

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 一般社団法人 日本脳卒中学会 ) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ; ) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ; )	
優先順位	1 位 (全 1 件 要望中)	
要望する医薬品	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)
	会社名	CSL ベーリング
	国内関連学会	日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本循環器学会, 日本救急医学会, 日本血栓止血学会 (選定理由) 抗凝固療法やその重篤な出血性合併症である頭蓋内出血の診療に関連の深い学会である
要望内容	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 type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬
	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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。
「医療上の必要性に係る基	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	

<p>準」への 該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 本邦ではワルファリン療法中の患者数が100万人を超えており、年間0.6%~1.0%の頻度で頭蓋内出血をおこすと報告されている。抗凝固療法中に頭蓋内出血を発症すると、血腫が増大し易く、しばしば脳ヘルニアを介して死亡につながったり、重篤な後遺症を残す。</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 欧米等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 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在の治療法であるビタミンKや新鮮凍結血漿 (FFP) の投与では、抗凝固作用の是正に時間を要し、速やかな是正は困難である。また FFP は大量投与する必要があるため心不全症例で水分負荷が問題となる。よって凝固因子を補充するための濃縮製剤が必要であると考えられる。 要望薬は世界24カ国において承認されており、その効能・効果として、ワルファリンに代表され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ビタミンK依存性凝固因子の速やかな是正が含まれている。またガイドラインにも記載されていることから、十分なエビデンスと有用性認知があると考えられる。さらに、今後使用される機会が増えると考えられる新たな抗凝固剤に関しても有用性を示唆する報告もある。 これらの事より、本剤は国内においても有用性が期待できる薬剤であると考え。よって、ウ「欧米等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ふ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」に該当するものと考え。</p>
<p>備考</p>	

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</p>	<p><input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p> <table border="1" data-bbox="406 1937 1378 2036"> <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)に下線)</td> </tr> <tr> <td>米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>未承認</td> </tr> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)に下線)		米国	販売名 (企業名)	未承認
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)に下線)						
米国	販売名 (企業名)	未承認					

容を記載する。)		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Beriplex P/N (CSL Behring)
		効能・効果	<p><u>下記における出血の治療及び周術期の出血予防</u></p> <p>1) <u>急速な凝固因子の是正が必要とされる後天性プロトロンビン複合体凝固因子欠乏症</u></p> <p>2) <u>先天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症</u> (特定の凝固因子製剤の効果が無い場合)</p>
		用法・用量	<p>(要望内容に係る用法用量について)</p> <p>目安となる投与量は治療前 INR 値と目標 INR 値に依存する。</p> <p>目安となる投与量は Initial INR 2.0-3.9 で 25IU/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 35IU/kg, Initial INR 6.0 以上で 50IU/kg (Initial INR 2.0-3.9 で 1ml/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 1.4ml/kg, Initial INR 6.0 以上で 2ml/kg) を目安とする。また最大投与量は 5000IU を超えないこととする。</p>
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Beriplex P/N (CSL Behring)
		効能・効果	<p>1) <u>急速な凝固因子の是正が必要とされる後天性プロトロンビン複合体凝固因子欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防</u></p> <p>2) <u>先天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防</u> (特定の凝固因子製剤の効果が無い場合)</p>
		用法・用量	<p>(要望内容に係る用法用量について)</p> <p>目安となる投与量は治療前 INR 値と目標 INR 値に依存する。</p> <p>目安となる投与量は Initial INR 2.0-3.9 で 25IU/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 35IU/kg, Initial INR 6.0 以上で 50IU/kg (Initial INR 2.0-3.9 で 1ml/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 1.4ml/kg, Initial INR 6.0 以上で 2ml/kg) を目安とする。また最大投与量は 5000IU を超えないこととする。</p>

	備考	
仏国	販売名（企業名）	CONFIDEX (CSL Behring)
	効能・効果	<p>1) <u>急速な凝固因子の是正が必要とされる後天性プロトロンビン複合体凝固因子欠乏症</u>における出血の治療及び周術期の出血予防</p> <p>2) <u>先天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏症</u>における出血の治療及び周術期の出血予防 (特定の凝固因子製剤の効果が無い場合)</p>
	用法・用量	<p>(要望内容に係る用法用量について)</p> <p>目安となる投与量は治療前 INR 値と目標 INR 値に依存する。</p> <p>目安となる投与量は Initial INR 2.0-3.9 で 25IU/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 35IU/kg, Initial INR 6.0 以上で 50IU/kg (Initial INR 2.0-3.9 で 1ml/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 1.4ml/kg, Initial INR 6.0 以上で 2ml/kg) を目安とする。また最大投与量は 5000IU を超えないこととする。</p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	Beriplex P/N (CSL Behring)
	効能・効果	<p>1) <u>後天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏</u>における (例えばビタミン K 拮抗剤による治療に起因するもの、あるいは過剰投与によるもの) 出血の治療及び周術期における出血予防のための凝固因子の速やかな是正</p> <p>2) <u>先天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏</u>における出血の治療及び予防 (特定の凝固因子製剤の効果が無い場合)</p>
	用法・用量	<p>(要望内容に係る用法用量について)</p> <p>目安となる投与量は治療前 INR 値と目標 INR 値に依存する。</p> <p>目安となる投与量は Initial INR 2.0-3.9 で 25IU/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 35IU/kg, Initial INR 6.0 以上で 50IU/kg (Initial INR 2.0-3.9 で 1ml/kg, Initial INR 4.0-6.0 で 1.4ml/kg, Initial INR 6.0 以上で 2ml/kg) を目安とする。また最大投与量は 5000IU を超えないこととする。</p>
	備考	

	豪国	販売名（企業名）	Prothrombinex®-VF (CSL Biotherapies)
		効能・効果	<p>1) <u>後天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏における（例えばビタミンK拮抗剤による治療に起因するもの、あるいは過剰投与によるもの）出血の治療及び周術期における出血予防のための凝固因子の速やかな是正</u></p> <p>2) <u>先天性血液凝固第IX、IIあるいはX因子欠乏における出血の治療及び予防（特定の凝固因子製剤の効果が無い場合）</u></p>
		用法・用量	<p>（要望内容に係る用法用量について） 本剤の用法用量については専門ガイドラインの記載を推奨する。 <u>後天性ビタミンK依存性凝固因子欠乏-ワーファリン拮抗の場合；</u> <u>ワーファリン投与中止し、本剤を150-300mL、25-50IU/kg と FFP150-300ml をビタミン K<sub>1</sub> を 5-10 mg併用の上静脈内投与する。</u> <u>FFP が使用できなければ、Prothrombinex®-VF を単独投与する。</u></p> <p><u>INR9 以上の出血を伴わないがハイリスクな患者；</u> <u>ワーファリン投与中止し、ビタミン K<sub>1</sub> を 1 mg 静脈内投与し、本剤を 25-50IU/kg と FFP150-300ml を投与する。</u></p> <p>手術前； 手術 4、5 日前にワーファリン投与を中止する。 手術前夜 INR が 2 以上であればビタミン K<sub>1</sub> を 1-5 mg 静脈内投与する。 手術当日 INR が 1.5 以上で、もしくは手術が緊急であった場合、<u>本剤を 25-50IU/kg と FFP150-300ml を投与する。</u></p>
	備考		

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。)	<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		
	[欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
	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	

	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>

オランダのエルゼビアサービスが運営する EMBASE を用いて検索を行った。EMBASE は米国の国立衛生研究所の文献データベース Pub Med もカバーしている。検索期間は 2011 年までのものとした。

“prothrombin complex concentrate” AND “randomized controlled trial”

Result 33

“prothrombin complex concentrate” AND “meta analysis”

Result 11

“prothrombin complex concentrate” AND “systematic review”

Result 17

“prothrombin complex concentrate” AND “controlled clinical trial”

Result 50

上記の複数の報告のうち、ガイドラインに引用されている文献を中心に、プロトロンビン複合体の“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” に用いられたものを引用した。

<海外における臨床試験等>

Pabinger I., et. al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: A prospective multinational clinical trial : Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008 6:4 (622-631)

背景：プロトロンビン複合体（PCC）は、抗ビタミン K 経口抗凝固薬治療時の抗凝固状態を短時間で是正することができる。

目的：液状加熱処理及びフィルトレーションを施した PCC を含有する（Beriplex®P/N）による抗凝固状態の是正に関しての有効性と安全性を評価することを目的とする。Beriplex®P/N には凝固第 II、VII、IX、X 因子及びプロテイン C、S が含有されている。

方法：INR が 2 以上で、急性出血により速やかに INR を正常化にする必要がある患者に対し、25、35 あるいは 50IU/kg の PCC を投与した。エンドポイントは、PCC を投与し止血効果が認められた後の 30 分での INR 正常化（≤1.3）とした。

結果：43 人の患者に対して投与した。30 分後には 93%の患者が INR1.3 以下に是正された。48 時間後の INR 中央値は、1.2 から 1.3 であった。有効性は、42 人の患者（98%）で有効性あり（very good or satisfactory）と判断された。PCC が関与するかもしれない重篤な副作用として転移性ガン患者の肺塞栓症が 1 例疑われた。

結論： PCC による治療は、緊急時における抗凝固状態の速やかな是正に効果があった。

<日本における臨床試験等>

該当なし

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

1) Makris M. et. al. Emergency oral anticoagulant reversal: The relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thrombosis and Haemostasis* 1997 77:3 (477-480)

ワルファリン治療中の出血は致命的な合併症となりうるため、速やかな凝固状態の是正は重要である。プロトロンビン複合体(PCC)群 (29 名) と FFP 群 (12 名) を比較したところ、FFP 投与群は INR を完全に是正できなかったが、PCC 群では 28 名で INR の是正が可能であった。このことより PCC は経口抗凝固療法患者において、INR の是正に関して効果的な治療法であることを示唆されている。

2) Huttner HB, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke* 2006 ; 37 : 1465-1470

プロトロンビン複合体(PCC)による治療は、FFP とビタミン K の治療に比べて血腫の拡大を抑制した。この効果は PCC が速やかに INR の是正を行うことが関与していると示唆されている。

3) Leissinger CA, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. *Am J Hematol.* 2008;83:137-143.

ワルファリン治療に関して、時に致命的な出血が問題となり、緊急時には速やかな INR の是正が必要である。プロトロンビン複合体(PCC)は FFP と比較して、INR の速やかな是正に効果的であることが示され、また血栓症の有害事象のリスクも低いことが示唆されている。

4) Demeyere R. et. al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: A randomized study. *Vox Sanguinis* 2010 99:3 (251-260)

プロトロンビン複合体(PCC)と FFP は抗凝固状態を是正するのに用いられる。心臓手術を受けた患者 40 名を対照に PCC と FFP を投与した群とで比較した。結果、PCC 投与群は FFP 群と比較して速やかな INR の是正効果があった。安全性については FFP 群でウー징グ例が 2 例あったが、両群とも安全に使用できた。このことより PCC は安全

に速やかに INR を是正し、止血効果に寄与することが示唆されている。

5) Van Ryn J. et. al. Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis* 2010 103:6 (1116-1127)

抗トロンビン薬の Dabigatran 治療中における致死性的出血の際には、プロトロンビン複合体(PCC)の投与を考慮することの記載がある。

### (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) "Stroke" the fifth edition, Mohr JP et al. edited, Elsevier, 2011

ワルファリン療法中の頭蓋内出血では、ビタミン K,新鮮凍結血漿、第IX因子複合体、もしくは遺伝子組み換え第VII因子製剤の投与が推奨されている。

<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) The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists : The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (*Chest* 2004;126;204S-233S) (p,213) Recommendation の項 Table 6 - Recommendations for Managing Elevated INRs or Bleeding in Patients Receiving VKA の項目に記載あり。

Serious bleeding at any elevation of INR の場合

Hold warfarin therapy and give vitamin K1 (10 mg by slow IV infusion), supplemented with fresh plasma or prothrombin complex concentrate, depending on the urgency of the situation; recombinant factor VIIa may be considered as alternative to prothrombin complex concentrate; vitamin K1 can be repeated every 12 h (Grade 1C)

Life-threatening bleeding の場合

Hold warfarin therapy and give prothrombin complex concentrate supplemented with vitamin K1 (10 mg by slow IV infusion); recombinant factor VIIa may be considered as alternative to prothrombin complex concentrate; repeat if necessary, depending on INR (Grade 1C)

2) Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thromb Haemost. (*Med J Aust.* 2004;181:492- 497.) 中の BOX3. "Guidelines for the management of an elevated international normalised ratio (INR) in adult patients with or without bleeding"の項目に記載あり。

Any clinically significant bleeding where warfarin-induced coagulopathy is considered a contributing factor の場合、

• Cease warfarin therapy, give 5.0–10.0 mg vitamin K1 intravenously, as well as Prothrombinex-HT (25–50 IU/kg) and fresh frozen plasma (150–300 mL), assess patient continuously until INR < 5.0, and bleeding stops

Or

• If fresh frozen plasma is unavailable, cease warfarin therapy, give 5.0–10.0 mg vitamin K1 intravenously, and Prothrombinex-HT (25–50 IU/kg), assess patient continuously until INR < 5.0, and bleeding stops.

Or

• If Prothrombinex-HT is unavailable, cease warfarin therapy, give 5.0–10.0 mg vitamin K1 intravenously, and 10–15 mL/kg of fresh frozen plasma, assess patient continuously until INR < 5.0, and bleeding stops

3) AHA/ASA Guideline ” Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage”中の Medical Treatment for ICH 中の “Hemostasis/Antiplatelets/Deep Vein Thrombosis Prophylaxis Underlying hemostatic abnormalities” の項目に記載あり。

Recommendations

1. Patients with a severe coagulation factor deficiency or severe thrombocytopenia should receive appropriate factor replacement therapy or platelets, respectively (Class I; Level of Evidence: C).

2. Patients with ICH whose INR is elevated due to OACs should have their warfarin withheld, receive therapy to replace vitamin K–dependent factors and correct the INR, and receive intravenous vitamin K (Class I; Level of Evidence: C). PCCs have not shown improved outcome compared with FFP but may have fewer complications compared with FFP and are reasonable to consider as an alternative to FFP (Class IIa; Level of Evidence: B). rFVIIa does not replace all clotting factors, and although the INR may be lowered, clotting may not be restored in vivo; therefore, rFVIIa is not routinely recommended as a sole agent for OAC reversal in ICH (Class III; Level of Evidence: C).

4) Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition (British Journal of Haematology 2011 154:3 (311-324) ) の項目に記載あり。

5. Management of bleeding and of high INR in the absence of bleeding Recommendation

• All hospitals managing patients on warfarin should stock a licensed four-factor prothrombin complex concentrate (1C).

• Emergency anticoagulation reversal in patients with major bleeding should be with 25–50 u/kg four-factor prothrombin complex concentrate and 5 mg intravenous vitamin K (1B).

• Recombinant factor VIIa is not recommended for emergency anticoagulation

reversal (1B).

・ Fresh frozen plasma produces suboptimal anticoagulation reversal and should only be used if prothrombin complex concentrate is not available (1C).

<日本におけるガイドライン等>

プロトロンビン複合体もしくは乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤として記載のある主なガイドライン

1) 脳卒中治療ガイドライン 2009 より (日本脳卒中学会)

2. 高血圧性脳出血の非手術的治療 2・1 止血薬の投与より

推奨 2 高血圧性脳出血であっても血小板や血液凝固系の異常を合併し出血傾向が認められる症例では、病態に応じて血小板、プロトロンビン複合体、新鮮凍結血漿などの血液製剤の投与を考慮すべきである (グレード C1)。

5. 高血圧以外の原因による脳出血の治療

推奨 1 抗凝固療法 (ワルファリン) 中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミン K や血液製剤を用いて可能な限り速やかに INR を 1.35 以下に正常化することが勧められる (グレード B)。血液製剤としては、新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体 (第IX因子複合体) (保険適応外) の使用が推奨される (グレード B)。脳塞栓再発の可能性の高い抗凝固療法施行例での脳出血では、INR の正常化後にヘパリンで APTT を 1.5~2 倍にコントロールする (グレード C1)。

(INR の迅速な補正に必要な血液製剤としては新鮮凍結血漿よりもプロトロンビン複合体 (乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体) が有効である (II a)。との記載がされている。)

2) 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 (2009 年改訂版)

(日本循環器学会)

出血性合併症への対応として

クラス II a

1. 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤の投与。

是正効果は乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤の方がはるかに優れているが、保険適用外である。

2. 乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤 (保険適用外) によって是正された PT-INR の再上昇を避けるための、乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤とビタミン K 併用投与。

(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) 該当なし

(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>

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 の補正とした。

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、例えばワルファリンの様なビタミン K 拮抗作用のある製剤に対しての INR 補正に広く使用されている。また、今後抗トロンビン薬等の新たな抗凝固剤についても有用性が示唆されていることにより、これらの製剤に対しても使用できる効能効果として上記適応で記載した。

<要望用法・用量について>

通常 1 回 200~1200 単位を静脈内に緩序に注射する。用量は、年齢・症状に応じて適宜増減する、とした。

承認国では 25~50IU/kg での用量での承認を受けている。

本邦においては承認国と INR の目標値が異なるため、最終的な用法用量については日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて決定することが適切であると考えている。

<臨床的位置づけについて>

要望医薬品はガイドラインにも記載がされており、本邦でも標準的な治療薬剤になりうると考える。

現在本邦で使用可能なビタミン K と FFP では、速やかな INR 是正は困難である。また FFP を大量に投与することもあるため、水分負荷等の副作用の問題も懸念される。

以上より、本剤は有効性、安全性の面からも本邦への早期導入が望まれる。

尚、最終的な本邦における本剤の位置づけについては、日本人患者対象の臨床試験成績等を踏まえて判断することが適切であると考えている。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 有効性については公知であると考えているが、海外と INR の目標値が異なるため、日本における指摘投与量及び安全性の検討が必要。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

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

<海外における臨床試験等>

Pabinger I., et. al. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: A prospective multinational clinical trial : Journal of Thrombosis and Haemostasis 2008 6:4 (622-631)

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

1) Makris, M. et. al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. Thrombosis and Haemostasis, 1997 77(477-480)

2) Huttner HB, et al. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy : comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. Stroke 2006 ; 37 : 1465-1470

3) Leissinger CA, et al. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: a review of the literature. Am J Hematol. 2008;83:137-143.

4) Demeyere R. et. al. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: A randomized study. Vox Sanguinis 2010 99:3 (251-260)

5) Van Ryn J. et. al. Dabigatran etexilate - A novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thrombosis and Haemostasis 2010 103:6 (1116-1127)

4

海外におけるガイドライン

1) The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists : The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy (Chest 2004;126:204S-233S)

2) Baker R.I. et. al. Warfarin reversal: Consensus guidelines on behalf of the Australasian society of thrombosis and haemostasis. Medical Journal of Australia 2004 181:9 (492-497)

3) Lewis B, et. al. AHA/ASA Guideline / Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 2010;41(2108-2129)

4) Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. British Journal of Haematology 2011 154:3 (311-324)

日本におけるガイドライン

脳卒中治療ガイドライン 2009

(<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>)

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 (2009年改訂版)

([www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf))