

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	CSL ベーリング株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-200
	成分名 (一般名)	プロトロンビン複合体
	販売名	ベリプレックス P/N (Beriplex P/N) (欧州、加) プロトロンビネクス VF (Prothrombinex®-VF) (豪)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	抗凝固剤療法中における重篤な出血時や緊急手術が求められる場面での INR の補正
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常 1 回 200～1200 単位を静脈内に緩徐に注射する。 用量は、年齢・症状に応じて適宜増減する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない	

<p>(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>(上記に分類した根拠)</p> <p>抗凝固療法は心筋梗塞、脳梗塞等の疾患に対して重要であるが、その欠点として出血のリスクがあげられる。特に抗凝固療法中の頭蓋内出血性病変は重篤であり、死亡に至ることもある。</p> <p>このリスクは、従来広く用いられてきたワーファリンだけでなく、新たなダビカトランの様な抗凝固薬でも同様であり、実際に死亡例も報告されている。</p> <p>よって適応疾病の重篤性としては、ア「生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると考えられる。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠)</p> <p>本邦では抗凝固剤療法中に頭蓋内出血性病変を発症した患者に対してビタミンK や新鮮凍結血漿(FFP)を投与してきたが、これらの方法ではPT-INRが正常化するまで時間が必要であり、その間に出血が増大し満足できる機能予後が得られない。要望薬は海外における臨床試験からも、緊急時における抗凝固状態の速やかな是正に効果あるとされ、その有効性、安全性等は既存の療法と比べて明らかに優れているものとする。</p> <p>また要望薬は 2011 年 12 月現在で既に世界 24 カ国で承認されており、多くのガイドラインにも記載されている。このことから世界的には標準的療法に位置づけられているものとする。加えて、ワーファリンだけでなく新規の抗凝固薬においても効果が期待されることも新たに報告もされている。このことから、ウ「欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」にも該当するものとする。</p>
<p>備考</p>	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																																																									
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">独国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">仏国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">加国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="4">豪国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td></td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> </table>			欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		英国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		独国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		仏国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		加国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考		豪国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
英国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
独国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
仏国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
加国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
豪国	販売名 (企業名)																																																									
	効能・効果																																																									
	用法・用量																																																									
	備考																																																									
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州																																																									
	<p>[欧米等 6 か国での標準的使用内容]</p> <table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="2">欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">米国</td> <td>ガイドライン名</td> <td></td> </tr> <tr> <td>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>用法・用量 (または用法・</td> <td></td> </tr> </table>			欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	ガイドライン名		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)		用法・用量 (または用法・																																															
	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																																																									
米国	ガイドライン名																																																									
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)																																																									
	用法・用量 (または用法・																																																									

		用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 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、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

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

1) Levi M, et al. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. J Thromb Haemost 2011;9: 1705-12

活性型 X 因子阻害剤は近年、有効な抗凝固薬として広く知られるようになった。しかし、濃度に依存して出血リスクが増加することも示唆されており、速やかな抗凝固状態の是正が必要になる場合がある。プロトロンビン複合体(PCC)は、活性型 X 因子阻害剤(リバロキサバン)治療による PT 延長の是正、およびトロンビン産生抑制を回復させることが示唆されており、活性型 X 因子阻害剤治療時における出血コントロールには有効なオプションになるとの記載あり。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 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 (上記 (1) 以外) について

1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

承認国では後天性ビタミン K 依存性凝固因子欠乏における出血の治療及び予防のための凝固因子の速やかな是正として承認されており、例としてワルファリンのようなビタミン K 拮抗剤について記載されている。

本要望効能・効果については、今後使用される機会が増えるだろう新たな抗凝固剤に関

してもカバーしているものとする。

よって本要望効能・効果については妥当であるとする。

<要望用法・用量について>

本邦のガイドラインに記載されている投与量であり、妥当であるとする。

但し、本邦と海外では INR の目標値が異なることから、日本人患者対象の臨床試験等を含め最終決定することが必要であるとする。

<臨床的位置づけについて>

要望書にあるように、本剤は多くのガイドラインに記載がされており、本邦でも標準的な治療薬剤になると考える。

現在本邦で使用可能なビタミン K と FFP では、速やかな PT - INR の是正は困難である。本要望薬はビタミン K 依存性の凝固因子の濃縮製剤であることから、急速に PT - INR の是正が可能である。またビタミン K を併用することで PT - INR の再上昇を抑え、PT - INR を持続的に低下することができる。よって緊急を要する適応疾患に対して最適の薬剤であるとする。また今後使用される場面が増えるであろう新たな抗凝固薬に対しても、その有用性が示唆されている。

以上のことより、本要望薬の臨床的位置づけは高いものとする。

よって本要望の臨床的位置づけについては妥当であるとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

要望薬の有効性については多くのガイドラインに記載があることと、世界 24 カ国で承認されていることから既に公知であるとする。しかしながら、日本と海外とでは PT - INR の目標値が異なるため、日本人における投与量及び安全性の検討が必要であるとする。

尚、本適応疾病ではプラセボを用いた二重盲検試験は実施不能であるとする。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1) Levi M, et al. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. J Thromb Haemost 2011;9: 1705-12