)、6 時間後 (ケイセントラ群 81%、血漿群 20%)、12 時間後 (ケイセントラ群 83%、血漿群 32%) 及び 24 時間後 (ケイセントラ群 87%、血漿群 48%) でも明らかであった。</p>	評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群 － 血漿群) (%) [95% CI]	ケイセントラ群 (N=87)	血漿群 (N=81)	「有効」な止血 ^{a)}	78 (89.7) [83.3, 96.1]	61 (75.3) [65.9, 84.7]	14.3 [2.8, 25.8]	評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群 － 血漿群) (%) [95% CI]	ケイセントラ群 (N=87)	血漿群 (N=81)	PT-INR の速やかな低下 ^{a)}	48 (55.2) [44.7, 65.6]	8 (9.9) [3.4, 16.4]	45.3 [31.9, 56.4]
評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群 － 血漿群) (%) [95% CI]																		
	ケイセントラ群 (N=87)	血漿群 (N=81)																			
「有効」な止血 ^{a)}	78 (89.7) [83.3, 96.1]	61 (75.3) [65.9, 84.7]	14.3 [2.8, 25.8]																		
評価	症例数 (%) [95% CI]		投与群間差 (ケイセントラ群 － 血漿群) (%) [95% CI]																		
	ケイセントラ群 (N=87)	血漿群 (N=81)																			
PT-INR の速やかな低下 ^{a)}	48 (55.2) [44.7, 65.6]	8 (9.9) [3.4, 16.4]	45.3 [31.9, 56.4]																		

V. 治療に関する項目

	<p>■ 投与開始から PT-INR 是正までの時間の Kaplan-Meier 曲線 (有効性解析対象集団：ITT-E)</p>  <p>PT-INR 是正が認められなかった患者の割合</p> <p>投与開始からの時間</p> <p>— ケイセントラ群 (n=87) - - - 血漿群 (n=81) (Kaplan-Meier)</p> <p>外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に輸血された赤血球 (PRBC 又は全血) の総単位数</p> <p>いずれの投与群でも、PRBC 又は全血が必要となった患者は少なかった。PRBC 又は全血の輸血単位数 (平均値±標準偏差) は、ケイセントラ群 (0.3±0.9 単位) と血漿群 (0.4±1.02 単位) でほぼ同じであり、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった (p=0.9138、Wilcoxon 両側検定)。</p> <p>外科手術開始から手術開始後 24 時間までの間に赤血球 (PRBC 又は全血) の輸血を受けた患者の割合</p> <p>いずれの投与群でも、PRBC 又は全血が必要となった患者は少なかった。PRBC 又は全血の輸血を受けた患者数は、ケイセントラ群 (14 例、16.1%) と血漿群 (12 例、14.8%) でほぼ同じであり、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった (p=0.8347、Fisher の両側正確確率検定)。</p> <p>血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度</p> <p>ケイセントラはビタミン K 依存性血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子並びに抗血栓性プロテイン C 及びプロテイン S の欠乏を速やかに補充し、かつ凝固因子の量は生理学的レベルを超過しないことが示された。ケイセントラ群で全ての因子濃度が投与後開始 30 分以内に 60% を超えて上昇したのに対して、血漿群の上昇度は低かった。投与開始後 30 分～6 時間以内の全ての因子濃度の上昇は、ケイセントラ群のほうが血漿群よりも有意に大きかった (Wilcoxon の両側検定)。</p> <p>安全性 曝露状況</p> <p>投与時間、投与量は治験薬の違いを反映し、ケイセントラ群では血漿群に比べ投与量が少なく、投与時間も短かった。血漿群における投与時間及び総投与容量は、ケイセントラ群と比較してそれぞれ 6.9 倍及び 9.1 倍であった。</p>
--	---

試験結果
(続き)

V. 治療に関する項目

パラメータ	単位	平均値 (SD)	
		ケイセントラ群 (N=88)	血漿群 (N=88)
		投与時間	分
総投与容量 ^{a)}	mL	90.3 (32.3)	820.8 (240.9)
投与速度	IU/分	139.3 (66.4)	-
	mL/分	-	9.2 (6.5)
体重あたりの 投与速度	IU/分・kg	1.8 (0.9)	-
	mL/分・kg	-	0.12 (0.1)

a) ケイセントラは再溶解して1 mLあたり 25 IUの第IX因子を含む溶液とした。
SD：標準偏差 N：総症例数

有害事象
因果関係が否定できないと判断した有害事象の全体の発現率は、ケイセントラ群 8 例 (9.1%)、血漿群 15 例 (17.0%) であり、そのうち重篤な有害事象は、それぞれ 3 例 (3.4%、虚血性脳卒中、深部静脈血栓症、血栓症及び末梢静脈疾患各 1 例 (1.1%))、3 例 (3.4%) であった。いずれの群でも有害事象により治験薬の投与を中止した症例はいなかった。
主な因果関係が否定できない有害事象の発現率については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第III相臨床試験 (3002 試験及び 3003 試験) の安全性データの併合解析」の項参照

■有害事象の概要 (安全性解析対象集団：ITT-S)

有害事象の分類	症例数 (%)	
	ケイセントラ群 (N=88)	血漿群 (N=88)
全ての有害事象 ^{a)}	49 (55.7)	53 (60.2)
重度の有害事象	15 (17.0)	16 (18.2)
中等度の有害事象	25 (28.4)	28 (31.8)
軽度の有害事象	39 (44.3)	45 (51.1)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ^{b)}	8 (9.1)	15 (17.0)
投与中止に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象 ^{c)}	22 (25.0)	23 (26.1)
治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象	3 (3.4)	3 (3.4)
死亡	4 (4.5) ^{d)}	8 (9.1)
治験薬との因果関係が否定できない死亡 (治験責任医師の判断)	0	0
治験薬との因果関係が否定できない死亡 (安全性判定委員会の判断)	0	1 (1.7)

a) 有害事象：非重篤な有害事象は治験薬の投与開始から Day 10 の来院 (許容期間：Day 7~11) まで記録し、重篤な有害事象は Day 45 の来院 (許容期間：Day 43~51) まで記録した
b) 因果関係が否定できない事象は、治験責任医師により治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と評価されたものと定義した。関連が不明な有害事象は、治験薬投与に「関連あり」と判断した
c) 重篤な有害事象：治験薬投与後に発現した重篤な有害事象。血漿群ではこのほかに、報告期間を過ぎた後重篤な有害事象を発現した症例が 1 例あった
d) ケイセントラ群の死亡例のうち、1 例は Day 45 以降の Day 48 に死亡した
N：総症例数

試験結果
(続き)

社内資料：海外第III相臨床試験 (3003 試験) (承認時評価資料)

V. 治療に関する項目

海外第Ⅲ相臨床試験（3002 試験³⁾ 及び 3003 試験⁴⁾ の安全性データの併合解析

併合解析結果	PT ^{a), b)}	症例数 (%)	
		ケイセントラ群 (N=191)	血漿群 (N=197)
	治験薬との因果関係が 否定できない全ての事象	18 (9.4)	38 (19.3)
	深部静脈血栓症	2 (1.0)	1 (0.5)
	虚血性脳卒中	2 (1.0)	0
	国際標準比増加	2 (1.0)	0
	四肢静脈血栓症	2 (1.0)	0
	頭痛	2 (1.0)	0
	末梢性浮腫	1 (0.5)	3 (1.5)
	水分過負荷	0	5 (2.5)
	肺水腫	0	5 (2.5)
	輸血反応	0	3 (1.5)
	うっ血性心不全	0	3 (1.5)
	心筋虚血	0	2 (1.0)
	高熱	0	2 (1.0)
	四肢痛	0	2 (1.0)
	心室性頻脈	0	2 (1.0)
	貧血	0	2 (1.0)
	呼吸困難	0	2 (1.0)

a) 有害事象はケイセントラ群で頻度の高い順に表示した。1 例につき複数項目の入力を可能とした。
 b) 治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、治験責任医師が治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断した事象と定義した。因果関係が欠測している有害事象は、「関連あり」と判断した。
 N: 総症例数

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（3002 試験）（承認時評価資料）

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（3003 試験）（承認時評価資料）

V. 治療に関する項目

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	該当しない
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	

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

人プロトロンビン複合体 (Prothrombin Complex Concentrate) :
血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、プロテイン C、プロテイン S

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用 機序

血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子はビタミン K の助けにより肝臓で合成される凝固因子であり、これらを合わせて一般にプロトロンビン複合体と呼ばれる。本剤には、これらの凝固因子に加え、同じくビタミン K 依存性の凝固阻害因子であるプロテイン C 及びプロテイン S が含まれている。

第Ⅶ因子は活性型セリンプロテアーゼ第Ⅶa 因子の酵素前駆体であり、トロンボプラスチン-第Ⅶa 因子複合体となって血液凝固第Ⅸ及び第Ⅹ因子を活性化して第Ⅸa 及び第Ⅹa 因子を生成する。血液凝固カスケードが更に進むと、プロトロンビン (第Ⅱ因子) が活性化されてトロンビンとなり、このトロンビンの作用によりフィブリノゲンがフィブリンとなり血餅が形成される。

トロンビンにより活性化したプロテイン C は、活性化凝固第Ⅴ因子 (FⅤa) 及び活性化第Ⅷ因子 (FⅧa) を失活させ、凝固活性化を抑制する。プロテイン S はプロテイン C の補助因子として、凝固活性化の抑制に寄与する。

本剤の投与は、ビタミン K 拮抗薬の投与により減少した血液凝固第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ及び第Ⅹ因子を速やかに補充することが可能であり、出血リスクの高い、過度に亢進した抗凝固状態を是正する。

(2) 薬効を裏付ける 試験成績

1) プロトロンビン時間 (PT) 及びトロンビンのピーク値に及ぼす影響⁷⁾ (ラット (*in vivo*)、*in vitro*)

クマリン系のビタミン K 拮抗薬であるフェンプロクモンを投与されたラットモデル (*in vivo*) 及びワルファリン投与を受けたヒトの血漿 (*in vitro*) において、本剤、遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤 (rFⅦa) 又はコントロール (試験薬無添加) を用いて、プロトロンビン時間 (PT) 及びトロンビン濃度のピーク値について検討した。

ラットモデル (*in vivo*) において、本剤はプロトロンビン時間 (PT) を低下させた。また、トロンビン生成試験において、トロンビン濃度のピーク値を上昇させた。

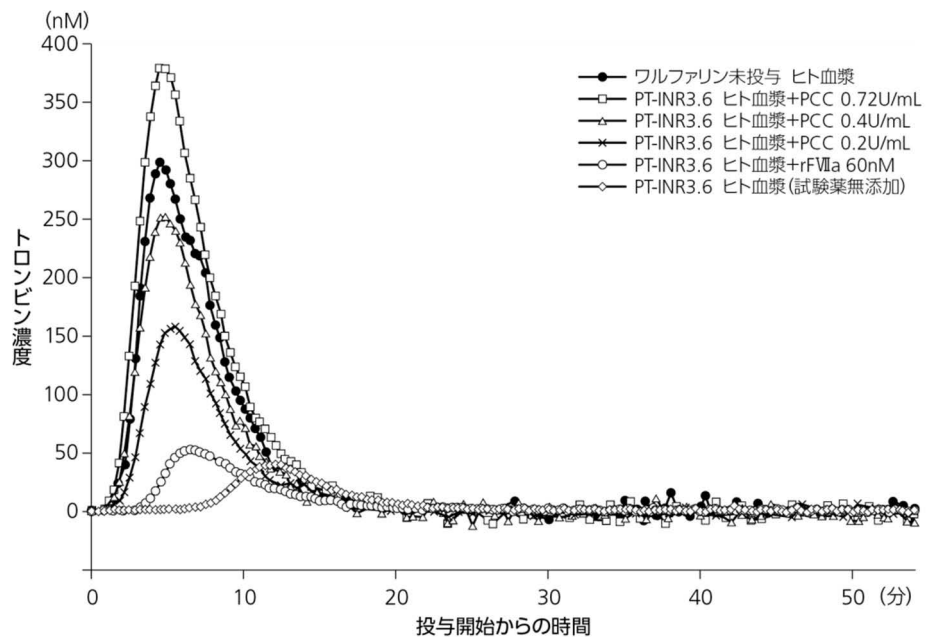
ワルファリン投与を受けたヒトの血漿 (*in vitro*) においても、本剤はプロトロンビン時間 (PT) を低下させ、トロンビン濃度のピーク値を濃度依存的に上昇させた。

VI. 薬効薬理に関する項目

■PCC 及び rFVIIa による PT への影響 (*in vitro*)

PT-INR	コントロール (試験薬無添加)	PCC (U/mL)			rFVIIa (nM)
		0.2	0.4	0.72	60
2.1	22.6	18.4	17.5	16.9	12.7
3.6	30.0	19.1	18.5	16.3	14.8
4.7	36.6	20.3	18.2	17.2	23.7
5.3	39.2	23.7	23.7	22.0	16.4
6.7	42.9	21.3	18.1	17.0	20.3

■PT-INR 3.6 におけるトロンビン生成 (*in vitro*)



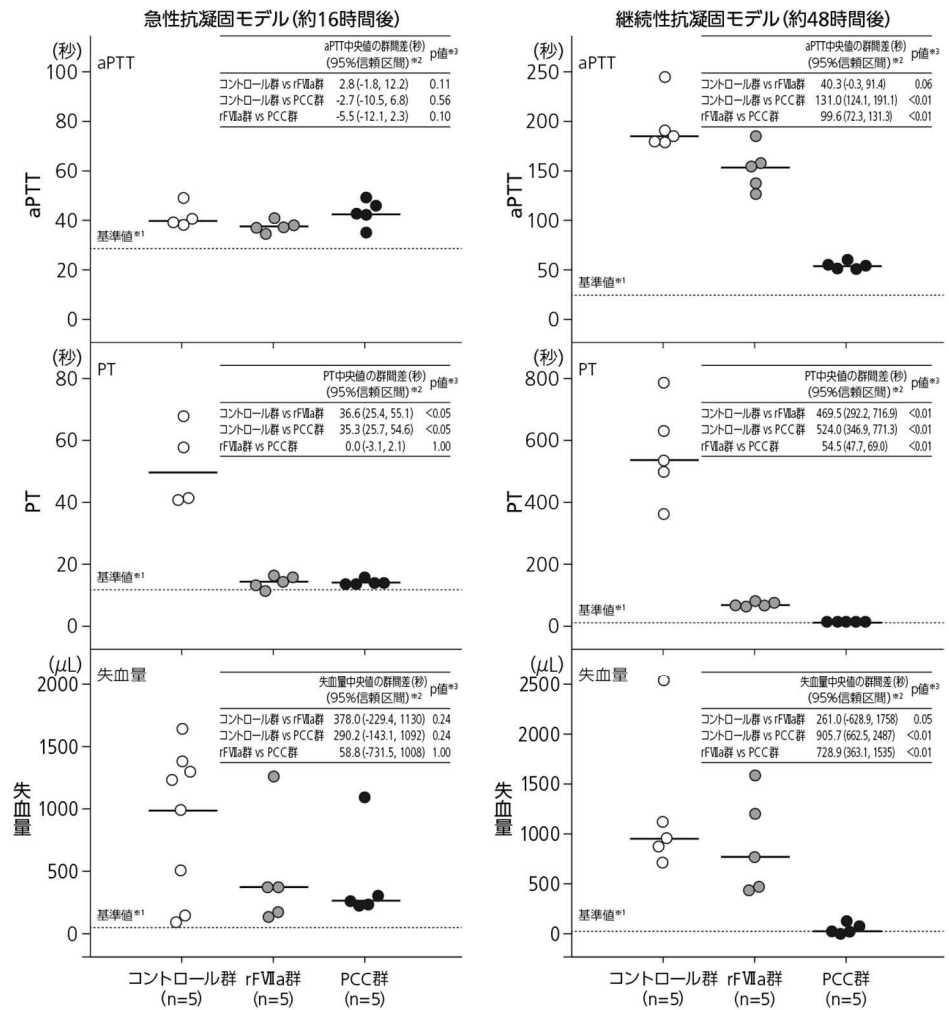
2) プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) に及ぼす影響 (ラット)⁸⁾

ラットにクマリン系抗凝固薬フェンプロクモン (Marcumar®) 2.5 mg/kg を単回経口投与した急性抗凝固モデルと 2 回 (24 時間後 1 回追加) 経口投与した継続性抗凝固モデルを作成し、急性抗凝固モデルは約 16 時間後、継続性抗凝固モデルは約 48 時間後に、PCC 50 U/kg、rFVIIa 100 µg/kg 又は食塩水を静脈内に単回投与し、15 分後の PT、aPTT 及び失血量を測定した。

その結果、急性抗凝固モデルにおいて、コントロール群にみられた PT の延長が、PCC 群及び rFVIIa 群では正常化され ($p < 0.05$, Wilcoxon 検定)、失血量も減少した。また、継続性抗凝固モデルにおいて、コントロール群でみられた PT の延長が、PCC 群及び rFVIIa 群で正常化され、さらに PCC 群では aPPT の延長も正常化され、失血量も減少した ($p < 0.01$, Wilcoxon 検定)。

VI. 薬効薬理に関する項目

■PCC又はrFVIIa単回投与によるPT、aPTT及び失血量への影響（ラット）



(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

1) 単回投与時の血漿中濃度（健康成人、外国人データ）⁵⁾

本剤の第 I 相臨床試験（1001 試験）において、健康成人 15 例（18～62 歳、男性 8 例、女性 7 例）に、本剤を血液凝固第 IX 因子として 50 IU/kg を単回静脈内投与した際の血漿中濃度及び薬物動態パラメータを以下に示す。

最初の検体採取時点である投与終了後 5 分の時点で、全ての因子が C_{max} 付近に達していた。C_{max} の中央値は 162%（プロテイン S）～278%（プロテイン C）であった。t_{1/2} の中央値は 4.2 時間（第 VII 因子）～59.7 時間（第 II 因子）であった。

■本剤（血液凝固第 IX 因子として 50 IU/kg）単回投与時の血漿中濃度

分析対象物質	平均血漿中濃度 (SD) (%)								
	投与前	投与終了後							
		30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	144 時間
第 II 因子	97.0 (10.3)	225.1 (17.2)	224.8 (17.9)	216.4 (22.5)	197.0 (20.6)	176.5 (19.9)	165.3 (18.3)	144.8 (18.2)	113.3 (9.0)
第 VII 因子	90.9 (13.8)	155.0 (24.2)	149.7 (26.4)	129.1 (21.1)	115.6 (19.0)	103.6 (18.6)	92.1 (14.8)	89.7 (17.1)	86.5 (15.3)
第 IX 因子	83.4 (13.0)	158.2 (24.6)	152.8 (28.0)	136.7 (21.4)	139.1 (31.5)	118.5 (17.2)	96.5 (12.6)	90.8 (15.1)	83.8 (13.4)
第 X 因子	92.3 (12.3)	260.5 (30.4)	259.3 (40.0)	244.7 (27.4)	234.7 (26.7)	212.8 (16.0)	191.1 (23.5)	159.9 (25.6)	116.9 (14.2)
プロテイン C	110.4 (17.3)	265.5 (26.5)	260.3 (30.8)	246.7 (27.9)	220.6 (21.6)	188.2 (20.0)	168.6 (22.9)	147.8 (24.4)	126.3 (19.9)
プロテイン S	89.2 (15.0)	167.3 (27.1)	145.1 (18.2)	152.5 (26.9)	135.3 (23.7)	136.3 (20.9)	114.7 (18.2)	119.0 (16.3)	86.7 (16.1)

SD：標準偏差

VII. 薬物動態に関する項目

■本剤（血液凝固第IX因子として 50 IU/kg）単回投与時の薬物動態パラメータ⁵⁾

パラメータ		中央値 ^{a)}	範囲 ^{a)}
第II因子 (N=15)	増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) ^{b)}	2.17	(2.05, 2.28)
	分布相 t _{1/2} (h) (N = 14)	6.2	2.3-11.4
	終末相 t _{1/2} (h)	59.7	25.0-135.3
	Cmax (%)	238	195-265
	用量で補正した AUC (kg・h/dL)	102.8	59.9-211.3
	CL (mL/ [kg・h])	1.0	0.5-1.7
	MRT (h)	81.7	36.1-185.8
	V _{ss} (mL/kg)	71.0	47.5-101.0
第VII因子 (N=15)	増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) ^{b)}	2.47	(2.28, 2.67)
	終末相 t _{1/2} (h)	4.2	2.1-9.2
	Cmax (%)	170	118-203
	用量で補正した AUC (kg・h/dL)	14.2	5.7-34.7
	CL (mL/ [kg・h])	7.1	2.9-17.6
	MRT (h)	6.1	3.0-13.3
	V _{ss} (mL/kg)	41.8	29.2-68.8
	第IX因子 (N=15)	増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) ^{b)}	1.64
分布相 t _{1/2} (h) (N = 12)		7.0	2.9-14.2
終末相 t _{1/2} (h)		16.7	9.5-127.1
Cmax (%)		170	123-213
用量で補正した AUC (kg・h/dL)		27.5	14.7-76.4
CL (mL/ [kg・h])		3.6	1.3-6.8
MRT (h)		21.6	13.3-161.2
V _{ss} (mL/kg)		92.4	56.5-210.9
第X因子 (N=15)	増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) ^{b)}	2.16	(1.99, 2.32)
	終末相 t _{1/2} (h)	30.7	16.9-43.8
	Cmax (%)	263	228-380
	用量で補正した AUC (kg・h/dL)	80.2	57.1-117.0
	CL (mL/ [kg・h])	1.25	0.9-1.8
	MRT (h)	44.3	24.3-63.2
	V _{ss} (mL/kg)	56.1	39.3-65.2
	プロテイン C (N=15)	増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) ^{b)}	2.82
分布相 t _{1/2} (h) (N = 12)		6.7	4.7-8.7
終末相 t _{1/2} (h)		47.2	9.3-121.7
Cmax (%)		278	225-320
用量で補正した AUC (kg・h/dL)		91.0	30.6-180.5
CL (mL/ [kg・h])		1.1	0.6-3.3
MRT (h)		57.0	13.4-161.4
V _{ss} (mL/kg)		62.9	43.9-109.3
プロテイン S (N=15)	増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) ^{b)}	1.99	(1.84, 2.15)
	分布相 t _{1/2} (h)	4.7	0.9-7.0
	終末相 t _{1/2} (h)	49.1	33.1-83.3
	Cmax (%)	162	138-218
	用量で補正した AUC (kg・h/dL)	90.0	54.7-144.1
	CL (mL/ [kg・h])	1.1	0.7-1.8
	MRT (h)	69.2	45.3-113.5
	V _{ss} (mL/kg)	76.6	61.9-105.0

a) IVR は幾何平均 (90%信頼区間)

b) 各成分の最大増加量に基づいた増分 IVR : (3 時間以内の最大値－ベースライン濃度) / 投与量 (IU/kg) で算出

N : 総症例数、IVR : 生体内回収率、t_{1/2} : 消失半減期、Cmax : 最高血中濃度、AUC : 血漿中濃度－時間曲線下面積、CL : クリアランス、MRT : 平均滞留時間、V_{ss} : 定常状態分布容積

VII. 薬物動態に関する項目

2) VKA 療法中患者における単回投与時の血漿中濃度²⁾

本剤の第Ⅲ相臨床試験（3004 試験）において、VKA 療法中で急性重篤出血を来した、あるいは外科手術又は侵襲的処置のために VKA 療法の速やかな是正が必要となった日本人患者 11 例（出血群 6 例、手術群 5 例）を対象に、本剤をベースラインの PT-INR 及び体重に応じて、単回静脈内投与した際の血漿中濃度及び生体内回収率（IVR）の中央値を以下に示す。

ビタミン K 依存性凝固因子の血漿中濃度は投与終了後 30 分には速やかに上昇した。

また、増分 IVR の中央値は、出血群では 1.136 (IU/dL) / (IU/kg)（第Ⅶ因子）～2.554 (IU/dL) / (IU/kg)（第Ⅹ因子）、手術群では 0.868 (IU/dL) / (IU/kg)（第Ⅶ因子）～2.262 (IU/dL) / (IU/kg)（第Ⅹ因子）であった。

■ベースライン及び本剤投与終了後 30 分の血液凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の血漿中濃度（3004 試験、最大解析対象集団：FAS）

分析対象物質	血漿中濃度の中央値（範囲）			
	出血群（N=6）		手術群（N=5）	
	ベースライン (% normal)	投与終了後 30 分 (% normal)	ベースライン (% normal)	投与終了後 30 分 (% normal)
第Ⅱ因子	20.2 (0.0-34.9)	87.2 (54.7-108.3)	32.5 (18.3-39.5)	71.1 (56.0-114.1)
第Ⅶ因子	16.2 (8.4-39.0)	51.9 (38.9-84.2)	28.2 (9.0-41.9)	44.8 (24.8-87.8)
第Ⅸ因子	31.1 (9.9-49.0)	79.2 (49.7-92.7)	50.5 (24.2-63.9)	78.2 (42.2-104.4)
第Ⅹ因子	10.0 (5.6-22.0)	103.4 (55.8-138.2)	21.3 (8.0-24.9)	76.9 (58.9-129.1)
プロテイン C	38.4 (23.5-52.5)	116.0 (68.4-139.0)	44.2 (19.6-55.6)	99.3 (59.7-144.2)
プロテイン S	37.1 (21.8-46.5)	91.6 (45.9-110.7)	39.4 (23.2-54.5)	77.8 (62.6-109.2)

N：総症例数

■血液凝固因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の増分 IVR 及び従来の IVR（3004 試験、最大解析対象集団：FAS）²⁾

分析対象物質	IVR の中央値（範囲）			
	出血群（N=6）		手術群（N=5）	
	増分 IVR ^{a)} ([IU/dL] / [IU/kg])	従来の IVR ^{b)} (%)	増分 IVR ^{a)} ([IU/dL] / [IU/kg])	従来の IVR ^{b)} (%)
第Ⅱ因子	1.961 (1.501-2.308)	80.7 (63.6-121.1)	1.554 (0.940-2.963)	85.6 (48.0-124.7)
第Ⅶ因子	1.136 (0.735-1.508)	44.6 (31.1-84.3)	0.868 (0.451-1.823)	54.1 (23.0-78.7)
第Ⅸ因子	1.478 (1.004-1.976)	60.5 (42.6-92.6)	1.220 (0.514-1.946)	67.1 (26.0-83.8)
第Ⅹ因子	2.554 (2.102-3.100)	102.2 (91.2-148.2)	2.262 (1.454-4.138)	130.7 (74.2-159.9)
プロテイン C	2.199 (1.899-2.556)	90.7 (81.8-123.1)	1.759 (1.146-3.769)	105.5 (58.5-139.3)
プロテイン S	1.503 (1.452-1.808)	65.7 (60.3-84.6)	1.4010 (0.923-2.772)	84.3 (47.1-102.5)

a) 増分 IVR ([IU/dL] / [IU/kg]) = (血漿中の活性増加 [IU/dL]) / (投与された用量 [IU/kg])

b) 従来の IVR (%) = 100 × (増加量の実測値 / 増加量の予測値)

N：総症例数

VII. 薬物動態に関する項目

(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
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1) 解析方法	非線形回帰によって1コンパートメントモデル又は2コンパートメントモデルに当てはめて推定した。
(2) 吸収速度定数	該当資料なし
(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(5) 分布容積	「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照
(6) その他	
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	該当資料なし
5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	該当資料なし
(2) 血液-胎盤関門通過性	該当資料なし
(3) 乳汁への移行性	該当資料なし

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	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし
6. 代謝	本剤は人プロトロンビン複合体であり、内因性の血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、プロテイン C 及びプロテイン S と同じ異化経路をたどることから、実施していない。
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし
(2) 代謝に関与する酵素(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	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
7. 排泄	本剤は人プロトロンビン複合体であり、内因性の血液凝固第Ⅱ因子、第Ⅶ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子、プロテイン C 及びプロテイン S と同じ排泄経路をたどることから、実施していない。
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	<div data-bbox="496 360 1426 499" style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 播種性血管内凝固（DIC）状態の患者 [過凝固状態を誘発又は悪化させる可能性がある。] [11.1.3 参照]</p></div> <p>（解説） 播種性血管内凝固（DIC）は、基礎疾患の存在下では遷延性かつ全身性の凝固カスケードの著しい活性化及び小血管内で高頻度の極小血栓形成を引き起こす重症疾患である。DIC 患者では血栓性合併症のリスクが高く、このような状態の患者に本剤を投与すると、DIC 状態をさらに悪化させ、血栓塞栓症発現のリスクを増大させる可能性がある。</p> <p>従って、DIC の状態が進行中あるいは DIC の症状が発現している患者には本剤を投与しないこと。</p> <p>（参考） 本剤の適応対象で DIC 状態にある患者とは、VKA の是正が必要な場面で DIC の急性エピソードを発現している患者である。凝固亢進状態が消散し、ビタミン K 依存性凝固因子が依然として欠乏し、出血している場合に凝固因子の補充を考慮する可能性があると考えられるが、凝固亢進状態の消散を調べる臨床検査又は絶対的な臨床指標がないため、このような特別な状況を特定することは極めて困難である。凝固因子の補充が考慮される場合でも、DIC はビタミン K 依存性凝固因子のみの欠乏症ではないため、プロトロンビン複合体濃縮製剤（PCC）ではなく血漿が推奨されるべきと考えられる。これらの患者では循環血液量を維持することが必要な場合があり、その際も血漿の方が有益であると考えられる。</p>
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 本剤の使用にあたっては、疾病の治療における本剤の必要性とともに、本剤の製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策が講じられているが、血液を原料等としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に排除することができないことを患者に対して説明し、理解を得るよう努めること。
- 8.2 本剤の原料等となる血漿については、HBs 抗原、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1 抗体及び抗 HIV-2 抗体が陰性であることを確認している。さらに、プールした試験血漿については、HIV-1、HBV、HCV 及び HAV について核酸増幅検査（NAT）を実施し、検出限界以下であることを確認している。また、ヒトパルボウイルス B19 についても NAT を実施し、一定の基準に適合した血漿を用いている。
- その後の製造工程では、ウイルス除去や不活化の工程として 60℃10 時間の液状加熱処理、硫酸アンモニウム沈殿／リン酸カルシウム吸着及びナノフィルトレーションによる処理を実施しているが、現在の製造工程では、ヒトパルボウイルス B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することが困難である。そのため、本剤の投与によりその感染の可能性を否定できないので、投与後の経過を十分に観察すること。
- [9.1.3、9.1.4、9.5 参照]
- 8.3 現在までに本剤の投与により変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）等が伝播したとの報告はない。しかしながら、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告があるものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、投与の際には患者への説明を十分行い、治療上の必要性を十分検討の上投与すること。
- 8.4 本剤の投与は、出血性及び血栓性疾患に関する十分な知識・治療経験を有する医師のもとで行うこと。
- 8.5 本剤の効果を確認するため、必要に応じ血液凝固能のモニタリングを行うこと。十分な効果が得られない場合には、患者の状態に応じ、他の適切な治療を行うこと。本剤の追加投与に対する有効性及び安全性は検討されていない。また、本剤の追加投与後に血栓塞栓性事象を発現し、死亡した症例が報告されている。
- 8.6 止血後は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症の発現リスクと出血リスクを考慮した上で、抗凝固剤の再開を検討すること。
- 8.7 本剤には添加剤としてヘパリンが含まれているため、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT : heparin-induced thrombocytopenia）があらわれる可能性がある。本剤投与後に血小板数を測定し、血小板の著明な減少がみられた場合には、適切な処置を行うこと。[9.1.2 参照]

(解説)

- 8.1 特定生物由来製品を使用する際には、製品の有効性及び安全性、その他適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に説明を行い、理解を得るよう努めることが求められている（「医薬品医療機器等法第 68 条の 21」）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8.2 本剤の製造工程においては、ドナースクリーニングやウイルスの不活化・除去処理を実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、本剤の原材料となる血漿における当該核酸増幅検査（NAT）の検出限界以下のウイルスが混入している可能性や B19 等のウイルスを完全に不活化・除去することは困難であり、本剤の投与において、ヒト血液を原材料としていることに由来する感染症伝播のリスクを完全に否定することはできない。肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスなどによる感染した場合、ショック、心不全など、重症あるいは致命的な合併症が起こる可能性がある。従って本剤の投与に際しては感染のリスクについて患者に説明し、投与後の経過を注意深く観察すること。

なお、国内外臨床試験において、本剤投与によるウイルス感染あるいは感染が疑われる事象の報告はみられなかった。

また 1996 年 2 月から 2015 年 12 月 4 日までの海外市販後の臨床使用において、25 件の感染性病原体の伝播疑い（24 件はウイルス伝播疑い）が報告されているが、本剤との因果関係は特定されなかった。B19 伝播についても確定されなかった。

8.3 本剤はヒト血液由来成分であり、製造工程において異常プリオンを低減し得るとの報告がある⁹⁾ものの、理論的な vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないことから、本剤の投与のリスクについて患者に十分な説明を行い、治療の必要性について十分検討すること。

8.4 VKA の投与を受けている患者は、本来抗凝固療法を要する血栓塞栓性合併症など重大な併存疾患を有しており、複雑な既往歴に加え、VKA の使用により急性重篤出血の発現や、緊急の外科手術又は侵襲的処置中の出血リスクも高くなっている。このように本剤の適応となる患者は血栓塞栓症のハイリスク患者であり、かつ血液凝固状態の変動が大きいと考えられるため、治療経験をもつ専門医の下で適切に使用されることが必要である。

8.5 本剤の対象となる患者は、複数の合併症を有し、複数の併用薬剤の投与を受けている。本剤による治療に対する反応や効果の持続時間は、個々の病状、病態など患者の状態によって左右されると考えられる。本剤の適正使用の観点から、各医療機関で凝固能のモニタリングを実施し、その効果を注意深く観察することが重要である。また、海外での市販後使用において、本剤の追加投与^{注)}後に血栓塞栓性事象を発現し死亡した症例が報告されていることから、本剤で十分な効果が得られない場合、本剤以外の治療を考慮すること。

なお、本剤は緊急時に単回投与で使用する製剤のため、効果の持続やその耐薬性については検討されていない。

注) 本邦で承認外の用法・用量

8.6 本剤投与後は患者の基礎疾患である血栓塞栓症のリスクにさらすことになるため、止血後は、速やかな抗凝固療法の再開が望まれるが、その際には抗凝固療法のベネフィットとともに再出血リスクについて十分検討する必要がある。

(参考)

本剤の対象となる VKA 療法を受けている患者では本来血栓塞栓症が発

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

現するリスクが高く、患者が抗凝固状態にない間はこのリスクが高まる。一方、抗凝固療法中断後に VKA を再開した後の再発性出血の全般的発現率は 8~13%と報告されている^{10,11)}。

現在、出血事象後の抗凝固療法の再開に関する明確なガイドラインあるいは普遍的なコンセンサスはない。一般的な指標として、個々の患者の状況に基づき抗凝固療法再開のベネフィットが出血リスクを上回ると判断された場合に抗凝固療法の再開を検討することが妥当であると考えられる。

- 8.7 本剤は添加剤としてヘパリンを含有していることから、ヘパリンに起因する血小板減少症（HIT）が発現する可能性がある。本剤投与後の血小板数に注意し、急激な血小板数の減少など本症の徴候が見られた場合、速やかに適切な処置を行うこと。

（参考）

HIT は、ヘパリンを抗凝固薬として使用している場合に発症することがある。

疾患の重篤性から、症状を発症する前に早期診断する必要がある、血小板数測定など検査が主体となる。

「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2」も参照すること。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT : heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者

[8.7 参照]

9.1.3 溶血性・失血性貧血の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、発熱と急激な貧血を伴う重篤な全身症状を起こすことがある。[8.2 参照]

9.1.4 免疫不全患者・免疫抑制状態の患者

ヒトパルボウイルス B19 の感染を起こす可能性を否定できない。感染した場合には、持続性の貧血を起こすことがある。[8.2 参照]

（解説）

9.1.1 本剤の成分（有効成分及び添加剤）に対し過敏症の既往歴がある患者に投与した場合、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性がある。

本剤の投与前に十分な問診により、過去に他のプロトロンビン複合体製剤や本剤の成分を含む製剤での過敏症の既往歴について確認し、過敏症の既往を有する患者には慎重に投与すること。

過敏症の症状は、軽度から重度まで様々である。最も重篤なものはアナ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

フィラキシーであり、軽微なものでは発疹、蕁麻疹、発熱などがある。

1回目の過敏症反応が軽度であったとしても、2回目以降は重篤な過敏症反応を示す場合も考えられる。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

9.1.2 ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）は、生命を脅かす可能性のある極めて重篤な合併症である。本剤は添加剤としてヘパリンを含有している（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）ことから、HITの既往歴がある患者には注意する必要がある。

HITは極めて低用量のヘパリンにより引き起こされる可能性があり、一般に臨床診療ガイドラインでは、HITが発現した場合、ヘパリンを含有する製剤を回避することを推奨している。

VKA療法により抗凝固状態にある患者は、血栓塞栓性合併症のリスクを伴う原疾患を有している。このような患者にヘパリンが用いられるのは次のような状況が考えられる。

- ・患者がVKA療法の中断を要する手術を必要とする場合
- ・VKAの薬物動態に影響を及ぼすような臨床的状态にある又は生活環境にある場合
- ・妊娠などVKAの使用に禁忌となる場合 等

従って、VKAの速やかな是正を要するHITの既往歴がある患者に対し、本剤が投与される可能性はあると考えられる。以上のことから、本剤の投与に際してはHITの既往歴について確認し、投与後は血小板数の推移を測定する等、患者を注意深く観察すること。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.7」も参照すること。

9.1.3、9.1.4 他の血漿分画製剤と同様、本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19の感染を起こす可能性を完全に否定できない。

ヒトパルボウイルス B19（以下、B19）に感染した場合、赤芽球及びその前駆細胞に侵入・増殖してこれを破壊するため、赤芽球の産生が停止する。免疫不全症患者や免疫抑制状態の患者ではウイルスの感染が持続するため、高度な貧血となり致命的となるおそれがある。また、溶血性・失血性貧血の患者が感染した場合、赤芽球の寿命が短縮していたり、失血により体内の赤芽球が減少しているところに赤芽球とその前駆細胞に対する障害が加わるため、赤芽球が作られずに貧血の急速な進行がみられ、持続性の貧血を起こすことがある。

従って、このような患者に対しては慎重に投与するとともに、投与後の患者の状態について十分注意すること。

(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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤の投与によりヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。[8.2 参照]

(解説)

本剤は動物試験による生殖発生毒性ならびに乳汁移行性については検討されていない。また承認時までの本剤の国内外臨床試験では妊婦、産婦、授乳婦への使用経験がなく、妊娠中、授乳中の投与に関する有効性及び安全性は確立していない。

また、本剤は厳しい安全性対策を実施して製造されているが、他の血漿分画製剤と同様、現在の技術でもある種のウイルスは完全に不活化・除去することができないため、ウイルス感染の可能性を完全には否定できない（「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.2」参照）。

国内外臨床試験及び海外の市販後使用において本剤投与による B19 感染は確定されなかったが、妊婦が感染した場合、胎児に感染する危険性があり、結果的に流産や胎児死亡などの重大な影響を及ぼす可能性がある。

したがって、本剤の使用にあたっては投与しないことによる治療上の不利益と、投与することによる致命的なリスクの可能性を考慮する必要がある。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤の適応症における小児等を対象とした臨床試験成績はなく、本剤の小児等に対する安全性は確立していない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

<p>(8) 高齢者</p>	<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.8 高齢者</p> <p>患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p> <p>(解説)</p> <p>一般的な高齢者への投与時の注意として、設定した。</p> <p>(参考)</p> <p>国内臨床試験の対象患者 11 例のうち 8 例が 75 歳を超える高齢者で、65 歳未満の非高齢者は 1 例のみであった。</p> <p>一方、海外第Ⅲ相試験では 75 歳を超える高齢者は 40%、65 歳未満の患者は 35%であった。</p> <p>有害事象の発現率は若年被験者に比べて高齢被験者で高く、65 歳未満の被験者で 42.4%、65 歳以上 75 歳未満の被験者で 53.1%、75 歳以上の被験者で 78.9%で、高齢者において高い傾向がみられた。</p> <p>有害事象のプロファイルに、国内臨床試験と海外臨床試験との間で年齢に関連した系統的な差は認められなかった。</p>
<p>7. 相互作用</p> <p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p>	<p>設定されていない</p> <p>設定されていない</p>
<p>8. 副作用</p>	<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
<p>(1) 重大な副作用と初期症状</p>	<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症 (3.8%)</p> <p>血栓塞栓症（致死的な転帰の症例を含む）があらわれることがある。</p> <p>11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）</p> <p>11.1.3 播種性血管内凝固 (DIC)（頻度不明）</p> <p>[2. 参照]</p> <p>(解説)</p> <p>11.1.1 血栓塞栓症（TEE）は致死の又は重篤な転帰にいたることがある重大な副作用である。本剤の適応対象となる VKA 療法を受けている患者は、本来 TEE のリスクが高く、VKA 投与中止後にそのリスクはさらに高くなる。本剤の薬理作用と使用状況を考慮すると、投与後に TEE を発現する可能性は否定できない。</p> <p>海外第Ⅲ相臨床試験 3 試験で本剤が投与された計 234 例において、9 例</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3.8%) に副作用と判定された TEE の発現が認められた。そのうち 8 例は比較試験 2 試験で、主な TEE として深部静脈血栓、虚血性脳卒中及び四肢静脈血栓各 2 例の他、血栓症及び医療機器内血栓各 1 例が報告されている。また、非対照試験 1 試験では肺塞栓症 1 例が報告されている。

一方、国内臨床試験で本剤が投与された 11 例中 2 例（心房血栓症及び脾臓梗塞各 1 例）で TEE の発現がみられた。

海外における市販後使用（1996 年 2 月 16 日～2015 年 12 月 4 日）で集計された自発報告 180 件のうち、TEE として 45 件が報告され、そのうち 24 件（急性出血又は出血疑い 13 件、周術期又は術後予防／出血 10 件、不明 1 件）が VKA 療法の是正のために本剤の投与後発現したものであるが、対象患者の状況（基礎疾患の重篤性、患者の年齢、その他の血液製剤の使用など）から、患者の症状、既存リスク因子、合併症など本剤以外に起因する可能性が高いと考えられる。

11.1.2 本剤の有効成分及び添加剤に対し過敏症の既往歴がある場合には、アナフィラキシー等の重篤な有害事象を発現する可能性がある。

ショック、アナフィラキシーが発現した場合は生命を脅かす可能性があることから、本剤投与後は患者の状態を注意深く観察し、蕁麻疹、悪寒、血管浮腫、呼吸困難、血圧低下、頻脈等の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

国内外臨床試験において、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応と報告された副作用は認められなかった。

海外における市販後使用（1996 年 2 月 16 日～2015 年 12 月 4 日）で集計された 180 件の自発報告において、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応又はアナフィラキシー反応が 17 件報告されている。このうち重度のアナフィラキシーショック 1 件を含む 4 件はアナフィラキシー反応又はアナフィラキシー反応疑いで、その他には過敏症反応が 5 件、発疹が 3 件、紅斑が 2 件、過敏症反応が示唆される複数の症状（呼吸窮迫及び呼吸困難など）が 2 件報告されている。

11.1.3 本剤の対象は血栓塞栓症発現リスクの高い患者であり、本剤投与によりそのリスクを増大させる可能性がある。

DIC 等、重篤な血栓塞栓性合併症のリスクが考えられる患者に対する投与に際しては、治療上の有益性と合併症のリスクを十分に検討すること。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.5%以上	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		体温上昇
神経系障害	頭痛	
免疫系障害		抗体産生、過敏症/アレルギー反応

注) 副作用頻度は、海外臨床試験データに基づく。

(解説)

本剤の海外臨床試験成績で認められた副作用を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

項目別副作用発現頻度
及び臨床検査値異常
一覧

海外第Ⅲ相臨床試験（3001 試験、3002 試験、3003 試験）及び国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現頻度について、以下に示す。（承認時）

■海外第Ⅲ相臨床試験 3001 試験、3002 試験及び 3003 試験における副作用発現頻度^{3,4,6)}

副作用の種類	海外第Ⅲ相臨床試験（安全性評価対象例数）			
	3002 試験 (N=103)	3003 試験 (N=88)	3001 試験 (N=43)	3 試験の併合 (N=234)
すべての副作用	10 (9.7%)	8 (9.1%)	2 (4.7%)	20 (8.5%)
神経系障害	3 (2.9%)	2 (2.3%)	0	5 (2.1%)
頭痛	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
頭蓋内出血	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)
虚血性脳卒中	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
呼吸器、胸隔および縦隔障害	0	0	1 (2.3%)	1 (0.4%)
肺塞栓症	0	0	1 (2.3%)	1 (0.4%)
胃腸障害	0	2 (2.3%)	0	2 (0.9%)
便秘	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
悪心	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
心臓障害	0	2 (2.3%)	0	2 (0.9%)
心房細動	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
心室性期外収縮	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
臨床検査	5 (4.9%)	0	1 (2.3%)	6 (2.6%)
INR 増加	2 (1.9%)	0	0	2 (0.9%)
INR 異常	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)
肝機能検査異常	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)
頸静脈圧上昇	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)
臨床検査異常	0	0	1 (2.3%)	1 (0.4%)
全身障害および投与局所様態	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
末梢性浮腫	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)
発熱	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
血管障害	2 (1.9%)	3 (3.4%)	0	5 (2.1%)
深部静脈血栓症	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
血栓症	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
静脈不全	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
四肢静脈血栓症	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
出血性関節症	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)
関節腫脹	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
そう痒症	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	1 (1.1%)	0	2 (0.9%)
挫傷	0	1 (1.1%)	0	1 (0.4%)
医療機器内血栓	1 (1.0%)	0	0	1 (0.4%)

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA/J Ver.18.0)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

■国内第Ⅲ相臨床試験 3004 試験における副作用発現頻度²⁾

副作用の種類	国内第Ⅲ相臨床試験（安全性評価対象例数）					
	出血群 (N=6)		手術群 (N=5)		合計 (N=11)	
	発現 件数	発現例数 (%)	発現 件数	発現例数 (%)	発現 件数	発現例数 (%)
全ての副作用	0	0	2	2 (40.0)	27	18 (18.2)
血液及びリンパ系障害	0	0	2	1 (20.0)	2	2 (18.2)
臓器梗塞	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)
心臓障害	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)
血栓症	0	0	1	1 (20.0)	1	1 (9.1)

MedDRA 基本語による集計 (MedDRA/J Ver.18.0)

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

13. 過量投与

過量投与により、心筋梗塞、DIC、静脈血栓症及び肺塞栓症等を発症する可能性がある。

(解説)

本剤投与中は患者の基礎疾患と相まって、凝固止血能の変動が著しいと考えられ、更に過量投与が心筋梗塞、DIC、静脈血栓症及び肺塞栓症等の発症リスクを高めると考えられる。本剤投与に際しては以上のような症状があらわれることを考慮し、異常がみられた場合は適切な処置を行うこと。

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 「ケイセントラ静注用 500/1000 の使用方法」に従い調製を行うこと。

14.1.2 添付の溶剤以外は使用しないこと。

14.1.3 他の製剤との混注を避けること。

14.1.4 本剤は溶解後ただちに使用すること。

14.1.5 使用後の残液は細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

14.2.2 注入速度は 3 IU/kg/分以下とし、210 IU/分を超えないこと。臨床試験において検討されていない。

(解説)

注射剤取り扱い上の一般的な注意事項として設定した。

14.1.1 本剤の具体的な調製手順については、「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」の項の [ケイセントラ®静注用 500/1000 の使用方法] を参照のこと。

14.1.2 本剤は専用の溶解液（日局注射用水）が添付されている。調製の際に

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	<p>はその全量を本剤のバイアルに注入し、溶解すること。</p> <p>14.1.3 本剤と他剤との配合に関するデータはない。本剤を調製する際、他剤と混合したり、同一の容器の使用は避けること。本剤と他剤との配合に関するデータはない。本剤を調製する際、他剤と混合したり、同一の容器の使用は避けること。本剤は単剤での使用が原則である。その他の血液凝固因子製剤（活性型血液凝固第VII因子など）と併用したときの安全性については評価されていない。三方活栓等を用いて他剤と同時に投与することは避けること。</p> <p>14.1.5 本剤は保存剤を含んでいない。使用後の残液は細菌感染の恐れがあるので、残液を再使用しないこと。</p> <p>14.2.1 添付溶解液で調製後の注射液は無色澄明あるいはわずかに乳白色の液剤である。投与する前に濁りや異物が混入されていないか確認すること。</p> <p>14.2.2 注入速度については、以下の国内外の臨床試験で用いられた用法に基づき設定した。 国内臨床試験：3 IU/kg/分を超えない（最大 210 IU/分） 海外第III相臨床試験：最高 210 IU/分</p>
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

Ⅸ. 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¹²⁾

麻酔下及び覚醒下イヌを用いた安全性薬理試験では、本剤は累積投与量 350 IU/kg まで循環器、呼吸器、臨床病理パラメータに対して良好な忍容性を示した。

また、マウス及びラットの単回投与毒性試験では、中枢神経系への影響を示唆する臨床徴候は観察されなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験¹³⁾

(1) 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤の投与量	結果
マウス	静脈内	20, 60, 200 IU/kg	<ul style="list-style-type: none"> 60 IU/kg まで忍容性は良好 200 IU/kg で1例が死亡、数例の動物で粗毛、体重増加
ラット	静脈内	20, 50, 100 IU/kg	<ul style="list-style-type: none"> 100 IU/kg まで忍容性は良好
ラット	静脈内	50, 100, 500 IU/kg	<ul style="list-style-type: none"> 500 IU/kg では、26 例中 4 例は予定剖検（投与 6 日後）前に死亡又は瀕死状態のために安楽死 相対摂餌量（体重当たりの摂餌量 g/kg）は投与後 3 日目まで減少し、剖検により脾臓重量の増加を確認 病理組織学的検査では、全体的に肝臓及び脾臓でごく軽微な髄外造血の増加を確認 推定無毒性量（NOAEL）は 100 IU/kg

(2) 反復投与毒性試験

本剤に含まれるプロトロンビン複合体のタンパク質は実験動物にとって異種タンパク質であるため、反復投与により抗薬物抗体が産生され、アナフィラキシー反応が誘発される可能性があることから、反復投与試験の実施は不可能であり、そのような毒性試験は実施しなかった。

(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

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性（ウサギ）

ウサギに、本剤を静脈内（125 IU/animal）、動脈内及び静脈周囲に投与したところ、全身徴候は観察されず、良好な忍容性が認められた。

(7) その他の特殊毒性

抗原性（ウサギ、モルモット）

本剤では、パスツリゼーション処理により形成される可能性のある新たな抗原決定基（ネオ・エピトープ）の出現について、ウサギ及びモルモットを用いて検討したところ、いずれの本剤に含まれるプロトロンビン複合体のタンパク質にもネオ・エピトープは形成されないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ケイセントラ®静注用 500
 ケイセントラ®静注用 1000
 特定生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
 有効成分：人プロトロンビン複合体
 ヒト血液由来成分

2. 有効期間

製造日から 36 箇月

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて 25℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 本剤は特定生物由来製品に該当することから、本剤を投与又は処方した場合は、医薬品名（販売名）、その製造番号（ロット番号）、投与又は処方した日、投与又は処方を受けた患者の氏名、住所等を記録し、使用日から少なくとも 20 年間保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
 くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

なし

7. 国際誕生年月日

1996 年 2 月 16 日

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

	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
静注用 500	2017 年 3 月 30 日	22900AMX00536000	2017 年 8 月 30 日	2017 年 9 月 19 日
静注用 1000	2017 年 3 月 30 日	22900AMX00537000	2017 年 8 月 30 日	2017 年 9 月 19 日

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

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

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	2017年3月30日～2027年3月29日（10年）（希少疾病用医薬品）																			
12. 投薬期間制限に関する情報	該当しない																			
13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 638 675 745"></th> <th data-bbox="675 638 874 745">厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th data-bbox="874 638 1074 745">個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th data-bbox="1074 638 1273 745">HOT (13桁) 番号</th> <th data-bbox="1273 638 1437 745">レセプト電算 処理システム 用コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 745 675 817">ケイセントラ® 静注用 500</td> <td data-bbox="675 745 874 817">6343449D1024</td> <td data-bbox="874 745 1074 817">6343449D1024</td> <td data-bbox="1074 745 1273 817">1257427010101</td> <td data-bbox="1273 745 1437 817">622574201</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 817 675 891">ケイセントラ® 静注用 1000</td> <td data-bbox="675 817 874 891">6343449D2020</td> <td data-bbox="874 817 1074 891">6343449D2020</td> <td data-bbox="1074 817 1273 891">1257434010101</td> <td data-bbox="1273 817 1437 891">622574301</td> </tr> </tbody> </table>						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 (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード	ケイセントラ® 静注用 500	6343449D1024	6343449D1024	1257427010101	622574201	ケイセントラ® 静注用 1000	6343449D2020	6343449D2020	1257434010101	622574301
	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 (13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード																
ケイセントラ® 静注用 500	6343449D1024	6343449D1024	1257427010101	622574201																
ケイセントラ® 静注用 1000	6343449D2020	6343449D2020	1257434010101	622574301																
14. 保険給付上の注意	該当なし																			

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：安定性試験
- 2) 社内資料（承認時評価資料）：国内第Ⅲ相臨床試験（3004 試験）
- 3) 社内資料（承認時評価資料）：海外第Ⅲ相臨床試験（3002 試験）
- 4) 社内資料（承認時評価資料）：海外第Ⅲ相臨床試験（3003 試験）
- 5) 社内資料：薬物動態試験（1001 試験）
- 6) 社内資料（承認時評価資料）：海外第Ⅲ相臨床試験（3001 試験）
- 7) Tanaka K.A., et al.: Thromb Res. 122, 117, 2008
- 8) Dickneite, G: Thromb Res. 119, 643, 2007
- 9) Lee D.C., et al. : Transfusion, 41, 449, 2001
- 10) Guerrouij M., et al. : J Thromb Thrombolysis. 31, 419, 2011
- 11) Claasen D.O., et al. : Arch Neurol. 65, 1313, 2008
- 12) 社内資料：一般薬理試験
- 13) 社内資料：毒性試験

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での 発売状況

本剤は、欧州において1996年2月に、米国において2013年4月に承認されている。

欧州の添付文書（2016年2月改訂）

国/地域名	EU														
販売名	Beriplex® P/N もしくは Confidex®														
剤形・含量	注射剤・250、500 及び 1000 国際単位														
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ ビタミン K 拮抗薬の投与に起因する欠乏症などの後天性プロトロンビン複合体凝固因子欠乏症、又はビタミン K 拮抗薬の過量投与など欠乏症の速やかな是正が求められる場面における出血の治療及び周術期の出血予防 ・ 特定の精製凝固因子製剤が得られない場面で、いずれかのビタミン K 依存性凝固因子の先天性欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防^{注)} 														
用法・用量	<p>通常用法・用量のガイドラインのみを以下に示す。Beriplex の投与は、凝固障害の治療に精通した医師の監督のもとで開始すること。補充療法の用法・用量並びに投与期間は、治療の適応、疾患の重症度、出血の部位及び程度、患者の臨床状態により異なる。</p> <p>用量及び投与頻度は、個々の患者ごとに算出すること。投与間隔は、プロトロンビン複合体の各凝固因子の循環血中半減期により調節すること。個別の用法・用量の要件は、目的とする個々の凝固因子の血漿中濃度の定期的な測定又はプロトロンビン複合体濃度の国際的な試験（INR、クイック試験）及び患者の臨床状態の継続的観察に基づく場合にのみ設定することができる。</p> <p>広範な外科的介入の場合には、凝固検査により補充療法を慎重に観察することが重要である（個別の凝固因子検査及び／又はプロトロンビン複合体濃度の国際的に認められた試験）。</p> <p>・ ビタミン K 拮抗薬療法中の出血及び周術期の出血予防</p> <p>投与量は、投与前の INR 値及び目標とする INR 値により異なる。Beriplex の適切な投与量を算出するため、投与前の INR 値は、可能な限り投与直前に測定すること。以下の表に異なる初期 INR 値の正常化（例、1.3 以下）に必要なおおよその投与量（溶解した薬剤 mL/kg 体重及び第 IX 因子 IU/kg 体重）を示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与前の INR 値</th> <th>2.0-3.9</th> <th>4.0-6.0</th> <th>>6.0</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>おおよその投与量 mL/kg 体重</td> <td>1</td> <td>1.4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>おおよその投与量 IU（第 IX 因子）/kg 体重</td> <td>25</td> <td>35</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与量は、100 kg までの体重に基づく。このため、体重 100 kg を超える患者の最大単回投与量（第 IX 因子 IU）は、INR 値 2.0 - 3.9 に対し 2500 IU、4.0 - 6.0 に対し 3500 IU、6 超に対し 5000 IU を超えないこと。</p>			投与前の INR 値	2.0-3.9	4.0-6.0	>6.0	おおよその投与量 mL/kg 体重	1	1.4	2	おおよその投与量 IU（第 IX 因子）/kg 体重	25	35	50
投与前の INR 値	2.0-3.9	4.0-6.0	>6.0												
おおよその投与量 mL/kg 体重	1	1.4	2												
おおよその投与量 IU（第 IX 因子）/kg 体重	25	35	50												

XII. 参考資料

<p>用法・用量 (続き)</p>	<p>・ 特定の凝固因子製剤が得られない場面でのいずれかのビタミン K 依存性凝固因子の先天的欠乏症における出血及び周術期の出血予防^{注)}</p> <p>プロトロンビン複合体製剤の必要量は、臨床試験で得られたデータに基づき算出する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重 1 kg あたり 1 IU の第Ⅸ因子により血漿中第Ⅸ因子活性は正常値の 1.3% (0.013 IU/mL) 上昇することが予想される。 ・ 体重 1 kg あたり 1 IU の第Ⅶ因子により血漿中第Ⅶ因子活性は正常値の 1.7% (0.017 IU/mL) 上昇する。 ・ 体重 1 kg あたり 1 IU の第Ⅱ因子により血漿中第Ⅱ因子活性は正常値の 1.9% (0.019 IU/mL) 上昇する。 ・ 体重 1 kg あたり 1 IU の第Ⅹ因子により血漿中第Ⅹ因子活性は正常値の 1.9% (0.019 IU/mL) 上昇する。 <p>特定の因子の投与量は、各凝固因子に対し現在の WHO 標準品に関連する国際単位 (IU) で表記する。個別の凝固因子の血漿中活性は、(正常血漿に対する) パーセンテージ又は (当該凝固因子の国際標準に対する) 国際単位で表記する。</p> <p>1 国際単位 (IU) の凝固因子活性は、正常人血漿 1 mL 中に含まれる量に相当する。</p> <p>例えば、必要とする第Ⅹ因子用量の算出は、体重 1 kg あたり 1 国際単位 (IU) の第Ⅹ因子により血漿中第Ⅹ因子活性は 0.019 IU/mL 上昇するという所見に基づく。</p> <p>必要な投与量は以下の計算式を用いて確定する： 必要単位数 = 体重 [kg] × 必要な第Ⅹ因子の上昇 [IU/mL] × 53 ここで 53 (mL/kg) は推定生体内回収率の逆数。</p> <p>この計算はビタミン K 拮抗薬の投与を受けている患者から得られたデータに基づくことに留意すること。健康患者から得られたデータに基づく計算では、必要な推定投与量はより低値となると考えられる。</p> <p>個々の患者の生体内回収率が既知である場合には、その値を用いて算出すること。</p> <p>製剤固有の情報は、健康志願者 (N=15) を対象とした臨床試験及び急性重篤出血又は周術期の出血予防のためのビタミン K 拮抗薬療法の是正を対象とした臨床試験 (N=98、N=43) で得られている。</p>
-----------------------	--

XII. 参考資料

米国の添付文書（2014年9月改訂）

国/地域名	米国														
販売名	Kcentra®														
剤形・含量	注射剤・500及び1000国際単位														
効能・効果	<p>人プロトロンビン複合体製剤 Kcentra は、血液凝固因子補充剤であり、以下の成人患者におけるビタミン K 拮抗薬（VKA、ワルファリン等）療法により誘発される後天性凝固因子欠乏症の緊急是正に用いる。</p> <p>・重篤出血患者、又は緊急の外科的／侵襲的処置を要する患者</p>														
用法・用量	<p>・ Kcentra は、患者のベースラインの国際標準比（INR）値及び体重に基づく個別の用量で投与すること。</p> <p>・ Kcentra の投与を受ける患者には、Kcentra の効果が減弱した時点で、因子レベルを維持するためにビタミン K を併用投与すること。</p> <p>・ 反復投与の安全性及び有効性は確立しておらず、推奨されていない。</p> <p>・ 溶解した Kcentra は 0.12 mL/kg/分（～3 単位/kg/分）から最大で 8.4 mL/分（～210 単位/分）までの投与速度で投与すること。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与前の INR 値</th> <th style="text-align: center;">2- < 4</th> <th style="text-align: center;">4-6</th> <th style="text-align: center;">> 6</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kcentra の用量* (第IX因子の単位数†/kg 体重)</td> <td style="text-align: center;">25</td> <td style="text-align: center;">35</td> <td style="text-align: center;">50</td> </tr> <tr> <td>最大用量‡ (第IX因子の単位数)</td> <td style="text-align: center;">2,500 以下</td> <td style="text-align: center;">3,500 以下</td> <td style="text-align: center;">5,000 以下</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 用量は体重に基づき算出する。外箱に記載されている実際の効力（溶解後は第IX因子 20～31 単位/mL まで幅がある）に基づき投与する。名目効力は、1 バイアルあたり 500 又は 1,000 単位、溶解後は 1 mL あたり約 25 単位となる。</p> <p>† 単位は国際単位を意味する。</p> <p>‡ 用量は最大で 100 kg までの体重に基づき算出する。体重 100 kg 以上の患者については、最大用量を超えないこと。</p>			投与前の INR 値	2- < 4	4-6	> 6	Kcentra の用量* (第IX因子の単位数†/kg 体重)	25	35	50	最大用量‡ (第IX因子の単位数)	2,500 以下	3,500 以下	5,000 以下
投与前の INR 値	2- < 4	4-6	> 6												
Kcentra の用量* (第IX因子の単位数†/kg 体重)	25	35	50												
最大用量‡ (第IX因子の単位数)	2,500 以下	3,500 以下	5,000 以下												

注) EU における当該効能・効果及び用法・用量は本邦の承認申請には含まれない

なお、本邦における効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」の項、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項を参照のこと。

2. 海外における 臨床支援情報

該当なし

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

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

2. その他の関連資料

特定生物由来製品を使用する際の患者さんへの情報提供のお願い (インフォームド・コンセント)

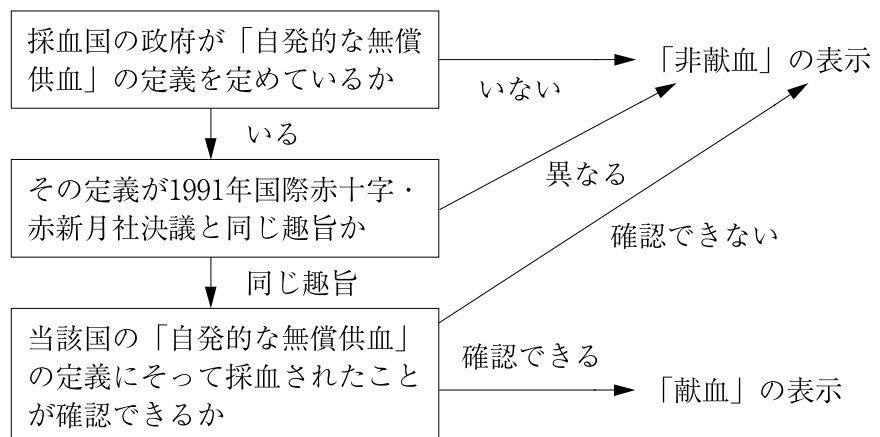
本剤の有効成分には「ヒト血液由来のプロトロンビン複合体」が含まれており、特定生物由来製品に指定されています。「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第68条の21により、特定生物由来製品の使用に際しては、製品のリスクとベネフィットについて患者さんに説明を行い、理解を得るように努めることが医師又は薬剤師に求められています。

「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」第68条の21 (特定生物由来製品取扱医療関係者による特定生物由来製品に係る説明)

特定生物由来製品を取り扱う医師その他の医療関係者（以下「特定生物由来製品取扱医療関係者」という。）は、特定生物由来製品の有効性及び安全性その他特定生物由来製品の適正な使用のために必要な事項について、当該特定生物由来製品の使用の対象者に対し適切な説明を行い、その理解を得よう努めなければならない。

献血又は非献血の区分の考え方

献血又は非献血の区別は製剤の安全性の優劣を示すものではない。この表示区別は、下記の手順に従って決められている。



XIII 備 考

3. 文献請求先

CSL ベーリング株式会社 くすり相談窓口

〒107-0061 東京都港区北青山一丁目 2 番 3 号

☎ 0120-534-587

通常受付：月曜日から金曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

時間外受付：月曜日から金曜日 17:00～19:00（祝日・会社休日を除く）

土曜日 9:00～17:00（祝日・会社休日を除く）

