ケイセントラ静注用500，ケイセントラ静注用1000

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，CSLベーリング株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

CSLベーリング株式会社

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

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

CSL ベーリング株式会社

目次

1.5.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3
1.5.1.　起原又は発見の経緯 3
1.5.2.　疾患について 3
1.5.3.　開発の経緯 4
1.5.3.1.　製剤開発の経緯 4
1.5.3.2.　非臨床試験の概要 5
1.5.3.3.　臨床試験の概要 5
1.5.4.　治験相談等の経緯 6
1.5.5.　効能又は効果、用法及び用量 7
1.5.6.　開発の経緯図 8

1.5. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1. 起原又は発見の経緯

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。しかしながら、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 療法を受けている患者において、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）の上昇が認められること、頭蓋内出血をはじめとする重篤な出血性有害事象のリスクが高まること、また、手術及び侵襲的処置が必要な場合の大量出血リスクが高まることが知られている。本邦では現在、血液凝固第 II、第 VII、第 IX、及び第 X 因子が欠乏している患者において重篤な出血を治療する際には、新鮮凍結血漿（FFP）による凝固因子の補充及びビタミン K 投与による内因性合成の促進による凝固因子レベルの是正が、また侵襲的処置における過度の抗凝固状態の早急な是正には、休薬及びビタミン K 投与が行われている。しかしながら、FFP では PT-INR 是正効果発現にプロトロンビン複合体濃縮製剤より 4～5 倍の時間を要すること、凝固因子が濃縮されておらず大量投与が必要であるため容量負荷の問題が生ずること、またビタミン K 投与による反応は数時間～12 時間を要し投与効果の予測が困難であることなど様々な課題が指摘されている。

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、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 年より第Ⅲ相臨床試験（BE1116_3004 試験）を実施した。

1.5.2. 疾患について

VKA 療法中の患者は、ビタミン K 依存性の血液凝固因子第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子の欠乏により、しばしば過剰の抗凝固状態、すなわち 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。計画的な手術であれば、VKA の投与中止、ヘパリン置換、ビタミン K 製剤投与といった従来の基本的な処置により正常化を図ることが可能であるが、これらによる正常化は半日から数日を要し、緊急手術又は何らかの理由により早急な是正の必要性が生じた場合には対応不可能である。本剤は上記の血液凝固因子を含む濃縮製剤であり、投与終了から 30 分以内に過剰の抗凝固状態（高 PT-INR 値）を正常化させることが可能であり、このような患者に用いられることを前提としている。本邦における患者数は、最大年間 3 万 7 千人程度と推定され、その多くは心房細動を背景とする患者である。

1.5.3. 開発の経緯

本剤は、1996 年にドイツにおいて #旧製剤A の商標で承認された。その後、加熱処理とフィルター処理によるウイルス除去工程を加えた Beriplex® P/N が開発され、2 つの臨床試験、BE1116_1001 試験[1]及び BE1116_3001 試験[2]が行われた後に、相互認証方式による申請が 2007年に行われ、欧州各国で承認されている。その効能・効果は次のとおりである： 1）VKA 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。

その後、米国での本剤の承認申請にあたり 2 つの第Ⅲ相臨床試験が実施された。

1 つ目の試験（BE1116_3002 試験）は、急性重篤出血を起こした患者において、VKA により誘導された凝固障害を速やかに是正させる際の本剤の有効性及び安全性を、血漿と比較して評価するための試験であり、当該効能・効果は 2013 年 4 月に FDA により承認された。

2 つ目の試験（BE1116_3003 試験）は、緊急外科手術をする必要がある患者において、VKA により誘導された凝固障害を速やかに是正させる際の本剤の有効性及び安全性を、血漿と比較して評価するための試験であり、当該効能・効果も 2013 年 12 月に FDA により承認されている。本剤の米国における商標名は Kcentra®である。

現在までに本剤は、アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、ブルガリア、カナダ、クロアチア、チェコ、デンマーク、エルサルバドル、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、ハンガリー、イラン、アイルランド、イスラエル、イタリア、ルクセンブルグ、マレーシア、マルタ、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ペルー、ポーランド、ポルトガル、プエルトリコ、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、チュニジア、英国及び米国の 42 の国と地域で認可されている（2017 年 1 月 24 日現在）。

1.5.3.1.　製剤開発の経緯

本剤は、ヒト血漿を分画して製造した高純度凍結乾燥製剤であり、適量の溶媒に溶解させた後に静脈内注射により投与する。本剤は、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、健常人ドナー由来のヒト混合血漿から製造される。すべての提供血液は、B 型肝炎表面抗原検査、抗ヒト免疫不全ウイルス I 型及び II 型抗体検査並びに抗 C 型肝炎ウイルス抗体

[1] BE1116_1001 試験：第 I 相試験。健常人（N=15）に本剤 50 IU/kg を単回投与して凝固因子レベルの推移を観察する試験。抗血液凝固剤の作用を是正するために通常必要とされるビタミン K の同時投与は行わない。

[2] BE1116_3001 試験：第 III 相試験。出血又は緊急手術のため、過剰な抗凝固状態を直ちに是正しなければならない患者（N=43）における本剤の有効性及び忍容性を評価する試験。

検査による血清学的検査済みである。また、血漿は、C 型肝炎ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス I 型、A 型肝炎ウイルス及び B 型肝炎ウイルスについて核酸増幅検査（NAT）済みであり、これらに関し陰性であることが確認済みであるのに加え、ヒトパルボウイルス B19 についてもウイルス力価の高い提供血漿を除外する目的で NAT 検査を行っている。

本剤の製造工程には、60℃にて 10 時間のパスツリゼーション工程に加えて、ウイルス除去のための特別な工程が組み込まれており（ウイルス除去膜；[redacted] ウイルス除去フィルター[redacted]を直列配置）、十分なウイルス感染リスクの低減が図られている。

1.5.3.2.　非臨床試験の概要

これまでに薬力学試験として、クマリン投与ラット、ブタ及び血液希釈ウサギを用いた試験を実施している。これらの試験結果から、本剤は臨床用量で止血作用を改善することが確認された。毒性試験は単回投与毒性が実施されており、マウス 200 IU/kg 投与では 1 例が死亡し、数例の動物で粗毛が観察され、体重増加に影響が認められたが、投与量 60 IU/kg まで忍容性は良好であった。ラットでは 500 IU/kg 投与群で死亡、摂餌量の減少、脾臓重量の増加が認められ、病理組織学的検査においても肝臓及び脾臓でごく軽微な髄外造血の増加が観察された。このラット単回投与毒性試験における無毒性量は 100 IU/kg と推定された。ウサギを用いた局所刺激性試験では、推奨される注入速度 0.12 mL/kg/min（= 3 IU/kg/min）で本剤を静脈内又は動脈内投与すると良好な忍容性を示した。この局所刺激性試験の結果は、製造工程におけるフィルター[redacted]変更（[redacted] から [redacted] への変更）による影響を受けなかった。また、フィルター[redacted]変更に先立ち、パスツリゼーション処理製剤の市場導入時に行われた、新たな抗原決定基（ネオ・エピトープ）発現の検査も陰性であった。

安全性薬理試験は、麻酔下及び覚醒下イヌを用いた 5 試験、並びにマウス及びラットを用いた 3 試験により行われた。循環器、呼吸器、中枢神経系及び臨床病理パラメータに対する影響は認められなかった。血液凝固パラメータの解析結果では、プロトロンビン複合体に含まれる血液凝固因子の薬力学的作用により、血液凝固亢進状態が認められ、過度の薬理作用を防ぐために注意深く用量設定を行う必要性があることが示唆された。

1.5.3.3.　臨床試験の概要

健康成人 15 名を対象とした海外第 I 相試験（BE1116_1001 試験）では、本剤 50 IU/kg の単回静脈内投与後、血液凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子並びにプロテイン C 及びプロテイン S の十分な上昇が確認され、生体内回収率の増分中央値の範囲は、1.57（第 IX 因子）～2.76（プロテイン C）であった。

抗凝固亢進状態を直ちに是正させる必要のある患者 43 名（緊急の外科的介入を行う必要のある 26 例及び急性出血を起こした患者 17 例）を対象とした非盲検、非対照の海外第Ⅲ相試験（BE1116_3001 試験）では、PT-INR のベースライン値に基づき本剤 25、35 又は 50 IU/kg が投与された。43 例中 40 例（93%）の患者で、本剤投与終了後 30 分の時点で PT-INR の速やかな

是正（≤1.3）が認められた。残りの 3 例の患者については、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。進行中の出血に対する止血効果又は過剰出血の回避効果に関する治験責任医師の評価が良好（very good, satisfactory）であった被験者は 43 例中 42 例（97.7%）であった。

これらの試験に続き、米国における本剤の承認申請のために 2 つの第Ⅲ相臨床試験が実施された。

1 つ目の試験（BE1116_3002 試験）は、急性重篤出血を起こした患者において、VKA により誘導された凝固障害を速やかに是正させる際の本剤の有効性及び安全性を、血漿と比較して評価するための試験であった。有効な止血を示した患者の割合は、本剤群で 72.4%、血漿群で 65.4%であり（非劣性）、また、投与 30 分の時点で PT-INR を 1.3 以下に是正できた患者の割合は、本剤群で 62.2%、血漿群で 9.6%であり、血漿群に対する本剤群の優越性が示された。

2 つ目の試験（BE1116_3003 試験）は、緊急外科手術をする必要がある患者において、VKA により誘導された凝固障害を速やかに是正させる際の本剤の有効性及び安全性を、血漿と比較して評価するための試験であった。有効な止血が得られた患者の割合は、本剤群 89.7%に対して血漿群 75.3%、また、PT-INR の是正においては、投与終了後 30 分で 1.3 以下へ是正できた患者が本剤群で 55.2%に対して血漿群では 9.9%と、両エンドポイント共に血漿群に対する本剤群の優越性が示された。

本邦においては 2014 年より第Ⅲ相臨床試験（BE1116_3004 試験）が実施された。この第Ⅲ相臨床試験は、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（PR-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非盲検、非対照、単一群、多施設共同試験である。本試験では、11 例の患者（急性重篤出血患者 6 例、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の緊急是正を必要とする患者 5 例）に本剤を投与した。この結果、11 例中 9 例（81.8%）の患者において、投与前 2.0 以上であった PT-INR が 30 分以内に 1.3 以下へと低下した。

本邦における承認申請臨床データパッケージには、これらの臨床試験に加え、開発初期に実施された 2 つの第 II 相非盲検非対照試験（7D-201KO 試験、7D-202KO 試験）、更に、英国において実施された 2 つの医師主導型臨床試験（Preston 2002、Evans 2001）の成績を参考資料として加えて本剤の有効性及び安全性をまとめている。

1.5.4. 治験相談等の経緯

国内での試験を開始するにあたり、医薬品医療機器総合機構の対面助言（医薬品第 I 相試験開始前相談、実施日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において、以下の意見・助言を受けた。

- 日本人患者における血液凝固第 IX 因子の薬物動態及び INR の是正効果が予測どおりになることを確認し、日本人患者での安全性情報を得るために、日本人患者を対象とした臨床試験を実施する必要があること。

その後、医薬品医療機器総合機構の医薬品追加相談（実施日：平成■年■月■日）において、以下の意見・助言を受けた。

- BE1116_3004 試験の選択／除外基準及び用法・用量設定については、受入れ可能と考えること。
  被験者数については、本邦の医療環境において本剤を有効で安全に使用できることを確認する必要があることから、急性大量出血患者及び緊急外科手術を必要とする患者をそれぞれ確保して検討する必要があり、「急性大量出血患者」及び「緊急外科手術を必要とする患者」のそれぞれに、目標被験者数を設定する必要があること。
  BE1116_3002 試験及び BE1116_3003 試験において評価項目として設定された全ての項目（安全性に関するものも含む）と同様な情報を、BE1116_3004 試験の中で得る必要があること。

以上の対面助言の結果を受けて計画された BE1116_3004 試験は、平成 26 年 5 月に試験届を提出して開始された。当該試験成績において海外主要試験（BE1116_3002 試験、BE1116_3003 試験）と同様の有効性、安全性が確認されたことから、今回の承認申請に至った。

1.5.5. 効能又は効果、用法及び用量

申請時の効能又は効果、用法及び用量は、2012 年に厚生労働省より開発要請を受けた際の学会からの要望内容に従い、「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」であった。その後、医薬品医療機器総合機構との相談により、以下の通り変更を行った。

<table>
<tr><td>効能又は効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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。
<table>
<tr><td rowspan="2">投与前のプロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）</td><td colspan="2">投与量</td></tr>
<tr><td>体重 100 kg 以下の場合</td><td>体重 100 kg を超える場合</td></tr>
<tr><td>2 ～ ＜4</td><td>25 IU/kg</td><td>2500 IU</td></tr>
<tr><td>4 ～ 6</td><td>35 IU/kg</td><td>3500 IU</td></tr>
<tr><td>＞6</td><td>50 IU/kg</td><td>5000 IU</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

1.5.6.　開発の経緯図

	試験
品質	原薬
	製剤
薬理	ウサギ血栓形成試験（139-04）
	ウサギ血栓形成試験（P-207）
	ラットクマリン抗凝固リバーサル試験（SBR-04/05）
	ブタ薬力学試験（PSS 01/06）
	安全性薬理試験
薬物動態	ラットBE試験（PSR-13-13）
毒性	マウス単回投与毒性試験（139-11）
	ラット単回投与毒性試験（139-12）
	ラット単回投与毒性試験（B23692）
	ウサギ局所刺激性試験（139-24）
	ウサギ局所刺激性試験（174.1-24）
	ウサギ局所刺激性試験（APQ0048）
	ウサギ及びモルモット抗原性試験（V-369b）
臨床試験	薬物動態試験（BR1116 1001）非盲検
	第III相試験（BE1116_3004）非盲検
	第III相試験（BE1116_3003）非盲検
	第III相試験（BE1116_3002）非盲検
	第II相試験（BE1116_3001）非盲検
	第II相試験（BE1116_7D-201KO）非盲検
	第II相試験（BE1116_7D-202KO）非盲検
	第II相試験（Preston 2002）非盲検
	第II相試験（Evans 2001）非盲検

[redacted]

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

1.6 外国における使用状況等に関する資料

CSL ベーリング株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....3
1.6.1　外国における承認状況.....3
1.6.2 EU の添付文書の原文及び和訳.....8
1.6.2.1 Summary of Product Characteristics（原文）.....8
1.6.2.2 Summary of Product Characteristics（和訳）.....26
1.6.3 米国添付文書の原文及び和訳.....42
1.6.3.1 米国添付文書（原文）.....42
1.6.3.2 米国添付文書（和訳）.....68
1.6.4 CCDS の原文.....86

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における承認状況

本剤は、2017 年 1 月 24 日現在、本剤は米国や欧州など世界 42 の国と地域で承認・発売されている。外国における承認状況は表 1.6.1-1 のとおりである。

表 1.6.1-1 外国における承認状況（2017 年 1 月 24 日現在）

国/地域名	販売名	承認年月日	発売開始年月
アルゼンチン	Beriplex P/N 250, 500, 1000	2001 年 9 月 26 日	2002 年 11 月
オーストラリア	Beriplex P/N 250, 500 Beriplex P/N 1000	2010 年 1 月 15 日 2015 年 6 月 22 日	n.a.
オーストリア	Beriplex P/N 250, 500 Beriplex P/N 1000	2008 年 2 月 27 日 2013 年 4 月 16 日	2008 年 12 月
ベルギー	Confidex 500 Confidex 1000	2008 年 7 月 7 日 2013 年 3 月 14 日	2010 年 10 月
ブラジル	Beriplex P/N 250,500 Beriplex P/N 1000	2001 年 7 月 18 日 2015 年 10 月 29 日	2002 年 11 月
ブルガリア	Beriplex P/N 500, 1000	2016 年 1 月 7 日	n.a.
カナダ	Beriplex P/N 500 Beriplex P/N 1000	2010 年 11 月 5 日 2013 年 8 月 14 日	2011 年 7 月
クロアチア	Beriplex P/N 500, 1000	2016 年 1 月 14 日	n.a.
チェコ	Beriplex P/N 500, 1000	2016 年 3 月 16 日	n.a.
デンマーク	Confidex 250, 500, 1000	2016 年 1 月 13 日	n.a.
エルサルバドル	Beriplex P/N 1000	2016 年 2 月 18 日	n.a.
フィンランド	Confidex 250, 500 Confidex 1000	2008 年 5 月 5 日 2013 年 10 月 4 日	2009 年 8 月
フランス	Confidex 250, 500 Confidex 1000	2008 年 12 月 4 日 2013 年 7 月 4 日	2011 年 5 月
ドイツ	Beriplex P/N 250, 500 Beriplex P/N 1000	1996 月 2 月 16 日 2013 年 1 月 17 日	1996 年 3 月
ギリシャ	Beriplex P/N 500 Beriplex P/N 1000	2009 年 1 月 22 日 2013 年 7 月 24 日	2010 年 1 月
香港	Beriplex P/N 500	2009 年 11 月 16 日	n.a.
ハンガリー	Beriplex P/N 500 Beriplex P/N 1000	1998 年 7 月 9 日 2013 年 2 月 12 日	1999 年 7 月
イラン	Beriplex P/N 500	2015 年 10 月 7 日	n.a.
アイルランド	Beriplex P/N 250, 500, 1000	2016 年 5 月 6 日	n.a.
イスラエル	Beriplex P/N 250, 500	2012 年 4 月 3 日	2012 年 4 月
イタリア	Confidex 500 Confidex 1000	2009 年 9 月 29 日 2014 年 1 月 24 日	2009 年 3 月
ルクセンブルグ	Confidex 500 Confidex 1000	2009 年 10 月 16 日 2013 年 7 月 22 日	n.a.

国/地域名	販売名	承認年月日	発売開始年月
マレーシア	Beriplex P/N 500	2004 年 10 月 14 日	2008 年 1 月
マルタ	Beriplex P/N 500 Beriplex P/N 1000	2016 年 4 月 08 日	n.a.
メキシコ	Confidex 250, 500	2012 年 5 月 15 日	2014 年 2 月
オランダ	Beriplex P/N 250, 500 Beriplex P/N 1000	2008 年 4 月 1 日 2013 年 4 月 9 日	2008 年 8 月
ノルウェー	Confidex 250, 500 Confidex 1000	2009 年 1 月 22 日 2013 年 3 月 15 日	n.a.
ペルー	Beriplex P/N 250, 500	2014 年 7 月 18 日	n.a.
ポーランド	Beriplex P/N 250, 500 Beriplex P/N 1000	2009 年 1 月 27 日 2013 年 4 月 10 日	2009 年 1 月
ポルトガル	Beriplex 500 Beriplex 1000	2008 年 2 月 11 日 2015 年 9 月 11 日	2009 年 9 月
プエルトリコ	Kcentra 500	2014 年 2 月 24 日	n.a.
ルーマニア	Beriplex P/N 500, 1000	2016 年 2 月 10 日	n.a.
ロシア	Coaplex 250, 500	2016 年 3 月 14 日	n.a.
スロバキア	Beriplex 500, 1000	2016 年 5 月 25 日	n.a.
スロベニア	Beriplex P/N 500, 1000	2016 年 5 月 9 日	n.a.
スペイン	Beriplex 500 Beriplex 1000	2008 年 6 月 13 日 2014 年 2 月 28 日	2009 年 1 月
スウェーデン	Confidex 250, 500 Confidex 1000	2008 年 5 月 9 日 2013 年 8 月 29 日	2008 年 5 月
スイス	Beriplex P/N 500 Beriplex P/N 1000	2004 年 7 月 5 日 2014 年 2 月 13 日	2005 年 12 月
台湾	Beriplex P/N 250, 500	1999 年 3 月 15 日	1999 年 3 月
チュニジア	Beriplex P/N 500	2013 年 8 月 20 日	n.a.
英国	Beriplex P/N 250, 500 Beriplex P/N 1000	2008 年 1 月 11 日 2013 年 1 月 29 日	2008 年 4 月
米国	Kcentra 500 Kcentra 1000	2013 年 4 月 29 日 2013 年 11 月 26 日	2013 年 5 月

n.a. 未発売／発売確定情報なし

EU 及び米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量を表 1.6.1-2 に示す。

表 1.6.1-2　EU 及び米国において承認された剤形・含量、効能・効果及び用法・用量

<table>
<tr><td>国/地域名</td><td>EU</td><td>米国</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>Beriplex P/N もしくは Confidex</td><td>Kcentra</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>注射剤・250、500 及び 1000 国際単位</td><td>注射剤・500 及び 1000 国際単位</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>- 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的欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防注)</td><td>ヒトプロトロンビン複合体濃縮製剤 Kcentra は、血液凝固因子補充製剤であり、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。
・急性重篤出血患者、又は
・緊急の外科的／侵襲的処置を要する患者</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常の用法・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。

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。

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）。

- ビタミン K 拮抗薬療法中の出血及び周術期の出血予防

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。

<table><tr><td>投与前の INR 値</td><td>2.0-3.9</td><td>4.0-6.0</td><td>> 6.0</td></tr><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</td><td>25</td><td>35</td><td>50</td></tr></table></td><td>・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。
・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。
・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。
・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。

<table><tr><td>投与前の INR 値</td><td>2- <4</td><td>4-6</td><td>> 6</td></tr><tr><td>Kcentra の用量*（第 IX 因子の単位数†/kg 体重）</td><td>25</td><td>35</td><td>50</td></tr><tr><td>最大用量‡（第 IX 因子の単位数）</td><td>2,500 以下</td><td>3,500 以下</td><td>5,000 以下</td></tr></table>
*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。
†単位は国際単位を意味する。
‡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。</td></tr>
</table>

体重			

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。

- **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)**

プロトロンビン複合体濃縮製剤の必要量は、臨床試験で得られたデータに基づき算出する：

・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。

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。

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。

たとえば、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。

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。

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。健康被験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。

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。

	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	

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

1.6.2　EU の添付文書の原文及び和訳

1.6.2.1　Summary of Product Characteristics（原文）

EU における SPC（原文）を次ページ以降に添付した。

EU SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS – EU-SPC (EDS/EU/ENGLISH)

BERIPLEX® P/N

Rev.: **15-FEB-2016 /** consolidation acc. to rMRP DE/H/0477/001-003/E/001

Supersedes previous versions
Rev.: 07-NOV-2014 / Consolidated EU-SPC: CCSI Update and Optimization of virus filtration (20nm)
Rev.: 01-APR-2014 / CCSI Update section 4.4 and 4.8, editorial changes

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Beriplex P/N 250, powder and solvent for solution for injection.
Beriplex P/N 500, powder and solvent for solution for injection.
Beriplex P/N 1000, powder and solvent for solution for injection.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Beriplex is presented as powder and solvent for solution for injection containing human prothrombin complex. The product nominally contains the following IU of the human coagulation factors tabled below:

Name of the ingredients	Content after reconstitution (IU/ml)	Beriplex P/N 250 content per vial (IU)	Beriplex P/N 500 content per vial (IU)	Beriplex P/N 1000 content per vial (IU)
Active Ingredients				
Human coagulation factor II	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Human coagulation factor VII	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Human coagulation factor IX	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Human coagulation factor X	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Further active ingredients				
Protein C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Protein S	12 - 38	120 - 380	240 - 760	480 - 1520

The total protein content is 6 – 14 mg/ml of reconstituted solution.

The specific activity of factor IX is 2.5 IU per mg total protein.

The activities of all coagulation factors as well as Protein C and S (antigen) have been tested according to the current valid international WHO-Standards.

Excipients with known effect:
Sodium up to 343 mg (approximately 15 mmol) per 100 ml solution.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.
White or slightly coloured powder or friable solid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Treatment and perioperative prophylaxis of bleedings in acquired deficiency of the prothrombin complex coagulation factors, such as deficiency caused by treatment with vitamin K antagonists, or in case of overdose of vitamin K antagonists, when rapid correction of the deficiency is required.

- Treatment and perioperative prophylaxis of bleedings in congenital deficiency of any of the vitamin K dependent coagulation factors when purified specific coagulation factor products are not available.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Only general dosage guidelines are given below. Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of coagulation disorders. The dosage and duration of the substitution therapy depend on the indication for treatment, severity of the disorder, on the location and extent of bleeding and on the patient's clinical condition.

The amount and the frequency of administration should be calculated on an individual patient basis. Dosage intervals must be adapted to the different circulating half-lives of the respective coagulation factors in the prothrombin complex (see section 5.2). Individual dosage requirements can only be identified on the basis of regular determinations of the individual plasma levels of the coagulation factors of interest, or on global tests of the prothrombin complex levels (INR, Quick's test), and a continuous monitoring of the clinical condition of the patient.

In case of major surgical interventions, precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation assays is essential (specific coagulation factor assays and/or global tests for prothrombin complex levels).

- **Bleeding and perioperative prophylaxis of bleedings during vitamin K antagonist treatment.**

The dose will depend on the INR before treatment and the targeted INR. The pre-treatment INR should be measured as close as possible to the time of dosing in order to calculate the appropriate dose of Beriplex. In the following table approximate doses (ml/kg body weight of the reconstituted product and IU Factor IX/kg b.w.) required for normalisation of INR (e.g. ≤ 1.3) at different initial INR levels are given.

Pre-treatment INR	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Approximate dose ml/kg body weight	1	1.4	2
Approximate dose IU (Factor IX)/kg body weight	25	35	50

Dose is based on body weight up to but not exceeding 100 kg. For patients weighing more than 100 kg the maximum single dose (IU of Factor IX) should therefore not exceed 2500 IU for an INR of 2.0 - 3.9, 3500 IU for an INR of 4.0 - 6.0 and 5000 IU for an INR of > 6.0.

The correction of the vitamin K antagonist-induced impairment of haemostasis is commonly reached approximately 30 minutes after the injection. The simultaneous administration of vitamin K should be considered in patients receiving Beriplex for urgent reversal of vitamin K antagonists since vitamin K usually takes effect within 4 - 6 hours. Repeated dosing with Beriplex for patients requiring urgent reversal of vitamin K antagonist treatment is not supported by clinical data and therefore not recommended.

These recommendations are based on data from clinical studies with a limited number of subjects. Recovery and the duration of effect may vary, therefore monitoring of INR during treatment is mandatory.

- **Bleedings and perioperative prophylaxis in congenital deficiency of any of the vitamin K dependent coagulation factors when specific coagulation factor products are not available.**

The calculation of the required dosage of prothrombin complex concentrate is based on data from clinical studies:

- 1 IU of factor IX per kg body weight can be expected to raise the plasma factor IX activity by 1.3 % (0.013 IU/ml) of normal
- 1 IU of factor VII per kg body weight raises the plasma factor VII activity by 1.7 % (0.017 IU/ml) of normal
- 1 IU of factor II per kg body weight raises the plasma factor II activity by 1.9 % (0.019 IU/ml) of normal
- 1 IU of factor X per kg body weight raises the plasma factor X activity by 1.9 % (0.019 IU/ml) of normal.

The dose of a specific factor administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for each factor. The activity in the plasma of a specific coagulation factor is expressed either as a percentage (relative to normal plasma)

or in International Units (relative to the international standard for the specific coagulation factor).

One International Unit (IU) of a coagulation factor activity is equivalent to the quantity in one ml of the normal human plasma.

For example, the calculation of the required dosage of factor X is based on the finding that 1 International Unit (IU) of factor X per kg body weight raises the plasma factor X activity by 0.019 IU/ml.

The required dosage is determined using the following formula:
Required units = body weight [kg] x desired factor X rise [IU/ml] x 53
where 53 (ml/kg) is the reciprocal of the estimated recovery.

Note that the calculation is based upon data from patients receiving vitamin K antagonists. A calculation based upon data from healthy subjects would provide a lower estimate of the required dose.

If the individual recovery is known, that value should be used for calculation.

Product specific information is available from clinical studies in healthy volunteers (N = 15), in reversal of vitamin K antagonist treatment for acute major bleeding or perioperative prophylaxis of bleeding (N = 98, N = 43) (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of Beriplex in children and adolescents has not yet been established in controlled clinical studies (see sections 4.4).

Older population
The posology and method of administration in older people (> 65 years) is equivalent to the general recommendations.

Method of administration
For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. The reconstituted solution should be administered intravenously (not more than 8 ml/min*).
The solution should be clear or slightly opalescent.

* in Beriplex clinical trials patients weighing <70 kg were instructed to be dosed with a maximum infusion speed of 0.12 ml/kg/min (less than 8 ml/min)

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

In the case of disseminated intravascular coagulation, prothrombin complex-preparations may only be applied after termination of the consumptive state.

Known history of heparin-induced thrombocytopenia.

4.4 Special warnings and precautions for use

The advice of a specialist experienced in the management of coagulation disorders should be sought.

In patients with acquired deficiency of the vitamin K-dependent coagulation factors (e.g. as induced by treatment of vitamin K antagonists), Beriplex should only be used when rapid correction of the prothrombin complex levels is necessary, such as major bleedings or emergency surgery. In other cases, reduction of the dose of the vitamin K antagonist and/or administration of vitamin K is usually sufficient.

Patients receiving a vitamin K antagonist may have an underlying hypercoaguable state and infusion of human prothrombin complex may exacerbate this.

In congenital deficiency of any of the vitamin K-dependent factors, specific coagulation factor products should be used when available.

If allergic or anaphylactic-type reactions occur, the administration of Beriplex has to be stopped immediately (e.g. discontinue injection) and an appropriate treatment has to be initiated. Therapeutic measures depend on the kind and severity of the undesirable effect. The current medical standards for shock treatment are to be observed.

There is a risk of thrombosis or disseminated intravascular coagulation when patients, with either congenital or acquired deficiency, are treated with human prothrombin complex particularly with repeated dosing. The risk may be higher in treatment of isolated factor VII deficiency, since the other vitamin K-dependent coagulation factors, with longer half-lives, may accumulate to levels considerably higher than normal. Patients given human prothrombin complex should be observed closely for signs or symptoms of disseminated intravascular coagulation or thrombosis.

Because of the risk of thromboembolic complications, close monitoring should be exercised when administering Beriplex to patients with a history of coronary heart disease or myocardial infarction, to patients with liver disease, to patients per- or postoperatively, to neonates or to patients at risk of thromboembolic phenomena or disseminated intravascular coagulation or simultaneous inhibitor deficiency. In each of these situations, the potential benefit of treatment with Beriplex should be weighed against the potential risk of such complications.

In patients with disseminated intravascular coagulation, it may, under certain circumstances, be necessary to substitute the coagulation factors of the prothrombin complex. This

substitution may, however, only be carried out after termination of the consumptive state (e.g. by treatment of the underlying cause, persistent normalization of the antithrombin III level).

Reversing vitamin K antagonists exposes patients to the thromboembolic risk of the underlying disease. Resumption of anticoagulation should be carefully considered as soon as possible.

Undesirable reactions may include the development of heparin-induced thrombocytopenia, type II (HIT, type II). Characteristic signs of HIT are a platelet count drop > 50 per cent and/or the occurrence of new or unexplained thromboembolic complications during heparin therapy. Onset is typically from 4 to 14 days after initiation of heparin therapy but may occur within 10 hours in patients recently exposed to heparin (within the previous 100 days).

Nephrotic syndrome has been reported in single cases following attempted immune tolerance induction in haemophilia B patients with factor IX inhibitors and a history of allergic reaction.

No data are available regarding the use of Beriplex in case of perinatal bleeding due to vitamin K deficiency in neonates.

Beriplex contains up to 343 mg sodium (approximately 15 mmol) per 100 ml. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Virus safety
Standard measures to prevent infections resulting from the use of medicinal products prepared from human blood or plasma include selection of donors, screening of individual donations and plasma pools for specific markers of infection and the inclusion of effective manufacturing steps for the inactivation/removal of viruses. Despite this, when medicinal products prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of transmitting infective agents cannot be totally excluded. This also applies to unknown or emerging viruses and other pathogens.
The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) and for the non-enveloped hepatitis A and parvovirus B19 viruses.

Appropriate vaccination (hepatitis A and B) should be considered for patients in regular/repeated receipt of human plasma-derived prothrombin complex products.

It is strongly recommended that every time that Beriplex is administered to a patient, the name and batch number of the product are recorded in order to maintain a link between the patient and the batch of the product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Human prothrombin complex products neutralise the effect of vitamin K antagonist treatment, but no interactions with other medicinal products are known.

When performing clotting tests which are sensitive to heparin in patients receiving high doses of human prothrombin complex, the heparin as a constituent of the administered product must be taken into account.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy and Breastfeeding
The safety of human prothrombin complex for use in human pregnancy and during lactation has not been established.
Animal studies are not suitable to assess the safety with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development.

Therefore, human prothrombin complex should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

Fertility
No fertility data are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

Summary of the Safety Profile
Allergic or anaphylactic-type reactions have been uncommonly observed, including severe anaphylactic reactions (see section 4.4).

Replacement therapy may lead to the formation of circulating antibodies inhibiting one or more of the human prothrombin complex factors. If such inhibitors occur, the condition will manifest itself as a poor clinical response. In such cases, it is recommended to contact a specialised haemophilia center for guidance. Anaphylactic reactions have been observed in patients with antibodies to factors contained in Beriplex.

Increase in body temperature has been commonly observed.

There is a risk of thromboembolic episodes following the administration of human prothrombin complex (see section 4.4).

Tabulated list of adverse drug reactions of Beriplex

The following adverse reactions are based on clinical trial data, post marketing experience as well as scientific literature.

The table presented below is according to the MedDRA system organ classification (SOC and Preferred Term Level). Frequencies have been based on clinical trial data, according to the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000) or not known (cannot be estimated from the available data).

MedDRA Standard System Organ Class	**Adverse Drug Reaction by PT**	**Frequency**
Vascular disorders and other SOCs	Thromboembolic events*	common
Blood and lymphatic system disorders	Disseminated intravascular coagulation	not known
Immune system disorders	Hypersensitivity or allergic reactions	uncommon
	Anaphylactic reactions including anaphylactic shock	not known
	Development of antibodies	not known
Nervous system disorders	Headache	common
General disorders and administration site conditions	Body temperature increased	common

*including cases with fatal outcome

For safety with respect to transmissible agents, see section 4.4.

Paediatric population
No data are available regarding the use of Beriplex in paediatric population.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reaction via the national reporting system listed in Appendix V [to be completed nationally].

4.9 Overdose

To avoid overdosage, regular monitoring of the coagulation status is indicated during the treatment as the use of high doses of prothrombin complex concentrate (overdosage) has been associated with instances of myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, venous thrombosis and pulmonary embolism. In case of overdosage the risk of thromboembolic complications or disseminated intravascular coagulation is enhanced in patients at risk of these complications.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihaemorrhagics, blood coagulation factors II, VII, IX and X in combination
ATC code: B02BD01

The coagulation factors II, VII, IX and X, which are synthesised in the liver with the help of vitamin K, are commonly called the prothrombin complex. In addition to the coagulation factors Beriplex contains the vitamin K dependent coagulation inhibitors Protein C and Protein S.

Factor VII is the zymogen of the active serine protease factor VIIa by which the extrinsic pathway of blood coagulation is initiated. The tissue thromboplastin factor-factor VIIa complex activates coagulation factors IX and X, whereby factor IXa and Xa are formed. With further activation of the coagulation cascade, prothrombin (factor II) is activated and transformed to thrombin. By the action of thrombin, fibrinogen is converted to fibrin, which results in clot formation. The normal generation of thrombin is also of vital importance for platelet function as a part of the primary haemostasis.

Isolated severe deficiency of factor VII leads to reduced thrombin formation and a bleeding tendency due to impaired fibrin formation and impaired primary haemostasis. Isolated deficiency of factor IX is one of the classical haemophilias (haemophilia B). Isolated deficiency of factor II or factor X is very rare but in severe form they cause a bleeding tendency similar to that seen in classical haemophilia.

The further ingredients, the coagulation inhibitors Protein C and Protein S, are also synthesized in the liver. The biological activity of Protein C is enforced by the cofactor Protein S.
Activated Protein C inhibits the coagulation by inactivating the coagulation factors Va and VIIIa. Protein S as cofactor of Protein C supports the inactivation of the coagulation. Protein C deficiency is associated with an increased risk of thrombosis.

Acquired deficiency of the vitamin K-dependent coagulation factors occurs during treatment with vitamin K antagonists. If the deficiency becomes severe, a severe bleeding tendency results, characterised by retroperitoneal or cerebral bleeds rather than muscle and joint haemorrhage. Severe hepatic insufficiency also results in markedly reduced levels of the vitamin K-dependent coagulation factors and a clinical relevant bleeding tendency. However this is often complex due to a simultaneously ongoing low-grade intravascular coagulation, low platelet levels, deficiency of coagulation inhibitors and disturbed fibrinolysis.

The administration of human prothrombin complex provides an increase in plasma levels of the vitamin K-dependent coagulation factors, and can temporarily correct the coagulation defect of patients with deficiency of one or several of these factors.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic and *in-vivo* recovery data were generated in a healthy volunteer study (N = 15) and in two studies in reversal of vitamin K antagonist treatment for acute major bleeding or perioperative prophylaxis of bleedings (N = 98, N = 43).

Healthy Volunteer Study:
15 healthy volunteers were administered 50 IU/kg of Beriplex. The IVR is the increase in measurable factor levels in plasma (IU/ml) that may be expected following an infusion of factors (IU/kg) administered as a dose of Beriplex. Incremental IVRs for Factors II, VII, IX, X, and Proteins C and S were assessed. All maximum component levels occurred within the 3-hour time interval. Mean incremental IVRs ranged between 0.016 IU/ml for Factor IX and 0.028 for Protein C. Median plasma half-lives and incremental IVR are indicated as follows:

Parameter	Median plasma half-lives (range)/hours	Incremental IVR (IU/ml per IU/kg b.w.)	
		Geometric Mean	90 % CI†
Factor II	60 (25 – 135)	0.022	(0.020 – 0.023)
Factor VII	4 (2 – 9)	0.024	(0.023 – 0.026)
Factor IX	17 (10 – 127) *	0.016	(0.014 – 0.018)
Factor X	31 (17 – 44)	0.021	(0.020 – 0.023)
Protein C	47 (9 – 122) *	0.028	(0.027 – 0.030)
Protein S	49 (33 – 83) *	0.020	(0.018 – 0.021)

† Confidence Interval
*terminal half-life; two-compartment-model

Beriplex is distributed and metabolized in the organism in the same way as the endogenous coagulation factors II, VII, IX and X.

Intravenous administration means that the preparation is available immediately; bioavailability is proportional to the dose administered.

Study in reversal of vitamin K antagonist treatment for acute major bleeding:
The mean *in-vivo* recovery (IVR) was calculated in 98 subjects who received Beriplex for treatment of bleeding during vitamin K antagonist treatment. The incremental IVR responses ranged between 0.016 IU/ml for Factor VII and 0.019 IU/ml for Protein C.

Study in reversal of vitamin K antagonist treatment for acute major bleeding or perioperative prophylaxis of bleeding:
The mean *in-vivo* recovery (IVR) was calculated in 43 subjects who received Beriplex for treatment of bleeding or perioperative prophylaxis of bleedings during vitamin K antagonist treatment. The intravenous administration of 1 IU/kg Beriplex increased plasma levels of the vitamin K dependent coagulation factors ranging from 0.013 to 0.023 IU/ml.

5.3 Preclinical safety data

Beriplex contains as active ingredients the factors of the prothrombin complex (factors II, VII, IX and X). They are derived from human plasma and act like endogenous constituents of plasma.

Single dose toxicity studies with the predecessing pasteurized but not nanofiltrated product showed moderate toxicity in mice after the administration of 200 IU/kg, the highest dose tested. A single i.v. dose of the pasteurized and nanofiltrated product of up to 100 IU/kg was tolerated in rats. Preclinical studies with repeated dose applications (chronic toxicity, cancerogenicity and reproductive toxicity) cannot be reasonably performed in conventional animal models due to the development of antibodies following the application of heterologous human proteins.

The local tolerance after intravenous administration of Beriplex was shown in rabbits. A neoantigenicity study with rabbits has shown no indication of generation of a neoepitop due to the pasteurization process.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder:
Heparin
Human albumin
Human antithrombin III
Sodium chloride
Sodium citrate

HCl or NaOH (in small amounts for pH adjustment)

Solvent:
Water for injections

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at room temperature (max. 25 °C). However, from a microbiological point of view, the product should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25 °C.
Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton, in order to protect from light.
For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Beriplex P/N 250:
Powder: Injection vial of colourless glass (Type II), sealed with latex-free infusion stopper (bromobutyl rubber), aluminium seal and plastic flip-off cap.
Solvent: 10 ml Water for injections in an injection vial of colourless glass (Type I), sealed with latex-free infusion stopper (chlorobutyl rubber), aluminium seal and plastic flip-off cap.
Injection device: 1 filter transfer device 20/20

Beriplex P/N 500:
Powder: Injection vial of colourless glass (Type II), sealed with latex-free infusion stopper (bromobutyl rubber), aluminium seal and plastic flip-off cap.
Solvent: 20 ml Water for injections in an injection vial of colourless glass (Type I), sealed with latex-free infusion stopper (chlorobutyl rubber), aluminium seal and plastic flip-off cap.
Injection device: 1 filter transfer device 20/20

Beriplex P/N 1000:

Powder: Injection vial of colourless glass (Type II), sealed with latex-free infusion stopper (bromobutyl rubber), aluminium seal and plastic flip-off cap.
Solvent: 40 ml Water for injections in an injection vial of colourless glass (Type I), sealed with latex-free infusion stopper (chlorobutyl rubber), aluminium seal and plastic flip-off cap.
Injection device: 1 filter transfer device 20/20

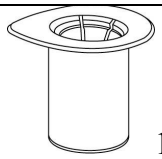
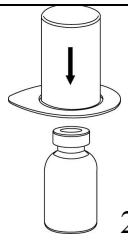
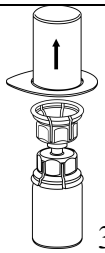
Not all pack sizes may be marketed.

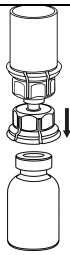
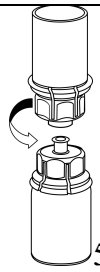
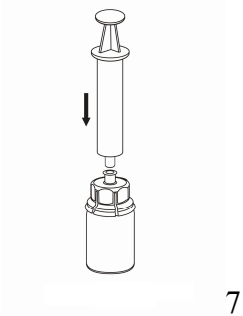
6.6 Special precautions for disposal and other handling

Method of administration

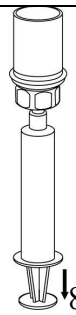
General instructions
- The solution should be clear or slightly opalescent. After filtering/withdrawal (see below) reconstituted product should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration.
- Do not use solutions that are cloudy or have deposits.
- Reconstitution and withdrawal must be carried out under aseptic conditions.

Reconstitution
Bring the solvent to room temperature. Ensure product and solvent vial flip caps are removed and the stoppers are treated with an antiseptic solution and allowed to dry prior to opening the Mix2Vial package.

 1	1. Open the Mix2Vial package by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!
 2	2. Place the **solvent vial** on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the **blue** adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.
 3	3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.

 4	4. Place the **product vial** on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the **transparent** adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.
 5	5. With one hand grasp the product-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew counterclockwise the set carefully into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.
 6	6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.
 7	7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting by screwing clockwise. Inject air into the product vial.

Withdrawal and application

	8. While keeping the syringe plunger pressed, turn the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.
	9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe by unscrewing counterclockwise.

Care should be taken that no blood enters the syringe filled with product, as there is a risk that the blood could coagulate in the syringe and fibrin clots could therefore be administered to the patient.

In case more than one vial of Beriplex is required, it is possible to pool several vials of Beriplex for a single infusion via a commercially available infusion device.

The Beriplex solution must not be diluted.

The reconstituted solution should be administered intravenously (not more than 8 ml/min*).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

* in Beriplex clinical trials patients weighing <70 kg were instructed to be dosed with a maximum infusion speed of 0.12 ml/kg/min (less than 8 ml/min)

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

[To be completed nationally]

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

[To be completed nationally]

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

February 2016

1.6.2.2　Summary of Product Characteristics（和訳）

EU における SPC（和訳）を次ページ以降に添付した。

欧州製品概要－EU-SPC
（EDS/EU/ENGLISH）

BELIPLEX® P/N

改訂日: 2016 年 2 月 15 日/ rMRP DE/H/0477/001-003/E/001 との統合

以下の改訂版に優先する。
改訂日: 2014 年 11 月 7 日/ EU-SPC との統合: CCSI 改訂及びウイルスろ過の最適化（20nm）
改訂日: 2014 年 4 月 1 日/ CCSI 改訂 4.4 項及び 4.8 項の校正

1. 医薬品の名称

Beriplex P/N 250、粉末注射剤（溶解液付）
Beriplex P/N 500、粉末注射剤（溶解液付）
Beriplx P/N 1000、粉末注射剤（溶解液付）

2. 有効成分の組成及び含量

Beriplex は、ヒトプロトロンビン複合体を含有する粉末注射剤（溶解液付）である。以下に示す表示量（IU）のヒト血液凝固因子を含有する。

成分名	溶解後の含有量（IU/mL）	Beriplex P/N 250 1 バイアルあたりの含有量（IU）	Beriplex P/N 500 1 バイアルあたりの含有量（IU）	Beriplex P/N 1000 1 バイアルあたりの含有量（IU）
有効成分				
ヒト血液凝固第 II 因子	20 - 48	200 - 480	400 - 960	800 -1920
ヒト血液凝固第 VII 因子	10 - 25	100 - 250	200 - 500	400 - 1000
ヒト血液凝固第 IX 因子	20 - 31	200 - 310	400 - 620	800 - 1240
ヒト血液凝固第 X 因子	22 - 60	220 - 600	440 - 1200	880 - 2400
その他の有効成分				
プロテイン C	15 - 45	150 - 450	300 - 900	600 - 1800
プロテイン S	12 - 38	120 - 380	240 - 760	480 - 1520

総タンパク質含有量は、溶解液中 6～14 mg/mL である。

第 IX 因子の比活性度は、総タンパク質 1 mg あたり 2.5 IU である。

全凝固因子並びにプロテイン C 及び S（抗原）の活性は、現在有効な WHO 国際基準に従い検査している。

既知の作用を有する添加剤：
溶解液 100 mL あたり最大 343 mg（約 15 mmol）のナトリウムを含有する。

全添加剤の一覧を 6.1 項に示す。

3. 剤形

粉末注射剤（溶解液付）
白色又はわずかに着色した粉末又は結晶性の粉末

4. 臨床的特性

4.1 適応症

- 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的欠乏症における出血の治療及び周術期の出血予防

4.2 用法・用量

薬用量

通常の用法・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。

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（5.2項参照）。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。

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）

－ ビタミンK拮抗薬療法中の出血及び周術期の出血予防

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。

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、INR値4.0 - 6.0に対し3500 IU、INR値6超に対し5000 IUを超えないこと。

ビタミンK拮抗薬に起因する止血障害の是正は、通常投与後約30分で達成される。ビタミンKは通常投与後4～6時間以内に効力を発するため、ビタミンK拮抗薬の速やかな是正を目的としてBeriplexを投与した患者では、ビタミンKの同時投与を考慮すること。ビタミンK拮抗薬療法の速やかな是正を要する患者でのBeriplexの反復投与については臨床データによる裏付けが得られておらず、したがって推奨されない。

これらの推奨は、限られた数の被験者を対象とした臨床試験で得られたデータに基づく。生体内回収率及び作用持続期間は異なる可能性があり、したがって投与期間中のINR値の観察が必須となる。

- **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**

プロトロンビン複合体濃縮製剤の必要量は、臨床試験で得られたデータに基づき算出する：

- 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。

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。

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。

たとえば、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。

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。

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。健康被験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。

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。

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（5.2 項参照）。

小児集団
対照臨床試験では、小児及び青年における Beriplex の安全性及び有効性は確立していない（4.4 項参照）。

高齢者
高齢者（65 歳超）での用法・用量及び投与方法は、一般的な推奨用法・用量及び投与方法と同様である。

投与方法
投与前の薬剤の溶解方法については 6.6 項を参照すること。溶解した薬液は静脈内投与(not more than 8 ml/min*)すること。
溶解した薬液は透明又はわずかに乳白色となる。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項で一覧表に示す添加剤のいずれかに対する過敏症のある患者。

播種性血管内凝固の場合、プロトロンビン複合体製剤は消耗状態の終了後のみ適用となる。

ヘパリンに起因する血小板減少症の既往歴のある患者。

4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意

凝固障害の管理に精通した専門医の助言を得ること。

（ビタミン K 拮抗薬の投与に起因するような）ビタミン K 依存性凝固因子の後天性欠乏症患者においては、重篤出血又は緊急手術のようなプロトロンビン複合体濃度の速やかな是正が必要な場合にのみ Beriplex を使用すること。その他の場合には、通常はビタミン K 拮抗薬の減量及び／又はビタミン K の投与で十分である。

ビタミン K 拮抗薬の投与を受けている患者は、潜在的に凝固亢進状態にある可能性があり、ヒトプロトロンビン複合体の投与によりこの状態が悪化する場合がある。

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いては、特定の凝固因子製剤が得られる場合はそれらを使用すること。

アレルギー反応又はアナフィラキシー型反応が発現した場合には、ただちに Beriplex の投与を中止（輸液を中断）し、適切な治療を開始すること。治療方法は、好ましくない作用の種類及び重症度により異なる。ショックの治療に対する現在の医学的基準を遵守すること。

* Beriplex の臨床試験において、体重 70kg 未満の患者の投与速度は最大 0.12 ml/kg/min（8 ml/min 未満）であった

先天的又は後天的ないずれかの欠乏症を有する患者がヒトプロトロンビン複合体の投与、特に反復投与を受けると、血栓症又は播種性血管内凝固が発現するリスクがある。第 VII 因子以外の半減期の長いビタミン K 依存性凝固因子は、通常よりもかなり高い濃度まで蓄積する場合があるため、このリスクは、孤立性第 VII 因子欠乏症の治療においてはより高まる可能性がある。ヒトプロトロンビン複合体の投与を受けた患者は、播種性血管内凝固又は血栓症の徴候又は症状について十分に観察すること。

血栓塞栓性合併症のリスクがあるため、冠動脈性心疾患又は心筋梗塞の既往歴のある患者、肝疾患患者、術中又は術後の患者、新生児、あるいは血栓塞栓性事象、播種性血管内凝固又は併発性インヒビター欠乏症のリスクを有する患者に Beriplex を投与する場合には、十分な観察を行うこと。これらの各状況において、当該合併症の潜在的リスクに対する Beriplex 投与のベネフィットを評価すること。

播種性血管内凝固患者においては、特定の状況下で、プロトロンビン複合体の凝固因子の補充が必要な場合がある。ただし、この補充は、(根本原因の治療、アンチトロンビン III 濃度の持続的な正常化等による）消耗状態の終了後にのみ実施してよい。

ビタミン K 拮抗薬の是正により患者は基礎疾患の血栓塞栓性リスクにさらされる。可能な限り早急に抗凝固の再開を慎重に検討すること。

タイプⅡのヘパリン起因性血小板減少症の発症を含む副作用が起こる可能性がある。ヘパリン起因性血小板減少症の症状は、ヘパリン治療中に血小板数が 50%未満に減少、さらに/又は血栓寒栓症の新たな発症もしくは原因不明な発症が特徴である。一般的にヘパリン治療を開始してから 4-14 日で発症するが、直近（100 日以内）にヘパリン治療を受けた患者では 10 時間以内に発症する可能性がある。

第Ⅸ因子インヒビターおよびアレルギー反応の既往歴を持つ血友病 B 患者で、意図した免疫寛容誘導に続いて起こるケースの一つとして、ネフローゼ症候群が報告されている。

新生児でのビタミン K 欠乏症に起因する周産期出血における Beriplex の使用に関するデータは得られていない。

Beriplex は 100 mL あたり最大 343 mg のナトリウム（約 15 mmol）を含有する。ナトリウム制限食を実施中の患者では考慮すること。

ウイルス安全性

ヒト血液又は血漿から製造された医薬品の使用に起因する感染症を予防する標準的な方法として、供血者の選択、特定の感染症マーカーに対する個別の供血及び血漿プールのスクリーニング並びにウイルス不活化／除去に有効な製造工程がある。これにもかかわらず、ヒト血液又は血漿から製造された医薬品を投与した場合、感染性病原体を伝播する可能性を完全に排除することはできない。このことは、未知又は突発出現ウイルス及び他の病原体にもあてはまる。これらの方法は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV)、B 型肝炎ウイルス（HBV)、C 型肝炎ウイルス（HCV）等のエンベロープを有するウイルス及びエンベロープを有しない A 型肝炎ウイルス 及びパルボウィルス B19 に対して有効であると考えられる。

ヒト血漿由来プロトロンビン複合体製剤の定期／反復投与を受けている患者では、適切なワクチン接種（A 型及び B 型肝炎）を考慮すること。

Beriplex を患者に投与する場合には、当該患者と製剤ロットとの関連性を維持するため、その都度製剤名及びロット番号を記録することが強く推奨される。

4.5 薬物相互作用及び他の相互作用

ヒトプロトロンビン複合体製剤はビタミン K 拮抗薬の作用を中和するが、他の医薬品との相互作用は未知である。

高用量のヒトプロトロンビン複合体の投与を受けている患者では、ヘパリンの影響を受ける凝固検査を実施する場合、投与薬剤の成分としてのヘパリンを考慮すること。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠及び授乳
ヒトプロトロンビン複合体のヒトでの妊娠及び授乳中の使用の安全性は確立されていない。
妊娠、胚・胎児発生、出産又は生後発育に関する安全性を評価するための動物試験は適切ではない。

したがって、妊娠及び授乳中は、明確に適応となる場合にのみヒトプロトロンビン複合体を使用すること。

生殖能
生殖能に関するデータは得られていない。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

運転能力及び機械操作能力への影響に関する試験は実施していない。

4.8 副作用

安全プロファイルの概要
アレルギー又は重度なものも含めたアナフィラキシー反応はまれに認められている。(4.4 項)

補充治療が、一つもしくは一つ以上のヒトプロトロンビン複合因子を阻害する循環性抗体の形成を導く可能性がある。そのようなインヒビターが生じると、患者の状態として、臨床応答不良として現れる。このような場合、専門血友病センターに指示を仰ぐことを勧める。

アナフィラキシー反応は、Beriplex に含まれる因子の抗体を持つ患者においてまれに認められている。

体温上昇が頻繁に認められている。

ヒトプロトロンビン複合体の投与後、血栓塞栓症が発現するリスクがある（4.4 項参照)。

Beriplex に対する薬物副作用のリスト
以下に示す副作用は臨床試験データ、市販経験ならびに科学文献に基づくものである。

以下に示す要約表は、MedDRA 器官分類システム（SOC 器官別大分類）に従った。臨床試験データにおける頻度は、慣習に従い以下のとおりとした：非常に高頻度（≥1/10）；高頻度(≥1/100 to <1/10)；低頻度（≥1/1,000 to <1/100）；まれ(≥1/10,000 to <1/1,000)；非常にまれ(<1/10,000)もしくは頻度不明（入手したデータからは推測できなかった)。

MedDRA 器官別大分類	PT による薬剤副作用	頻度
客観障害および他の SOCs	出血*	高頻度
血液およびリンパ系システム障害	播種性血管内凝固症候群	頻度不明
免疫系障害	過敏性 アレルギー反応	低頻度
	アナフィラキシーショックを含むアナフィラキシー型反応	頻度不明
	抗体の発生	頻度不明
神経系障害	頭痛	高頻度
一般的な障害及び投与部位コンディション	体温上昇	高頻度

*致命的な結果のケースを含む

感染性物質に対する安全性 4.4 項を参照。

小児集団
小児集団への Beriplex の使用に関してデータは得られていない。

副作用の疑いの報告
医薬品の承認後副作用の疑いを報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスの継続的な観察が可能となる。医療従事者には、Appendix V に一覧に示す国の報告システムを通じてすべての副作用の疑いを報告することが求められる［国内で報告を完了する］。

4.9 過量投与

高用量のプロトロンビン複合体濃縮製剤の使用（過量投与）は心筋梗塞、播種性血管内凝固、静脈血栓症及び肺塞栓症の発現に関連する。そのため、投与中は、過量投与を避けるため、凝固状態の定期的な観察が適応となる。過量投与が起こった場合、血栓塞栓性合併症又は播種性血管内凝固のリスクのある患者では、これらのリスクが高まる。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗出血薬、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子配合
ATC コード：B02BD01

ビタミン K の存在下で肝臓で合成される血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子は、一般にプロトロンビン複合体と呼ばれる。これらの凝固因子に加え、Beriplex はビタミン K 依存性凝固抑制因子プロテイン C 及び S を含有する

第 VII 因子は活性化セリンプロテアーゼ第 VIIa 因子の酵素前駆体であり、これにより血液凝固の外因径路が開始される。組織トロンボプラスチン－第 VIIa 因子複合体は第 IX 及び第 X 因子を活性化し、それにより第 IXa 及び第 Xa 因子が形成される。凝固カスケードのさらなる活性化によりプロトロンビン（第 II 因子）が活性化され、トロンビンに変換される。トロンビンの作用によりフィブリノゲンがフィブリンに変換し、血栓形成にいたる。正常なトロンビン生成も一次止血の一部としての血小板機能にとって極めて重要である。

第 VII 因子単独の重度の欠乏症は、トロンビン産生の低下及びフィブリンの形成障害及び一次止血の障害による出血傾向につながる。第 IX 因子単独の重度の欠乏症は、既知の血友病の一つである（血友病 B)。第 II 又は第 X 因子単独の欠乏症は、きわめてまれではあるが重症型では既知の血友病で認められるものと同様の出血傾向を惹起する。

その他の成分である凝固抑制因子プロテイン C 及び S も肝臓で合成される。プロテイン C の生物学的活性は捕因子プロテイン S によって高まる。
活性化されたプロテイン C は、第 Va 及び VIIIa 因子を非活性化することにより凝固を抑制する。プロテイン C の補因子であるプロテイン S が凝固の非活性化を助ける。プロテイン C 欠乏症は血栓症リスクの上昇に関連する。

後天性ビタミン K 依存性凝固因子欠乏症は、ビタミン K 拮抗薬を用いた治療中に起こる。この欠乏が重度になると、筋肉や関節の出血よりも後腹膜出血又は脳出血を特徴とする重度の出血傾向が生じる。また、重度の肝機能不全もビタミン K 依存性凝固因子濃度の著しい低下及び臨床的に重要な出血傾向をもたらす。これは、同時に進行する軽度の血管内凝固、低血小板濃度、凝固インヒビターの欠乏及び線溶障害により複雑化することが多い。

ヒトプロトロンビン複合体の投与により、ビタミン K 依存性凝固因子の血漿中濃度を上昇させ、これらの凝固因子の 1 つ又は複数の欠乏症を有する患者の凝固障害を一時的に是正することが可能となる。

5.2 薬物動態特性

薬力学データ及び *in vivo* 回収率データは、健康志願者を対象とした試験（N = 15）及び急性重篤出血又は周術期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 2 つの試験（N = 98、N = 43）から得た。

健康志願者を対象とした試験：
15 例の健康志願者に 50 IU/kg の Beriplex を投与した。IVR は、Beriplex として投与した凝固因子（IU/kg）の投与後予想される血漿中の測定可能な因子濃度の上昇（IU/mL）である。第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及び S の IVR を評価した。全ての成分が 3 時間以内に最高濃度に達した。平均 IVR は第 IX 因子の 0.06 IU/mL からプロテイン C の 0.028 IU/mL に及んだ。血漿中半減期及び IVR の中央値は、以下の通り同一であった：

パラメーター	血漿中半減期の中央値（範囲）／時間	IVR (IU/mL)/(IU/kg)	
		幾何平均	90% CI †
第 II 因子	60 (25 - 135)	0.022	(0.020 - 0.023)
第 VII 因子	4 (2 - 9)	0.024	(0.023 - 0/026)
第 IX 因子	17 (10 - 127)*	0.016	(0.014 - 0.018)
第 X 因子	31 (17 - 44)	0.021	(0.020 - 0.023)
プロテイン C	47 (9 - 122)*	0.028	(0.027 - 0.030)
プロテイン S	49 (33 - 83)*	0.020	(0.018 - 0.021)

†信頼区間
*終末相半減期；2-コンパートメントモデル

Beriplex は、有機体内において内因性凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子と同様に分布し、代謝される。

静脈内投与は、薬剤が速やかに得られることを意味し、バイオアベイラビリティは投与量に比例する。

急性重篤出血のためのビタミン K 拮抗薬療法の是正を対象とした試験：
平均 *in vivo* 回収率（IVR）は、ビタミン K 拮抗薬療法中の出血治療のため Beriplex の投与を受けた 98 名の被験者で算出した。IVR 反応は第 VII 因子の 0.016 IU/mL からプロテイン C の 0.019 IU/mL の間であった。

急性重篤出血又は周術期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試験：
平均 *in vivo* 回収率（IVR）は、ビタミン K 拮抗薬療法中の出血治療又は周術期出血予防のため Beriplex の投与を受けた 43 名の被験者で算出した。Beriplex 1 IU/kg の静脈内投与によりビタミン K 依存性凝固因子の血漿中濃度が 0.013 から 0.023 IU/mL に上昇した。

5.3 前臨床安全性データ

Beriplex は、有効成分としてプロトロンビン複合体因子（第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子）を含有する。これらの因子はヒト血液由来であり内因性の血漿成分と同様に作用する。

パスツリゼーション処理は実施済みだがナノフィルトレーション処理は実施前の製剤を用いた単回投与毒性試験では、試験で用いた最大用量である 200 IU/kg を投与後、マウスに中等度の毒性が認められた。最大 100 IU/kg までのパスツリゼーション処理済及びナノフィルトレーシ

ョン処理済製剤の単回静脈内投与は、ラットにおいて忍容性が認められた。反復投与を伴う前臨床試験（慢性毒性、がん原性及び生殖毒性）は、異種ヒトタンパク質の投与後抗体が産生されるため、従来の動物モデルでは合理的な実施ができない。

Beriplex の静脈内投与後の局所忍容性は、ウサギにおいて示された。ウサギを用いた新抗原性試験では、パスツリゼーション工程による新エピトープ発生の兆候は認められていない

6. 製剤学的事項

6.1 賦形剤一覧

ヘパリン
ヒトアルブミン
ヒトアンチトロンビン III
塩化ナトリウム
クエン酸ナトリウム
塩酸又は水酸化ナトリウム（pH 調整用、微量）

溶解液：
注射用水

6.2 配合禁忌

本剤を 6.6 項に記載されたもの以外の薬剤と混合してはならない。

6.3 使用期限

3 年

溶解後の化学的及び物理的安定性は室温（最高 25°C）で 24 時間まで示されているが、微生物学的見地から、本剤は速やかに使用すること。

6.4 保存に関する特別な注意

25°C 以下で保存すること。
凍結を避けること。
バイアルは遮光のため外箱に入れた状態で保存すること。
溶解後の保存条件については、6.3 項を参照すること。

6.5 容器の性質及び内容

Beriplex P/N 250:
製剤粉末：ラッテクスフリーのゴム栓（ブロモブチルゴム製）、中栓（アルミニウム製）及びフリップキャップ（プラスチック製）付きバイアル（無色ガラス［II 型］製）
溶解液：ラッテクスフリーのゴム栓（ブロモブチルゴム製）、中栓（アルミニウム製）及びフリップキャップ（プラスチック製）付きバイアル（無色ガラス［II 型］製）入り注射用水（10 mL）

注射用デバイス：フィルタートランスファーデバイス 20/20

Beriplex P/N 500:
製剤粉末：ラッテクスフリーのゴム栓（ブロモブチルゴム製)、中栓（アルミニウム製）及びフリップキャップ（プラスチック製）付きバイアル（無色ガラス［II 型］製）
溶解液：ラッテクスフリーのゴム栓（ブロモブチルゴム製)、中栓（アルミニウム製）及びフリップキャップ（プラスチック製）付きバイアル（無色ガラス［II 型］製）入り注射用水（20 mL）
注射用デバイス：フィルタートランスファーデバイス 20/20

Beriplex P/N 1000:
製剤粉末：ラッテクスフリーのゴム栓（ブロモブチルゴム製)、中栓（アルミニウム製）及びフリップキャップ（プラスチック製）付きバイアル（無色ガラス［II 型］製）
溶解液：ラッテクスフリーのゴム栓（ブロモブチルゴム製)、中栓（アルミニウム製）及びフリップキャップ（プラスチック製）付きバイアル（無色ガラス［II 型］製）入り注射用水（40 mL）
注射用デバイス：フィルタートランスファーデバイス 20/20

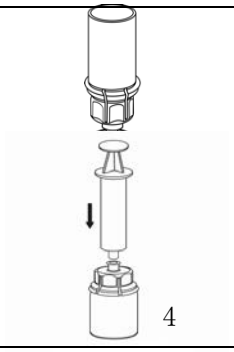
すべての包装単位が市販されるわけではない。

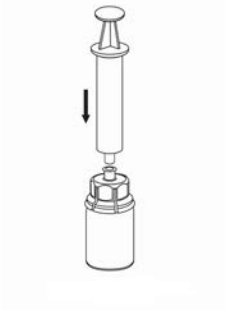
6.6 廃棄及びその他の取扱いに関する特別な注意

投与方法

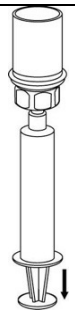
一般的注意
－溶解した Beriplex は澄明又はわずかに白濁した溶液である。ろ過／シリンジに吸引後（下記参照）の薬液は、投与前に微粒子及び変色の有無について目視検査すること。
－混濁又は沈殿物の認められる溶液は使用しないこと。
－溶解及びシリンジへの吸引には、無菌操作法を用いること。

溶解
添付溶解液を室温に戻す。薬剤バイアル及び溶解液バイアルのフリップキャップをはずし、栓を消毒液で拭き、Mix2Vial の包装容器の開封前に乾いた状態にしておくこと。

 1	1. Mix2Vial の包装容器の蓋を剥がす。Mix2Vial はブリスター包装から<u>取り出さないこと</u>！
 2	2. **溶解液バイアル**を水平の清潔な台に置き、しっかりと握る。Mix2Vial をブリスター包装に入れたままの状態で取り、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込む。
 3	3. ブリスター包装の縁をつかみ、ブリスター包装のみを**垂直に**引き上げ、Mix2Vial から慎重に取り外す。このとき、Mix2Vial を一緒に引き上げないよう注意する。
 4	4. **薬剤バイアル**を水平の固い台に置き、しっかりと握る。Mix2Vial 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、Mix2Vial 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。
 5	5. 片手で Mix2Vial の薬剤バイアル側のアダプター部分をつかみ、もう片方の手で Mix2Vial の溶解液バイアル側のアダプター部分をつかみ、反時計回りに慎重に回して 2 つに分ける。 溶解液バイアルは、Mix2Vial の青色アダプターを付けたまま廃棄する。

 6	6. 透明アダプターを付けたまた、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。
 7	7. 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 Mix2Vial のルアーロックに時計回りに回しながら接続し、薬剤バイアルの中に空気を注入する。

バイアルへの吸引及び投与

 8	8. 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、薬剤を注射器の中に吸引する。
 9	9. 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で、注射器をしっかりと握り、Mix2Vial の透明アダプター部分を反時計周りで回して注射器から取り外す。

薬剤を吸引した注射器に血液が入ると、注射器内で血液が凝固し、フィブリン血塊を患者に投与するリスクがあるため、注射器内に血液が入らないよう注意すること。

1 回の投与に複数の Beriplex バイアルが必要な患者では、市販の器具を用いて、複数バイアルの薬液を合せて投与してもよい。

Beriplex の溶解液を希釈してはならない。

調整後の溶解液は静脈内に投与する。(8 ml/min* を超えない)

未使用の製剤又は廃棄物は地域の要件に従って廃棄すること。

7. 医薬品販売承認取得者

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Germany

8. 医薬品販売承認番号

[国ごとに記載]

9. 初回承認日/承認更新日

[国ごとに記載]

10. 本文改訂日

2016 年 2 月

* Beriplex の臨床試験において、体重 70kg 未満の患者の投与速度は最大 0.12 ml/kg/min (8 ml/min 未満)であった

1.6.3 米国添付文書の原文及び和訳

1.6.3.1 米国添付文書（原文）

米国における添付文書（原文）を次ページ以降に添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use KCENTRA safely and effectively. See full prescribing information for KCENTRA.

KCENTRA (Prothrombin Complex Concentrate (Human))
For Intravenous Use, Lyophilized Powder for Reconstitution
Initial U.S. Approval: 2013

WARNING: ARTERIAL AND VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Patients being treated with Vitamin K antagonists (VKA) therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Potential benefits of reversing VKA should be weighed against the potential risks of thromboembolic events, especially in patients with the history of a thromboembolic event. Resumption of anticoagulation should be carefully considered as soon as the risk of thromboembolic events outweighs the risk of acute bleeding.

- **Both fatal and non-fatal arterial and venous thromboembolic complications have been reported with Kcentra in clinical trials and post marketing surveillance. Monitor patients receiving Kcentra for signs and symptoms of thromboembolic events.**
- **Kcentra was not studied in subjects who had a thromboembolic event, myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, cerebral vascular accident, transient ischemic attack, unstable angina pectoris, or severe peripheral vascular disease within the prior 3 months. Kcentra may not be suitable in patients with thromboembolic events in the prior 3 months. (5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------

Indications and Usage (1)	12/2013
Dosage and Administration (2.1)	11/2013
Warnings and Precautions (5.2)	12/2013

----------INDICATIONS AND USAGE----------

Kcentra, Prothrombin Complex Concentrate (Human), is a blood coagulation factor replacement product indicated for the urgent reversal of acquired coagulation factor deficiency induced by Vitamin K antagonist (VKA, e.g., warfarin) therapy in adult patients with:

- acute major bleeding or
- need for an urgent surgery/invasive procedure. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

For intravenous use only.

- Kcentra dosing should be individualized based on the patient's baseline International Normalized Ratio (INR) value, and body weight. (2.1)
- Administer Vitamin K concurrently to patients receiving Kcentra to maintain factor levels once the effects of Kcentra have diminished.
- The safety and effectiveness of repeat dosing have not been established and it is not recommended. (2.1)
- Administer reconstituted Kcentra at a rate of 0.12 mL/kg/min (~3 units/kg/min) up to a maximum rate of 8.4 mL/min (~210 units/min). (2.3)

Pre-treatment INR	2–< 4	4–6	> 6
Dose* of Kcentra (units† of Factor IX) / kg body weight	25	35	50
Maximum dose‡ (units of Factor IX)	Not to exceed 2500	Not to exceed 3500	Not to exceed 5000

* Dosing is based on body weight. Dose based on actual potency as stated on the carton, which will vary from 20–31 Factor IX units/mL after reconstitution. Nominal potency is 500 or 1000 units per vial, approximately 25 units per mL after reconstitution.
† Units refer to International Units.
‡ Dose is based on body weight up to but not exceeding 100 kg. For patients weighing more than 100 kg, maximum dose should not be exceeded.

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- Kcentra is available as a single-use vial containing coagulation Factors II, VII, IX and X, and antithrombotic Proteins C and S as a lyophilized concentrate. (3)

----------CONTRAINDICATIONS ----------

Kcentra is contraindicated in patients with:

- Known anaphylactic or severe systemic reactions to Kcentra or any components in Kcentra including heparin, Factors II, VII, IX, X, Proteins C and S, Antithrombin III and human albumin. (4)
- Disseminated intravascular coagulation. (4)
- Known heparin-induced thrombocytopenia. Kcentra contains heparin. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity reactions may occur. If necessary, discontinue administration and institute appropriate treatment. (5.1)
- Arterial and venous thromboembolic complications have been reported in patients receiving Kcentra. Monitor patients receiving Kcentra for signs and symptoms of thromboembolic events. Kcentra was not studied in subjects who had a thrombotic or thromboembolic (TE) event within the prior 3 months. Kcentra may not be suitable in patients with thromboembolic events in the prior 3 months. (5.2)
- Kcentra is made from human blood and may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reactions (ARs) (frequency ≥ 2.8%) observed in subjects receiving Kcentra were headache, nausea/vomiting, hypotension, and anemia. (6)
- The most serious ARs were thromboembolic events including stroke, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact CSL Behring at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Pregnancy: No human or animal data. Use only if clearly needed. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: September 2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage
2.2 Preparation and Reconstitution
2.3 Administration
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypersensitivity Reactions
5.2 Thromboembolic Risk/Complications
5.3 Transmissible Infectious Agents
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Labor and Delivery
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Congenital Factor Deficiencies
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: ARTERIAL AND VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS

Patients being treated with Vitamin K antagonists (VKA) therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Potential benefits of reversing VKA should be weighed against the potential risks of thromboembolic events (TE), especially in patients with the history of a thromboembolic event. Resumption of anticoagulation should be carefully considered as soon as the risk of thromboembolic events outweighs the risk of acute bleeding.

- **Both fatal and non-fatal arterial and venous thromboembolic complications have been reported with Kcentra in clinical trials and post marketing surveillance. Monitor patients receiving Kcentra for signs and symptoms of thromboembolic events. (5.2)**
- **Kcentra was not studied in subjects who had a thromboembolic event, myocardial infarction, disseminated intravascular coagulation, cerebral vascular accident, transient ischemic attack, unstable angina pectoris, or severe peripheral vascular disease within the prior 3 months. Kcentra may not be suitable in patients with thromboembolic events in the prior 3 months. (5.2)**

1 INDICATIONS AND USAGE

Kcentra, (Prothrombin Complex Concentrate (Human)), is a blood coagulation factor replacement product indicated for the urgent reversal of acquired coagulation factor deficiency induced by Vitamin K antagonist (VKA, e.g., warfarin) therapy in adult patients with:

- acute major bleeding or
- need for an urgent surgery/invasive procedure.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use only.

2.1 Dosage

- Measurement of INR prior to treatment and close to the time of dosing is important because coagulation factors may be unstable in patients with acute major bleeding or an urgent need for surgery and other invasive procedures.
- Individualize Kcentra dosing based on the patient's current pre-dose International Normalized Ratio (INR) value, and body weight (*see Table 1*).
- The actual potency per vial of Factors II, VII, IX and X, Proteins C and S is stated on the carton.
- Administer Vitamin K concurrently to patients receiving Kcentra. Vitamin K is administered to maintain Vitamin K-dependent clotting factor levels once the effects of Kcentra have diminished.
- The safety and effectiveness of repeat dosing have not been established and it is not recommended.

- Dose ranging within pre-treatment INR groups has not been studied in randomized clinical trials of Kcentra.

Table 1: Dosage Required for Reversal of VKA Anticoagulation in Patients with acute major bleeding or need for an urgent surgery/invasive procedure

Pre-treatment INR	2–< 4	4–6	> 6
Dose* of Kcentra (units† of Factor IX) / kg body weight	25	35	50
Maximum dose‡ (units of Factor IX)	Not to exceed 2500	Not to exceed 3500	Not to exceed 5000

* Dosing is based on body weight. Dose based on actual potency as stated on the carton, which will vary from 20□31 Factor IX units/mL after reconstitution. Nominal potency is 500 or 1000 units per vial, approximately 25 units per mL after reconstitution.
† Units refer to International Units.
‡ Dose is based on body weight up to but not exceeding 100 kg. For patients weighing more than 100 kg, maximum dose should not be exceeded.

Example dosing calculation for 80 kg patient

For example, an 80 kg patient with a baseline of INR of 5.0, the dose would be 2,800 Factor IX units of Kcentra, calculated as follows based on INR range of 4□6, see *Table 1*:

35 units of Factor IX/kg x 80 kg = 2,800 units of Factor IX required*

* For a vial with an actual potency of 30 units/mL Factor IX, 93 mL would be given (2,800 U/30 U per mL = 93 mL).

Monitor INR and clinical response during and after treatment. In clinical trials, Kcentra decreased the INR to ≤ 1.3 within 30 minutes in most subjects. The relationship between this or other INR values and clinical hemostasis in patients has not been established *[see Clinical Studies (14)]*.

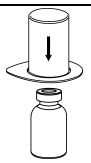
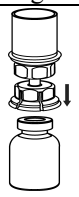
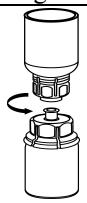
2.2 Preparation and Reconstitution

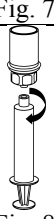
- Reconstitute using aseptic technique with 20 mL (500 U kit) or 40 mL (1000 U kit) of diluent provided with the kit.
- Visually inspect parenteral drug products for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Reconstituted Kcentra solution should be colorless, clear to slightly opalescent, and free from visible particles. Do not use solutions that are cloudy or have deposits.
- Kcentra is for single use only. Contains no preservatives. Discard partially used vials.

The procedures provided in *Table 2* are general guidelines for the preparation and reconstitution of Kcentra.

Reconstitute at room temperature as follows:

Table 2: Kcentra Reconstitution Instructions

1. Ensure that the Kcentra vial and diluent vial are at room temperature. Prepare and administer using aseptic technique.	
2. Place the Kcentra vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
3. Remove Kcentra and diluent vial flip caps. Wipe the stoppers with the alcohol swab provided and allow to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid. [*Fig. 1*] Leave the Mix2Vial transfer set in the clear package.	 Fig. 1
5. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial. [*Fig. 2*]	 Fig. 2
6. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Make sure that you pull up only the clear package, not the Mix2Vial transfer set. [*Fig. 3*]	 Fig. 3
7. With the Kcentra vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the Kcentra vial. [*Fig. 4*] The diluent will automatically transfer into the Kcentra vial.	 Fig. 4
8. With the diluent and Kcentra vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the Kcentra vial to ensure that the Kcentra is fully dissolved. [*Fig. 5*] Do not shake the vial.	 Fig. 5
9. With one hand, grasp the Kcentra side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces. [*Fig. 6*]	 Fig. 6

10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the Kcentra vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the Kcentra vial. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly. [*Fig. 7*]	 Fig. 7
11. Now that the concentrate has been transferred into the syringe, firmly grasp the barrel of the syringe (keeping the plunger facing down) and unscrew the syringe from the Mix2Vial transfer set. [*Fig. 8*] Attach the syringe to a suitable intravenous administration set.	 Fig. 8
12. After reconstitution, administration should begin promptly or within 4 hours.	
13. If the same patient is to receive more than one vial, you may pool the contents of multiple vials. Use a separate unused Mix2Vial transfer set for each product vial.	

2.3 Administration

- Do not mix Kcentra with other medicinal products; administer through a separate infusion line.
- Use aseptic technique when administering Kcentra.
- Administer at room temperature.
- Administer by intravenous infusion at a rate of 0.12 mL/kg/min (~3 units/kg/min), up to a maximum rate of 8.4 mL/min (~210 units/min).
- No blood should enter the syringe, as there is a possibility of fibrin clot formation.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Kcentra is available as a single use vial containing coagulation Factors II, VII, IX and X, antithrombotic Proteins C and S as a lyophilized concentrate.
- Kcentra potency (units) is defined by Factor IX content. The range of Factor IX units per vial is 400□620 units for the 500 U kit and 800-1240 units for the 1000 U kit. When reconstituted, the final concentration of drug product in Factor IX units will be in a range from 20□31 units/mL.
- The actual content of Factor IX as measured in units of potency is stated on the vial.
- The actual units of potency for each coagulation factor (Factors II, VII, IX and X), and Proteins C and S are stated on the carton.

4 CONTRAINDICATIONS

Kcentra is contraindicated in:

- Patients with known anaphylactic or severe systemic reactions to Kcentra or any components in Kcentra including heparin, Factors II, VII, IX, X, Proteins C and S, Antithrombin III and human albumin.
- Patients with disseminated intravascular coagulation (DIC).
- Patients with known heparin-induced thrombocytopenia (HIT). Kcentra contains heparin *[see Description (11)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions including flushing, urticaria, tachycardia, anxiety, angioedema, wheezing, nausea, vomiting, hypotension, tachypnea, dyspnea, pulmonary edema, and bronchospasm have been observed with Kcentra.

If severe allergic reaction or anaphylactic type reactions occur, immediately discontinue administration, and institute appropriate treatment.

5.2 Thromboembolic Risk/Complications

Both fatal and non-fatal arterial thromboembolic events (including acute myocardial infarction and arterial thrombosis), and venous thromboembolic events (including pulmonary embolism and venous thrombosis) and disseminated intravascular coagulation have been reported with Kcentra in clinical trials and post marketing surveillance *[see Adverse Reactions (6) and Clinical Studies (14)]*. Patients being treated with VKA therapy have underlying disease states that predispose them to thromboembolic events. Reversing VKA therapy exposes patients to the thromboembolic risk of their underlying disease. Resumption of anticoagulation should be carefully considered following administration of Kcentra and Vitamin K once the risk of thromboembolic events outweighs the risk of bleeding.

Thromboembolic events occurred more frequently following Kcentra compared to plasma in a randomized, plasma controlled trial in subjects requiring urgent reversal of VKA anticoagulation due to acute major bleeding, and the excess in thromboembolic events was more pronounced among subjects who had a history of prior thromboembolic event, although these differences were not statistically significant *[see Adverse Reactions (6.1), Clinical Studies (14)]*. Potential benefits of treatment with Kcentra should be weighed against the potential risks of thromboembolic events *[*see *Adverse Reactions (6)]*. Patients with a history of thrombotic events, myocardial infarction, cerebral vascular accident, transient ischemic attack, unstable angina pectoris, severe peripheral vascular disease, or disseminated intravascular coagulation, within the previous 3 months were excluded from participating in the plasma-controlled RCT. Kcentra may not be suitable in patients with thromboembolic events in the prior 3 months. Because of the risk of thromboembolism associated with reversal of VKA, closely monitor

patients for signs and symptoms of thromboembolism during and after administration of Kcentra. *[see 17 Patient Counseling Information]*

5.3 Transmissible Infectious Agents

Because Kcentra is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent. There is also the possibility that unknown infectious agents may be present in such products. Despite the use of two dedicated virus reduction steps in manufacturing to reduce risks, such products may still potentially transmit disease.

Reports of suspected virus transmission of hepatitis A, B, C, and HIV were generally confounded by concomitant administration of blood/blood components and/or other plasma-derived products. No causal relationship to Kcentra administration was established for any of these reports since introduction of a virus filtration step in 1996.

All infections thought by a physician to have been possibly transmitted by Kcentra should be reported by the physician or other healthcare provider to the CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (ARs) (frequency ≥ 2.8%) observed in subjects receiving Kcentra were headache, nausea/vomiting, hypotension, and anemia.

The most serious ARs were thromboembolic events including stroke, pulmonary embolism, and deep vein thrombosis.

The following serious adverse reactions are described below and/or elsewhere in the labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Arterial and venous thromboembolic complications *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.2)]*
- Possible transmission of infectious agents *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Randomized, Plasma-Controlled Trial in Acute Major Bleeding

In a prospective, randomized, open-label, active-controlled multicenter non-inferiority trial, 212 subjects who required urgent reversal of VKA therapy due to acute major bleeding were enrolled and randomized to treatment; 103 were treated with Kcentra and 109 with plasma. Subjects with a history of a thrombotic event, myocardial infarction, cerebral vascular accident, transient ischemic attack, unstable angina pectoris, severe peripheral vascular disease, or disseminated

intravascular coagulation, within the previous 3 months were excluded from participating. Subjects ranged in age from 26 years to 96 years.

Randomized, Plasma-Controlled Trial in Urgent Surgery/Invasive Procedures
In a prospective, randomized, open-label, active-controlled, multicenter non-inferiority trial, 176 subjects who required urgent reversal of VKA therapy due to the need for an urgent surgical or urgent invasive procedure were enrolled; 88 were treated with Kcentra and 88 with plasma. Subjects ranged in age from 27 years to 94 years.

Adverse reactions are summarized for Kcentra and plasma in the Acute Major Bleeding and Urgent Surgery/Invasive Procedures RCTs (*see Table* 3).

Adverse Reactions are defined as adverse events that began during or within 72 hours of test product infusion plus adverse events considered possibly/probably related or related to study treatment according to the investigator, sponsor, or the blinded safety adjudication board (SAB), and with at least a 1.3-fold difference between treatments.

Table 3: Adverse Reactions Reported in more than 5 Subjects (≥ 2.8%) Following Kcentra or Plasma Administration in RCTs

	No. (%) of subjects	
	Kcentra (N = 191)	**Plasma (N = 197)**
Nervous system disorders		
Headache	14 (7.3%)	7 (3.6%)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		
Pleural effusion	8 (4.2%)	3 (1.5%)
Respiratory distress/dyspnea/hypoxia	7 (3.7%)	10 (5.1%)
Pulmonary edema	3 (1.6%)	10 (5.1%)
Gastrointestinal disorders		
Nausea/vomiting	12 (6.3%)	8 (4.1%)
Diarrhea	4 (2.1%)	7 (3.6%)
Cardiac disorders		
Tachycardia	9 (4.7%)	2 (1.0%)
Atrial fibrillation	8 (4.2%)	6 (3.0%)
Metabolism and nutrition disorders		
Fluid overload*	5 (2.6%)	16 (8.1%)
Hypokalemia	9 (4.7%)	14 (7.1%)
Psychiatric disorders		
Insomnia	9 (4.7%)	6 (3.0%)
Vascular disorders		
Hypotension†	14 (7.3%)	10 (5.1%)
Injury, poisoning, and procedural complications		
Skin laceration/contusion/subcutaneous hematoma	8 (4.2%)	5 (2.5%)
Blood and lymphatic disorders		
Anemia‡	11 (5.8%)	16 (8.1%)

* Includes fluid overload and cardiac failure congestive
† Includes orthostatic hypotension, hypotension, and hemorrhagic shock
‡ Includes anemia, hemoglobin decreased, and hematocrit decreased

Serious adverse reactions in subjects receiving Kcentra in both RCTs included ischemic cerebrovascular accident (stroke), DVT, thrombosis, and venous insufficiency. Serious adverse reactions in both RCTs for plasma included myocardial ischemia, myocardial infarction, fluid overload, embolic cerebral infarction, pulmonary edema, respiratory failure, and DVT.

There were a total of 10 subjects (9.7%) who died in the Kcentra group (1 additional death occurred on day 46 just after completion of the study reporting period) and 5 (4.6%) who died in the plasma group in the plasma-controlled RCT in acute major bleeding. The 95% confidence interval for the Kcentra minus plasma between-group difference in deaths ranged from -2.7% to 13.5%. From the plasma-controlled RCT in urgent surgery/invasive procedures, there were a total of 3 subjects (3.4%) who died in the Kcentra group (1 additional death occurred on day 48 after completion of the study reporting period) and 8 (9.1%) who died in the Plasma group. The 95% confidence interval for the Kcentra minus plasma between-group difference in deaths in this trial ranged from -14.6% to 2.7%. One death in the Kcentra group in the RCT in Acute Major Bleeding and one death in the plasma group in the RCT in urgent surgery/invasive procedures

were considered possibly related to study treatment according to an assessment of masked data by an independent safety adjudication board. No factors common to all deaths were identified, except for the frequent findings of a high comorbidity burden, advanced age, and death after being placed on comfort care. Although, a greater proportion of subjects in the RCT in acute major bleeding than in the RCT in surgery/invasive procedure received the highest two recommended doses of Kcentra because more subjects in the trial in acute major bleeding had a baseline INR in the ranges of 4□6 and > 6.0, an analysis of deaths and factor levels in subjects with major bleeding revealed that subjects who died had similar median factor levels to subjects that did not die. Additionally, outliers with supraphysiologic factor levels did not have a mortality rate out of proportion to the overall population.

Fluid Overload

There were 9 subjects (4.7%, all non-related by investigator assessment) in the Kcentra group who experienced fluid overload in the plasma-controlled RCTs in acute major bleeding and urgent surgery/invasive procedures and 25 (12.7%, 13 events related by investigator assessment) who had fluid overload in the plasma group. The 95% confidence interval for the Kcentra minus Plasma between-group difference in fluid overload event incidence ranged from -14.1% to -2.0%.

Subgroup analyses of the RCTs in acute major bleeding and urgent surgery/invasive procedures according to whether subjects with fluid overload events had a prior history of congestive heart failure are presented in Table 4.

Table 4: Subjects with Fluid Overload Events by Prior History of Congestive Heart Failure in RCTs

Subgroup	Acute Major Bleeding Study				Urgent Surgery/Invasive Procedures Study			
	Kcentra		Plasma		Kcentra		Plasma	
	N	Fluid Overload N (%)	N	Fluid Overload N (%)	N	Fluid Overload N (%)	N	Fluid Overload N (%)
All subjects	**103**	**6 (5.8)**	**109**	**14 (12.8)**	**88**	**3 (3.4)**	**88**	**11 (12.5)**
With history of CHF	46	4 (8.7)	44	11 (25.0)	24	1 (4.2)	36	6 (16.7)
Without history of CHF	57	2 (3.5)	65	3 (4.6)	64	2 (3.1)	52	5 (9.6)

Thromboembolic Events

In RCTs, there were 13 subjects (6.8%) in the Kcentra group who experienced possible thromboembolic events (TEEs) and 14 (7.1%) who had TEEs in the plasma group. The incidence of thromboembolic (TE) adverse reactions assessed as at least possibly related to study treatment by the Investigator or, in the case of serious thromboembolic events, the blinded safety adjudication board (SAB) was 9 (4.7%) in the Kcentra group and 7 (3.6%) in the plasma group. When also considering the events which began during or within 72 hours of test product infusion, the incidence was 9 (4.7%) in the Kcentra group and 8 (4.1%) in the plasma group.

TE events observed in the acute major bleeding and the urgent surgery/invasive procedures RCTs are shown in Table 5.

Table 5: Adverse Reactions (TEEs only) Following Kcentra or Plasma Administration in RCTs

System Organ Class	No. (%) of subjects			
	Acute Major Bleeding Study		Urgent Surgery/Invasive Procedures Study	
	Kcentra (N = 103)	Plasma (N = 109)	Kcentra (N = 88)	Plasma (N = 88)
Any possible TEE*	**9 (8.7%)**	**6 (5.5%)**	**4 (4.5)**	**8 (9.1)**
TEE Adverse reactions	**6 (5.5%)**	**4 (3.7%)**	**4 (4.5)**	**4 (4.5)**
Cardiac disorders				
Myocardial infarction	0	1 (0.9%)	0	2 (2.3)
Myocardial ischemia	0	2 (1.8%)	0	0
Nervous system disorders				
Ischemic cerebrovascular accident (stroke)	2 (1.9%)	0	1 (1.1)	0
Embolic cerebral infarction	0	0	0	1 (1.1)
Cerebrovascular disorder	0	1 (0.9%)	0	0
Vascular disorders				
Venous thrombosis calf	1 (1.0%)	0	0	0
Venous thrombosis radial vein	0	0	1 (1.1)	0
Thrombosis (microthrombosis of toes)	0	0	1 (1.1)	0
Deep vein thrombosis (DVT)	1 (1.0%)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
Fistula Clot	1 (1.0%)	0	0	0
Unknown Cause of Death (not confirmed TEE)				
Sudden death	1 (1.0%)	0	0	0

* The tabulation of possible TEEs includes subjects with confirmed TEEs as well as 3 subjects in the Acute Major Bleeding RCT Kcentra group that died of unknown causes on days 7, 31, and 38 and 1 subject in the Urgent Surgery/Invasive Procedures RCT plasma group that died of unknown causes on day 18. The death on day 7 was considered possibly related to study product by the SAB and is tabulated as an adverse reaction.

Subgroup analyses of the RCTs according to whether subjects with thromboembolic events had a prior history of a thromboembolic event are presented in Table 6.

Table 6: Subjects with Thromboembolic Events by Prior History of TE Event in RCTs

	Acute Major Bleeding Study				Urgent Surgery/Invasive Procedures Study			
	Kcentra		Plasma		Kcentra		Plasma	
	N	TE Events* N (%)	N	TE Events N (%)	N	TE Events* N (%)	N	TE Events N (%)
All subjects	**103**	**9 (8.7)**	**109**	**6 (5.5)**	**88**	**4 (4.5)**	**88**	**8 (9.1)**
With history of TE event†	69	8 (11.6)	79	3 (3.8)	55	3 (5.5)	62	5 (8.1)
Without history of TE event	34	1 (2.9)	30	3 (10.0)	33	1 (3.0)	26	3 (11.5)

* One additional subject in the Acute Major Bleeding RCT who had received Kcentra, not listed in the table, had an upper extremity venous thrombosis in association with an indwelling catheter. Two additional subjects in the Urgent Surgery/Invasive Procedures RCT who had received Kcentra, not listed in the table, had non-intravascular events (catheter-related/IVC filter insertion).

† History of prior TE event greater than 3 months from study entry (TE event within 3 months not studied).

The European Bleeding and Surgical Study: In a prospective, open label, single-arm, multicenter safety and efficacy trial, 17 subjects who required urgent reversal of VKA due to acute bleeding were enrolled and 26 subjects who required urgent reversal of Vitamin K antagonist due to the need for an urgent surgical/invasive procedure were enrolled, all were treated with Kcentra. Subjects ranged in age from 22 years to 85 years. Serious adverse reactions considered possibly related to Kcentra included a suspected pulmonary embolism which occurred in one subject following a second dose of Kcentra. A single non-fatal TE event occurred in another Kcentra-treated subject in that trial.

6.2 Postmarketing Experience

No adverse reactions other than those addressed in Warnings And Precautions (5) and Adverse Reactions (6) have been observed in the postmarketing use of Kcentra outside the US since 1996.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. Animal reproduction studies have not been conducted with Kcentra. It is also not known whether Kcentra can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. Kcentra should be prescribed for a pregnant woman only if clearly needed.

8.2 Labor and Delivery

Kcentra has not been studied for use during labor and delivery. Safety and effectiveness in labor and delivery have not been established.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Kcentra is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, use Kcentra only if clearly needed when treating a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of Kcentra in the pediatric population has not been studied.

8.5 Geriatric Use

Of the total number of subjects (431) with acute major bleeding or with the need for an urgent surgery/invasive procedure treated to reverse VKA anticoagulation in three clinical studies, 66% were 65 years old or greater and 39% were 75 years old or greater. There were no clinically significant differences between the safety profile of Kcentra and plasma in any age group.

8.6 Congenital Factor Deficiencies

Kcentra has not been studied in patients with congenital factor deficiencies.

11 DESCRIPTION

Kcentra is a purified, heat-treated, nanofiltered and lyophilized non-activated four-factor Prothrombin Complex Concentrate (Human) prepared from human U.S. Source Plasma (21 CFR 640.60). It contains the Vitamin K dependent Coagulation Factors II, VII, IX and X, and the antithrombotic Proteins C and S. Factor IX is the lead factor for the potency of the preparation as stated on the vial label. The excipients are human antithrombin III, heparin, human albumin, sodium chloride, and sodium citrate. Kcentra is sterile, pyrogen-free, and does not contain preservatives.

The product contents are shown in Table 7 and listed as ranges for the blood coagulation factors.

Table 7: Composition per Vial of Kcentra *

Ingredient	Kcentra 500 units	Kcentra 1000 units
Total protein	120□280 mg	240–560 mg
Factor II	380–800 units	760–1600 units
Factor VII	200–500 units	400–1000 units
Factor IX	400–620 units	800–1240 units
Factor X	500–1020 units	1000–2040 units
Protein C	420–820 units	840–1640 units
Protein S	240–680 units	480–1360 units
Heparin	8–40 units	16–80 units
Antithrombin III	4–30 units	8–60 units
Human albumin	40–80 mg	80–160 mg

Ingredient	Kcentra 500 units	Kcentra 1000 units
Sodium chloride	60–120 mg	120–240 mg
Sodium citrate	40–80 mg	80–160 mg
HCl	Small amounts	Small amounts
NaOH	Small amounts	Small amounts

* Exact potency of coagulant and antithrombotic proteins are listed on the carton

All plasma used in the manufacture of Kcentra is obtained from US donors and is tested using serological assays for hepatitis B surface antigen and antibodies to HIV-1/2 and HCV. The plasma is tested with Nucleic Acid Testing (NAT) for HCV, HIV-1, HAV, and HBV, and found to be non-reactive (negative), and the plasma is also tested by NAT for human parvovirus B19 (B19V) in order to exclude donations with high titers. The limit for B19V in the fractionation pool is set not to exceed 10^4 units of B19V DNA per mL. Only plasma that passed virus screening is used for production.

The Kcentra manufacturing process includes various steps, which contribute towards the reduction/ inactivation of viruses. Kcentra is manufactured from cryo-depleted plasma that is adsorbed via ion exchange chromatography, heat treated in aqueous solution for 10 hours at 60°C, precipitated, adsorbed to calcium phosphate, virus filtered, and lyophilized.

Manufacturing steps were independently validated in a series of *in-vitro* experiments for their virus inactivation / reduction capacity for both enveloped and non-enveloped viruses. Table 8 shows the virus clearance during the manufacturing process for Kcentra, expressed as the mean $\log_{10}$ reduction factor.

Table 8: Mean Virus Reduction Factors [$\log_{10}$] of Kcentra

Virus Studied	Manufacturing Steps			
	Heat treatment ("Pasteurization")	Ammonium sulphate precipitation followed by Ca Phosphate adsorption	2 x 20nm Virus Filtration	Overall Virus Reduction [$\log_{10}$]
Enveloped Viruses				
HIV	≥ 5.9	≥ 5.9	≥ 6.6	≥ 18.4
BVDV	≥ 8.5	2.2	≥ 6.0	≥ 16.7
PRV	3.8	7.2	≥ 6.6	≥ 17.6
WNV	≥ 7.4	n.d.	≥ 8.1	≥ 15.5
Non-Enveloped Viruses				
HAV	4.0	1.8	≥ 6.1	≥ 11.9
CPV	[0.5]*	1.5	6.5	8.0

*	Reduction factor below 1 $\log_{10}$ was not considered in calculating the overall virus reduction. Studies using human parvovirus B19, which are considered experimental in nature, have demonstrated a virus reduction factor of 3.5 $\log_{10}$ by heat treatment.
HIV	Human immunodeficiency virus, a model for HIV-1 and HIV-2
BVDV	Bovine viral diarrhea virus, model for HCV
PRV	Pseudorabies virus, a model for large enveloped DNA viruses
WNV	West Nile virus
HAV	Hepatitis A virus
CPV	Canine parvovirus, model for B19V
n.d.	not determined

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Kcentra contains the Vitamin K-dependent coagulation Factors II (FII), VII (FVII), IX (FIX), and X (FX), together known as the Prothrombin Complex, and the antithrombotic Protein C and Protein S.

A dose-dependent acquired deficiency of the Vitamin K-dependent coagulation factors occurs during Vitamin K antagonist treatment. Vitamin K antagonists exert anticoagulant effects by blocking carboxylation of glutamic acid residues of the Vitamin K-dependent coagulation factors during hepatic synthesis, lowering both factor synthesis and function. The administration of Kcentra rapidly increases plasma levels of the Vitamin K-dependent coagulation Factors II, VII, IX, and X as well as the antithrombotic Proteins C and S.

Coagulation Factor II

Factor II (prothrombin) is converted to thrombin by activated FX (FXa) in the presence of Ca^{2+}, FV, and phospholipids.

Coagulation Factor VII

Factor VII (proconvertin) is converted to the activated form (FVIIa) by splitting of an internal peptide link. The FVIIa-TF complex activates Factor IX and initiates the primary coagulation pathway by activating FX in the presence of phospholipids and calcium ions.

Coagulation Factor IX

Factor IX (antihemophilic globulin B, or Christmas factor) is activated by the FVIIa-TF complex and by FXIa. Factor IXa in the presence of FVIIIa activates FX to FXa.

Coagulation Factor X

Factor X (Stuart-Prower factor) activation involves the cleavage of a peptide bond by the FVIIIa-Factor IXa complex or the TF-FVIIa complex. Factor Xa forms a complex with activated FV (FVa) that converts prothrombin to thrombin in the presence of phospholipids and calcium ions.

Protein C

Protein C, when activated by thrombin, exerts an antithrombotic effect by inhibiting FVa and FVIIIa leading to a decrease in thrombin formation, and has indirect profibrinolytic activity by inhibiting plasminogen activator inhibitor-1.

Protein S

Protein S exists in a free form (40%) and in a complex with C4b-binding protein (60%). Protein S (free form) functions as a cofactor for activated Protein C in the inactivation of FVa and FVIIIa, leading to antithrombotic activity.

12.2 Pharmacodynamics

International Normalized Ratio (INR)

In the plasma-controlled RCT in acute major bleeding, the INR was determined at varying time points after the start or end of infusion, depending upon study design. The median INR was above 3.0 prior to the infusion and dropped to a median value of 1.20 by the 30 minute time point after start of Kcentra infusion. By contrast, the median value for plasma was 2.4 at 30 minutes after the start of infusion. The INR differences between Kcentra and plasma were statistically significant in randomized plasma-controlled trial in bleeding up to 12 hours after start of infusion [*see Table 9*].

The relationship between these or other INR values and clinical hemostasis in patients has not been established *[see Clinical Studies (14)]*.

Table 9: Median INR (Min-Max) after Start of Infusion in RCTs

Study	Treatment	Baseline	30 min	1 hr	2-3 hr	6-8 hr	12 hr	24 hr
Acute Major Bleeding Study	Kcentra (N = 98)	3.90 (1.8–20.0)	1.20* (0.9–6.7)	1.30* (0.9–5.4)	1.30* (0.9–2.5)	1.30* (0.9–2.1)	1.20* (0.9–2.2)	1.20 (0.9–3.8)
	Plasma (N = 104)	3.60 (1.9–38.9)	2.4 (1.4–11.4)	2.1 (1.0–11.4)	1.7 (1.1–4.1)	1.5 (1.0–3.0)	1.4 (1.0–3.0)	1.3 (1.0–2.9)
Urgent Surgery/ Invasive Procedures Study	Kcentra (N = 87)	2.90 (2.0–17.0)	1.30* (0.9–7.0)	1.20* (0.9–2.5)	1.30* (0.9–39.2)	1.30* (1.0–10.3)	NC	1.20 (0.9–2.7)
	Plasma (N = 81)	2.90 (2.0–26.7)	2.15 (1.4–5.4)	1.90 (1.3–5.7)	1.70 (1.1–3.7)	1.60 (1.0–5.8)	NC	1.30 (1.0–2.7)

* Statistically significant difference compared to plasma by 2-sided Wilcoxon test
INR = international normalized ratio; NC = not collected.

12.3 Pharmacokinetics

Fifteen healthy subjects received 50 units/kg of Kcentra. No subjects were receiving VKA therapy or were experiencing acute bleeding. A single intravenous Kcentra infusion produced a rapid and sustained increase in plasma concentration of Factors II, VII, IX and X as well as Proteins C and S. The PK analysis *[see Table 10]* shows that factor II had the longest half-life (59.7 hours) and factor VII the shortest (4.2 hours) in healthy subjects. PK parameters obtained from data derived from the study of healthy subjects may not be directly applicable to patients with INR elevation due to VKA anticoagulation therapy.

Table 10: Vitamin K-Dependent Coagulation Factor Pharmacokinetics after a Single Kcentra Infusion in Healthy Subjects (n=15) Mean (SD)*

Parameter	Factor IX	Factor II	Factor VII	Factor X	Protein C	Protein S
Terminal half-life (h)	42.4 (41.6)	60.4 (25.5)	5.0 (1.9)	31.8 (8.7)	49.6 (32.7)	50.4 (13.4)
IVR (%/units/kg bw)*	1.6 (0.4)	2.2 (0.3)	2.5 (0.4)	2.2 (0.4)	2.9 (0.3)	2.0 (0.3)
AUC (IU/dL x h)	1850.8 (1001.4)	7282.2 (2324.9)	512.9 (250.1)	6921.5 (1730.5)	5397.5 (2613.9)	3651.6 (916.3)
Clearance (mL/kg x h)	3.7 (1.6)	1.0 (0.3)	7.4 (4.1)	1.3 (0.3)	1.5 (0.9)	1.2 (0.3)
MRT (h)†	47.3 (49.5)	82.0 (34.2)	7.1 (2.7)	45.9 (12.6)	62.4 (42.1)	70.3 (18.3)
Vd_{ss} (mL/kg)‡	114.3 (54.6)	71.4 (13.7)	45.0 (10.7)	55.5 (6.7)	62.2 (17.4)	78.8 (11.6)

* IVR: In Vivo Recovery
† MRT: Mean Residence Time
‡ Vd_{ss}: Volume of Distribution at steady state

The mean in vivo recovery (IVR) of infused factors was calculated in subjects who received Kcentra. The IVR is the increase in measurable factor levels in plasma (units/dL) that may be expected following an infusion of factors (units/kg) administered as a dose of Kcentra. The in vivo recovery ranged from 1.15 (Factor IX) to 2.81 (Protein S) *[see Table 11]*.

Table 11: In vivo Recovery in RCTs*

Parameter	Incremental (units/dL per units/kg b.w.)			
	Acute Major Bleeding Study (N = 98)		Urgent Surgery/Invasive Procedures Study (N = 87)	
	Mean (SD)	95% CI†	Mean (SD)	95% CI†
Factor IX	1.29 (0.71)	(1.14–1.43)	1.15 (0.57)	(1.03–1.28)
Factor II	2.00 (0.88)	(1.82–2.18)	2.14 (0.74)	(1.98–2.31)
Factor VII	2.15 (2.96)	(1.55–2.75)	1.90 (4.50)	(0.92–2.88)
Factor X	1.96 (0.87)	(1.79–2.14)	1.94 (0.69)	(1.79–2.09)
Protein C	2.04 (0.96)	(1.85–2.23)	1.88 (0.68)	(1.73–2.02)
Protein S	2.17 (1.66)	(1.83–2.50)	2.81 (1.95)	(2.38–3.23)

* ITT-E: Intention to Treat – Efficacy Population
† CI: Confidence Interval

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies in animals to evaluate the carcinogenic potential of Kcentra, or studies to determine the effects of Kcentra on genotoxicity or fertility have not been performed. An assessment of the carcinogenic potential of Kcentra was completed and suggests minimal carcinogenic risk from product use.

14 CLINICAL STUDIES

Acute Major Bleeding RCT: The efficacy of Kcentra has been evaluated in a prospective, open-label, (blinded assessor), active-controlled, non-inferiority, multicenter RCT in subjects who had been treated with VKA therapy and who required urgent replacement of their Vitamin K-dependent clotting factors to treat acute major bleeding. A total of 216 subjects with acquired coagulation factor deficiency due to oral Vitamin K antagonist therapy were randomized to a single dose of Kcentra or plasma. Two hundred twelve (212) subjects received Kcentra or plasma for acute major bleeding in the setting of a baseline INR ≥ 2.0 and recent use of a VKA anticoagulant. The doses of Kcentra (25 units/kg, 35 units/kg, or 50 units/kg) based on nominal Factor IX content and plasma (10 mL/kg, 12 mL/kg, or 15 mL/kg) were calculated according to the subject's baseline INR (2□< 4, 4□6, > 6, respectively). The observation period lasted for 90 days after the infusion of Kcentra or plasma. The modified efficacy (ITT-E) population for Kcentra included 98 subjects and for plasma included 104 subjects. Additionally, intravenous Vitamin K was administered.

The efficacy endpoint was hemostatic efficacy for the time period from the start of infusion of Kcentra or plasma until 24 hours. Efficacy was adjudicated as "effective" or "not effective" by a blinded, independent Endpoint Adjudication Board for all subjects who received study product. Criteria for effective hemostasis were based upon standard clinical assessments including vital signs, hemoglobin measurements, and CT assessments at pre-defined time points, as relevant to the type of bleeding (i.e., gastrointestinal, intracranial hemorrhage, visible, musculoskeletal, etc.). The proportion of subjects with effective hemostasis was 72.4% in the Kcentra group and 65.4% in the plasma group. The lower limit of the 95% confidence interval (CI) for the difference in proportions of Kcentra minus plasma was -5.8%, which exceeded -10% and thereby demonstrated the non-inferiority of Kcentra versus plasma (the study's primary objective) *[see Table 12]*. Because the lower limit of the CI was not greater than zero, the prospectively defined criterion for superiority of Kcentra for hemostatic efficacy (a secondary objective) was not met.

Table 12: Rating of Hemostatic Efficacy in Subjects with Acute Major Bleeding

Rating	No. (%) of subjects [95% CI]		Difference Kcentra – Plasma (%) [95% CI]*
	Kcentra (N = 98)	Plasma (N = 104)	
"Effective" hemostasis	71 (72.4%) [62.3; 82.6]	68 (65.4%) [54.9; 75.8]	(7.1%) [-5.8; 19.9]

* Kcentra non-inferior to plasma if lower limit of 95% CI > –10%; Kcentra superior to plasma if lower limit of 95% CI > 0.
CI = confidence interval; N = number of subjects

Results of a post-hoc analysis of hemostatic efficacy stratified by actual dose of Kcentra or plasma administered in the acute major bleeding RCT are presented in Table 13.

Table 13: Rating of Hemostatic Efficacy Stratified by Actual Dose of Kcentra or Plasma (Number and % of Subjects rated "Effective" in Acute Major Bleeding RCT

	Low Dose	Mid Dose	High Dose
	N = 49 (K)	N = 22 (K)	N = 26 (K)
	N = 55 (P)	N = 18 (P)	N = 31 (P)
Kcentra	36 (74.5%)	16 (72.7%)	18 (69.2%)
Plasma	38 (69.1%)	11 (61.1%)	19 (61.3%)
Difference*	(4.4%)	(11.6%)	(7.9%)
95% CI K– P	-13.2–21.9	-17.4–40.6	-17.0–32.9

* Kcentra minus Plasma

An additional endpoint was the reduction of INR to ≤ 1.3 at 30 minutes after the end of infusion of Kcentra or plasma for all subjects that received study product. The proportion of subjects with this decrease in INR was 62.2% in the Kcentra group and 9.6% in the plasma group. The 95% confidence interval for the difference in proportions of Kcentra minus plasma was 39.4% to 65.9%. The lower limit of the 95% CI of 39.4% demonstrated superiority of Kcentra versus plasma for this endpoint *[see Table 14]*.

Table 14: Decrease of INR (1.3 or Less at 30 Minutes after End of Infusion) in Acute Major Bleeding RCT

Rating	No. (%) of subjects [95% CI]		Difference Kcentra – Plasma (%) [95% CI]*
	Kcentra (N = 98)	Plasma (N = 104)	
Decrease of INR to ≤ 1.3 at 30 min	61 (62.2%) [52.6; 71.8]	10 (9.6%) [3.9; 15.3]	(52.6%) [39.4; 65.9]

* Kcentra non-inferior to plasma if lower limit of 95% CI > –10%; Kcentra superior to plasma if lower limit of 95% CI > 0.
CI = confidence interval; INR = international normalized ratio; N = total subjects

Urgent Surgery/Invasive Procedure RCT: The efficacy of Kcentra has been evaluated in a prospective, open-label, active-controlled, non-inferiority, multicenter RCT in subjects who had been treated with VKA therapy and who required urgent replacement of their Vitamin K-dependent clotting factors because of their need for an urgent surgery/ invasive

procedure. A total of 181 subjects with acquired coagulation factor deficiency due to oral Vitamin K antagonist therapy were randomized to a single dose of Kcentra or plasma. One hundred seventy-six (176) subjects received Kcentra or plasma because of their need for an urgent surgery/ invasive procedure in the setting of a baseline INR ≥ 2.0 and recent use of a VKA anticoagulant. The doses of Kcentra (25 units/kg, 35 units/kg, or 50 units/kg) based on nominal Factor IX content and plasma (10 mL/kg, 12 mL/kg, or 15 mL/kg) were calculated according to the subject's baseline INR (2□< 4, 4□6, > 6, respectively). The observation period lasted for 90 days after the infusion of Kcentra or plasma. The modified efficacy (ITT-E) population for Kcentra included 87 subjects and for plasma included 81 subjects. Additionally, oral or intravenous Vitamin K was administered.

The efficacy endpoint was hemostatic efficacy for the time period from the start of infusion of Kcentra or plasma until the end of the urgent surgery/invasive procedure. Criteria for effective hemostasis were based upon the difference between predicted and actual blood losses, subjective hemostasis rating, and the need for additional blood products containing coagulation factors. The proportion of subjects with effective hemostasis was 89.7% in the Kcentra group and 75.3% in the plasma group. The lower limit of the 95% confidence interval (CI) for the difference in proportions of Kcentra minus plasma was 2.8%, which exceeded -10% and thereby demonstrated the non-inferiority of Kcentra versus plasma (the study's primary objective) *[see Table 15]*. Because the lower limit of the CI was greater than 0, the prospectively defined criterion for superiority of Kcentra for hemostatic efficacy (a secondary objective) was also met.

Table 15: Rating of Hemostatic Efficacy in Urgent Surgery/Invasive Procedure RCT

Rating	No. (%) of subjects [95% CI]		Difference Kcentra – Plasma (%) [95% CI]*
	Kcentra (N = 87)	Plasma (N = 81)	
"Effective" hemostasis	78 (89.7%) [83.3; 96.1]	61 (75.3%) [65.9; 84.7]	(14.3%) [2.8; 25.8]

* Kcentra non-inferior to plasma if lower limit of 95% CI > –10%; Kcentra superior to plasma if lower limit of 95% CI > 0.
CI = confidence interval; N = number of subjects

Results of a post-hoc analysis of hemostatic efficacy stratified by actual dose of Kcentra or plasma administered in the urgent surgery/invasive procedure RCT are presented in Table 16.

Table 16: Rating of Hemostatic Efficacy Stratified by Actual Dose of Kcentra or Plasma (Number and % of Subjects rated "Effective" in Urgent Surgery/ Invasive Procedure RCT

	Low Dose	Mid Dose	High Dose
	N = 69 (K)	N = 10 (K)	N = 8 (K)
	N = 62 (P)	N = 10 (P)	N = 9 (P)
Kcentra	63 (91.3%)	8 (80.0%)	7 (87.5%)
Plasma	48 (77.4%)	7 (70.0%)	6 (66.7%)
Difference*	(13.9%)	(10.0%)	(20.8%)
95% CI K–P	1.4□26.6	-26.5□43.5	-19.8□53.7

* Kcentra minus Plasma

An additional endpoint was the reduction of INR to ≤ 1.3 at 30 minutes after the end of infusion of Kcentra or plasma for all subjects that received study product. The proportion of subjects with this decrease in INR was 55.2% in the Kcentra group and 9.9% in the plasma group. The 95% confidence interval for the difference in proportions of Kcentra minus plasma was 31.9% to 56.4%. The lower limit of the 95% CI of 31.9% demonstrated superiority of Kcentra versus plasma for this endpoint *[see Table 17]*. The relationship between a decrease in INR to less than or equal to 1.3 and clinical hemostatic efficacy has not been established.

Table 17: Decrease of INR (1.3 or Less at 30 Minutes after End of Infusion) in Urgent Surgery/Invasive Procedure RCT

Rating	No. (%) of subjects [95% CI]		Difference Kcentra – Plasma (%) [95% CI]*
	Kcentra (N = 87)	Plasma (N = 81)	
Decrease of INR to ≤ 1.3 at 30 min	48 (55.2%) [44.7; 65.6]	8 (9.9%) [3.4; 16.4]	(45.3%) [31.9; 56.4]

* Kcentra non-inferior to plasma if lower limit of 95% CI > -10%; Kcentra superior to plasma if lower limit of 95% CI > 0.
CI = confidence interval; INR = international normalized ratio; N = total subjects

The European Bleeding and Surgical Study was an open-label, single-arm, multicenter study.[1] Forty-three (43) subjects who were receiving VKA were treated with Kcentra, because they either (1) required a surgical or an invasive diagnostic intervention (26 subjects), or (2) experienced an acute bleeding event (17 subjects). The dose of Kcentra (25 units/kg, 35 units/kg, or 50 units/kg) based on nominal Factor IX content was calculated according to the subject's baseline INR value (2□< 4, 4□6, > 6). The endpoint was the decrease of the INR to ≤ 1.3 within 30 minutes after end of Kcentra infusion in subjects who received any portion of study product.

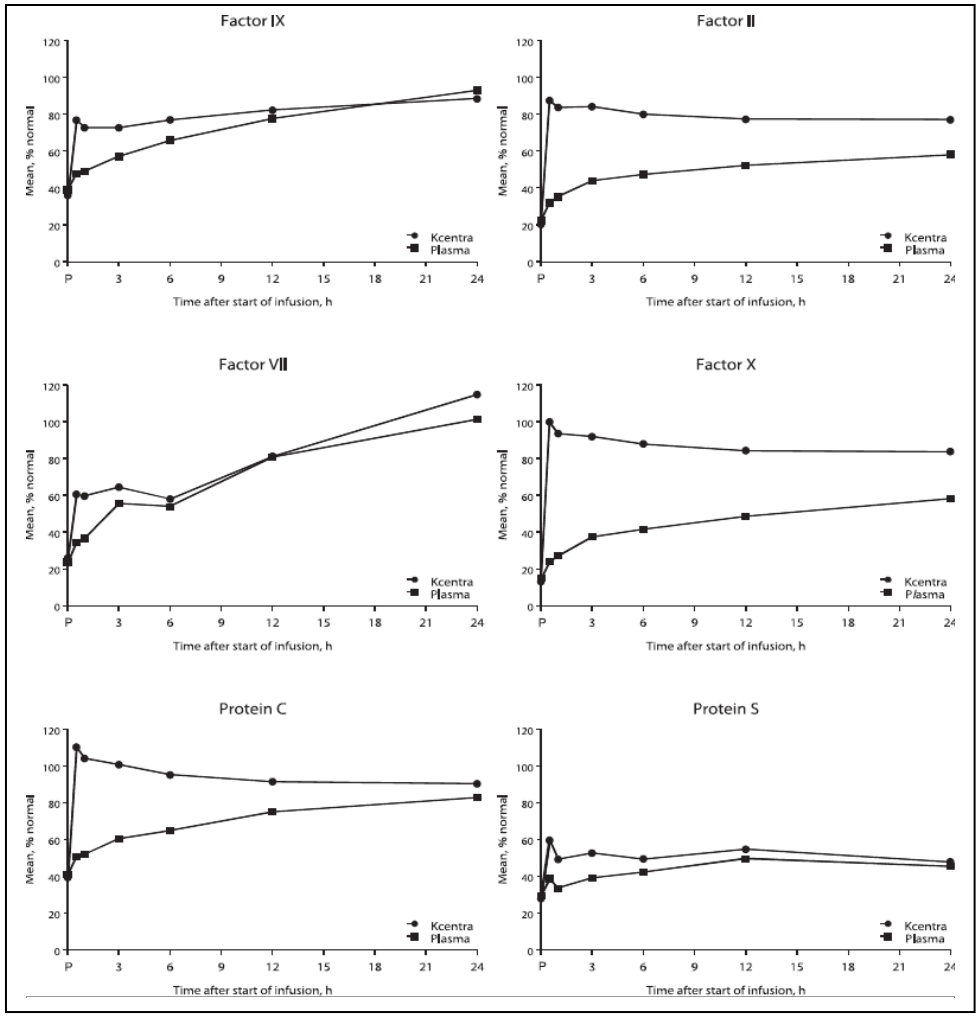
Of the 17 evaluable subjects receiving Kcentra for acute bleeding, 16 subjects (94%) experienced a decrease in INR to ≤ 1.3 within 30 minutes after the end of the Kcentra infusion.

In RCTs, levels of Coagulation Factors II, VII, IX, X, and Antithrombotic Proteins C and S were measured after the infusion of Kcentra or plasma and the results were similar for subjects with acute major bleeding or subjects requiring an urgent surgery or invasive procedure. In the plasma-controlled RCT in acute major bleeding, the mean duration of Kcentra infusion was 24 minutes (± 32 minutes) and the mean duration of infusion for plasma was 169 minutes (± 143 minutes). The mean infusion volume of Kcentra was 105 mL ± 37 mL and the mean infusion volume of plasma was 865 mL ± 269 mL. In the plasma-controlled RCT for patients needing urgent surgery/invasive procedures, the mean duration of Kcentra infusion was 21 minutes (± 14 minutes) and the mean duration of infusion for plasma was 141 minutes (± 113 minutes). The mean infusion volume of Kcentra was 90 mL ± 32 mL and the mean infusion volume of plasma was 819 mL ± 231 mL.

The increase in mean factor levels over time following Kcentra and plasma administration in the plasma-controlled RCT in acute major bleeding is shown in Figure 9 below (the mean factor levels over time following Kcentra and plasma administration in the plasma-controlled RCT for

patients needing urgent surgery/invasive procedures are not shown, but showed similar profiles). Levels of some factors continued to increase at later time points, consistent with the effect of concomitant Vitamin K treatment. Formal pharmacokinetic parameters were not derived because of the effect of Vitamin K on factor levels at time points required for pharmacokinetic profiling.

Figure 9: Mean Factor Levels (Factors II, VII, IX, X, Proteins C & S) over 24 hours in Acute Major Bleeding RCT



Time axis is scheduled measuring time: hours after start of infusion (P=pre-infusion)

15 REFERENCES

1. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, *et al*. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6: 622-631.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

- Kcentra is supplied in a single-use vial.
- The actual units of potency of all coagulation factors (Factors II, VII, IX and X), Proteins C and S in units are stated on each Kcentra carton.
- The Kcentra packaging components are not made with natural rubber latex.

Each kit consists of the following:

Carton NDC Number	Components
63833-386-02	• 500 units Kcentra in a single-use vial [NDC 63833-396-01] • 20 mL vial of Sterile Water for Injection, USP [NDC 63833-761-20] • Mix2Vial filter transfer set • Alcohol swab
63833-387-02	• 1000 units Kcentra in a single-use vial [NDC 63833-397-01] • 40 mL vial of Sterile Water for Injection, USP [NDC 63833-761-40] • Mix2Vial filter transfer set • Alcohol swab

16.2 Storage and Handling

Prior to Reconstitution

- Kcentra is for single use only. Contains no preservatives.
- Store Kcentra between 2□25°C (36□77°F), this includes room temperature, not to exceed 25°C (77°F). Do not freeze.
- Kcentra is stable for 36 months from the date of manufacture, up to the expiration date on the carton and vial labels.
- Do not use Kcentra beyond the expiration date on the vial label and carton.
- Store the vial in the original carton to protect it from light.

After Reconstitution

The product must be used within 4 hours following reconstitution. Reconstituted product can be stored at 2□25°C. If cooled, the solution should be warmed to 20□25°C prior to administration. Do not freeze the reconstituted product. Discard partially used vials.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- Inform patients of the signs and symptoms of allergic hypersensitivity reactions, such as urticaria, rash, tightness of the chest, wheezing, hypotension and/or anaphylaxis experienced during or after injection of Kcentra *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inform patients of signs and symptoms of thrombosis, such as limb or abdomen swelling and/or pain, chest pain or pressure, shortness of breath, loss of sensation or motor power, altered consciousness, vision, or speech *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Inform patients that, because Kcentra is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, the variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) agent, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent *[see Warnings and Precautions (5.3) and Description (11)]*.

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg Germany
US License No. 1765

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

1.6.3.2 米国添付文書（和訳）

米国における添付文書（和訳）を次ページ以降に添付した。

添付文書の重要点（ハイライト）
これらの重要点（ハイライト）には、KCENTRA の安全かつ有効な使用に必要な情報のすべては盛り込まれていない。KCENTRA の添付文書（全文）を参照すること。

KCENTRA®（ヒトプロトロンビン複合体濃縮製剤）
静注用凍結乾燥製剤（用時溶解して用いる注射剤）
初回米国承認：2013 年

警告：動静脈血栓塞栓性合併症
ビタミン K 拮抗薬（VKA）療法を受けている患者は、血栓塞栓症が起こりやすい基礎疾患状態にある。特に血栓塞栓症の既往歴のある患者では、VKA 療法は正の潜在的ベネフィットを血栓塞栓症の潜在的リスクと比較検討すること。抗凝固薬の再開は、血栓塞栓症のリスクが急性出血のリスクを上回ると判断され次第、慎重に検討すること。
- **Kcentra の臨床試験及び製造販売後調査では、致死性及び非致死性動静脈血栓塞栓性合併症がいずれも報告されている。Kcentra の投与を受けている患者は、血栓塞栓症の徴候及び症状について観察すること。**
- **過去 3 箇月以内に血栓塞栓症、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が発現した患者を対象とした Kcentra の試験は実施していない。（5.2）**

……最近の主要な変更……

効能・効果（1）	2013 年 12 月
用法・用量（2.1）	2013 年 11 月
警告及び使用上の注意（5.2）	2013 年 12 月

……効能・効果……
ヒトプロトロンビン複合体濃縮製剤 Kcentra は、血液凝固因子補充製剤であり、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。
- 急性重篤出血患者、又は
- 緊急の外科的／侵襲的処置を要する患者（1）

……用法・用量……
静注用
- 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（2.1）。
- 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。
- 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（2.1）。
- 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（2.3）.

投与前の INR	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

*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。
†単位は国際単位を意味する。
‡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。

……剤形及び含量……
- Kcentra は、単回使用バイアル中に凍結乾燥された濃縮物として凝固第 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 S を含有する。（3）

……禁忌……
Kcentra は以下の患者では禁忌となる。
- Kcentra 又はヘパリン、第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子、プロテイン C 及び S、アンチトロンビン III 及びヒトアルブミン等の Kcentra の成分のいずれかに対しアナフィラキシー又は重度の全身性反応の既往歴のある患者（4）
- 播種性血管内凝固患者（4）
- ヘパリン起因性血小板減少症の既往歴のある患者。Kcentra はヘパリンを含有する（4）

……警告及び使用上の注意……
- 過敏症反応を起こすおそれがある。必要であれば、投与を中止し適切な治療を実施すること。（5.1）
- Kcentra を投与した患者で動静脈血栓塞栓性合併症が報告されている。Kcentra を投与した患者は、血栓塞栓性事象の徴候及び症状について観察すること。投与前 3 箇月以内に血栓性又は血栓塞栓性（TE）事象が発現した被験者を対象とした Kcentra の試験は実施していない。投与前 3 箇月以内に血栓塞栓性事象が発現した患者では、Kcentra の使用が適さないことがある。（5.2）
- Kcentra はヒト血液を原料として製造されており、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体、また理論的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体等の感染病原体の伝播リスクを伴う可能性がある。（5.3）

……副作用……
- Kcentra を投与した患者で最も頻繁にみられた副作用（AR）（発現頻度 2.8%以上）は、頭痛、悪心／嘔吐、低血圧及び貧血であった。（6）
- 最も重篤な AR は、脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓性事象であった。（6）

副作用の疑いがある場合には、CSL Behring（1-866-915-6958）又は FDA（1-800-FDA-1088 もしくは *www.fda.gov/medwatch*）まで連絡すること。

……特別な患者集団への投与……
妊娠：ヒト又は動物のデータはない。明確に必要な場合にのみ使用すること。（8.1）

患者に伝えるべき情報（PATIENT COUNSELING INFORMATION）については 17 項を参照のこと。

改訂日：2014 年 9 月

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 用法・用量
2.2 調製及び溶解
2.3 投与
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症反応
5.2 血栓塞栓性リスク／合併症
5.3 伝染性感染性病原体
6 副作用
6.1 臨床試験成績
6.2 市販後の使用経験
8 特別な患者集団への投与
8.1 妊娠
8.2 分娩
8.3 授乳婦
8.4 小児への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 先天性因子欠乏症
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性
14 臨床試験
15 参考文献
16 提供形態／貯法及び取扱い上の注意
16.1 提供形態
16.2 貯法及び取扱い上の注意
17 患者に伝えるべき情報

*添付文書（全文）で省略された項目又は下位項目は記載していない。

CSL Behring
添付文書（全文）
Kcentra®
ヒトプロトロンビン複合体濃縮製剤

警告：動静脈血栓塞栓性合併症
ビタミン K 拮抗薬（VKA）療法を受けている患者は、血栓塞栓症が起こりやすい基礎疾患状態にある。特に血栓塞栓症の既往歴のある患者では、VKA 療法是正の潜在的ベネフィットを血栓塞栓症（TE）の潜在的リスクと比較検討すること。抗凝固薬の再開は、血栓塞栓症のリスクが急性出血のリスクを上回ると判断され次第、慎重に検討すること。
- **Kcentra の臨床試験及び製造販売後臨床試験では、致死性及び非致死性動静脈血栓塞栓性合併症がいずれも報告されている。Kcentra の投与を受けている患者は、血栓塞栓症の徴候及び症状について観察すること。（5.2）**
- **過去 3 箇月以内に血栓塞栓症、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が発現した患者を対象とした Kcentra の試験は実施していない。Kcentra は、過去 3 箇月以内に血栓塞栓性事象が発現した患者には適さない可能性がある。（5.2）**

1　効能・効果

Kcentra®（ヒトプロトロンビン複合体濃縮製剤）は、血液凝固因子補充製剤であり、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。
- 急性重篤出血患者、又は
- 緊急の外科的／侵襲的処置を要する患者

2　用法・用量

静注用

2.1　用法・用量

- 急性重篤出血患者又は緊急の外科的及びその他の侵襲的処置を要する患者においては因子レベルが安定しない可能性があるため、投与前及び投与時間直前に INR を測定することが重要である。
- Kcentra の用量は、投与前の患者の国際標準比（INR）値及び体重に基づき個別に決定すること（*表 1* 参照）。
- 1 バイアルあたりの第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子、プロテイン C 及び S の実際の効力は箱に記載されている。
- Kcentra の投与を受ける患者にはビタミン K を併用投与すること。ビタミン K は、Kcentra の効果が減少した時点でのビタミン K 依存性凝固因子レベルの維持を目的として投与する。
- 反復投与の安全性及び有効性は確立しておらず、推奨されない。
- Kcentra の無作為化臨床試験においては、投与前 INR 群内での用量範囲は検討していない。

表 1：急性重篤出血又は緊急の外科的／侵襲的処置を要する患者における VKA による抗凝固の是正に要する用量

投与前 INR	**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）	2500 以下	3500 以下	5000 以下

*用量は体重に基づき算出する。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 となる）に基づき投与すること。表示効力は 1 バイアルあたり 500 又は 1000 単位、溶解後は 1 mL あたり 25 単位となる。

†単位は国際単位を意味する。

‡用量は体重（最大で 100 kg 以下）に基づき算出する。体重 100 kg を超える患者については最大用量を超えてはならない。

例：体重 80 kg の患者の用量算出

例として、体重 80 kg でベースラインの INR が 5.0 の患者の場合、INR の範囲 4～6 に基づき、以下の計算により Kcentra の用量は第 IX 因子 2800 単位となる（*表 1* 参照）。

第 IX 因子 35 単位/kg×80 kg = 第 IX 因子の必要量 2800 単位*

*実際の効力が第 IX 因子 1 mL あたり 30 単位のバイアルでは 93 mL を投与
（2800 U/1 mL あたり 30 U = 93 mL）

投与中及び投与後の INR 値並びに臨床反応を観察すること。臨床試験においては、ほとんどの被験者で Kcentra

の投与後 30 分以内に INR が≤ 1.3 まで低下した。このこと又はその他の INR 値と患者における臨床的止血の間の関連性は確立していない*［臨床試験（14）参照］*。

2.2 調製及び溶解

- キットの 20 mL（500 U キット）又は 40 mL（1,000 U キット）の添付溶解液で無菌的に溶解する。
- 非経口製剤は、投与前に粒子状物質及び変色の有無についてできるだけ目視で溶液及び容器を確認すること。溶解した Kcentra は、無色澄明又はわずかに白濁した、目視可能な粒子のない溶液である。混濁又は沈殿物が認められる場合は使用しないこと。
- Kcentra は単回使用である。防腐剤は含まない。一部使用したバイアルは廃棄すること。

表 2 に示す手順は、Kcentra の一般的な調製及び溶解のガイドラインである。
Kcentra は以下の手順で室温で溶解すること。

表 2：Kcentra の調製法

1. Kcentra バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻しておくこと。調製及び投与は無菌法を用いて行うこと。	
2. Kcentra バイアル、溶解液バイアル及び溶解器 Mix2Vial®（薬液用両刃針）を水平な台に置く。	
3. Kcentra バイアルと溶解液バイアルのキャップをはずす。溶解器 Mix2Vial の箱を開ける前にゴム栓を添付のアルコール綿で消毒し、乾燥させる。	
4. シールを完全にはがして溶解器 Mix2Vial の箱を開ける。［図 1］溶解器 Mix2Vial は透明の包装に入れたままにしておく。	図 1 
5. 溶解液バイアルを水平な台に置き、しっかりと握る。溶解器 Mix2Vial を透明の包装に入れたままの状態で握り、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込む。［図 2］	図 2 
6. 溶解器 Mix2Vial から透明な包装を慎重に取り外す。透明な包装のみを引き上げ、溶解器 Mix2Vial を一緒に引き上げないよう注意する。［図 3］	図 3 
7. Kcentra バイアルを水平な台に置き、溶解器 Mix2Vial を付けた溶解液バイアルを逆さまにして、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。［図 4］この時溶解液が自動的に Kcentra バイアル中に移行する。	図 4 
8. 溶解液バイアルと Kcentra バイアルを溶解器 Mix2Vial に付けたまま、Kcentra バイアルを緩やかに揺り動かして完全に溶解する。［図 5］バイアルを振らないこと。	図 5 
9. 片手で溶解器 Mix2Vial の Kcentra 側をつかみ、もう一方の手で溶解器 Mix2Vial の青い溶解液側をつかみ、慎重に回して二つに分ける。［図 6］	図 6 

10. 空の滅菌済注射器に空気を吸い込む。Kcentra バイアルが直立した状態で、注射器を溶解器 Mix2Vial に回し入れる。Kcentra バイアルの中に空気を注入する。注射器のプランジャーを押したまま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 7］	図 7 
11. 薬液が注射器の中に移行したら、（プランジャーを下向きにしたままの状態で、注射器の筒をしっかりと握り、溶解器 Mix2Vial から注射器を取り外す。［図 8］注射器を適切な静脈内投与用輸液セットに接続する。	図 8 
12. 溶解後は速やか（又は 4 時間以内）に用途を開始すること。	
13. 同じ患者に 1 バイアル以上の Kcentra を投与する場合は、複数のバイアルの薬液をプールすることができる。各薬剤バイアルの溶解には、その都度別の未使用の溶解器 Mix2Vial を使用すること。	

2.3 投与

- Kcentra を他の製剤と混注しないこと。独立した輸液ラインで投与すること。
- Kcentra は無菌法を用いて投与すること。
- 室温で投与すること。
- 投与速度 0.12 mL/kg/分（～3 単位/kg/分）から最大 8.4 mL/分（～210 単位/分）で静脈内投与すること。
- フィブリン血栓が形成される可能性があるため、注射器内に血液が入らないよう注意すること。

3 剤形及び含量

- Kcentra は、単回使用バイアル中に凍結乾燥された濃縮物として凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子並びに抗血栓性プロテイン C 及び S を含有する。
- Kcentra の効力（単位）は第 IX 因子の含有量で定義する。1 バイアルあたりの第 IX 因子単位の範囲は、500 U キットで 400～620 単位、1000 U キットで 800～1240 単位となる。溶解すると、第 IX 因子単位での製剤の最終濃度は 20～31 単位/mL となる。
- 効力単位で測定した第 IX 因子の実際の含有量はバイアルに記載されている。
- 各血液凝固因子（第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子）並びにプロテイン C 及び S の効力の実際の単位は箱に記載されている。

4 禁忌

Kcentra は以下の患者では禁忌となる。

- Kcentra 又はヘパリン、第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子、プロテイン C 及び S、アンチトロンビン III 及びヒトアルブミン等の Kcentra の成分のいずれかに対しアナフィラキシー又は重度の全身性反応の既往歴のある患者
- 播種性血管内凝固（DIC）患者
- ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往歴のある患者。Kcentra はヘパリンを含有する *［性状（11）参照］*

5 警告及び使用上の注意

5.1 過敏症反応

Kcentra の投与により潮紅、蕁麻疹、頻脈、不安、血管浮腫、喘鳴、悪心、嘔吐、低血圧、頻呼吸、呼吸困難、肺水腫、気管支痙攣等の過敏症反応が認められている。

重度のアレルギー反応又はアナフィラキシー様反応が起こった場合には、速やかに投与を中止し、適切な処置を

行うこと。

5.2 血栓塞栓性リスク／合併症

Kcentra の臨床試験及び市販後調査では（急性心筋梗塞、動脈血栓症を含む）致死性及び非致死性の血栓塞栓性事象、（肺塞栓症、静脈血栓症を含む）静脈血栓塞栓性事象及び播種性血管内凝固が報告されている*［有害事象（6）及び臨床試験（14）参照］*。VKA 療法を受けている患者は、潜在的に血栓塞栓症がおこりやすい疾患状態にある。VKA 療法の是正により、患者は自身の基礎疾患の血栓塞栓性リスクにさらされる。Kcentra 及びビタミン K の投与後、血栓塞栓症リスクが出血リスクを上回った時点で抗凝固療法の再開を慎重に考慮すること。
急性重篤出血のため VKA による抗凝固療法の緊急是正を要する被験者を対象とした無作為化血漿対照試験では、血漿と比較して Kcentra の投与後より頻繁に血栓塞栓症が認められ、統計的に有意な差ではなかったが、血栓塞栓症の過剰な発現は血栓塞栓症の既往歴のある被験者でより顕著であった*［副作用（6.1）、臨床試験（14）参照］*。Kcentra を用いた治療の潜在的ベネフィットを血栓塞栓症の潜在的リスクと比較検討すること*［副作用（6）参照］*。無作為化血漿対照試験では、過去 3 箇月以内の血栓性事象、心筋梗塞、脳血管発作、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、重度末梢血管疾患、又は播種性血管内凝固の既往歴のある患者は除外された。Kcentra は、過去 3 箇月以内に血栓塞栓症が発現した患者では使用が適さないことがある。VKA の是正に伴う血栓塞栓症リスクがあることから、Kcentra の投与中及び投与後は血栓塞栓症の徴候及び症状について患者を注意深く観察すること*［17 患者に伝えるべき情報参照］*。

5.3 伝染性感染性病原体

Kcentra はヒト血液を原料として製造されているため、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）及び、理論的には、クロイツフェルト・ヤコブ病病原体等の感染性病原体を伝播するリスクを伴う可能性がある。また、血液製剤には未知の感染性病原体が存在する可能性もある。リスク低減を目的として、製造工程において 2 種類のウイルス低減工程が用いられているが、血液製剤は、なお疾病を伝播する可能性がある。
A 型、B 型、C 型ウイルス及び HIV 伝播の疑いに関する報告は、多くの場合、血液／血液成分及び／又は他の血漿由来製剤の併用投与によるものとの混同であった。1996 年のウイルス濾過工程の導入以降、いずれの報告においても Kcentra 投与との因果関係は立証されていない。
医師が Kcentra により伝播した可能性があると考える感染症は、すべて当該医師又は他の医療提供者が CSL ベーリングのファーマコビジランス部門（1-866-915-6958）あるいは FDA（1-800-FDA-1088 又は *www.fda.gov/medwatch*）へ報告すること。

6 副作用

Kcentra の投与を受けた被験者で最も頻繁に認められた副作用（AR）（発現頻度≥ 2.8%）は頭痛、悪心／嘔吐、低血圧及び貧血であった。
最も重篤な副作用は脳卒中、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓塞栓症であった。
重篤な副作用は以下及び／又はラベルのいずれかに記載されている。

- 過敏症反応*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 動静脈血栓塞栓性合併症*［警告欄及び警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- 感染症病原体伝播の可能性*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な異なる条件下で実施されているため、一製剤の臨床試験で認められた副作用発現率を他剤の臨床試験で得られた発現率と直接比較することはできず、実際の臨床で認められる発現率を反映しない可能性がある。
急性重篤出血を対象とする無作為化血漿対照試験
前向き、無作為化、非盲検、多施設共同、非劣性試験では、急性重篤出血のため VKA の緊急是正を必要とする 212 例の被験者を組み入れ、投与群に無作為割付けした。103 例が Kcentra の投与を受け、109 例が血漿の投与を受けた。過去 3 箇月以内の血栓性事象、心筋梗塞、脳血管発作、一過性脳虚血発作、不安定狭心症、重度末梢血管疾患又は播種性血管内凝固の既往歴のある患者は試験から除外された。被験者の年齢分布は 26～96 歳であった。
緊急手術／侵襲的処置を対象とする無作為化血漿対照試験
前向き、無作為化、非盲検、実薬対照、多施設共同、非劣性試験では、緊急の外科的又は侵襲的処置が必要となったため VKA 療法の緊急是正を要する 176 例の被験者を組み入れた。88 例が Kcentra の投与を受け、88 例が血漿の投与を受けた。被験者の年齢分布は 27～94 歳であった。
急性重篤出血及び緊急手術／侵襲的処置を対象とする無作為化対照試験では、Kcentra 及び血漿について副作用

を要約した（表 3 参照）。
副作用は、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に開始した有害事象及び治験責任医師、治験依頼者、又は盲検化された安全性判定委員会（SAB）により試験治療との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判断された有害事象で投与群間差が 1.3 倍以上であるものと定義している。

表 3：無作為化対照試験において Kcentra 又は血漿の投与後 6 例以上（≥ 2.8%）の被験者で報告された副作用

	被験者数（%）	
	Kcentra (N = 191)	**血漿 (N = 197)**
神経系障害		
頭痛	14 (7.3%)	7 (3.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
胸水	8 (4.2%)	3 (1.5%)
呼吸窮迫／呼吸困難／低酸素症	7 (3.7%)	10 (5.1%)
肺水腫	3 (1.6%)	10 (5.1%)
胃腸障害		
悪心／嘔吐	12 (6.3%)	8 (4.1%)
下痢	4 (2.1%)	7 (3.6%)
心臓障害		
頻脈	9 (4.7%)	2 (1.0%)
心房細動	8 (4.2%)	6 (3.0%)
代謝および栄養障害		
水分過負荷*	5 (2.6%)	16 (8.1%)
低カリウム血症	9 (4.7%)	14 (7.1%)
精神障害		
不眠症	9 (4.7%)	6 (3.0%)
血管障害		
低血圧†	14 (7.3%)	10 (5.1%)
障害、中毒および処置合併症		
皮膚裂傷／挫傷／皮下血腫	8 (4.2%)	5 (2.5%)
血液およびリンパ系障害		
貧血‡	11 (5.8%)	16 (8.1%)

*水分過負荷及びうっ血性心不全を含む

† 起立性低血圧、低血圧及び出血性ショックを含む

‡ 貧血、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット減少を含む

いずれの無作為化対照試験においても Kcentra の投与を受けた被験者で認められた重篤な副作用に虚血性脳血管発作（脳卒中）、DVT、血栓症及び静脈不全があった。いずれの無作為化対照試験においても血漿の投与を受けた被験者で認められた重篤な副作用に心筋虚血、心筋梗塞、水分過負荷、塞栓性脳梗塞、肺水腫、呼吸不全及び DVT があった。

Kcentra 群の 10 例（9.7%）が死亡（当該試験の報告期間完了直後の 46 日目に更に 1 例が死亡）し、急性重篤出血を対象とした無作為化血漿対照試験の血漿群の 5 例（4.6%）が死亡した。Kcentra 群と血漿群における死亡の群間差の 95%信頼区間は－2.7%から 13.5%の間であった。緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化血漿対照試験では、Kcentra 群で 3 例（3.4%）が死亡（当該試験の報告期間完了後の 48 日目に更に 1 例が死亡）し、血漿群では 8 例（9.1%）が死亡した。本試験での Kcentra 群と血漿群における死亡の群間差の 95%信頼区間は－14.6%から 2.7%の間であった。急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験における Kcentra 群の 1 例の死亡は、独立安全性判定委員会がマスキングされたデータを評価し、試験治療と関連あるかもしれないと判断した。併存疾患の高負荷、高齢、緩和ケア後の死亡が高頻度に認められたことを除き、すべての死亡に共通する因子は確認されなかった。急性重篤出血を対象とした試験ではより多くの被験者でベースラインの INR が 4.6～6.0 を超えていたため、手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験よりも急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験でより多くの被験者がより高用量な 2 種類の推奨用量で Kcentra の投与を受けたが、死亡例及び重篤出血を呈した被験者の因子レベルの解析により死亡した被験者と死亡しなかった被験者の因子レベルの中央値は同

様であったことが明らかとなった。また、因子レベルの超生理学的な異常値を伴う死亡率は、全体集団の死亡率と比例していた。

水分過負荷

急性重篤出血及び緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化血漿対照試験では、Kcentra 群の 9 例（4.7%、すべての症例が治験責任医師により Kcentra の投与と関連なしと判断された）及び血漿群の 25 例（12.7%、13 件が治験責任医師により血漿の投与と関連ありと判断された）に水分過負荷が発現した。Kcentra 群と血漿群における水分過負荷の群間差の 95%信頼区間は、－14.1%から－2.0%の間であった。

水分過負荷事象が発現した被験者でのうっ血性心不全の既往歴の有無について実施した、急性重篤出血及び緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験のサブグループ解析結果を表 4 に示す。

表 4　無作為化対照試験において水分過負荷が発現した被験者数（うっ血性心不全［CHF］の既往歴別）

サブグループ	急性重篤出血試験				緊急手術／侵襲的処置試験			
	Kcentra		血漿		Kcentra		血漿	
	N	水分過負荷 N (%)	N	水分過負荷 N (%)	N	水分過負荷 N (%)	N	水分過負荷 N (%)
全被験者	**103**	**6(5.8)**	**109**	**14(12.8)**	**88**	**3(3.4)**	**88**	**11(12.5)**
CHF の既往歴あり	46	4(8.7)	44	11(25.0)	24	1(4.2)	36	6(16.7)
CHF の既往歴なし	57	2(3.5)	65	3(4.6)	64	2(3.1)	52	5(9.6)

血栓塞栓症

無作為化対照試験では、Kcentra 群の 13 例（6.8%）に血栓塞栓症（TEE）の可能性のある事象が発現し、血漿群の 14 例（7.1%）に TEE が発現した。治験責任医師、又は重篤な血栓塞栓性事象の場合には盲検化された安全性判定委員会（SAB）により試験治療と少なくとも関連あるかもしれないと評価された血栓塞栓性（TE）副作用は、Kcentra 群の 9 例（4.7%）及び血漿群の 7 例（3.6%）に発現した。また、治験薬の投与中又は投与後 72 時間以内に発現が開始した事象も考慮すると、Kcentra 群の 9 例（4.7%）及び血漿群の 8 例（4.1%）に発現した。

急性重篤出血及び緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験で認められた TE 事象を表 5 に示す。

表 5　無作為化対照試験において Kcentra 又は血漿の投与後発現した副作用（TEE のみ）

器官別大分類	被験者数（%）			
	急性重篤出血試験		緊急手術／侵襲的処置試験	
	Kcentra (N = 103)	**血漿（N =109）**	**Kcentra (N = 88)**	**血漿（N = 88）**
TEE の可能性のあるすべての事象*	**9(8.7%)**	**6 (5.5%)**	**4 (4.5)**	**8 (9.1)**
TEE の副作用	**6(5.5%)**	**4 (3.7%)**	**4 (4.5)**	**4 (4.5)**
心臓障害				
心筋梗塞	0	1 (0.9%)	0	2 (2.3)
心筋虚血	0	2 (1.8%)	0	0
神経系障害				
虚血性脳血管障害（脳卒中）	2 (1.9%)	0	1 (1.1)	0
塞栓性脳梗塞	0	0	0	1 (1.1)
脳血管障害	0	1 (0.9%)	0	0
血管障害				
腓静脈血栓症	1 (1.0%)	0	0	0
橈骨静脈血栓症	0	0	1 (1.1)	0
血栓症（足指の微小血栓症）	0	0	1 (1.1)	0
深部静脈血栓症（DVT）	1 (1.0%)	0	1 (1.1)	1 (1.1)
瘻孔の血餅	1 (1.0%)	0	0	0
原因不明の死亡（確認されていない TEE）				
突然死	1 (1.0%)	0	0	0

*TEE の可能性のある事象の表には、TEE の発現が確認された被験者並びに急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験の Kcentra 群で Day 7、31、38 に原因不明で死亡した 3 例及び緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験の血漿群で Day 18 に原因不明で死亡した 1 例が含まれる。Day 7 の死亡は、SAB により治験薬の投与と関連あるかもしれないと判断され、副作用として一覧に記載している。

血栓塞栓症が発現した被験者での血栓塞栓症の既往歴の有無による無作為化対照試験のサブグループ解析の結果を表 6 に示す。

表 6　無作為化対照試験において血栓塞栓症が発現した被験者数（TE 事象の既往歴別）

	急性重篤出血試験				緊急手術／侵襲的処置試験			
	Kcentra		**血漿**		**Kcentra**		**血漿**	
	N	**TE 事象 *N (%)**	**N**	**TE 事象 N (%)**	**N**	**TE 事象 N (%)**	**N**	**TE 事象 N (%)**
全被験者	**103**	**9 (8.7)**	**109**	**6 (5.5)**	**88**	**4 (4.5)**	**88**	**8 (9.1)**
TE 事象の既往歴あり†	69	8 (11.6)	79	3 (3.8)	55	3 (5.5)	62	5 (8.1)
TE 事象の既往歴なし	34	1 (2.9)	30	3 (10.0)	33	1 (3.0)	26	3 (11.5)

*更に 1 例の急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験で Kcentra の投与を受けた被験者（表には記載していない）に留置カテーテルに伴う上肢静脈血栓症が発現した。更に 2 例の緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験で Kcentra の投与を受けた被験者（表には記載していない）に非血管内事象（カテーテルに関連する／下大動脈フィルター挿入）が発現した。

†試験登録前 3 箇月以前の TE 事象の既往歴(3 箇月以内の TE 事象の既往歴のある患者は除外された)。

*欧州の出血及び手術試験：*前向き、非盲検、単群、多施設共同、安全性及び有効性試験では、急性出血のため VKA の速やかな是正を要した 17 例及び緊急手術／侵襲的処置が必要となりビタミン K 拮抗薬の速やかな是正を要した 26 例が組入れられ、全員が Kcentra の投与を受けた。被験者の年齢は 22～85 歳であった。Kcentra の投与と関連あるかもしれないと判断された重篤な副作用に Kcentra の 2 回目の投与後 1 例に発現した肺塞栓症の疑いがあった。この試験では、別の Kcentra の投与を受けた被験者に 1 件の非致死性の TE 事象が発現した。

6.2 市販後の使用経験

1996 年以降、米国以外での Kcentra の市販後使用において、警告及び使用上の注意（5）及び副作用（6）に記載したもの以外の副作用は認められていない。

8 特別な患者への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーC。Kcentra を用いた動物生殖試験は実施していない。Kcentra を妊婦に投与した場合の胎児への害の有無又は生殖能への作用についても知られていない。妊婦への Kcentra の投与は、明らかに必要な場合に限定すること。

8.2 分娩

分娩中の Kcentra の使用に関する試験は実施していない。分娩における安全性及び有効性は確立していない。

8.3 授乳婦

Kcentra の母乳中への排出については知られていない。多くの薬剤が母乳中に排出されるため、授乳婦での Kcentra の使用は、明らかに必要な場合に限定すること。

8.4 小児への投与

小児集団を対象として Kcentra の安全性及び有効性を検討する試験は実施していない。

8.5 高齢者への投与

3 つの臨床試験において、急性重篤出血を呈し、又は緊急手術／侵襲的処置を要したため VKA による抗凝固の是正のため Kcentra の投与を受けた被験者（431 例）のうち、66%が 65 歳以上であり、39%が 75 歳以上であった。いずれの年齢群においても Kcentra と血漿の安全性プロファイルに臨床的に重要な差はなかった。

8.6 先天性因子欠乏症

先天性因子欠乏症患者を対象とした Kcentra の試験は実施していない。

11 性状

Kcentra は、米国のヒト原料血漿を精製、加熱処理、フィルター濾過し製造する凍結乾燥非活化 4 因子含有プロトロンビン複合体製剤である（21 CFR 640.60）。Kcentra 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 S を含有する。製剤力価の主要因子は、バイアルのラベルに記載する第 IX 因子である。Kcentra は、添加物としてヒトアンチトロンビン III、ヘパリン、ヒトアルブミン、塩化ナトリウム及びクエン酸ナトリウムを含有する。Kcentra は、滅菌、パイロジェンフリーであり、防腐剤を含有しない。表 7 に製剤の組成及び血液凝固因子の含量を示す。

表 7　Kcentra 1 バイアル中の成分・分量*

成分	Kcentra 500 単位	Kcentra 1000 単位
総タンパク量	120-280 mg	240-560 mg
第 II 因子	380-800 単位	760-1600 単位
第 VII 因子	200-500 単位	400-1000 単位
第 IX 因子	400-620 単位	800-1240 単位
第 X 因子	500-1020 単位	1000-2040 単位
プロテイン C	420-820 単位	840-1640 単位
プロテイン S	240-680 単位	480-1360 単位
ヘパリン	8-40 単位	16-80 単位
アンチトロンビン III	4-30 単位	8-60 単位
人アルブミン	40-80 mg	80-160 mg
塩化ナトリウム	60-120 mg	120-240 mg
クエン酸ナトリウム	40-80 mg	80-160 mg
HCl	微量	微量
NaOH	微量	微量

*凝固剤及び抗血栓性プロテインの正確な力価は箱に記載される。

Kcentra の製造に用いるすべての血漿は米国のドナーから得ており、B 型肝炎表面抗原、抗 HIV-1/2 抗体、抗 HCV 抗体の血清学的検査を実施している。血漿は、核酸検査（NAT）で HCV、HIV-1、HAV 及び HBV の検査を行い、非反応性（陰性）であることが確認されており、また、高力価の供血を除外するため、NAT でヒトパルボウイルス B19（B19V）の検査も実施している。分画プールにおける B19V の限界値は、1 mL あたりで B19V DNA が 10^4 単位を超えないことと設定されている。ウイルススクリーニングに合格した血漿のみ使用して製造されている。

Kcentra の製造工程には、ウイルスを除去／不活化するさまざまな工程が含まれる。Kcentra は、イオン交換クロマトグラフィーで吸着された低温除去血漿を 60℃の水溶液中で 10 時間加熱処理し、沈殿させ、リン酸カルシウムに吸着させ、ウイルスろ過し、凍結乾燥して製造する。

個別の製造工程については、エンベロープウイルス及びノンエンベロープウイルスの両方に対するウイルス不活化／除去能を一連の *in vitro* 試験で検証を行った。Kcentra の製造工程におけるウイルスクリアランスを平均 $\log_{10}$ 減少係数として表 8 に示す。

表 8：Kcentra の平均ウイルス減少係数［$\log_{10}$］

試験を実施したウイルス	製造工程			総ウイルス減少係数［$\log_{10}$］
	加熱処理（パスツリゼーション）	硫酸アンモニウム沈殿の後リン酸カルシウム吸着	2×20 nm ウイルス濾過	
エンベロープウイルス				
HIV	≥ 5.9	≥ 5.9	≥ 6.6	≥ 18.4
BVDV	≥ 8.5	2.2	≥ 6.0	≥ 16.7
PRV	3.8	7.2	≥ 6.6	≥ 17.6
WNV	≥ 7.4	n.d.	≥ 8.1	≥ 15.5
ノンエンベロープウイルス				
HAV	4.0	1.8	≥ 6.1	≥ 11.9
CPV	[0.5]*	1.5	6.5	8.0

*総ウイルス減少係数の算出では 1 $\log_{10}$ 未満の減少係数は考慮していない。実験的な性質を持つヒトパルボウイルス B19 を用いる試験では、加熱処理により 3.5 $\log_{10}$ のウイルス減少係数が示される。

HIV	ヒト免疫不全ウイルス 1 型、2 型
BVDV	ウシウイルス性下痢ウイルス、HCV のモデルウイルス
PRV	仮性狂犬病ウイルス、エンベロープを有する大型の DNA ウイルスのモデルウイルス
WNV	西ナイルウイルス
HAV	A 型肝炎ウイルス
CPV	イヌパルボウイルス、B19V のモデルウイルス
n.d.	未測定

12 臨床薬理

12.1 作用機序

Kcentra は、プロトロンビン複合体として知られるビタミン K 依存性凝固第 II（FII）、第 VII（FVII）、第 IX（FIX）及び第 X 因子（FX）とともに抗血栓性のプロテイン C 及び S を含有する。
ビタミン K 依存性凝固因子の用量依存的な後天性欠乏は、ビタミン K 拮抗薬療法中に発現する。ビタミン K 拮抗薬は、肝臓での合成の間にビタミン K 依存性凝固因子のグルタミン酸残基のカルボキシル化を阻害することにより抗凝固作用を示し、凝固因子の合成及び作用をいずれも低下させる。
Kcentra の投与によりビタミン K 依存性凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びに抗血栓性のプロテイン C 及び S の血漿中濃度が速やかに上昇する。
血液凝固第 II 因子
第 II 因子（プロトロンビン）は、Ca^{2+}、第 V 因子及びリン脂質の存在下で活性化第 X 因子（Fxa）によりトロンビンに変換される。
血液凝固第 VII 因子

第 VII 因子（プロコンバーチン）は、内部ペプチド結合の開裂により活性化第 VII 因子（FVIIa）に変換される。FVIIa-TF 複合体は第 IX 因子を活性化し、リン脂質及びカルシウムイオンの存在下で第 X 因子を活性化することにより一次凝固経路を開始する。

血液凝固第 IX 因子

第 IX 因子（抗血友病グロブリン B、又はクリスマス因子）は、FVIIa-TF 複合体及び FXIa により活性化される。活性化第 IX 因子は FVIIIa の存在下で FX を活性化し FXa に変換する。

血液凝固第 X 因子

第 X 因子（スチュアート・プラウアー因子）の活性化には、FVIIIa-FIXa 複合体又は TF-FVIIa 複合体によるペプチド結合の開裂が関与する。活性化第 X 因子（FXa）は活性化第 V 因子（FVa）と複合体を形成し、リン脂質及びカルシウムイオンの存在下でプロトロンビンをトロンビンに変換する。

プロテイン C

プロテイン C は、トロンビンにより活性化されると、FVa 及び FVIIa を阻害することにより抗血栓性作用を示してトロンビン生成を減少させ、プラスミノーゲン・アクチベーター・インヒビター1 を阻害することによる間接的な繊維素溶解促進活性を示す。

プロテイン S

プロテイン S は遊離型（40%）及び C4b 結合タンパク質複合体（60%）として存在する。プロテイン S（遊離型）は、FVa 及び FVIIa の不活化において活性化プロテイン C の補因子として作用し、抗血栓性作用を示す。

12.2 薬力学

国際標準比（INR）

急性重篤出血を対象とした無作為化血漿対照試験では、試験のデザインにより投与開始後又は投与終了後の異なる時点で INR を測定した。INR の中央値は、投与前には 3.0 を超えていたが、Kcentra の投与開始後 30 分の時点までに中央値 1.20 まで低下した。対照的に、血漿の中央値は、投与開始後 30 分の時点で 2.4 であった。投与開始後最長 12 時間までの出血を対象とした無作為化血漿対照試験では、Kcentra と血漿の INR の差は統計学的に有意であった *［表 9 参照］*。

これら又は他の INR 値と患者における臨床的止血の関連性は確立していない *［臨床試験（14）参照］*。

表 9：無作為化対照試験における投与開始後の INR（最小値－最大値）の中央値

試験	投与群	ベースライン	30 分	1 時間	2～3 時間	6～8 時間	12 時間	24 時間
急性重篤出血試験	Kcentra (N = 98)	3.90 (1.8-20.0)	1.20* (0.9-6.7)	1.30* (0.9-5.4)	1.30* (0.9-2.5)	1.30* (0.9-2.1)	1.20* (0.9-2.2)	1.20 (0.9-3.8)
	血漿 (N = 104)	3.60 (1.9-38.9)	2.4 (1.4-11.4)	2.1 (1.0-11.4)	1.7 (1.1-4.1)	1.5 (1.0-3.0)	1.4 (1.0-3.0)	1.3 (1.0-2.9)
緊急手術/侵襲的処置試験	Kcentra (N = 87)	2.90 (2.0-17.0)	1.30* (0.9-7.0)	1.20* (0.9-2.5)	1.30* (0.9-39.2)	1.30* (1.0-10.3)	NC	1.20 (0.9-2.7)
	血漿 (N = 81)	2.90 (2.0-26.7	2.15 (1.4-5.4)	1.90 (1.3-5.7)	1.70 (1.1-3.7)	1.60 (1.0-5.8)	NC	1.30 (1.0-2.7)

*両側 Wilcoxon 検定により血漿と比較して統計学的に有意な差

INR = 国際標準比、NC = 未収集

12.3 薬物動態

15 例の健康被験者に 50 単位/kg の Kcentra を投与した。VKA 療法を受けている、又は急性出血を呈している被験者はいなかった。Kcentra の単回静脈内投与により第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子並びにプロテイン C 及び S の血漿中濃度が速やかに上昇、維持された。薬物動態（PK）解析 *［表 10 参照］* により、健康被験者では、第 II 因子の半減期が最も長く（59.7 時間）、第 VII 因子の半減期が最も短い（4.2 時間）ことが示されている。健康被験者を対象とした試験のデータから得られた PK パラメーターを、VKA 抗凝固療法に起因する INR 上昇のある患者に直接適用することはできない可能性がある。

表 10：健康被験者における Kcentra 単回投与後のビタミン K 依存性凝固因子の薬物動態（n = 15）（平均［SD］）*

パラメーター	第 IX 因子	第 II 因子	第 VII 因子	第 X 因子	プロテイン C	プロテイン S
終末相半減期（h）	42.4 (41.6)	60.4 (25.5)	5.0 (1.9)	31.8 (8.7)	49.6 (32.7)	50.4 (13.4)
IVR (%/IU/ kg bw)＊	1.6 (0.4)	2.2 (0.3)	2.5 (0.4)	2.2 (0.4)	2.9 (0.3)	2.0 (0.3)
AUC (IU/dL x h)	1850.8 (1001.4)	7282.2 (2324.9)	512.9 (250.1)	6921.5 (1730.5)	5397.5 (2613.9)	3651.6 (916.3)
クリアランス (mL/kg x h)	3.7 (1.6)	1.0 (0.3)	7.4 (4.1)	1.3 (0.3)	1.5 (0.9)	1.2 (0.3)
MRT (h)†	47.3 (49.5)	82.0 (34.2)	7.1 (2.7)	45.9 (12.6)	62.4 (42.1)	70.3 (18.3)
Vd_{ss} (mL/kg)‡	114.3 (54.6)	71.4 (13.7)	45.0 (10.7)	55.5 (6.7)	62.2 (17.4)	78.8 (11.6)

*IVR：生体内回収率

† MRT：平均滞留時間

‡ Vd_{ss}：定常状態での分布容積

投与した凝固因子の平均生体内回収率（IVR）は Kcentra の投与を受けた被験者で算出した。IVR は、Kcentra の 1 回の用量として投与する凝固因子（IU/kg）の投与後に予想される測定可能な血漿中凝固因子レベルの上昇（IU/dL）である。生体内回収率は 1.15（第 IX 因子）から 2.81（プロテイン S）までさまざまであった *［表 11 参照］*。

表 11：無作為化対照試験*における生体内回収率

パラメーター	生体内回収率 (IU/dL)/(IU/kg b.w.)			
	急性重篤出血試験 (N = 98)		緊急手術／侵襲的処置試験 (N = 87)	
	平均（SD）	95% CI†	平均（SD）	95% CI†
第 IX 因子	1.29 (0.71)	(1.14-1.43)	1.15 (0.57)	(1.03-1.28)
第 II 因子	2.00 (0.88)	(1.82-2.18)	2.14 (0.74)	(1.98-2.31)
第 VII 因子	2.15 (2.96)	(1.55-2.75)	1.90 (4.50)	(0.92-2.88)
第 X 因子	1.96 (0.87)	(1.79-2.14)	1.94 (0.69)	(1.79-2.09)
プロテイン C	2.04 (0.96)	(1.85-2.23)	1.88 (0.68)	(1.73-2.02)
プロテイン S	2.17 (1.66)	(1.83-2.50)	2.81 (1.95)	(2.38-3.23)

*ITT-E：Intention to Treat – 有効性解析対象集団

† CI：信頼区間

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原生、生殖発生毒性

動物を用いて Kcentra のがん原性を評価する長期投与試験、あるいは遺伝毒性又は生殖能に対する Kcentra の作用を評価する試験は実施していない。Kcentra のがん原性の評価は完了しており、Kcentra の使用による発がんリスクは最小限であることが示唆されている。

14 臨床試験

急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験：VKA 療法を受けており、急性重篤出血の治療のためにビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正を要する被験者を対象とした前向き、非盲検、（評価者盲検化）、実薬対照、非劣性、多施設共同無作為化対照試験において Kcentra の有効性を評価した。経口ビタミン K 拮抗薬療法に起因する後天性凝固因子欠乏症患者 216 例を Kcentra 又は血漿の単回投与群に無作為割付けした。ベースラインの INR が 2.0 以上で VKA 抗凝固薬を使用している 212 例が急性重篤出血のため Kcentra 又は血漿の投与を受けた。第 IX 因子の表示含量に基づく Kcentra の用量（25 IU/kg、35 IU/kg 又は 50 IU/kg）及び血漿の用量（10 mL/kg、12 mL/kg 又は 15 mL/kg）は、被験者のベースライン INR（それぞれ 2～< 4、4～6、> 6）に従って算出した。観察期間は Kcentra 又は血漿の投与後 90

日間であった。Kcentra の修正した有効性（ITT-E）解析対象集団には 98 例、血漿の修正した有効性（ITT-E）解析対象集団には 104 例が含まれた。さらに、ビタミン K を静脈内投与した。
有効性評価項目は、Kcentra 又は血漿の投与開始後 24 時間の止血効果であった。有効性は、盲検化された独立評価項目判定委員会が治験薬の投与を受けたすべての被験者について「有効」又は「無効」と判定した。有効な止血の判定基準は、バイタルサイン、ヘモグロビン値及び出血の種類（胃腸出血、頭蓋内出血、目に見える出血、筋骨格系出血など）に関連して実施する規定の時点での CT 評価を含む標準的な臨床評価に基づく。有効な止血が得られた被験者の割合は、Kcentra 群で 72.4%、血漿群で 65.4%であった。Kcentra と血漿の割合の差の 95%信頼区間下限は-5.8%となり-10%を超え、これにより血漿に対する Kcentra の非劣性（本試験の主要目的）が示された *[表 12 参照]*。信頼区間下限がゼロ（0）以下であったため、止血効果についてあらかじめ定義された Kcentra の優越性（副次的目的）の基準は満たさなかった。

表 12：急性重篤出血患者における止血効果の評価

評価	**被験者数（%）[95% CI]**		**Kcentra – 血漿の差（%）[95% CI]***
	Kcentra (N = 98)	**血漿 (N = 104)**	
「有効」な止血	71 (72.4%) [62.3; 82.6]	68 (65.4%) [54.9; 75.8]	(7.1%) [- 5.8; 19.9]

*95% CI 下限が-10%を超えた場合に血漿に対する Kcentra の非劣性、95% CI 下限が 0 を超えた場合に血漿に対する Kcentra の優越性が示される。
CI = 信頼区間、N = 被験者数

表 13 に急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験における Kcentra 又は血漿の実際の用量別に層別化した止血効果の事後解析結果を示す。

表 13：Kcentra 又は血漿の実際の投与量で層別化した止血効果の評価（急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験において「有効」と評価された被験者数及び%）

	低用量	**中用量**	**高用量**
	N = 49 (K)	**N = 22 (K)**	**N = 26 (K)**
	N = 55 (P)	**N = 18 (P)**	**N = 31 (P)**
Kcentra	36 (74.5%)	16 (72.7%)	18 (69.2%)
血漿	38 (69.1%)	11 (61.1%)	19 (61.3%)
差*	(4.4%)	(11.6%)	(7.9%)
95% CI K-P	-13.2 – 21.9	-17.4 – 40.6	-17.0 – 32.9

*Kcentra – 血漿

追加的な評価項目は、治験薬の投与を受けたすべての被験者について Kcentra 又は血漿の投与終了後 30 分の INR の 1.3 以下への低下であった。このような INR の低下が認められた被験者の割合は、Kcentra 群で 62.2%、血漿群で 9.6%であった。Kcentra と血漿の割合の差の 95%信頼区間は 39.4～65.9%であった。本評価項目については、95%信頼区間下限が 39.4%であったことにより血漿に対する Kcentra の優越性が示された *[表 14 参照]*。

表 14：急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験における INR の低下（投与後 30 分で 1.3 以下）

評価	**被験者数（%）[95% CI]**		**Kcentra – 血漿の差（%）[95% CI]***
	Kcentra (N = 98)	**血漿 (N = 104)**	
30 分後に INR が 1.3 以下に低下	61 (62.2%) [52.6; 71.8]	10 (9.6%) [3.9; 15.3]	(52.6%) [39.4; 65.9]

*95% CI 下限が-10%を超えた場合に血漿に対する Kcentra の非劣性、95% CI 下限が 0 を超えた場合に血漿に対する Kcentra の優越性が示される。
CI = 信頼区間、INR = 国際標準比、N = 総被験者数

*緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験：*VKA 療法を受けており、緊急手術／侵襲的処置が必要となりビタミン K 依存性凝固因子の速やかな是正を要した被験者を対象とした前向き、非盲

検、実薬対照、非劣性、多施設共同、無作為化対照試験において Kcentra の有効性を評価した。経口ビタミン K 拮抗薬療法に起因する後天性凝固因子欠乏症患者 181 例を Kcentra 又は血漿の単回投与群に無作為割付けした。ベースラインの INR が 2.0 以上で VKA 抗凝固薬の投与を受けている 176 例が、緊急手術／侵襲的処置を要したため Kcentra 又は血漿の投与を受けた。第 IX 因子の表示含量に基づく Kcentra の投与量（25 IU/kg、35 IU/kg 又は 50 IU/kg）及び血漿の投与量（10 mL/kg、12 mL/kg 又は 15 mL/kg）は、被験者のベースライン INR（それぞれ 2～< 4、4～6、> 6）に従って算出した。観察期間は Kcentra 又は血漿の投与後 90 日間であった。Kcentra の修正した有効性（ITT-E）解析対象集団には 87 例、血漿の修正した有効性（ITT-E）解析対象集団には 81 例が含まれた。さらに、ビタミン K を経口又は静脈内投与した。

有効性評価項目は、Kcentra 又は血漿の投与開始から緊急手術／侵襲的処置の終了までの間の止血効果であった。有効な止血の基準は、予想出血量と実際の出血量の差、主観的な止血効果の評価及び凝固因子を含有する追加的な血液製剤の使用の有無に基づいた。有効な止血が得られた被験者の割合は、Kcentra 群で 89.7%、血漿群で 75.3%であった。Kcentra と血漿の割合の差の 95%信頼区間（CI）下限は 2.8%で-10%を超え、これにより血漿に対する Kcentra の非劣性（本試験の主要目的）が示された *[表 15 参照]*。CI 下限が 0 を超えたため、止血効果についてあらかじめ定義された Kcentra の優越性（副次的目的）の基準も満たした。

表 15：緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験における止血効果の評価

評価	**被験者数（%）[95% CI]**		**Kcentra – 血漿の差（%）[95% CI]***
	Kcentra (N = 87)	**血漿 (N = 81)**	
「有効」な止血	78 (89.7%) [83.3; 96.1]	61 (75.3%) [65.9; 84.7]	(14.3%) [2.8; 25.8]

*95% CI 下限が-10%を超えた場合に血漿に対する Kcentra の非劣性、95% CI 下限が 0 を超えた場合に血漿に対する Kcentra の優越性が示される。
CI = 信頼区間、N = 被験者数

緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験における Kcentra 又は血漿の実際の投与量別に層別化した止血効果の事後解析結果を表 16 に示す。

表 16：Kcentra 又は血漿の実際の投与量別に層別化した止血効果の評価（緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験において「有効」と評価された被験者数及び%）

	低用量	**中用量**	**高用量**
	N = 69 (K)	**N = 10 (K)**	**N = 8 (K)**
	N = 62 (P)	**N = 10 (P)**	**N = 9 (P)**
Kcentra	63 (91.3%)	8 (80.0%)	7 (87.5%)
血漿	48 (77.4%)	7 (70.0%)	6 (66.7%)
差*	(13.9%)	(10.0%)	(20.8%)
95% CI K – P	1.4-26.6	-26.5-43.5	-19.8-53.7

*Kcentra – 血漿

追加的な評価項目は、治験薬の投与を受けたすべての被験者について Kcentra 又は血漿の投与終了後 30 分の INR の 1.3 以下への低下であった。1.3 以下に低下した被験者の割合は、Kcentra 群で 55.2%、血漿群で 9.9%であった。Kcentra と血漿の割合の差の 95%信頼区間は 31.9～56.4%であった。本評価項目については、95%信頼区間下限が 31.9%であったことにより血漿に対する Kcentra の優越性が示された *[表 17 参照]*。INR の 1.3 以下への低下と臨床的止血効果の関連性は確立していない。

表 17：緊急手術／侵襲的処置を対象とした無作為化対照試験における INR の低下（投与終了後 30 分で 1.3 以下）

評価	被験者数（%）[95% CI]		Kcentra – 血漿の差（%）[95% CI]*
	Kcentra (N = 87)	血漿 (N = 81)	
30 分後に INR が 1.3 以下に低下	48 (55.2%) [44.7; 65.6]	8 (9.9%) [3.4; 16.4]	(45.3%) [31.9; 56.4]

*95% CI 下限が-10%を超えた場合に血漿に対する Kcentra の非劣性、95% CI 下限が 0 を超えた場合に血漿に対する Kcentra の優越性が示される。
CI = 信頼区間、INR = 国際標準比、N = 総被験者数

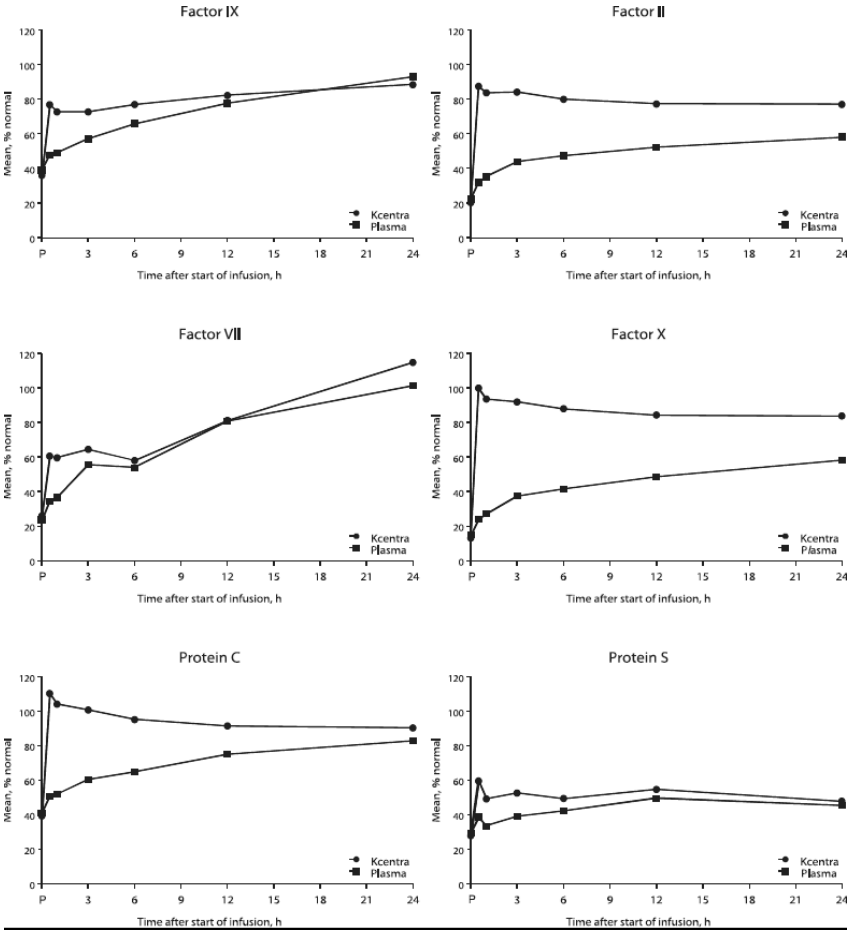
*欧州出血及び手術試験*は、非盲検、単群、多施設共同試験であった。[1]VKA 療法を受けていた 43 例の被験者が、(1) 手術又は侵襲的診断的介入が必要となり（26 例）、又は (2) 急性出血を呈した（17 例）ため、Kcentra の投与を受けた。第 IX 因子の表示含量に基づく Kcentra の投与量（25 IU/kg、35 IU/kg 又は 50 IU/kg）は、被験者のベースライン INR 値（2～< 4、4～6、> 6）に従って算出した。評価項目は、いずれかの用量で治験薬の投与を受けた被験者における Kcentra の投与終了後 30 分以内の INR の 1.3 以下への低下であった。

急性出血のため Kcentra の投与を受けた評価可能な被験者 17 例のうち、16 例（94%）で Kcentra の投与終了後 30 分以内に INR が 1.3 以下まで低下した。

無作為化対照試験では、Kcentra 又は血漿の投与後、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 S の値を測定し、結果は、急性重篤出血被験者又は緊急手術／侵襲的処置を要した被験者のいずれにおいても同様であった。急性重篤出血を対象とした無作為化血漿対照対照試験では、Kcentra の平均投与時間は 24 分（± 32 分）、血漿の平均投与時間は 169 分（± 143 分）であった。また、Kcentra の平均投与量は 105 mL ± 37 mL、血漿の平均投与量は 865 mL ± 269 mL であった。緊急手術／侵襲的処置を要した患者を対象とした無作為化血漿対照試験では、Kcentra の平均投与時間は 21 分（± 14 分）、血漿の平均投与時間は 141 分（± 113 分）であった。また、Kcentra の平均投与量は 90 mL ± 32 mL、血漿の平均投与量は 819 mL ± 231 mL であった。

急性重篤出血を対象とした無作為化血漿対照試験における Kcentra 及び血漿投与後の因子レベル平均値の経時的上昇を図 9 に示す（緊急手術／侵襲的処置を要した患者を対象とした無作為化血漿対照試験における Kcentra 及び血漿投与後の因子レベル平均値の経時的上昇は示していないが、同様のプロファイルが示されている）。一部の因子レベルは更に後の時点まで上昇し続け、併用するビタミン K の作用と一致した。正式な薬物動態パラメーターは、薬物動態のプロファイリングに必要な時点で因子レベルに対するビタミン K の影響があったため、算出していない。

図 9：急性重篤出血を対象とした無作為化対照試験における平均因子レベル（凝固第 II、第 VII、第 IX、第 X 因子並びにプロテイン C 及び S）の 24 時間推移



時間軸は予定測定時間：投与開始からの時間（P = 投与前）

15 参考文献

1. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, *et al*. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008; 6: 622-631.

16 提供形態／貯法及び取扱い上の注意

16.1 提供形態

- Kcentra は、単回使用バイアルで提供される。
- すべての凝固因子（凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子）、プロテイン C 及び S の実際の力価（単位）は、Kcentra の各箱に記載されている。
- Kcentra の包装材に天然ゴムラテックスは含まれていない。

各キットには以下のものが含まれる：

箱 NDC 番号	成分
63833-386-02	• 500 単位の Kcentra を含有する単回使用バイアル [NDC 63833-396-01] • 20 mL の注射用水を含有するバイアル、USP [NDC 63833-761-20] • Mix2Vial フィルタートランスファーセット • アルコール綿
63833-387-02	• 1000 単位の Kcentra を含有する単回使用バイアル [NDC 63833-397-01] • 40 mL の注射用水を含有するバイアル、USP [NDC 63833-761-40] • Mix2Vial フィルタートランスファーセット • アルコール綿

16.2　貯法及び取扱い上の注意

溶解前

- Kcentra は単回のみ使用すること。保存剤は含有していない。
- Kcentra は 2～25℃以下（これには室温が含まれる）で保存すること。凍結させないこと。
- Kcentra は製造日から 36 箇月、外箱及びバイアルのラベルに示す有効期限まで安定を保つ。
- バイアルのラベル及び外箱に示す有効期限を過ぎた Kcentra は使用しないこと。
- 光線から保護するためバイアルは箱に入ったままで保存すること。

溶解後

Kcentra は溶解後 4 時間以内に使用すること。溶解した溶液は 2～25℃で保存してよい。冷却した場合は、投与前に 20～25℃まで温めること。溶解した溶液は凍結させないこと。一部使用したバイアルは廃棄すること。

17　患者に伝えるべき情報

- Kcentra の投与中又は投与後の蕁麻疹、発疹、胸部絞扼感、喘鳴、低血圧及び／又はアナフィラキシー等のアレルギー性過敏症反応の徴候及び症状について患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。
- 下肢又は腹部の腫脹及び／又は疼痛、胸痛又は胸部圧迫感、息切れ、感覚又は運動能力消失、意識変容、視覚変化又は発話機能低下等の血栓症の徴候及び症状について患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。
- Kcentra はヒト血液から製造されており、ウイルス、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）病原体及び、理論的には、クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）病原体等の感染性病原体を伝播するリスクがあることを患者に伝えること*［警告及び使用上の注意（5.3）、性状（11）参照］*。

製造

CSL Behring GmbH

35041 Marburg Germany

US License No. 1765

販売

CSL Behring LLC

Kankakee, IL 60901 USA

1.6.4 CCDS の原文

CCDS（原文）を次ページ以降に添付した。

COMPANY CORE DATA SHEET – CCDS (EDS/CORE/ENGLISH)

BERIPLEX® P/N

Rev.: **01-APR-2014** [redacted]

[redacted]

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

1.7　同種同効品一覧表

CSL ベーリング株式会社

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>乾燥濃縮人プロトロンビン複合体</td><td>生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿</td><td>生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ケイセントラ静注用　500
ケイセントラ静注用 1000</td><td>新鮮凍結血漿-LR「日赤」120
新鮮凍結血漿-LR「日赤」240</td><td>新鮮凍結血漿-LR「日赤」480</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>CSL ベーリング株式会社</td><td>日本赤十字社</td><td>日本赤十字社</td></tr>
<tr><td>承認年月</td><td></td><td>2012 年 7 月</td><td>2012 年 8 月</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>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。</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>1.組成
本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥製剤である。
<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">成分</th><th colspan="2">1 バイアル中の分量</th><th rowspan="2">備考</th></tr>
<tr><th>500</th><th>1000</th></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>人プロトロンビン複合体注 1)</td><td>500 IU 注 2)</td><td>1,000 IU 注 2)</td><td>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</td></tr>
<tr><td rowspan="7">添加物</td><td>アンチトロンビン III</td><td>4-30 IU</td><td>8-60 IU</td><td rowspan="2">ヒト血液由来成分
採血国：米国
採血の区分注 3)：非献血</td></tr>
<tr><td>人血清アルブミン</td><td>40-80 mg</td><td>80-160 mg</td></tr>
<tr><td>ヘパリンナトリウム</td><td>8-40 IU</td><td>16-80 IU</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>塩化ナトリウム</td><td>60-120 mg</td><td>120-240 mg</td></tr>
<tr><td>クエン酸ナトリウム水和物</td><td>45-92 mg</td><td>91-183 mg</td></tr>
<tr><td>塩酸</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td>水酸化ナトリウム</td><td>適量</td><td>適量</td></tr>
<tr><td colspan="2">添付溶解液（日局注射用水）</td><td>20 mL</td><td>40 mL</td><td></td></tr>
</table>
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。</td><td>本剤は、血液保存液（CPD 液）を 28mL 又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から白血球の大部分を除去し分離した新鮮な血漿を凍結したもので、融解するとき、黄色ないし黄褐色の液剤となり、脂肪により混濁することがある。
400mL 由来の本剤には、約 0.9g（38mEq）のナトリウムが含まれている。［採血国：日本］［採血方法：献血］

血液保存液（CPD 液）
クエン酸ナトリウム水和物　26.30g
クエン酸水和物　3.27g
ブドウ糖　23.20g
リン酸二水素ナトリウム　2.51g
注射用水を加えて溶かし、全量を 1,000mL とする。</td><td>本剤は、血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した新鮮な血漿を凍結したものである。融解するとき、黄色ないし黄褐色の液剤となり、脂肪により混濁することがある。本剤には成分採血に由来する血液保存液（ACD-A 液）が含まれる。容量は 480mL であり、本剤 1 袋中には、約 1.6g（71mEq）のナトリウムが含まれている。［採血国：日本］［採血方法：献血］

血液保存液（ACD-A 液）
クエン酸ナトリウム水和物　22.0g
クエン酸水和物　8.0g
ブドウ糖　22.0g
注射用水を加えて溶かし、全量を 1,000mL とする。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>乾燥濃縮人プロトロンビン複合体</td><td>生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿</td><td>生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ケイセントラ静注用　500
ケイセントラ静注用 1000</td><td>新鮮凍結血漿-LR「日赤」120
新鮮凍結血漿-LR「日赤」240</td><td>新鮮凍結血漿-LR「日赤」480</td></tr>
<tr><td>組成・性状</td><td>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」の項を参照。
IU：国際単位
2.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、日局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）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>効能又は効果</td><td>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</td><td>1. 血液凝固因子の補充
(1) 複合性凝固障害で、出血、出血傾向のある患者又は手術を行う患者
(2) 血液凝固因子の減少症又は欠乏症における出血時で、特定の血液凝固因子製剤がないか又は血液凝固因子が特定できない場合</td><td>1. 血液凝固因子の補充
(1) 複合性凝固障害で、出血、出血傾向のある患者又は手術を行う患者
(2) 血液凝固因子の減少症又は欠乏症における出血時で、特定の血液凝固因子製剤がないか又は血液凝固因子が特定できない場合</td></tr>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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。
<table>
<tr><td rowspan="2">投与前のプロトロンビン時間−国際標準比（PT-INR）</td><td colspan="2">投与量</td></tr>
<tr><td>体重 100kg 以下の場合</td><td>体重 100kg を超える場合</td></tr>
<tr><td>2 ～ < 4</td><td>25 IU /kg</td><td>2500 IU</td></tr>
<tr><td>4 ～ 6</td><td>35 IU /kg</td><td>3500 IU</td></tr>
<tr><td>> 6</td><td>50 IU /kg</td><td>5000 IU</td></tr>
</table></td><td>容器のまま 30～37℃で融解し、融解後 3 時間以内にろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
通常、使用量は 1 日 200～400mL、重篤（ショック、敗血症など）の場合は 800mL までを基準とする。
ただし、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</td><td>容器のまま 30～37℃で融解し、融解後 3 時間以内にろ過装置を具備した輸血用器具を用いて、静脈内に必要量を輸注する。
通常、使用量は 1 日 200～400mL、重篤（ショック、敗血症など）の場合は 800mL までを基準とする。
ただし、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</td></tr>
</table>

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
用法・用量に関連する使用上の注意	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。	(1) 輸血用器具 生物学的製剤基準・通則 44 に規定する輸血に適当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1 回限りの使用で使い捨てるものをいう。 (2) 輸血速度 成人の場合は、通常、最初の 10～15 分間は 1 分間に 1mL 程度で行い、その後は 1 分間に 5mL 程度で行うこと。 なお、輸血中は患者の様子を適宜観察すること(「適用上の注意」の項参照)。	(1) 輸血用器具 生物学的製剤基準・通則 44 に規定する輸血に適当と認められた器具であって、そのまま直ちに使用でき、かつ、1 回限りの使用で使い捨てるものをいう。 (2) 輸血速度 成人の場合は、通常、最初の 10～15 分間は 1 分間に 1mL 程度で行い、その後は 1 分間に 5mL 程度で行うこと。なお、輸血中は患者の様子を適宜観察すること(「適用上の注意」の項参照)。
警告		次の点について留意して輸血療法を行うこと。 (1) 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。 (2) 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと（「重大な副作用及び感染症」の項参照)。	次の点について留意して輸血療法を行うこと。 (1) 輸血について十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。 (2) 輸血に際しては副作用発現時に救急処置をとれる準備をあらかじめしておくこと（「重大な副作用及び感染症」の項参照)。
禁忌	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。］		

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (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［「重要な基本的注意」の項参照］ (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。］ (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。］	1. 慎重投与 次の患者には慎重に輸血すること。 （1）本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 （2）IgA 等の血漿蛋白の欠損症のある患者［欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシーがあらわれることがある。］	1. 慎重投与 次の患者には慎重に輸血すること。 （1）本剤の成分に対し、ショック等の免疫学的副作用の既往歴がある患者 （2）IgA 等の血漿蛋白の欠損症のある患者［欠損蛋白に対する抗体を保有する患者では、アナフィラキシーがあらわれることがある。］
	2. 重要な基本的注意 ［患者への説明］ 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。	2. 重要な基本的注意 （1）輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない。 （2）輸血は、血液製剤の使用指針（改定版）[1]、輸血療法の実施に関する指針（改定版）[1] 及び血液製剤保管管理マニュアル[2] に基づき、適切に行うこと。 （3）輸血には同種免疫等による副作用[3] やウイルス等に感染する危険性[4] があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること。	2. 重要な基本的注意 （1）輸血は補充療法であって、根治的な療法ではない。 （2）輸血は、血液製剤の使用指針（改定版）[1]、輸血療法の実施に関する指針（改定版）[1] 及び血液製剤保管管理マニュアル[2] に基づき、適切に行うこと。 （3）輸血には同種免疫等による副作用[3] やウイルス等に感染する危険性[4] があり得るので、他に代替する治療法等がなく、その有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること。

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意	(1) 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。 (2) 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。 (3) 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。	(4) 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得ること。 (5) 本剤は、ABO 血液型、Rho（D）血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っている。本剤を輸血する場合は、ABO 血液型は原則として患者と同型のものを使用すること。また、患者が D（Rho）抗原陰性の場合には D（Rho）抗原陰性の製剤を使用することが望ましい。 (6) 本剤は、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウインドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいは HIV 抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行うこと（本項の（2）参照）[1]。 (7) 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）伝播が疑われる報告[5]がある。本剤の使用による vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用すること。 (8) 血液バッグの可塑剤（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル：DEHP）が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出した DEHP により直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない。	(4) 輸血を行う場合は、その必要性とともに感染症・副作用等のリスクについて、患者又はその家族等に文書にてわかりやすく説明し、同意を得ること。 (5) 本剤は、ABO 血液型、Rho（D）血液型及び赤血球不規則抗体の検査を行っている。本剤を輸血する場合は、ABO 血液型は原則として患者と同型のものを使用すること。また、患者が D（Rho）抗原陰性の場合には D（Rho）抗原陰性の製剤を使用することが望ましい。 (6) 本剤は、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）等のウイルスについての検査には適合しているが、供血者がウインドウ期等にあることによる感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合等には、患者の輸血前後の肝炎ウイルスマーカー検査あるいは HIV 抗体検査等を実施し、患者の経過観察を行うこと（本項の（2）参照）[1]。 (7) 輸血による変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）伝播が疑われる報告[5]がある。本剤の使用による vCJD 等の伝播のリスクを完全には排除できないので、使用の際には患者への説明を十分に行い、治療上の必要性を十分検討の上使用すること。 (8) 血液バッグの可塑剤（フタル酸ジ-2-エチルヘキシル：DEHP）が製剤中に溶出し、保存に伴い増加することが確認されているが、溶出した DEHP により直接的健康被害が発生したとの報告は現在までにない。

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意	(4) 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。] (5) 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。 (6) 本剤には添加物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) 短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状（手指のしびれ、嘔気等）、アシドーシスがあらわれることがある。輸血開始後は適宜患者の血清 pH 及び電解質等を測定するとともに、これらの症状があらわれた場合には輸血を中止し、適切な処置を行うこと。	(9) 短時間に大量輸血した場合、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状（手指のしびれ、嘔気等）、アシドーシスがあらわれることがある。輸血開始後は適宜患者の血清 pH 及び電解質等を測定するとともに、これらの症状があらわれた場合には輸血を中止し、適切な処置を行うこと。
	3. 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）	3. 副作用及び感染症 本剤の使用により、同種免疫による血漿蛋白、白血球、血小板、赤血球等に対する抗体が産生され、ショック、過敏症等の免疫学的副作用があらわれることがある。 また、本剤は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型（HTLV-1）及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査、肝機能（ALT（GPT））検査、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-RNA についての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。	3. 副作用及び感染症 本剤の使用により、同種免疫による血漿蛋白、白血球、血小板、赤血球等に対する抗体が産生され、ショック、過敏症等の免疫学的副作用があらわれることがある。 また、本剤は、問診等の検診により健康状態を確認した国内の献血者から採血し、梅毒トレポネーマ、B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV-1 及び HIV-2）、ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型（HTLV-1）及びヒトパルボウイルス B19 についての血清学的検査、肝機能（ALT（GPT））検査、HBV-DNA、HCV-RNA 及び HIV-RNA についての核酸増幅検査に適合した献血血液を原料としている。しかし、このような措置によっても、これら及びその他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染することがある。

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意	(1)重大な副作用[注)] 1)血栓塞栓症（3.8%）…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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 2)ショック、アナフィラキシー（頻度不明）…ショック、アナフィラキシー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適切な処置を行うこと。 3)播種性血管内凝固（DIC）（頻度不明）…播種性血管内凝固（DIC）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適切な処置を行うこと。	なお、本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。以下の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した。 1）重大な副作用及び感染症 （1）ショック、アナフィラキシー（0.1%未満） ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシー[6)]があらわれることがある（初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後 10 分以内に発現する）。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。 （2）感染症（0.1%未満） B 型、C 型等の肝炎ウイルス[7)]、HIV-1[8)]、HIV-2[9)]に感染し、発症することがある（「重要な基本的注意」の項参照）。感染が認められた、あるいは症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 また、HTLV-1、エプスタイン・バーウイルス（EBV）[10)]、ヒトパルボウイルス B19[11)]、マラリア原虫[12)]、E 型肝炎ウイルス（HEV）[13)]等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行うこと。	なお、本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、輸血用血液の特殊性に鑑み、目安として自発報告と推定使用患者数から算出した頻度を記載した。以下の副作用及び感染症については、本剤もしくは他の輸血用血液の報告をもとに記載した。 1）重大な副作用及び感染症 （1）ショック、アナフィラキシー（0.1%未満） ショック、チアノーゼ、皮膚潮紅、血管浮腫、喘鳴等のアナフィラキシー[6)]があらわれることがある（初期症状は全身違和感、皮膚潮紅、腹痛、頻脈等で、アナフィラキシーの多くは輸血開始後 10 分以内に発現する）。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。 （2）感染症（0.1%未満） B 型、C 型等の肝炎ウイルス[7)]、HIV-1[8)]、HIV-2[9)]に感染し、発症することがある（「重要な基本的注意」の項参照）。感染が認められた、あるいは症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 また、HTLV-1、エプスタイン・バーウイルス（EBV）[10)]、ヒトパルボウイルス B19[11)]、マラリア原虫[12)]、E 型肝炎ウイルス（HEV）[13)]等に感染することがあり、その他血液を介するウイルス、細菌、原虫等に感染する危険性も否定できない。観察を十分に行い、感染が確認された場合には適切な処置を行うこと。

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意		(3) 呼吸障害・輸血関連急性肺障害（TRALI：transfusion related acute lung injury）[14]（0.1%未満） 輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI 等を生じることがある。特に TRALI は輸血中あるいは輸血終了後 6 時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。 (4) 輸血後紫斑病（PTP：post transfusion purpura）[15]（0.1%未満） 輸血後約 1 週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等があらわれることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (5) 心機能障害・不整脈（0.1%未満） 心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (6) 腎機能障害（0.1%未満） 急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (7) 肝機能障害（0.1%未満） AST、ALT の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	(3) 呼吸障害・輸血関連急性肺障害（TRALI：transfusion related acute lung injury）[14]（0.1%未満） 輸血中あるいは輸血後に喘鳴、低酸素血症、チアノーゼ、肺水腫、TRALI 等を生じることがある。特に TRALI は輸血中あるいは輸血終了後 6 時間以内に、急激な肺水腫、低酸素血症、頻脈、低血圧、チアノーゼ、呼吸困難を伴う呼吸障害で、時に死亡に至ることがある。これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、酸素投与、呼吸管理等の適切な処置を行うこと。 (4) 輸血後紫斑病（PTP：post transfusion purpura）[15]（0.1%未満） 輸血後約 1 週間経過して、急激な血小板減少、粘膜出血、血尿等があらわれることがあるので、患者の経過観察を行い、これらの症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。 (5) 心機能障害・不整脈（0.1%未満） 心不全、心筋障害、心房細動・心室細動等の重篤な心機能障害や不整脈があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。 (6) 腎機能障害（0.1%未満） 急性腎不全等の重篤な腎機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (7) 肝機能障害（0.1%未満） AST、ALT の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>乾燥濃縮人プロトロンビン複合体</td><td>生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿</td><td>生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ケイセントラ静注用　500
ケイセントラ静注用 1000</td><td>新鮮凍結血漿-LR「日赤」120
新鮮凍結血漿-LR「日赤」240</td><td>新鮮凍結血漿-LR「日赤」480</td></tr>
<tr><td rowspan="3">使用上の注意</td><td>(2)その他の副作用[注)]
<table>
<tr><th></th><th>0.5%以上</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>体温上昇</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td></td></tr>
<tr><td>免疫系障害</td><td></td><td>抗体産生、過敏症/アレルギー反応</td></tr>
</table>
注）副作用頻度は、海外臨床試験データに基づく。</td><td>2）その他の副作用 [16)]
以下の症状があらわれた場合には、輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹、発疹、発赤、そう痒感</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数の変動</td></tr>
<tr><td>肝・胆道系</td><td>黄疸、血中ビリルビンの上昇</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>痙攣</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈</td></tr>
<tr><td>電解質異常</td><td>アシドーシス※、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状※（手指のしびれ、嘔気等）</td></tr>
<tr><td>全身状態</td><td>発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感</td></tr>
</table>
※：短時間に大量に輸血した場合にあらわれることがある（0.1%未満）。</td><td>2）その他の副作用 [16)]
以下の症状があらわれた場合には、輸血を中止するなど、適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td>過敏症</td><td>蕁麻疹、発疹、発赤、そう痒感</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>白血球数の変動</td></tr>
<tr><td>肝・胆道系</td><td>黄疸、血中ビリルビンの上昇</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>血尿、ヘモグロビン尿、BUN・クレアチニンの上昇</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>痙攣</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧の上昇又は低下、頻脈又は徐脈</td></tr>
<tr><td>電解質異常</td><td>アシドーシス※、血中カリウム濃度の上昇、クエン酸による血中カルシウム濃度の低下による症状※（手指のしびれ、嘔気等）</td></tr>
<tr><td>全身状態</td><td>発熱、悪寒、戦慄、頭痛・胸痛その他痛み、チアノーゼ、倦怠感</td></tr>
</table>
※：短時間に大量に輸血した場合にあらわれることがある（0.1%未満）。</td></tr>
<tr><td>4. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>4. 高齢者への輸血
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に輸血すること。</td><td>4. 高齢者への輸血
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に輸血すること。</td></tr>
<tr><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]</td><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への輸血
妊婦へのヒトパルボウイルス B19 等の感染によって、胎児への障害がまれに（0.1%未満）報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること。</td><td>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への輸血
妊婦へのヒトパルボウイルス B19 等の感染によって、胎児への障害がまれに（0.1%未満）報告されているので、妊婦への輸血はその有効性が危険性を上回ると判断される場合にのみ実施すること。</td></tr>
</table>

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意	6. 小児等への投与 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。[小児等に対する安全性は確立していない。	6. 小児等への輸血 腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。	6. 小児等への輸血 腎機能、心機能等の未発達な低出生体重児、新生児への輸血は患者の状態を観察しながら慎重に行うこと。
	7. 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。このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。	7. 過量輸血 本剤の過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等があらわれることがある（輸血関連循環過負荷、TACO：transfusion associated circulatory overload）。 これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。	7. 過量輸血 本剤の過量輸血により容量負荷となり、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等があらわれることがある（輸血関連循環過負荷、TACO：transfusion associated circulatory overload）。 これらの症状があらわれた場合には直ちに輸血を中止し、適切な処置を行うこと。
	8. 適用上の注意 (1)調製時： 1)添付の溶剤以外は使用しないこと。 2)他の製剤と混合しないこと。 3)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。 4)「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。 (2)投与時： 1)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ため。） 2)他の製剤との混注を避けること。 3)本剤は溶解後ただちに使用すること。 4)不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。	8. 適用上の注意 （1）外観異常 外観上異常を認めた場合は使用しないこと。 （2）他の薬剤との混注 本剤と他の薬剤との混注は避けること。 （3）融解時の注意 本剤を恒温水槽等で融解する際に、輸血用器具との接続部が汚染しないように注意すること。 （4）融解後の使用期限 30～37℃で融解後 3 時間以内に使用すること。 （5）融解後の再凍結 一度融解したものを再凍結して使用しないこと。 （6）不適切な加温 不適切な加温により蛋白変性を起こすことがあるので取扱いに注意すること。 （7）用時開封等 細菌汚染を避けるため、本剤は使用するまで輸血口を開封しないこと。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、本剤の残りを再度保存して使用しないこと。	8. 適用上の注意 （1）外観異常 外観上異常を認めた場合は使用しないこと。 （2）他の薬剤との混注 本剤と他の薬剤との混注は避けること。 （3）融解時の注意 本剤を恒温水槽等で融解する際に、輸血用器具との接続部が汚染しないように注意すること。 （4）融解後の使用期限 30～37℃で融解後 3 時間以内に使用すること。 （5）融解後の再凍結 一度融解したものを再凍結して使用しないこと。 （6）不適切な加温 不適切な加温により蛋白変性を起こすことがあるので取扱いに注意すること。 （7）用時開封等 細菌汚染を避けるため、本剤は使用するまで輸血口を開封しないこと。また、小児等への輸血で全量を使用しなかった場合、本剤の残りを再度保存して使用しないこと。

一般的名称	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿	生物学的製剤基準　新鮮凍結人血漿
販売名	ケイセントラ静注用　500 ケイセントラ静注用 1000	新鮮凍結血漿-LR「日赤」120 新鮮凍結血漿-LR「日赤」240	新鮮凍結血漿-LR「日赤」480
使用上の注意		(8) 輸血用器具の目詰まり 輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意すること。 (9) 輸血中の患者の観察 輸血中は患者の様子を適宜観察すること。少なくとも輸血開始後約 5 分間は患者の観察を十分に行い、約 15 分経過した時点で再度観察すること。	(8) 輸血用器具の目詰まり 輸血中は輸血用器具の目詰まりに注意すること。 (9) 輸血中の患者の観察 輸血中は患者の様子を適宜観察すること。少なくとも輸血開始後約 5 分間は患者の観察を十分に行い、約 15 分経過した時点で再度観察すること。
添付文書作成年月		2016 年 4 月改訂（第 6 版）	2016 年 4 月改訂（第 3 版）

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

1.8.1　添付文書（案）

CSL ベーリング株式会社

CSL Behring

日本標準商品分類番号
876343

血漿分画製剤（静注用人プロトロンビン複合体製剤）

特定生物由来製品
処方箋医薬品[注)]

ケイセントラ®静注用 500
ケイセントラ®静注用 1000

生物学的製剤基準
乾燥濃縮人プロトロンビン複合体

Kcentra® for I.V. Injection 500
Kcentra® for I.V. Injection 1000

	500	1000
承認番号		
薬価収載	201●年●月	
販売開始	201●年●月	
国際誕生	1996 年 2 月	

貯　　法：遮光、凍結を避けて 25℃以下で保存
有効期間：製造日から 3 年
　　最終有効年月日は外箱に表示
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本剤は、貴重なヒト血液を原料等として製剤化したものである。原料となった血液を採取する際には、問診、感染症関連の検査を実施するとともに、製造工程における一定の不活化・除去処理などを実施し、感染症に対する安全対策を講じているが、ヒト血液を原料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除することはできないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめること。（「使用上の注意」の項参照）

【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。］

【組成・性状】

1. 組成

本剤は、1 バイアル中に下記成分・分量を含有する凍結乾燥製剤である。

成分		1 バイアル中の分量 500	1 バイアル中の分量 1000	備考
有効成分	人プロトロンビン複合体[注 1)]	500 IU [注 2)]	1,000 IU [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
添加物	アンチトロンビン III	4-30 IU	8-60 IU	ヒト血液由来成分 採血国：米国 採血の区分[注 3)]：非献血
	人血清アルブミン	40-80 mg	80-160 mg	
	ヘパリンナトリウム	8-40 IU	16-80 IU	
	塩化ナトリウム	60-120 mg	120-240 mg	
	クエン酸ナトリウム水和物	45-92 mg	91-183 mg	
	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」の項を参照。
IU：国際単位

2. 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、日局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）

【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

【用法及び用量】

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 100kg 以下の場合	投与量 体重 100kg 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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(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［「重要な基本的注意」の項参照］
(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。］
(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。］

2. 重要な基本的注意

［患者への説明］
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。

(1)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。

(2)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。

(3)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。

(4)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。]

(5)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。

(6)本剤には添加物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。

3. 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）

(1)重大な副作用[注)]

1)血栓塞栓症（3.8%）…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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2)ショック、アナフィラキシー（頻度不明）…ショック、アナフィラキシー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適切な処置を行うこと。

3)播種性血管内凝固（DIC）（頻度不明）…播種性血管内凝固（DIC）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適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用[注)]

	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。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。]

6. 小児等への投与

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。[小児等に対する安全性は確立していない。]

7. 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。このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

8. 適用上の注意

(1)調製時：

1)添付の溶剤以外は使用しないこと。

2)他の製剤と混合しないこと。

3)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。

4)「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。

(2)投与時：

1)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ため。）

2)他の製剤との混注を避けること。

3)本剤は溶解後ただちに使用すること。

4)不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人における薬物動態（外国人データ）

健康成人（15 例）を対象に、本剤 50 IU/kg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった。

	血漿中半減期（時間）	回収率[a)] (IU/dL)/(IU/kg)	
	中央値(範囲)	幾何平均（90%信頼区間）	
第 II 因子	59.7 (25.0-135.3)[b)]	2.2	(2.0-2.3)
第 VII 因子	4.2 (2.1-9.2)	2.4	(2.3-2.6)
第 IX 因子	16.7 (9.5-127.1)[b)]	1.6	(1.4-1.8)
第 X 因子	30.7 (16.9-43.8)	2.1	(2.0-2.3)
プロテイン C	47.2 (9.3-121.7)[b)]	2.8	(2.7-3.0)
プロテイン S	49.1 (33.1-83.3)[b)]	2.0	(1.8-2.1)

a) 回収率＝［C_{max}(IU/dL)－投与前の濃度(IU/dL)］/投与量(IU/kg)
b) two-compartment model で算出した終末相半減期

【臨床成績】

1. 急性重篤出血を呈した患者及び緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者を対象とした試験（国内試験、3004 試験）

ビタミン K 拮抗薬投与中に急性重篤出血を呈した患者（出血群）6 例及び緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者（手術群）5 例に、投与前の PT-INR に基づき本剤 25～50 IU/kg を投与した。投与前の PT-INR の中央値（最大値、最小値）は、出血群で 4.76（2.26、10.56）、手術群で 3.13（2.11、5.82）であった。投与終了後 30 分時点の PT-INR の中央値（最大値、最小値）は、出血群で 1.11（1.01、1.38）、手術群で 1.25（1.07、1.92）であった。

2. 海外臨床試験成績

(1) 急性重篤出血を呈した患者を対象とした試験（海外試験、3002 試験）

ビタミン K 拮抗薬投与中に急性重篤出血を呈した患者に、投与前の PT-INR に基づき本剤 25～50 IU/kg 又は血漿 10～15 mL/kg を投与した。その結果、主要評価項目において、本剤の血漿に対する非劣性が示された（非劣性限界値：－10%）。

主要評価項目	被験者数（%）［95%信頼区間］		投与群間差（本剤–血漿）% [95%信頼区間]
	本剤 (98 例)	血漿 (104 例)	
止血効果が「有効」とされた割合	71 (72.4%) [63.6; 81.3]	68 (65.4%) [56.2; 74.5]	7.1% [- 5.8; 19.9]
投与終了後 30 分の時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した割合	61 (62.2%) [52.6; 71.8]	10 (9.6%) [3.9; 15.3]	52.6% [39.4; 65.9]

(2) 緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者を対象とした試験（海外試験、3003 試験）

ビタミン K 拮抗薬投与中に緊急の外科手術／侵襲的処置を要する患者に、投与前の PT-INR に基づき本剤 25～50 IU/kg 又は血漿 10～15 mL/kg を投与した。その結果、主要評価項目において、本剤の血漿に対する非劣性が示された（非劣性限界値：－10%）。

主要評価項目	被験者数(%)［95%信頼区間］		投与群間差（本剤–血漿）% [95%信頼区間]
	本剤 (87 例)	血漿 (81 例)	
止血効果が「有効」とされた割合	78 (89.7%) [83.3; 96.1]	61 (75.3%) [65.9; 84.7]	14.3% [2.8; 25.8]
投与終了後 30 分の時点で PT-INR が 1.3 以下に低下した割合	48 (55.2%) [44.7; 65.6]	8 (9.9%) [3.4; 16.4]	45.3% [31.9; 56.4]

【薬効薬理】

1. 薬理作用

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において、本剤は用量依存的にプロトロンビン時間（PT）及びトロンビンのピーク値を低下させた[1]。

ラットのフェンプロクモン誘発性出血モデル（*in vivo*）において、本剤 50 IU/kg 投与により PT 及び活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は正常化され、クマリン過量投与による出血を防いだ[2]。

2. 作用機序

血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子は肝臓でビタミン K の存在下で生合成される血液凝固因子である。本剤は、ビタミン K 拮抗薬の投与により減少したこれらの因子を補充することにより出血傾向を抑制する。

【取扱い上の注意】

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。

【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）

【主要文献】

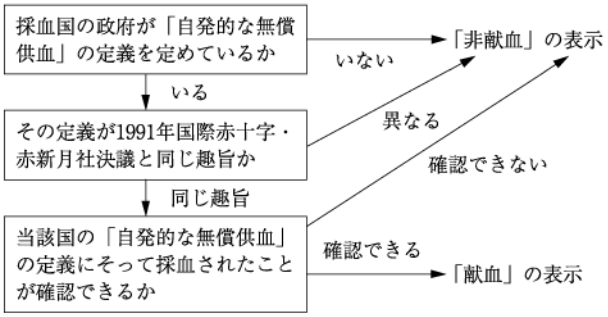
1) Tanaka K.A., et al.: Thromb Res. **122**, 117, 2008
2) Dickneite, G: Thromb Res. **119**, 643, 2007

【文献請求先】

CSL ベーリング株式会社
くすり相談窓口
〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目 7 番 12 号
電話：0120-534-587

【献血又は非献血の区別の考え方】

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ありません。この表示区別は、下記の手順に従って決められています。



[ケイセントラ静注用 500/1000 の使用方法]

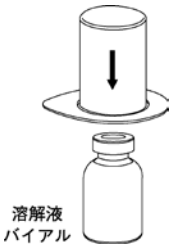
1. 薬剤バイアル及び溶解液バイアルを室温に戻す。両バイアルのプラスチックキャップをはずし、ゴム栓をアルコール綿等で消毒する。

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。ブリスター包装から取り出さないこと。（図 1）



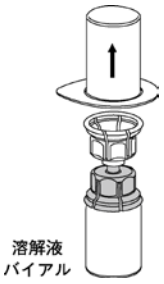
（図 1）

3. 溶解液バイアルを水平の台に置き、しっかりと握る。溶解器をブリスター包装に入れたままの状態で取り、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）



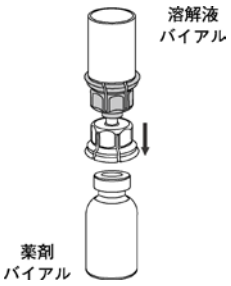
（図 2）

4. ブリスター包装の縁をつかみ、ブ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）



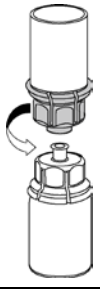
（図 3）

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します。（図 4）



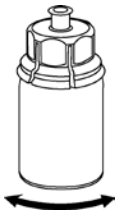
（図 4）

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）

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）



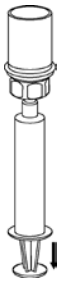
（図 6）

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アーロックに接続し、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で、溶解器を注射器から取り外す。（図 9）



（図 9）

製造販売（輸入）:
CSLベーリング株式会社
東京都江東区東雲一丁目 7 番12号

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

1.8.2　効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

CSL ベーリング株式会社

目次

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠 4
1.8.2.1. 効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1.1. 効能又は効果（案） 4
1.8.2.1.2. 効能又は効果の設定根拠 4
1.8.2.2. 用法及び用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.2.1. 用法及び用量（案） 4
1.8.2.2.2. 用法及び用量の設定根拠 4
1.8.2.3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠 5
1.8.2.3.1. 禁忌 5
1.8.2.3.1.1. 禁忌（案） 5
1.8.2.3.1.2. 禁忌の設定根拠 5
1.8.2.3.2. 用法及び用量に関連する使用上の注意 5
1.8.2.3.2.1. 用法及び用量に関連する使用上の注意（案） 5
1.8.2.3.2.2. 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠 5
1.8.2.3.3. 慎重投与 5
1.8.2.3.3.1. 慎重投与（案） 5
1.8.2.3.3.2. 慎重投与の設定根拠 6
1.8.2.3.4. 重要な基本的注意 6
1.8.2.3.4.1. 重要な基本的注意（案） 6
1.8.2.3.4.2. 重要な基本的注意の設定根拠 7
1.8.2.3.5. 副作用 8
1.8.2.3.5.1. 副作用（案） 8
1.8.2.3.5.2. 副作用の設定根拠 8
1.8.2.3.6. 高齢者への投与 9
1.8.2.3.6.1. 高齢者への投与（案） 9
1.8.2.3.6.2. 高齢者への投与の設定根拠 9
1.8.2.3.7. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 9
1.8.2.3.7.1. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案） 9
1.8.2.3.7.2. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠 9
1.8.2.3.8. 小児等への投与 9
1.8.2.3.8.1. 小児等への投与（案） 9
1.8.2.3.8.2. 小児等への投与の設定根拠 9
1.8.2.3.9. 過量投与 10
1.8.2.3.9.1. 過量投与（案） 10

1.8.2.3.9.2.　過量投与の設定根拠..... 10
1.8.2.3.10.　適用上の注意..... 10
1.8.2.3.10.1.　適用上の注意（案）..... 10
1.8.2.3.10.2.　適用上の注意の設定根拠..... 10

1.8.2. 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1.　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1.　効能又は効果（案）

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

1.8.2.1.2.　効能又は効果の設定根拠

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。

1.8.2.2.　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1.　用法及び用量（案）

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 100kg 以下の場合	体重 100kg 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

1.8.2.2.2.　用法及び用量の設定根拠

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。

1.8.2.3.　使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1.　禁忌

1.8.2.3.1.1.　禁忌（案）

【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。］

1.8.2.3.1.2.　禁忌の設定根拠

DIC 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大きいため設定した。

1.8.2.3.2.　用法及び用量に関連する使用上の注意

1.8.2.3.2.1.　用法及び用量に関連する使用上の注意（案）

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉
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。

1.8.2.3.2.2.　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤による欠乏凝固因子の補充効果は持続しないため、一定期間の VKA 療法に拮抗するために、ビタミン K 製剤の併用を考慮すべきと考えられることから設定した。

1.8.2.3.3.　慎重投与

1.8.2.3.3.1.　慎重投与（案）

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(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［「重要な基本的注意」の項参照］
(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。］

(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。］

1.8.2.3.3.2.　慎重投与の設定根拠

(1) 本剤の成分（有効成分及び添加物）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ため設定した。

(2) 本剤は添加剤としてヘパリンを含有するため設定した。

(3), (4) 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ことから､他剤の記載を参考に設定した。

1.8.2.3.4.　重要な基本的注意

1.8.2.3.4.1.　重要な基本的注意（案）

2.重要な基本的注意

［患者への説明］

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。

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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。］

(5) 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。

(6) 本剤には添加物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。

1.8.2.3.4.2.　重要な基本的注意の設定根拠

(1) 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、及び血漿分画製剤の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ことから設定した。

(2) 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ことから設定した。

(3) 本剤投与の対象患者は、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、治療経験をもつ医師の下で慎重に使用されるべきと考えられることから設定した。

(4) 個々の患者による病状、病態によって本剤の効果の持続時間が大きく左右されること、及び治療実施施設での本剤の効果の適切なモニタリング実施が重要であると考えられるため設定した。また、海外での市販後において、本剤の追加投与（本邦で承認外の用法・用量）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は、本剤以外の治療を行うよう設定した。

(5) 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、リスク・ベネフィットを考慮し、速やかな抗凝固剤の治療を再開する注意喚起として設定した。

(6) 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本症が発現する可能性があるため設定した。

1.8.2.3.5. 副作用

1.8.2.3.5.1. 副作用（案）

3.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）

(1)**重大な副作用**注)

1) 血栓塞栓症（3.8%）…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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）…ショック、アナフィラキシー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適切な処置を行うこと。

3) 播種性血管内凝固（DIC）（頻度不明）…播種性血管内凝固（DIC）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適切な処置を行うこと。

(2)**その他の副作用**注)

	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。

1.8.2.3.5.2. 副作用の設定根拠

(1)重大な副作用

1) 血栓塞栓症は致死的又は重篤な転帰にいたることがある重大な副作用であり、海外第Ⅲ相臨床試験において 3.8%の発現が認められていることから設定した。

2) 本剤の有効成分及び添加物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ため設定した。

3) DIC 患者に本剤を投与すると血栓塞栓症発現のリスクを増大させ DIC 状態をさらに悪化させる可能性が大きいため設定した.

(2)その他の副作用

本剤の海外臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.2.3.6.　高齢者への投与

1.8.2.3.6.1.　　高齢者への投与（案）

4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

1.8.2.3.6.2.　　高齢者への投与の設定根拠

一般的な高齢者への投与時の注意として、また本剤の国内外の臨床試験成績に基づき設定した。

1.8.2.3.7.　妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1.8.2.3.7.1.　　妊婦、産婦、授乳婦等への投与（案）

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。］

1.8.2.3.7.2.　　妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

本剤の非臨床試験では生殖発生毒性試験ならびに乳汁移行試験を実施していないこと、また本剤の臨床試験では妊婦、産婦、授乳婦の治療経験がなく、妊娠中、授乳中の投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

1.8.2.3.8.　小児等への投与

1.8.2.3.8.1.　　小児等への投与（案）

6.小児等への投与 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。［小児等に対する安全性は確立していない。］

1.8.2.3.8.2.　　小児等への投与の設定根拠

本適応症における小児等を対象とした臨床データはなく、小児等に対する安全性は確立していないため設定した。

1.8.2.3.9. 過量投与

1.8.2.3.9.1.　過量投与（案）

7.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。このような症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

1.8.2.3.9.2.　過量投与の設定根拠

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、静脈血栓症及び肺寒栓症等の発症リスクを高めると考えられることから、本剤投与により当該症状があらわれることを事前に想起させ、適切な処置を行うことを促すため設定した。

1.8.2.3.10. 適用上の注意

1.8.2.3.10.1.　適用上の注意（案）

8.適用上の注意 (1)調製時： 1)添付の溶剤以外は使用しないこと。 2)他の製剤と混合しないこと。 3)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。 4)「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。 (2)投与時： 1)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ため。） 2)他の製剤との混注を避けること。 3)本剤は溶解後ただちに使用すること。 4)不溶物又は混濁が認められるものは使用しないこと。

1.8.2.3.10.2.　適用上の注意の設定根拠

これらの適用上の注意は、一般的な実臨床上の注意事項に基づき、また同種同効薬の記載を参考に設定した。

注入速度については、国内外の臨床試験に基づき設定した。

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

1.9　一般的名称に係る文書

CSL ベーリング株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書.....3

1.9　一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「乾燥濃縮人プロトロンビン複合体」とする。

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

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

目次

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10.1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

平成 10 年 3 月 18 日医薬審第 268 号医薬安全局審査管理課長通知「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」に従い作成した。

表 1.10.1-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>乾燥濃縮人プロトロンビン複合体</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。

<table>
<tr><td rowspan="2">投与前のプロトロンビン時間−国際標準比（PT-INR）</td><td colspan="2">投与量</td></tr>
<tr><td>体重 100kg 以下の場合</td><td>体重 100kg を超える場合</td></tr>
<tr><td>2 ～ ＜4</td><td>25 IU /kg</td><td>2500 IU</td></tr>
<tr><td>4 ～ 6</td><td>35 IU /kg</td><td>3500 IU</td></tr>
<tr><td>＞6</td><td>50 IU /kg</td><td>5000 IU</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：乾燥濃縮人プロトロンビン複合体
製剤（市販名）：
ケイセントラ静注用 500
ケイセントラ静注用 1000

<table>
<tr><td rowspan="2">成分</td><td colspan="2">1 バイアル中の分量</td></tr>
<tr><td>ケイセントラ静注用 500</td><td>ケイセントラ静注用 1000</td></tr>
<tr><td>人プロトロンビン複合体</td><td>500 IU</td><td>1,000 IU</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性試験　（投与経路：静脈内投与）
概略の致死量 主な所見
マウス♂♀　200 IU/kg　削痩及び粗毛、体重減少、体重増加抑制、死亡
ラット♂♀　>100 IU/kg　一般状態に変化なし
ラット♂♀　500 IU/kg　立毛、鎮静、摂餌量減少、体重減少、死亡等

本剤は、臨床使用が単回投与であり、また成分が実験動物にとって異種タンパク質であるため、反復投与試験を実施してもアナフィラキシー反応の誘発により、臨床的に意味のある情報は得られないと考えられたことから、反復投与毒性試験は実施しなかった。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>海外第 III 相試験（3001 試験+3002 試験+3003 試験）統合解析 234 例の副作用発現率
20／234 = 8.5%
<table>
<tr><td>副作用の種類</td><td>発現頻度（例）</td><td>発現率（%）</td></tr>
<tr><td>虚血性脳卒中</td><td>2</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>PT-INR 増加</td><td>2</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>深部静脈血栓症</td><td>2</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>四肢静脈血栓症</td><td>2</td><td>0.9</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>2</td><td>0.9</td></tr>
</table>
本邦における第 III 相試験（3004 試験）11 例において認められた副作用は、心房血栓症 1 例、脾臓梗塞 1 例であった。なお、臨床検査異常変動はみられなかった。</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>CSL ベーリング株式会社（製剤：輸入）
CSL Behring GmBH（原体・製剤：製造）</td></tr>
</table>

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

1.10.2　生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

CSL ベーリング株式会社

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

<table>
<tr><td>一般名：</td><td>乾燥濃縮人プロトロンビン複合体</td></tr>
<tr><td>販売名：</td><td>ケイセントラ静注用 500
ケイセントラ静注用 1000</td></tr>
<tr><td>申請者：</td><td>CSL ベーリング株式会社</td></tr>
<tr><td>効能・効果：</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量：</td><td>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。
<table>
<tr><td rowspan="2">投与前のプロトロンビン時間−国際標準比（PT-INR）</td><td colspan="2">投与量</td></tr>
<tr><td>体重 100kg 以下の場合</td><td>体重 100kg を超える場合</td></tr>
<tr><td>2 ～＜4</td><td>25 IU /kg</td><td>2500 IU</td></tr>
<tr><td>4 ～ 6</td><td>35 IU /kg</td><td>3500 IU</td></tr>
<tr><td>＞6</td><td>50 IU /kg</td><td>5000 IU</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用の有無</td><td>☒使用→　　使用している場合は以下の欄を記入
☐不使用</td></tr>
<tr><td>使用した生物由来原料等</td><td>☐ヒト由来細胞・組織、☒ヒト由来成分（血液、尿、その他）
☐動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他）
原材料名；ヒトの血液（血漿）、アンチトロンビン III、人血清アルブミン、ヘパリンナトリウム</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等の使用目的</td><td>☐宿主細胞、☐培地添加物、☒その他の製造原材料、
☒製剤添加物、☐その他（　　）</td></tr>
<tr><td>原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング･管理の内容：</td><td>濃縮人プロトロンビン複合体、アンチトロンビン III、人血清アルブミンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料等である血液（血漿）は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。さらに、核酸増幅検査により A 型肝炎ウイルス RNA が陰性であること、パルボウイルス B19 - DNA が [redacted] IU/mL 以下であることが確認されている。

ヘパリンナトリウムはブタの腸粘膜に由来する。原材料である腸粘膜は、健康なブタに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。</td></tr>
<tr><td>生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：</td><td>別紙様式２のとおり</td></tr>
<tr><td>ウイルスクリアランス試験結果の概要：</td><td>別紙１のとおり</td></tr>
<tr><td>製造工程の概要(フローチャート)：
（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）</td><td>別紙２のとおり</td></tr>
</table>

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称[注１)、注２)]	ヒトの血液（血漿）
使用した生物由来原料等の分類	☒ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの)、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☒有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、☐その他の製造原料等（　　）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト･動物のスクリーニング・管理の内容[注３)]	濃縮人プロトロンビン複合体は、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料である血液（血漿）は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。さらに、核酸増幅検査により A 型肝炎ウイルス RNA が陰性であること、パルボウイルス B19- DNA が [redacted] IU/mL 以下であることが確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容[注４)]	
製造工程の概要（フローチャート）[注５)注６)] （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要[注７)]	別紙 1-1（表 1-1）のとおり

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称 注１），注２）	アンチトロンビンⅢ
使用した生物由来原料等の分類	☒ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、 ☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、 ☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☐有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、 ☒その他の製造原料等（原薬製造工程材料）、☒製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注３）	アンチトロンビン III は、ヒトの血液（血漿）に由来する。原料である血液（血漿）は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。さらに、核酸増幅検査により A 型肝炎ウイルス RNA が陰性であること、パルボウイルス B19 - DNA が [redacted] IU/mL 以下であることが確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注４）	[redacted]、硫酸アンモニウム沈殿、及びパスツリゼーションによるウイルス不活化/除去処理が行われる.
製造工程の概要（フローチャート）注５）注６） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要注７）	別紙 1-1（表 1-2）のとおり

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称 注１），注２）	人血清アルブミン
使用した生物由来原料等の分類	☒ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、☐動物由来成分、☐その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	☐有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、☒その他の製造原料等（原薬製造工程材料）、☒製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容注３）	人血清アルブミンは、ヒトの血液（血漿）に由来する。原材料である血液（血漿）は、健康なヒトに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。さらに、核酸増幅検査により A 型肝炎ウイルス RNA が陰性であること、パルボウイルス B19 - DNA が [redacted] IU/mL 以下であることが確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注４）	生物由来原料としてエタノール沈殿、[redacted]、及びパスツリゼーションによるウイルス等の不活化／除去処理或いはエタノール沈殿及びパスツリゼーションによるウイルス不活化/除去処理が行われる。
製造工程の概要（フローチャート）注５）注６）（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要注７）	別紙 1-2（表 1-3、表 1-4）のとおり

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「〇〇（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称 注１），注２）	ヘパリンナトリウム
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、 □ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ☒その他の製造原料等（原薬製造工程材料）、☒製剤添加物、 □その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 注３）	ヘパリンナトリウムはブタの腸粘膜に由来する。原材料である腸粘膜は、健康なブタに由来し、生物由来原料基準に従って適格性が確認されている。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 注４）	生物由来原料として酸処理、酸化処理、及び酸化/加温処理、或いは熱処理、[redacted]、及び過酸化水素処理によってウイルス不活化/除去処理が行われる。
製造工程の概要（フローチャート） 注５）注６） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 2 のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要注７）	別紙 1-2（表 1-5）のとおり

注１）複数の生物由来原料等を使用している場合、別紙様式２は当該原料等ごとに作成する。
注２）動物種及び使用部位も記載する。
注３）合致する告示・通知等がある場合は引用する。
注４）生物由来原料等の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。
注５）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料等を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原材料名）と同じ」と記載してもよい。
注６）生物由来原料等の製造工程については、記載する必要はない。
注７）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料等の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙１-1：ウイルスクリアランス試験結果の概要

表 1-1：製品製造工程の各ウイルス除去ステップにおけるウイルスクリアランス試験結果

工程 / 試験ウイルス	試験した製造段階/ クリアランス・スケール (% of manufacturing scale)			総クリアランス指数
	STAGE 3 / [redacted]	Stage 4 / [redacted]	STAGE 5 / [redacted]	
	パスツリゼーション [log_{10}]	硫酸アンモニウム沈殿とリン酸カルシウム吸着溶出 [log_{10}]	[redacted]ろ過 [log_{10}]	[log_{10}]
Enveloped Viruses				
HIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 18.2
BVDV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 16.3
PRV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 15.8
WNV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 14.6
Non-Enveloped Viruses				
HAV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 10.8
CPV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	7.8
B19V	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N/A

[redacted] N/A　該当しない

表 1-2：アンチトロンビン III (Kybernin® P) の各ウイルス除去ステップにおけるウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数（log_{10}）						
	HIV	BVDV	PRV	WNV	HAV	CPV	B19V
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
硝酸アンモニウム沈殿	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
パスツリゼーション	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	≥ 11.6	≥ 12.8	10.8	N/A	≥ 10.5	3.5	10.7

[redacted]、N/A：該当しない

別紙１-２：ウイルスクリアランス試験結果の概要

表 1-3：人血清アルブミン(Human Albumin 20% Behring) の各ウイルス除去ステップにおけるウイルスクリアランス指数

試験ウイルス	ウイルス除去ステップ		総ウイルスクリアランス指数
	[redacted]% エタノール沈殿 [log_{10}]	パスツリゼーション [log_{10}]	[log_{10}]
HIV	[redacted]	[redacted]	**≥11.3**
BVDV	[redacted]	[redacted]	**≥13.5**
PRV	[redacted]	[redacted]	**≥14.0**
HAV	[redacted]	[redacted]	**≥10.4**
CPV	[redacted]	[redacted]	**4.0**
B19V	[redacted]	[redacted]	**N/A**

[redacted]、N/A: 該当しない

表 1-4：人血清アルブミン(AlbuRx® 25) の各ウイルス除去ステップにおけるウイルスクリアランス指数

試験ウイルス	ウイルス除去ステップ				総クリアランス指数 [a]
	分離工程			不活化	
	[redacted]%エタノール沈殿 [Log_{10}]	[redacted]%エタノール沈殿 [Log_{10}]	[redacted] [Log_{10}]	パスツリゼーション [Log_{10}]	[Log_{10}]
HIV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 9.7
BVDV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 11.0
PRV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 11.4
SIN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N/A
BEV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	N/A
HAV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 7.3
B19V	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	≥ 8.4

[redacted]及び[redacted]の最大値合計

[redacted]; N/A　該当しない

表 1-5：ヘパリンナトリウムの各ウイルス除去ステップにおけるウイルスクリアランス指数

	製造工程	PCV	Reo3	PRV	PIV3
ヘパリンナトリウム [1]	酸処理 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	酸化処理 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	酸化/加温処理 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	総ウイルスクリアランス指数	＞4.81	＞5.72	＞9.15	＞9.86
ヘパリンナトリウム [2]	熱処理 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]% [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	過酸化水素処理 [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	総ウイルスクリアランス指数	≥ 10.66	≥ 12.92	≥ 9.73	≥ 11.62

1：本剤、[redacted]及び[redacted]の製造工程及び添加剤で使用（[redacted]社における製造）

2：本剤の製造工程及び添加剤で使用（[redacted]社における製造）

別紙１-3：ウイルスクリアランス試験結果の概要

表１-６：各バリデーション試験に用いたモデルウイルス

略号	ウイルス名	対象とするウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス (エンベロープウイルス)
BVDV	Bovine Viral Diarrhea Virus	C 型肝炎ウイルス(エンベロープウイルス)
PRV	Pseudorabies Virus	仮性狂犬病ウイルス(エンベロープウイルス)
WNV	West Nile Virus	ウエストナイルウイルス(エンベロープウイルス)
HAV	Hepatitis A virus	A 型肝炎ウイルス(非エンベロープウイルス)
CPV	Canine parvovirus	イヌパルボウイルス(非エンベロープウイルス)
B19V	Human B19 Virus	ヒトパルボウイルス B19 (非エンベロープウイルス)
SIN	Sindbis virus	シンドビスウイルス(エンベロープウイルス)
BEV	Bovine enterovirus	ウシ腸内ウイルス(非エンベロープウイルス)

別紙２：製造工程の概要（フローチャート）

図２－１：ウイルス除去工程に基づく製造方法の流れ図
（ウイルス除去工程を網掛け部で示す）

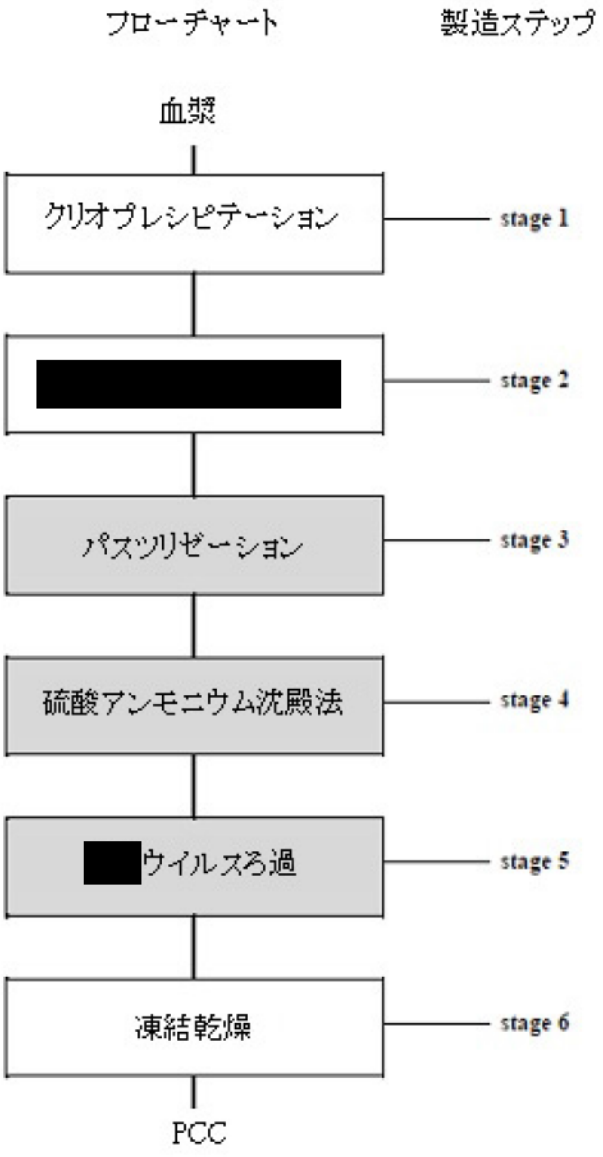


表２－１：ウイルスバリデーション試験で解析した工程条件の概要

工程	説明	工程条件
3	パスツリゼーション	温度 60[redacted]°C、10[redacted]時間攪拌維持。 その後 [redacted]°C 冷却
4	硫酸アンモニウム沈殿法 (硫酸アンモニウム沈殿と リン酸カルシウム吸着溶出)	[redacted]分以内 [redacted]°C で飽和硫酸アンモニウム溶液を [redacted]%まで加え [redacted]分撹拌後、ろ過。 [redacted]につきリン酸三カルシウム [redacted]g を加え、pH[redacted]とし、 [redacted]°C で [redacted]分間吸着処理後、ろ過
5	[redacted]ウイルスろ過 [redacted]フィルトレーション	[redacted]のウイルスフィルター[redacted]個 膜圧[redacted]bar 以下、[redacted]°C でろ過 ろ過面積はそれぞれ[redacted]m^2

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧
* ZLB Behring, Aventis Behring等の旧社名、group companyにおける実施もCSL Behring GmbHと表記している

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S 原薬					
3.2.S.1 一般情報					
3.2.S.1.1	Nomenclature	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.1.2	Structure	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.1.3	General Properties	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2 製造					
3.2.S.2.1	Manufacturer	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-1	Overall Process Summary	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-2	Flow Chart of the Production Process	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-3	Batch and Scale Definition	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-4.1	P-400C-04 - Production Process to obtain Cryoprecipitate and Cryodepleted Plasma	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-4.2	P-400C1-05 - Adsorption of Prothrombin Complex and C1 Esterase Inhibitor	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-4.3	P-601J-2.0 - Production Procedure Beriplex P/N	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-4.5	Production Process Kankankee - [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-5	Critical Process Steps	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-6	Conditions of Use and Reuse of Material	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.2-7	Transfer and Storage Conditions	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.2-7.1	871359-00 - Transportvalidation [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-1	Starting Material (Human Plasma)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-1.1	Statement on CSL Behrings' Plasma Policy	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-1.2	A-0215-23.0 Human Plasma for Fractionation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-1.3	A-1418-10.0 Plasmapool	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2	Ingredients used in Processing	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2.1	Ingredients used in Processing with Reference to a Monograph	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2.1.1	A-0011-13.0 - Ammonium sulfate	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2.2	Ingredients used in Processing without Reference to a Monograph	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-2.2.1	A-1581-1.0 - [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3.1	Auxiliary Materials used in Processing with Reference to a Monograph	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3.2	Auxiliary Materials used in Processing without Reference to a Monograph	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3.2.1	A 0003-14.0 - [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.3-3.3	Filter Materials	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-1	Controls of Critical Steps - Process Control Parameters	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2	Control of Intermediates	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.1	Q-04-040-11.0 - [redacted] for identity test following Ph. Eur.	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.4-2.1.2	Q-10-053-5.0 - Determination of Citrate	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.3	Q-10-073-5.0 - Determination of chloride	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.4	Q-10-078I-4.0 - Determination of the Factor II activity in in-process samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.5	Q-10-079I-4.0 - Determination of the Factor VII activity in in-process samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.6	Q-10-080I-4.0 - Determination of the Factor X activity in in-process samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.7	Q-10-081I-6.0 - Determination of the Factor IX activity in in-process samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.8	Q-16-002-14.0 - Automatic total nitrogen assay	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.9	Q-24-098-5.0 - Determination of the number of reproductive, aerobic microorganisms in the in-process sample 'plasma pool low in cryogen'	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.10	Q-24-134-6.0 - Determination of the count of reproductive, aerobic microorganisms in in-process samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.1.11	Q-24-314-8.0 - Determination of endotoxins applying the kinetic-chromogenic method	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.1	MVR-04-040-P400-01 - Testing of presence of absence of human and animal protein	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.2	MVR-10-053-P601-01 - Determination of citrate	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.3	MVR-10-073-P601_P630-01 - Chloride determination	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.4	MVR-10-078I-P601_P611-01 - Determination of Factor II-activity in inprocess-control samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.5	MVR-10-078_10-078I-1.0 - Determination of the Factor II Activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.4-2.2.6	MVR-10-079I-P601_P611-01 - Determination of Factor VII activity in in-process control samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.7	MVR-10-079_10-079I-3.0 - Determination of the Factor VII Activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.8	MVR-10-080I-P601_P611-01 - Determination of Factor X activity in in-process-control samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.9	MVR-10-081I-P601_P611-01 - Determination of Factor IX activity in in-process-control samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.10	MVR-16-002-P400 (cryo poor plasma and cryo poor plasma after adsorption)-01 - Automatic total nitrogen assay	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.11	MVR-24-098-P400-cryo poor plasma-01 - Determination of the count of viable microorganisms in the in-process sample	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.12	MVR-24-134-12.0 - Determination of the total aerobic microbial count	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-2.2.13	MVR-24-314-Beriplex-1.0 - Quantification of bacterial endotoxins using the LAL-test	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.4-3	Stability of Intermediates	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-1	SR-601-004-01 - Process validation and/or evaluation, overall summary	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2.1	RA-400C-001-01 - Risk analysis of the production steps of the basic fractionation according to production procedure P-400C-04	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2.2	RA-601-010-02 - Risk Analysis for the production process of Beriplex P/N in accordance with Production Procedures P-601 and P-601U and Filling and Packaging Procedures F-601N and F-601UN (Module I and Module II)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.5-2.3	SR-706r- Kankakee Risk Analysis Post Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-2.4	RA-400C1-001 - Risk Assessment of the production process of the basic fractionation according to Production Procedure P-400C1	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3.1	EVA-28r-1.0 - Down-Scale Evaluation of [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3.2	EVA-29r-1.0 - Down-Scale Evaluation of [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3.3	EVA-27r-1.0 - Down-Scale Evaluation of the Stabilization and Pasteurization of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3.4	EVA-31r-1.0 - Down-Scale Evaluation of the Ammonium Sulfate Precipitation of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3.5	EVA-40r-1.0 - Down-Scale Evaluation of [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-3.6	EVA-63r-1.0 - Down-Scale Evaluation on the influence of ATIII on prevention of prothrombin activation after elution of [redacted] in the production process of Beriplex P/N	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.1	IR-601-004-01 - Evaluation of process control parameters and establishment of acceptance criteria for product quality attributes of the full scale production process of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.2	PV-601-037-02 - Full-Scale Process Validation for Beriplex P/N manufactured with [redacted] and comparison to process validation data of Beriplex P/N manufactured with [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.4	PV-601-013-01 - Full-Scale Process Validation of the Beriplex PN Production Process using [redacted] as Albumin Excipient	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.5-4.5	PV-601-016-01 - Full-Scale Process Validation of the Production Procedure of Beriplex P/N	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.6	IR-601-015-01 - Full-scale investigation of the mixing process of the ammonium sulfate precipitation in the precipitation container BH603 during the production process of Beriplex P/N	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.7	IR-611-003-01 - Full-Scale mixing study for [redacted] prior to pasteurization in the production process of [redacted] and Beriplex P/N (up-scaled manufacturing process)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.8	P4482 - Master Validation Plan for [redacted] (Beriplex)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.9	C30530 - Process validation basis fractionation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.10	VSR C3000125 - Validation of the Building 18[redacted] (Beriplex ®)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.11	SR-468r - Comparison of Intermediates Processed with [redacted] to Intermediates from a Benchmark Process	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.12	PV-601-049-03 - Process Validation of the storage stability of the intermediate [redacted] manufactured in Kankakee, USA	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.13	PV-601-025-01 - Comparison of Full-scale process validation data for Beriplex P/N manufactured by using both [redacted] produced in Marburg and in Kankakee	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.14	IR-601-028-02 - Analysis of the impurity profile of Beriplex P/N manufactured with [redacted] and comparison with the impurity profile of product manufactured with [redacted] / [redacted]	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.2.5-4.15	PV-601-040-02 - Comparison of full scale process validation data for Beriplex P/N manufactured in the established facility (Module I) and in the new facility (Module II)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.16	IR-601-031-01 - Full scale investigation of [redacted] the production process of Beriplex P/N (Module II)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.5-4.17	IR-601-032-01 - Analysis of the impurity profile of Beriplex P/N manufactured in the new facility Module II and comparison of the impurity profile to results from the established facility Module I (P-601 and F601-N)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-1	WL251094 - Validation of the filtration for virus removal of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-2	WL271094 - Development of the filtration for virus removal of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-3	JR131294 - Validation of the filtration for virus removal of Beriplex PN. Analyses of biochemical parameters	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-4	EL-069-01 - Plastic-derived disposables with product contact extractables and leachables studies	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-5	EL-022-03 - Plastic-derived disposables with product contact extractables and leachables studies	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-6	EL-043-01 - Plastic-derived disposables with product contact extractables study	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-7	EL-029-01 - Plastic-derived disposables with product contact extractables and leachables studies	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.2.6-8	EL-071-02 Plastic-derived disposables with product contact extractables and leachables studies	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.3 特性					
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.3.2	Impurities	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S.4 原薬の管理					
3.2.S.4.1	Specification	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.4.4	Batch Analyses	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.4.5-1	Warning and Action Limits for Step Yields	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質					
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系					
3.2.S.6	Container Closure System	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性					
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.S.7.3	Stability Data	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

3.2.P 製剤					
3.2.P.1 製剤及び処方					
3.2.P.1-1	Description	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.1-2	Composition	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.1-3	Reconstitution Diluent	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1-4	Container and Closure (Brief Description)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯					
3.2.P.2.1.1	Drug Substance	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.1.1-1	RES-62r-1.0 - Potency of Protein S in Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.1.2	Excipients	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.2.1	Formulation Development	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.2.2	Overages	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.2.3	Physicochemical and Biological Properties	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.4	Container Closure System	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.6-1	EVA-37r-1.2 - Functionality testing of the Mix2vial Transfer Device with Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.2.6-2	QAL-14r-1.0 - Compatibility of Mix2vial device with Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3 製造					
3.2.P.3.1	Manufacturer	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-1	Overall Process Summary	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.3.3-2	Flow Chart of the Production Process	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-3	Batch Code Explanation and Scale Definition	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.1	Production Procedure (Final Bulk)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.2	Filling and Packaging Procedure F-601-9.0	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.3	Lyophilisation cycle for Beriplex P/N 250 IU and 500 IU	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.5	Filling and Packaging Procedure F-601N-4.0	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.6	Recipe for the lyophilisation of Beriplex P/N 500 IU	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.7	Recipe for the lyophilisation of Beriplex P/N 1000 IU	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.3-4.8	Recipe for the lyophilisation of Beriplex P/N 250 IU	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.4-1	Controls of Critical Steps - Process Control Parameters	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.4-2	Control of Intermediates	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.4-3.1	Intermediates - Holding Times	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.4-3.2	PV-601-009-01 - Holding Time of Beriplex PN Final Bulk Solution	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-1	SR-601-005-01 - Process validation and/or evaluation, overall summary	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-2	Risk Analyses	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3	Full Scale Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4.1	PV-601-005-01 - Lyophilization Validation for Beriplex PN 250 and Beriplex PN 500	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.3.5-3.2	PV-601-010-01 - Lyophilization Re-Validation for Beriplex PN 500	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.3	PV-601-012-01 - Lyophilization Revalidation for Beriplex PN 500	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5	PV-601-015-01 - Lyophilization Revalidation for Berplex P/N 500 with increased bulk volume	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.5	PV-601-019-01 - Lyophilization Validation of Beriplex P/N 500 (Building M305, 4th floor)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.6	PV-601-022-01 - Process validation of the filling process of Beriplex P/N 500, Final bulk homogeneity and visual inspection of the finished product in building M305, 4th floor	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.8	PV-601-023-01 - Comparison of full-scale process validation data for Beriplex P/N manufactured according to both, the current and the up-scaled manufacturing process	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.9	IR-601-018-01 - Full-scale investigation of the microbial count and endotoxin level in the production process of Beriplex P/N (up-scaled manufacturing process)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.10	PV-601-027-01 - Process Validation of the storage stability of the final bulk solution using [redacted] manufactured in Kankakee, USA	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.11	IR-601-023-01 - Full-scale investigation of the Bioburden and Endotoxin level throughout the production process of Beriplex P/N using [redacted] manufactured in Kankakee, USA	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.12	PV-601-024-01 - Process Validation for the Filling Process of Beriplex P/N 1000 IU	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.13	PV-601-029-01 - Lyophilization Validation of Beriplex P/N 1000	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.14	PV-601-028-01 - Lyophilization Validation of Beriplex P/N 250	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.3.5-3.15	PV-601-032-01 - Filling Process Validation of Beriplex P/N 250	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.16	PV-601-035-01 - Lyophilization Re-validation of Beriplex P/N 1000 / Kcentra 1000 using freeze-dryer GT015	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.17	PV-601-034-01 - Lyophilization Re-validation of Beriplex P/N 500 / Kcentra 500 using freeze-dryer GT020	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.18	PV-601-033-01 - Lyophilization Re-validation of Beriplex P/N 250	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-3.19	PV-601-041-01 - Storage stability of the final bulk solution of the production process of Beriplex P/N, Module II	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-4.1	SF-601-001-01 - Validation of [redacted] with regard to Sterile Filtration and Leachables in Contact with Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5.4	MF-M305-047-01 - Routine re-validation of aseptic processes by media fills in the filling area M305, 1st floor (Summary report 2012/13)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5.5	MF-601-002-01 - Process simulation of the aseptic process steps in the production of Beriplex P (Final bulk sterility)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5.6	MF-M305-060-01 - Routine re-validations of the aseptic processes by media fills in the filling area M305, 4th floor	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5.7	MF-601-004-01 - Process simulation of the aseptic process steps in the production of Beriplex/Kcentra (final bulk sterility)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.3.5-5.8	MF-601-005-01 - Process Simulation of the aseptic process steps in the new production area of Beriplex/Kcentra (final bulk sterility)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理					
3.2.P.4.1	Specifications	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.1-1	A-0086-24.0 Heparin Sodium	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.4.1-2	Q-444J-5.0 - Human Albumin 20 % Behring (Japan)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.1-3	Q-671-25.0 - Kybernin P 500 and 1000	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.1-4	A-1423-4.0 - Human Albumin 0.25 Ph.Eur._USP	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.4.6-1	FINAL STABILITY REPORT Investigation of the stability of the finished product Kybernin P		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.P.4.6-2	Evaluated Stabitlity data of Stability Study STR-671-008 (48 Months)		CSL Behring GmbH （海外）	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理					
3.2.P.5.1	Q-601J-5.0 Quality Control Procedure on Beriplex PN 250, 500 and 1000	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.1	Q-04-003-9.0 - Practicability and Organoleptic Test	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.2	Q-04-143-4.0 - Quantitative determination of protein S	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.3	Q-10-017A-4.0 - Determination of the ATIII immediate inhibitor activity (Heparin Cofactor) in plasma and concentrates	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.4	Q-10-063-4.0 - Test for activated coagulation factors	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.2.1.5	Q-10-078-5.0 - Determination of factor II activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.6	Q-10-079-4.0 - Determination of Factor VII activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.7	Q-10-080-4.0 - Determination of the Factor X activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.8	Q-10-081-6.0 - Determination of the Factor IX activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.9	Q-10-082-5.0 - Determination of the Protein C activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.10	Q-10-083-7.0 - Determination of the heparin activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.11	Q-11-055-8.0 - Determination of uniformity of mass	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.12	Q-16-004-23.0 - Determination of protein nitrogen	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.13	Q-16-112-10.0 - Measurement of particles	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.14	Q-16-345-9.0 - Determination of residual water in dry substance and liquid starting materials by means of titration according to Karl Fischer	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.15	Q-16-381-7.0 - Determination of the pH value (JP)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.16	Q-21-001-6.0 - Testing for pyrogens	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.17	Q-25-002-12.0 - Sterility test	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.18	Q-04-003-9.0 - Practicability and Organoleptic Test	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.19	Q-04-309-1.0 - Purity of Kcentra Japan	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.20	Q-16-023-12.0 - Determination of osmolality	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.21	Q-10-002-12.0 - Prolonged incubation of the test solution with fibrinogen (Ph. Eur.)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.2.1.22	Q-16-334-6.0 - Chloride determination	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.23	Q-16-048-11.0 - Enzymatic determination of citric acid and/or citrate	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.24	Q-04-036-4.0 - Quantitative determination of human albumin on the Behring-Nephelometer ProSpec	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.2.1.25	Q-21-020-2.0 - Abnormal Toxicity Test (General Safety Test)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.1	MVR-04-143-2.0 - Quantitative Determination of Protein S	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.2	MVR-10-017-Q601-01 - Determination of ATIII immediate inhibitor activity (Heparin Cofactor) in plasma and concentrate samples	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.3	MVR-10-017A/10-017I-1.0 - Determination of the AT III immediate inhibitor activity (Heparin Cofactor) in plasma and concentrates	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.4	MVR-10-078-Q601-01 - Determination of Factor II-activity incl. Addendum Report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.5	MVR-10-079-Q601-01 - Determination of Factor VII activity incl. Addendum Report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.6	MVR-10-080-Q601-01 - Determination of Factor X activity incl. Addendum Report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.7	MVR-10-081-Q601-01 - Determination of Factor IX activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.8	MVR-10-082-Q601_P601-01 - Determination of the Protein C activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.9	MVR-10-082-2.0 - Determination of the Protein C Activity	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.10	MVR-16-004-Q601-01 - Semi-automatic determination of protein-nitrogen	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3.1.11	MVR-16-345-6.0 - Determination of residual water in dry substances by means of titration according to Karl-Fischer	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.12	MVR-10-083-Q601/Q632/Q630-01 - Determination of the heparin activity chromogenic substrate test on the Behring coagulation timer - Beriplex P/N, Berinin P, Factor IX P Behring	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.13	MVR-10-083-3.0 - Determination of the Heparin Activity	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.14	MVR-25-002-Beriplex-2.0 - Sterility test on the basis of membrane filtration	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.15	MVR-10-080_10-080I-1.0 - Determination of the Factor X Activity	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.16	MVR-10-081/10-081I-4.0 - Determination of the Factor IX Activity	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.17	MVR-10-063-4.0 - Test for activated clotting factors	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.18	MVR-16-345-Q601-01-Determination of residual moisture by Karl fischer	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.19	MVR-04-309-1.0 - Purity of Kcentra Japan	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.20	MVR-16-023-Q601-1.0 - Determination of osmolality freezing point depression	-	Avents Behring (海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.21	MVR-10-002-Q601-1.0 - Testing for free thrombin, Fibrinogen Clotting Time (FCT) according to Ph. Eur.	-	ZLB Behring （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.22	MVR-16-334-Q601-1.0 - Chloride determination, Argentiometry with potentiometric end-point detection	-	ZLB Behring （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.23	MVR-16-048-Q601-1.0 - Manual determination of Citric acid resp. Citrate, UV-Method Boehringer Mannheim	-	Avents Behring (海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.3.1.24	MVR-04-036-1.0 - Quantitative Determination of Human Albumin in the Behring-Nephelometer ProSpec	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.4	Batch Analyses	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1	Certificates of Analysis for Conformance Lots	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-2	Certificates of Analysis - Production Lots	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-3	Certificates of Analysis for Conformance Lots Alburex 25	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-4	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-5	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-6	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-7	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-8	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-9	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-10	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-11	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-12	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-13	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-14	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.4-15	Certificates of Analysis - Full-scale Process Validation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.5-1	IR-601-005-01 - Analysis of the Impurity Profile of the Production Process of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.5-2	IR-601-009-01 - Analysis of the protein impurity profile of the final product of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.5-3	IR-601-010-01 - Comparison of Composition and Impurity Profile of Beriplex PN Final Product manufactured with Human Albumin 20 % Behring or Alburex 25	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.5-4	IR-601-011-01 - Full-scale Investigation of the Microbial Count and Endotoxin Level in the Production Process of Beriplex P/N	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.5-5	IR-601-024-02 - Analysis of the impurity profile of Beriplex P/N manufactured by using [redacted] from K3 and comparison of the impurity profile to the current manufacturing process (P-601 and F-601N)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質					
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.6-1	Preparation and calibration of in-house standards	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系					
3.2.P.7	Container Closure System	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.7-1.1	8 647 017(R)-3.0 - Injection vials for Beriplex PN 250	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.7-1.2	8 647 039(R)-4.0 - Injection vials for Beriplex PN 500	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.7-1.3	8 909 609(R)-3.0 - Combicap	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.7-1.4	8 647 059(R)-2.0 - Injection vials for Beriplex PN 1000	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.7-1.5	8 963 184(R)-4.0 - Infusion stoppers	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.7.4.1	PM/2013/23/II Container Closure Integrity Test by Vacuum Decay Method	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性					
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-1	Initial stability study (15 September 2000)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-2	STR-601-011-01Stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-3	STR-601-012-04 Final stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-4	STR-601-016-03 Final stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-5	STR-601-020-03 Final stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-6	STR-601-018-05 Final stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-7	STR-601-021-02 Final stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-8	STR-601-023JP-03 Final stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.1-9	STR-601-037JP-01 Interim stability report	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-1	Evaluated Stability data of the Initial Stability Study (15 September 2000)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-2	Evaluated Stability data of the Stability Study STR 601-011 1	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-3	Evaluated Stability data of the Stability Study STR-601-012 (36 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-4	Evaluated Stability data of the Stability Study STR-601-016 (36 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-5	Evaluated Stability data of the Stability Study STR-601-020 (36 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.8.3-6	Evaluated Stability data of the Stability Study STR-601-018 (36 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-7	Evaluated Stability data of the Stability Study STR-601-021 (36 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-8	Evaluated Stability data of the Stability Study STR-601-023JP (36 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P.8.3-9	Evaluated Stability data of the Stability Study STD-601-037JP (6 Months)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.P 注射用水					
3.2.P.5.1	Specifications	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A その他					
3.2.A.1 製造施設及び設備					
3.2.A.1	Facilities and Equipment	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価					
3.2.A.2.1	Human Prothrombin Complex (PCC)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-1	AASE-601-08 - Adventitious Agents Safety Evaluation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-2	DSVR-611-001-03 - Down-scale validation of Human Thrombin for Beriplast P process	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-3	VVR-601-HIV-03 - Validation of HIV reduction by the manufacturing procedure of PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-4	VVR-601-BVDV-03 - Validation of BVDV reduction by the manufacturing procedure of PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-5	VVR-601-HAV-05 - Validation of HAV reduction by the manufacturing procedure of PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-6	VVR-601-CPV-04 - Validation of CPV reduction by the manufacturing procedure of PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-7	VVR-601-PRV-02 - Validation of the PRV Reduction by the Manufacturing Procedure of PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-10	PER-601-01 - Removal of Prions by the Manufacturing Process of Beriplex PN	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.2.1-11	VER-B19-03 - Reduction of human parvovirus B19 by manufacturing process steps, especially by pasteurisation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-12	VVR-601-WNV-01 - Validation of WNV reduction by the manufacturing procedure of PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-13	VVR-CLE-01 - Reduction of Pathogen Load by Cleaning Processes used in the Manufacture of Biologics	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.1-14	DSVR-601-001-01 - Validation of the Down Scale design for the virus filtration process for PCC	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2	Human Albumins	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-1	AASE-444-02 - Adventitious Agents Safety Evaluation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-2	DSVR-442-001-02 - Down scale validation of Human Albumin 20% Behring, low salt	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-3	VVR-442-HIV-02 - Validation of HIV Reduction by the Manufacturing Procedure of Human Albumin 20% Behring, low salt	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-4	VVR-442-BVD-02 - Validation of BVDV Reduction by the Manufacturing Procedure of Human Albumin 20% Behring, low salt	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-5	VVR-442-PRV-02 - Validation of PRV Reduction by the Manufacturing Procedure of Human Albumin 20%, low salt	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-6	VVR-442-HAV-01 - Validation of HAV Reduction by the Manufacturing Procedure of Human Albumin 20% Behring, low salt	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-7	VVR-442-CPV-01 - Validation of CPV Reduction by the Manufacturing Procedure of Human Albumin 20% Behring, low salt	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-8	Declaration concerning the Virus Validation Reports	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-9	AASE - Adventitous Agents Safety Evaluation (Human Albumin 25 % Solution)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-10	Down Scaling Albumin Fractionation Steps	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-11	Validation of Human Immunedeficiency Virus and Bovine Enterovirus Titre Reduction during Ethanol Precipitation and Filtration of Human Immunoglobulin	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-12	Validation of Pseudorabies Virus and Sindbis Virus Titre Reduction during Ethanol Precipitation and Filtration of Human Immunoglobulin	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.2.2-13	Validation of Pseudorabies and Sindbis Virus, HIV and Bovine Enterovirus Titre Reduction during Ethanol Precipitation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-14	Elimination of human parvovirus B19 during the fractionation process of Albumin	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-15	Evaluation of the Albumin Down Scale Model of Fraction V Precipitation Step in Albumin Manufacturing	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-16	QE-27r - Qualification of a Downscale Model for the Fraction IV4 Precipitation (S-2766)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-17	QE-44r - Mock Spike of the Fraction IV-4 Alcohol Precipitation Step	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-18	VVR-A20-HIV-01 - Validation of HIV Reduction by the Manufacturing Procedure of Albuminar-20	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-19	VVR-A20-BVD-01 - Validation of BVDV Reduction by the Manufacturing Procedure of Albuminar-20	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-20	VVR-A20-PRV-01 - Validation of PRV Reduction by the Manufacturing Procedure of Albuminar-20	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-21	VVR-A20-HAV-01 - Validation of HAV Reduction by the Manufacturing Procedure of Albuminar-20	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-22	VVR-A20-CPV-01 - Validation of CPV Reduction by the Manufacturing Procedure of Albuminar-20	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2-2.23	Kasermann F、sermann F, Kempf C (2003)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-24	Evaluation of Virus Inactivations by Pasteurisation of Human Albumin - Part 1	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-25	Evaluation of Virus Inactivations by Pasteurisation of Human Albumin - Part 2	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-26	Validation of B19 Virus Inactivation during Pasteurisation of Albumin	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-27	Boschetti N, et al. (2004)	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-28	Human Albumin Solution TSE Risk Assessment	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-29	Human Albumin Solution vCJD Risk Assessment	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.2.2-30	Human Albumin Solution Viral Risk Assessment	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-31	Partitioning of TSE Infectivity During Fractionation of Plasma	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-32	Partitioning of TSE Infectivity During Fractionation of Plasma By K-N-Process	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-33	Quick Summary TSE Advisory Committee	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-34	VVSR-Albumin-FilterAid-02	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-35	VVR-human-Albumin-25%-BVDV-01-01 - Validation of the BVDV Reduction Capacity of the Production Process of Human Albumin 0.25	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.2-36	VVR-human-Albumin-25%-HAV-01-01 - Validation of the HAV Reduction Capacity of the Production Process of Human Albumin 0.25	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3	Antithrombin III	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-1	AASE-671-03 - Adventitious Agents Safety Evaluation	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-2	DSVR-671-001-01 - Down Scale Validation Report of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-3	VVR-671-PRV-01 - Validation of PRV Reduction by the Manufacturing Procedure of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-4	VVR-671-HIV-02 - Validation of HIV Reduction by the Manufacturing Procedure of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-5	VVR-671-BVDV-02 - Validation of BVDV Reduction by the Manufacturing Procedure of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-6	VVR-671-HAV-02 - Validation of HAV Reduction by the Manufacturing Procedure of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-7	VVR-671-B19-01 - Validation of Parvovirus B19 Reduction by the Manufacturing Procedure of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-8	Risk Assessment of the Potential Transmission of Creutzfeldt-Jakob-Disease by the Plasma-Derived Medical Product Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.3-9	VVR-671-CPV-01 - Validation of CPV Reduction by the Manufacturing Procedure of Kybernin P	-	CSL Behring GmbH （海外） 他	社内資料	評価

CTD No.- 資料番号	表 題	実施期間	実施場所* （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A.2.3-10	PV-671-011-01 - Process Validation of the upgraded bulk production process for Kybernin P according to Production Procedures P-400C, P-400C1, P-400F, P-400AT and P-671-12.1	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.4	Several Products	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.4-1	VVSR-WNV-Inactivation-02 - Suitability of Modul Viruses to assess the Virus Reduction of WNV	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.4-3	VVR-NaOH-02 - Virus Inactivation by Treatment with Sodium Hydroxide	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.4-4	Amendment-01 to VVR-NaOH-02 - Virus Inactivation by Treatment with Sodium Hydroxide	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.4-5	PER-403-01 - Removal of Prions by the Manufacturing Procedure of CE1200	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.4-6	PER-CIP100-01 - Removal and Inactivation of Prions by Treatment with 0.02 CIP-100	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.5	Heparin	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.5-1	Statement of Compliance with Council Directive 75_318_EEC	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.5-2	TSE Risk Assessment of a Biological Medicinal Product	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.5-3	Validation of the virus inactivation by the production process of Heparin Sodium	-	Changzou Qianhong Bio-pharma co., Ltd	社内資料	評価
3.2.A.2.5-6	Validation of the virus inactivation by the production process of Heparin Sodium (Study 2/04.16, Hepalink)		Hepalink (海外)	社内資料	評価
3.2.A.2.6-1	Materials of Animal Origin - Compliance with Directive 75/318/EEC, as amended	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.6-2	Other Materials of Animal Origin	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価
3.2.A.2.6-3	Albumin and other Human Tissue derived Materials	-	CSL Behring GmbH（海外） 他	社内資料	評価

第3部（モジュール3）：品質に関する文書　添付資料一覧

3.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
該当資料なし			

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験							
4.2.1.1.1	Dr. Diehl	139-04	Test on Possible Thrombogenicity in Rabbits with PPSB (elevated Factor VII, BI 71.021)	Dec. 15- Dec. 20, 1988	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.1.1.2	Dr.Ronneberger, Dr. Diehl	P-207	Testing of Beriplex® P/f (25 IU (F IX)/ml) on thrombogenicity in an Vivo Stasis Model in the Rabbit	Oct.13 - Nov.2, 1994	Behringwerke AG（海外）	-	評価
4.2.1.1.3	Gerhard Dickneite	SBR-04/05	INFLUENCE OF NOVOSEVEN® AND BERIPLEX® P/N ON COAGULATION AND BLEEDING AFTER ORAL ADMINISTRATION OF A COUMARIN TO RATS	Jun 7 - Jun 9, 2005	ZLB Behring GmbH（海外）	-	評価
4.2.1.1.4	Dr. Ulrich Kronthaler	PSS 01/06	THE INFLUENCE OF BERIPLEX® P/N ON COAGULATION IN PIGS	Mar - Apr, 2006	ZLB Behring GmbH（海外）	-	評価
4.2.1.2 副次的薬理試験							
該当資料なし							
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3.1	Dr. Reiner	139-35	Intravenous Safety Pharmacological Investigations in Beagle Dogs with PPSB (elevated F VII)　(B1 71.021)	Aug. 30- Oct. 24, 1988	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.1.3.2	Dr. Diehl	P-201	influence of Beriplex® P/F on important physiological body functions after intravenous injection into Beagle dogs	Sep.15 -Nov. 4, 1994	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.1.3.3	Dr. Diehl	174.1-35	safety Pharmacological Investigations with beriplex® P/F in Beagle dogs following Intravenous Administration	Oct.12 - Dec. 1, 1994	Behringwerke AG（海外）	-	評価
4.2.1.3.4	Dr. Blumrich	P-274	Safety Pharmacological Investigations in the anaesthetized Beagle Dog with Beriplex P/N (concentrate of Factor II, VII, IX, X)	Apr. 22 - May. 24, 1996	Behringwerke AG（海外）	-	評価

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.1.3.5	Dr. Blumrich	P-297	Safety Pharmacological Investigation in the Conscious Beagle Dog with Beriplex P/N (Concentrate of Factor 11, VII, IX, X)	Jan. 27 - Mar. 3, 1997	Behringwerke AG（海外）	-	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
該当資料なし							

4.2.2　薬物動態試験

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
該当資料なし							
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2.1	Dr. Eva Herzog, Peter Niebl, Dr. Jochen Müller-Cohrs	PSR 13-13	Beriplex P/N (35 nm filtered) and Beriplex P/N (20 nm filtered):Bioequivalence study after single intravenous administration to rats	Aug. 27 -29, 2013	CSL Behring GmbH （海外）	-	評価
4.2.2.3 分布							
該当資料なし							
4.2.2.4 代謝							
該当資料なし							
4.2.2.5 排泄							
該当資料なし							
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
該当資料なし							
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
該当資料なし							

4.2.3　毒性試験

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
4.2.3.1.1	D, Reiner	139-11	Acute Intravenous Toxicity Study in Mice with PPSB HS (elevated F VII) (BI 71.021)	Aug.12 - Oct.11, 1988	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.3.1.2	D, Reiner	139-12	Acute Toxicity Study in Rates with PPS HB(elevated F VII) (BI 71.021)	Aug.15 - Oct.11, 1988	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.3.1.3	Dr.St.Kaiser, Dr.V.Gawantka, Dr.U.Kronthaler, Dr.k.Heider	B23692	Beriplex® P/N: Single Dose Intravenous Toxicity Study in the Wistar Rat	07 - 19 Mar. 2007	RCC Ltd.（海外）	-	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 In Vitro試験							
該当資料なし							
4.2.3.3.2 In Vivo試験							
該当資料なし							
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験							
該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1　薬理試験

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考の別
該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6.1	Dr. Hein	139-24	Local Toxicity Study on Rabbits after an Intravenous,Intraarterial and Paravenous Injection of BI 71.021	Aug. 1 - Dec. 7, 1988	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.3.6.2	Dr. Hein	174.1-24	Local Toxicity Study after an Intravenous Injection of Beriplex HS/F in Rabbits	Oct. 17 - Dec. 1, 1994	Behringwerke AG（海外）	-	評価
4.2.3.6.3	Peter Rees	APQ0048	Local Tolerance Study in the Rabbit following Intravenous, Intra-arterial or Perivenous Injection	Sep.17, 2013 - Mar.2, 2014	Huntingdon Life Sciences （海外）	-	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.7.1	Dr. Ronneberger	V-369 b	Testing for possible formation of antigenic components through modification of production procedure	Jun. 25 - Oct. 2, 1984	Behringwerke AG（海外）	-	参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.4 依存性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
該当資料なし							
4.2.3.7.7 その他の試験							
該当資料なし							

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-1	Baglin T	Management of warfarin (coumarin) overdose.	Blood Rev. 1998 Jun;12(2): 91-8.
4.3-2	Furie B and Furie BC	Molecular and cellular biology of blood coagulation.	N Engl J Med. 1992 Mar 19; 326(12): 800-6.
4.3-3	Ichinose A and Davie W	The Blood Coagulation Factors: Their cDNAs, Genes, and Expression	Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, 3rd Ed, Colman RW, Hirsh J, Marder J and Salzman EW. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994, pp. 19-54
4.3-4	Jackson CM and Brenckle GM	Biochemistry of the vitamin K-dependent clotting factors	Hemophilia and Hemostasis Allan R.Liss,Inc., New York, pp.27-56; 1981
4.3-5	Kisiel W, Canfield WM, Ericsson LH and Davie EW	Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin	Biochemistry, 1977, 16 (26), pp 5824–31
4.3-6	Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D and et. al.	Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage.	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 Jan;15(1):15-20.
4.3-7	Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B and Kitchen S	Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients.	Br J Haematol. 2002 Mar;116(3):619-24.
4.3-8	Roberts HR, Griffith MJ, Braunstein KM and Lundblad RL	Strucural Abnormalities of the vitamin K-dependent clotting factors	Hemophilia and Hemostasis 1981;72:85-102.
4.3-9	Witt I	BIOCHEMISTRY AND FUNCTION OF THE PROTEIN C SYSTEM	Titisee-Freiburg (Germany), 9-11 July 1984, Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York 1986, pp. 1-15
4.3-10	Pragst I, Kaspereit F, Dörr B and Dickneite G	Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for control of bleeding after kidney trauma in a rabbit dilutional coagulopathy model	Thromb Res. 2010, 125: 272-7
4.3-11	Bertina RM	Hereditary protein S deficiency	Haemostasis. 1985; 15: 241-6

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧
4.3　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
4.3-12	Davie EW	The blood coagulation factors: their cDNAs, genes, and expression	In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds): Hemostasis and Thrombosis (2nd), JB Lippincott Co., Philadelphia, Pa. 1987; 242-67
4.3-13	Fickenscher K	Analysis of individual coagulation factors	In: Clinical Laboratory Diagnostics/Lothar Thomas (ed.), TH-Books-Verl.-Ges., Frankfurt. 1998; 607-9
4.3-14	Hanke AA, Rodewald L, Joch C and Gö rlinger K	Efficacy and long-term safety of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Briplex® P/N)	J. Thromb. Haemost. 2009, Vol. 7 (Suppl. 2): pp. 697
4.3-15	Hanke AA, Joch C and Görlinger K	Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N): a pharmacovigilance study	Br. J. Anaesth. 2013, 110(5): 764-72
4.3-16	Weiss P, Soff GA, Halkin H and Seligsohn U	Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy	Thromb Res. 1987; 45: 783-90

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.2　全臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	表題	実施期間	実施場所 （国内/海外）	掲載誌・その他	評価/ 参考の別
5.2	LISTING OF CLINICAL STUDIES	-	-	CSL Behring 社内資料	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・そ	評価/参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1	Feubner A	MEV-27r	Validation Report of Protein S determination by ELISA in Beriplex P/N - Intermediates	Jan 2005- May 2005	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.1.2	Feubner A	MEV-30r	Validation Report of Factor II determination by one stage coagulation assay in plasma samples	Sep - Oct 2005	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.1.3	Feubner A	MEV-31r	Validation Report of Factor VII determination by one stage coagulation assay in plasma samples	Sep - Oct 2005	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.1.4	Feubner A	MEV-33r	Validation Report of Factor X determination by one stage coagulation assay in plasma samples	Sep - Oct 2005	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.1.5	Feubner A	MEV-34r	Validation Report of Factor IX determination by one stage coagulation assay in plasma samples	Sep - Oct 2005	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.1.6	Feubner A	MEV-35r	Validation Report of Protein C determination by chromogenic assay in plasma samples	Oct-05	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
該当資料なし	-			-	-	-	-
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1.1	Haertel　S	BE1116_1001	Beriplex® P/N-Phase I Pharmacokinetic Study in Healthy Volunteers	Jun 27,2005 - Jun 30, 2006	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
該当資料なし							
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし	-		-	-	-	-	-
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
該当資料なし	-		-	-	-	-	-
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
該当資料なし	-		-	-	-	-	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・そ	評価/参考の別
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
該当資料なし	-		-	-	-	-	-
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1.1	Durn　BL	BE1116_3002	An open-label, randomized, multicenter Phase IIIb study to assess the efficacy, safety and tolerance of Beriplex® P/N compared with plasma for rapid reversal of coagulopathy induced by coumarin derivatives in subjects with acute major bleeding	[redacted]	CSL Behring LLC(海外)	-	評価
5.3.5.1.2	Durn　BL	BE1116_3003	An open-label, randomized, multicenter Phase 3b study to assess the efficacy, safety and tolerance of Beriplex® compared with plasma for rapid reversal of coagulopathy induced by vitamin K antagonists in subjects requiring an urgent surgical or urgent invasive procedure	[redacted]	CSL Behring LLC(海外)	-	評価
5.3.5.2非対照試験報告書							
5.3.5.2.1-1	Haertel　S	BE1116_3001	Efficacy and tolerance of BERIPLEX® P/N in subjects with acquired deficiency of coagulation factors II, VII, IX and X due to oral anticoagulation	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.5.2.2-1	Bosse　D	BE1116/7D_201KO	ADDENDUM TO CLINICAL STUDY REPORT EFFICACY AND TOLERANCE OF PROTHROMBIN CONCENTRATE P/N IN COAGULATION DISORDERS WITH ACQUIRED DEFICIENCY OF COAGULATION FACTORS II, VII, IX AND X	[redacted]	Aventis Behring Gm b H (海外)	-	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・そ	評価/参考の別
5.3.5.2.2-2	Bosse　D	BE1116/7D_201KO	EFFICACY AND TOLERANCE OF PROTHROMBIN CONCENTRATE P/N IN COAGULATION DISORDERS WITH ACQUIRED DEFICIENCY OF COAGULATION FACTORS II, VII, IX AND X	[redacted]	Centeon Pharma GmbH (海外)	-	参考
5.3.5.2.3-1	Sowade O	BE1116/7D_202KO	SUPPLEMENT NO.1 Efficacy and tolerance of Prothrombin Concentrate P/N in congenital coagulation disorders with isolated or combined deficiency in coagulation factors II, VII, IX and X	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	-	参考
5.3.5.2.3-2	Heinrichs H	BE1116/7D_202KO	EFFICACY AND TOLERANCE OF PROTHROMBIN CONCENTRATE P/N IN CONGENITAL COAGUL.ATION DISORDERS WITH ISOLATED OR COMBINED DEFICIENCY IN COAGULATION FACTORS II, VII, IX and X	[redacted]	Centeon Pharma GmbH (海外)	-	参考
5.3.5.2.4	Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B and Kitchen S		RAPLD REVERSAL OF ORAL ANTICOAGULATION WITH WARFARIN BY A PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE (BERIPLEX): EFFICACY AND SAFETY IN 42 PATIENTS	[redacted]	Royal Hallamshire Hospital (海外)	-	参考
5.3.5.2.5	Evans G, Luddington R and Baglin T		Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced over anticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding	[redacted]	Cambridge University Hospital NHS Trust (海外)	-	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・そ	評価/参考の別
5.3.5.2.6	Yasaka M	BE1116_3004	An Open-label, Uncontrolled, Single-arm, Multicenter Phase 3b Study to Assess the Efficacy and Safety of BE1116 in Japanese Subjects Receiving Vitamin K Antagonist Therapy with an Elevated NR and Either Acute Major Bleeding or a Requirement for Urgent Reversal of Vitamin K Antagonist Therapy for a Surgical or Invasive Medical Procedure	[redacted]	CSL Behring LLC（国内）	-	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3.4-1	-	-	Treatment-emergent adverse events by relationship, system organ class, preferred term and treatment Studies: BE1116_3001, BE1116_3002, BE1116_3003	-	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.5.3.4-2	Rongrong W	-	STATISTICAL ANALYSIS DESCRIPTION for TEAE by relationship (3001 3002 and 3003)	[redacted]	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書							
該当資料なし	-		-	-	-	-	-
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6.1-1	KORGER G and JOCH C	CE1116-01	Periodic Safety Update Report for Concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X (PCC), human, pasteurized Beriplex® P/N	07-NOV-2000	Aventis Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-2	KORGER G and POHL WD	BE1116-02	Periodic Safety Update Report for Concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized Beriplex® P/N	07-DEC-2005	ZLB Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-3	POHL WD and JOCH C	BE1116-03	Periodic Safety Update Report for Concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized Beriplex® P/N	23-OCT-2008	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・そ	評価/参考の別
5.3.6.1-4	POHL WD and FREMANN S	BE1116-04	Periodic Safety Update Report for Concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized Beriplex® P/N	15-FEB-2010	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-5	POHL WD and FREMANN S	BE1116-05	Periodic Safety Update Report for Concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized Beriplex® P/N	26-OCT-2010	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-6	MAULER F and HAERTEL S	BE1116-06	Periodic Safety Update Report for Concentrate of coagulation factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized Beriplex® P/N	01-NOV-2011	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-7	Sretna Buljubasic	BE1116-07	SUMMARY BRIDGING REPORT: BERIPLEX® P/N (PROTHROMBIN　COMPLEX CONCENTRATE [HUMAN])	24-May-13	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-8	FRANK MAULER and SRETNA BULJUBASIC	BE1116-08	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT for Beriplex® P/N Prothrombin Complex Concentrate, Human (Concentrate of Coagulation Factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized)	4-Apr-13	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-9	FRANK MAULER	BE1116-09	Periodic Safety Update Report for Beriplex® P/N Active Substance(s): Prothrombin concentrate complex (Human) (Concentrate of Coagulation Factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized)	15-Apr-14	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3　臨床試験報告書

CTD No.-資料番号	著者	試験番号	表題	実施期間	実施場所（国内/海外）	掲載誌・そ	評価/参考の別
5.3.6.1-10	FRANK MAULER	BE1116-10	Periodic Safety Update Report for Beriplex® P/N Active Substance(s): Prothrombin concentrate complex (Human) (Concentrate of Coagulation Factors II, VII, IX and X (PPSB), human, pasteurized)	13-Apr-15	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.6.1-11	Kathrin Wawra-Hehenberger and Astrid Schneider	BE1116	2.5 Addendum to Clinical Overview Renewal in France	19-Feb-16	CSL Behring GmbH (海外)	-	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1			主要な試験の症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.2	-		有害事象症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.3	-		重篤な有害事象症例一覧	-	-	-	-
5.3.7.4	-		臨床検査異常変動症例一覧表	-	-	-	-
5.3.7.5	-		臨床検査値シフト表	-	-	-	-

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-1	Almus FE, Rao LV and Rapaport SI	Functional properties of factor VIIa/tissue factor formed with purified tissue factor and with tissue factor expressed on cultured endothelial cells.	Thromb Haemost. 1989; 62(4): 1067-73.
5.4.2	Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A and Hylek E	The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists	Chest. 2004; 126(3 Suppl): 204S-33S.
5.4-3	Auberger K	Evaluation of a new protein-<: concentrate and comparison of protein-C assays in a child with congenital protein-C deficiency	Ann Hematol. 1992; 64: 146-51
5.4-4	Baglin T	Management of warfarin (coumarin) overdose.	Blood Rev. 1998; 12(2): 91-8.
5.4-5	Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH and Wood EM	Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis	Med J Aust. 2004; 181(9): 492-7.
5.4-6	Barligia V,　Thwaites R, Tillver ML, Minford A, Parapia L and Allgrove J	Homozygous protein C deficiency -management with protein C concentrate	Eur J Pediatr. 1995; 154 (7):　534-8
5.4-7	Bertina RM	Hereditary Protein S Deficiency	Haemostasis. 1985; 15: 241–6
5.4-8	Colin RB and Harold AS	Binomial Confidence Intervals	J Am Stat Assoc. 1983; 78 (381): 108-16
5.4-9		GUIDELINES FOR THERAPYWITH BLOOD COMPONENTS AND PLASMA DERIVATIVES　3rd Revised and Expanded Edition	Executive Board and Scientific Adisory committee of German Federal Medical Association, editors. Guidelines for Therapy with Clood Components and Plasma Derivatives. 3rd ed. Deutscher Arzte-Verlog, Cologne; 2003
5.4-10	Bom VJ, van Hinsbergh VW, Reinalda-Poot HH, Mohanlal RW and Bertina RM	Extrinsic activation of human coagulation factors IX and X on the endothelial surface.	Thromb Haemost. 1991; 66(3): 283-91
5.4-11	Boulis NM, Bobek MP, Schmaier A and Hoff JT	Use of factor IX complex in warfarin-related intracranial hemorrhage.	Neurosurgery. 1999; 45(5): 1113-8
5.4-12	Contreras M, Ala FA, Greaves M, Jones J, Levin M, Machin SJ and et al	Guidelines for the use of fresh frozen plasma.	Transfus Med. 1992; 2(1): 57-63.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-13	Baglin TP	Guidelines on oral anticoagulation: third edition.	Br J Haematol. 1998; 101(2): 374-87.
5.4-14	Broekmans AW	Hereditary Protein C Deficiency	Haemostasis 1985; 15: 233–40
5.4-15	Brown KA, Bissonnette B and McIntyre B	Hyperkalaemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children.	Can J Anaesth. 1990; 37(7): 747-54.
5.4-16	Butler AC and Tait RC	Management of oral anticoagulant-induced intracranial haemorrhage.	Blood Rev. 1998; 12(1): 35-44.
5.4-17	Cartmill M, Dolan G, Byrne JL and Byrne PO	Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies.	Br J Neurosurg. 2000; 14(5): 458-61.
5.4-18	Casella G	Refining Binomial Confidence Intervals	Can J Stat. 1986; 14(2): 113-29
5.4-19	Clouse LH and Comp PC	The regulation of hemostasis: the protein C system.	N Engl J Med. 1986; 314(20): 1298-304.
5.4-20	Colman RW, Clowes AW, George JN, Hirsh J and Marder VJ	Overview of Hemostasis	Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN editors. HEMOSTASIS and THROMBOSIS - Basic Principles & Clinical Practice. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2001, 3 - 16
5.4-21		Fresh-Frozen Plasma	JAMA. 1985; 253: 551-3
5.4-22		Core Summary of Product Characteristics for HUMAN PLASMA PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE	COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. III/3457/92-EN, Sep 22, 1992
5.4-23		NOTE FOR GUIDANCE ON THE CLINICAL INVESTIGATION OF HUMAN PLASMA DERIVED FACTOR Vlll AND IX PRODUCTS	EMEA. 2000; 1-14. CPMP/BPWG/198/95
5.4-24	Crowther MA, Donovan D, Harrison L, McGinnis J and Ginsberg J	Low-dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin.	Thromb Haemost. 1998; 79(6): 1116-8.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-25	D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S, Esmon CT and Comp PC	Acquired deficiencies of protein S. Protein S activity during oral anticoagulation, in liver disease, and in disseminated intravascular coagulation.	J Clin Invest. 1988; 81(5): 1445-54.
5.4-26	Davie EW	The Blood Coagulation Their cDNAs, Genes, and Expression	Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Saizman EW editors. Hemostasis and Thrombosis, JB Lippincott Co.; 1987, 242-267.
5.4-27	de Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, Mulder PG, Engl W, Moritz B and et al.	Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study.	Crit Care Med. 2003; 31(6): 1839-47
5.4-28	Dentali F, Ageno W and Crowther M	Treatment of coumarin-associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms.	J Thromb Haemost. 2006; 4(9): 1853-63.
5.4-29	DiScipio RG and Davie EW	Characterization of protein S, a .gamma.-carboxyglutamic acid containing protein from bovine and human plasma	Biochemistry. 1979; 18 (5): 899–904
5.4-30	Di Scipio RG, Kurachi K and Davie EW	Activation of human factor IX (Christmas factor).	J Clin Invest. 1978; 61(6): 1528-38.
5.4-31	Dreyfus M, Masterson M, David M, Rivard GE, Müller FM, Kreuz W and et al.	Replacement therapy with a monoclonal antibody purified protein C concentrate in newborns with severe congenital protein C deficiency.	Semin Thromb Hemost. 1995;21(4):371-81.
5.4-32	Eaton D, Rodriguez H and Vehar GA	Proteolytic processing of human factor VIII. Correlation of specific cleavages by thrombin, factor Xa, and activated protein C with activation and inactivation of factor VIII coagulant activity	Biochemistry. 1986; 25 (2): 505–512
5.4-33	Esmon CT	Molecular events that control the protein C anticoagulant pathway.	Thrombosis and Haemostasis 1993; 70(1): 29-35

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-34	Esmon CT	Protein C, Protein S, and Thrombomodulin	Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN editors. HEMOSTASIS and THROMBOSIS - Basic Principles & Clinical Practice. 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2001, 335 - 353
5.4-35	Evans G, Luddington R and Baglin T	Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding.	Br J Haematol. 2001; 115(4): 998-1001.
5.4-36	Ewenstein BM., Takemoto C, Warrier I, Lusher J, Saidi P, Eisele J and et al.	Nephrotic Syndrome as a Complication of Immune Tolerance in Hemophilia B	Blood. 1997; 89(3):1115-6.
5.4-37	Fickenscher K	Analysis of individual coagulation factors	Thomas L (ed). Clinical Laboratory Diagnostics - Use and Assessment of Clinical Laboratory Results (1st ed) Verlagsgesellschaft, FrankfurVMain, Germany, 1998; 607-9
5.4-38	Fourrier F, Leclerc F, Aidan K, Sadik A, Jourdain M, Tournoys A and et al.	Combined antithrombin and protein C supplementation in meningococcal purpura fulminans: a pharmacokinetic study	Intensive Care Med. 2003; 29(7): 1081-7
5.4-39	Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA and van Gijn J	Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment.	Stroke. 1990; 21(5): 726-30.
5.4-40	Fredriksson K, Norrving B and Strömblad LG	Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage.	Stroke. 1992; 23(7): 972-7.
5.4-41	FRIEDMAN KD and MENlTOVE JE	PREPARATION AND CLINKAL USE OF PLASMA AND PLASMA FRACTIONS	Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, edditors. Williams Hematology (6th ed). MC Graw Hill, New YorklUSA,1917-1934; 2001

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-42	Furie B and Furie BC	Molecular and cellular biology of blood coagulation.	N Engl J Med. 1992 Mar 19;326(12):800-6.
5.4-43	Gajjar Y, Mehta C, Patel N and Senchaudhuri P	Statxact 5 UserManual	Cytel Soflware 2001; p. 432
5.4-44	B G Gazzard, J M Henderson and R Williams	The use of fresh frozen plasma or a concentrate of factor IX as replacement therapy before liver biopsy.	Gut. 1975 Aug; 16(8): 621–5.
5.4-45	Greenberg DL and Davie EW	Blood Coagulation Factors: Their Complementary DNAS, Genes, and Expression	HEMOSTASIS and THROMBOSIS - Basic Principles & Clinical Practice (4th ed); 2001, pp. 21-57
5.4-46	Griffin JH	Clinical Studies of Protein C	Semin Thromb Hemost. 1984;10(2):162-6.
5.4-47	Griffin JH	CONTROL OF COAGULATION REACTIONS	Beutler E, Lichtman MA. Coller BS. Kipps TJ. Seligsohn U, editors. Williams Hematology (6th ed). MC Graw Hill, New YorWUSA, pp.1435-49; 2001
5.4-48	Gröner A and Martin SC	Virus Elimination by Purification Steps During the Production of Plasma Preparations	Biomedical Progress 11. 1998 42-6
5.4-49	Hampton KK, Makris M, Kitchen S and Preston FE	Potential thrombogenicity of heat-treated prothrombin complex concentrates in Haemophilia B.	Blood Coagul Fibrinolysis. 1991;2(5):637-41.
5.4-50	J P Hanley	Warfarin reversal.	J Clin Pathol. 2004 ;57(11):1132-9.
5.4-51	Hellstern P, von Blohn G, Miyashita C, Köhler M, Scheffler P and Wenzel E	PLASMA PROTEIN C LEVELS UNDER LONG-TERM ANTICOAGULATION WITH PHENPROCOUMON	Witt I, Zimmer E, Editors. Proteinc C - Klinische Bedeutung und Bestimmungsmethoden. Walter de Gruyter & Co., Berlin - New York, pp. 119-123; 1986

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-52	Henschen AH	Human fibrinogen--structural variants and functional sites.	Thromb Haemost. 1993 ;70(1):42-7.
5.4-53	Hilfenhaus J, Gröner A, Nowak T and Weimer T	Analysis of human plasma products: polymerase chain reaction does not discriminate between live and inactivated viruses.	Transfusion. 1997;37(9):935-40.
5.4-54	Hirsh J, Fuster V, Ansell J and Halperin JL	American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy	Circulation. 2003 ;107(12):1692-711.
5.4-55	Hough RE, Hampton KK, Preston FE, Channer KS, West J and Makris M	Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with haemophilia and inhibitors.	Br J Haematol. 2000 ;111(3):974-9.
5.4-56		Human Prothrombin Complex (Factor II, VII, IX and X Concentrate) Active Ingredients	27th Supplement ZRvA / April 1990
5.4-57		International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control.	Thromb Haemost. 1985 18;53(1):155-6.
5.4-58	Jackson CM and Brenckle GM	Biochemistry of the vitamin K-dependent clotting factors.	Menache D, MacN Surgenor D and Anderson HD, editors. Hemophilia nnd Hemostas. Allan R. Liss Inc., New York PP.27-56; 1981
5.4-59	Jackson CM	Chapter 9 Mechanisms of Prothrornbin Activation	Colman RE, Hirsh J, Marder VJ and Salzman EW, Editors. Hemostasi.sa and Thrombosis, 2nd ed. JB Lippincott Co., Philadelphia, PA, pp. 135-147; 1987
5.4-60	Jones HP, Jones J, Napier JA and Al-Ismail S	Clinical use of FFP: results of a retrospective process and outcome audit.	Transfus Med. 1998 ;8(1):37-41.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-61	Kisiel W, Canfield WM, Ericsson LH and Davie EW	Anticoagulant properties of bovine plasma protein C following activation by thrombin.	Biochemistry. 1977 ;16(26):5824-31.
5.4-62	Köhler M, Hellstern P, Müller-Berghaus G and Lechler E	THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DUE TO PROTHROMBIN COMPLEX	Dt Ärztebl 1995; 92 (25/26) : A-1863-1865
5.4-63	Köhler M	Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates.	Thromb Res. 1999 ;95(4 Suppl 1):S13-7.
5.4-64	Kraus M	17.25 Fibrin(ogen) degradation products, D-dimer	Thomas L, editors. Clincal Laboratory Diagnostics-Use and Assessment of Clinical Laboratory Results. 1st ed. TH-Books Verlagsgesellschaft, FrankfurtIMain-Germany, pp. 633-5 ;1998
5.4-65	Laidlaw ST, Makris M and Preston FE.	An assessment of the efficacy and safety of a prothrornbin complex concentrate (PCC) (Beriplex) in the immediate reversal of anticoagulation with warfarin	Blood. 1999; 94(suppl.1): Abskact95,p.25a
5.4-66	Lambin P, Le Pennec PY, Hauptmann G, Desaint O, Habibi B and Salmon Ch	Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity.	Vox Sang. 1984;47(3):242-9
5.4-67	Lechler E	PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATES (FACTOR II-VII-IX-X COMPLEX): PROPERTIES AND CLINICAL APPLICATION	Hämostaseologie. 1982; 3: 116-127
5.4-68	Lenk. H, Bierbach U and Schille R	Inhibitors in Haemophilia	Haemophilia. 1996; 2: 104
5.4-69	Lignell A, Siegbahn A, Stridsberg M, Pauksen K, Gedeborg R and Sjölin J	Low utilization of unactivated protein C in a patient with meningococcal septic shock and disseminated intravascular coagulation.	Acta Anaesthesiol Scand. 2003 ;47(7):897-900.
5.4-70	Lorenz R, Kienast J, Otto U, Egger K, Kiehl M, Schreiter D and et al.	Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage	Eur J Gastroenterol Hepatol. 2003 ;15(1):15-20.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-71	Lusher JM	Thrombogenicity Associated With Factor IX Complex Concentrates	Semin Hematol. 1991;28(3 Suppl 6):3-5.
5.4-72	Makris M	Optimization of the prothrombin complex concentrate dose for warfarin reversal	Thromb Res. 2005;115(6):451-3
5.4-73	Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR and Preston EF	Emergency Oral Anticoagulant Reversal: The Relative Efficacy of Infusions of Fresh Frozen Plasma and Clotting Factor Concentrate on Correction of the Coagulopathy	Thromb Haemost. 1997 ;77(3):477-80
5.4-74	Makris M and Watson HG	The management of coumarin-induced over-anticoagulation Annotation.	Br J Haematol. 2001;114(2):271-80.
5.4-75	Mannucci PM, Franchi F and Dioguardi N	Correction of abnormal coagulation in chronic liver disease by combined use of fresh-frozen plasma and prothrombin complex concentrates.	Lancet. 1976; 1: 542-5.
5.4-76	N. Maurin	EMERGENCY SERIES. TREATMENT OF LIFE-THREATENING COUMARIN-RELATED BLEEDING	Intensiv- und Notfallbehandlung 1994;19: 42-44
5.4-77	Moondi P, Cordingley J and Pepper J	Successful use of recombinant factor Vlla for the management of severe haemorrhage after cardiac surgery	INTENSIVE CARE. 2004; 136-138
5.4-78	Nadler SB, Hidalgo JH and Bloch T	Prediction of blood volume in normal human adults.	Surgery. 1962 ;51(2):224-32
5.4-79	The European Agency	CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS FOR MARKETED DRUGS (CPMP/ICH/288/95)	EMA CPM/ICH/288/95
5.4-80	Okajima K, Koga S, Kaji M, Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A and et al.	Effect of protein C and activated protein C on coagulation and fibrinolysis in normal human subjects.	Thromb Haemost. 1990;63(1):48-53.
5.4-81	Oldenburga J, Hertfeldera H-J, Brackmanna H-H,Trobisch H and Hanfland P	Properties and indications of PPSB concentrates with special reference to quality assurance and additional therapeutic measure	Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 1996; 23: 271-280

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-82	Olinger GN, Hottenrott C, Mulder DG, Maloney JV, Miller J, Patterson RW and et al.	Acute clinical hypocalcemic myocardial depression during rapid blood transfusion and postoperative hemodialysis: a preventable complication.	J Thorac Cardiovasc Surg. 1976 ;72(4):503-11
5.4-83	O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S and et al.	Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant.	Br Soc Haematol. 2004 ;126(1):11-28
5.4-84	Osterud B and Schiffman S	Gel filtration properties of factors II, VII, IX, IX a , and X.	Thromb Diath Haemorrh. 1972;28(2):317-24.
5.4-85	Owen WG	Chapter 15. Protein C.	Owen WG. Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. JB Lippincott Co.: Philadelphia, PA, pp. 235-241; 1987 1987.
5.4-86	OWREN PA	THROMBOTEST. A NEW METHOD FOR CONTROLLING ANTICOAGULANT THERAPY	Lancet. 1959; 2:754-8.
5.4-87	Park EL, Broadberry RE, Yates S, Ghevaert CJG, Boulton FE and Poole J	Dramatic anamnestic response in a patient with anti-CHIDO due to transfusion of PCC	Vox Sang. 2004; 87(suppl 3): S17-92
5.4-88	Pindur G, Mörsdorf S, Schenk JF, Krischek B, Heinrich W and Wenzel E	The overdosed patient and bleedings with oral anticoagulation.	Semin Thromb Hemost. 1999;25(1):85-8.
5.4-89	Pollmann H	A haemophilia B patient with complete factor IX gen deletion and a high titer antibody against FIX.	Haemophilia 1996; 2:72
5.4-90	Preston FE, Laidlaw SL, Makris M, Sampson B and Kitchen S	RAPID REVERSAL OF ORAL ANTICOAGULATION WITH WARFARIN BY A PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE (BERIPLEX): EFFICACY AND SAFETY IN 36 PATIENTS	Supplement to the journal Thrombosis and Haemostasis.:Schattauer GmbH, Stuttgart-New York; 2001
5.4-91	Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B and Kitchen S	Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients	British Journal of Haematology, 2002; 116: 619–24
5.4-92	Vujaya Mohan Rao LV and Rapaport SI	Activation of factor VII bound to tissue factor: A key early step in the tissue factor pathway of blood coagulation	Proc Nutl Acad Sci U S A. 1988 ;85(18):6687-91.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-93	Vujaya Mohan Rao LV, Robinson T and Hoang AD	Factor VIIa/tissue factor-catalyzed activation of factors IX and X on a cell surface and in suspension: a kinetic study.	Thromb Haemost. 1992 ;67(6):654-9.
5.4-94	Reitsma PH	Genetic Principles Underlying Disorder of Procoagulant and Anticoagulant Proteins	Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Clowes AW, George JN. Editors. HEMOSTASIS and THROMBOSIS - Basic Principles & Clinical Practice. 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, pp. 59-87; 2001
5.4-95	Riess H, Binsack Tand Hiller E	Protein C Antigen in Prothrombin Complex Concentrates: Content, Recovery and Half Life	Blut. 1985 ;50(5):303-6.
5.4-96	Roberts HR, Griffith MJ, Braunstein KM and Lundblad RL	Structual abnormalities of the vitamin K-dependent clotting factors	Menache D, NacB Surgenor D, Anderson HD, editors. Hemophilia and Hemostasis. Allan R Liss. Inc, New York, pp. 85-102; 1981
5.4-97	Römisch J, Gröner A, Bernhardt D, Diehl KH, Hein B, List W and et al.	Nanofiltration in the manufacture of Beriplex® P/N: increasing virus-elimination capacity whilst maintaining product quality	Sibrowksi W, Stangel W, Blauhut B, editors. Transfusionsmedizin 1995/1996. Beitr Infusionsther Transfusionsmed. Basel, Kafger, Vol 33,pp220-4;1996
5.4-98	Sakka SG, Sendt W and Hüttemann E	OMENTAL INFARCTION AND PORTAL VEIN THROMBOSIS DURING PPSB ADMINISTRATION	Intensiv- und Notfallbehandlung. 2005; 30(1):34-7
5.4-99	Schulman S	Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy	N Engl J Med 2003; 349:675-83
5.4-100	Sharples R , Burnett C, Murphy P and Habley P	Prospective evaluation of a regional protocol for rapid warfarin reversal in major haemorrhage.	Br J Haematol 2003;121 (suppl 1) :3–4.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-101	Silberstein LE, Kruskall MS, Stehling LC, Johnston MF, Rutman RC, Samia CT and et	Strategies for the review of transfusion practices.	JAMA. 1989;262(14):1993-7.
5.4-102	Sills RH, Marlar RA, Montgomery RR, Deshpande GN and Humbert JR	Severe homozygous protein C deficiency	J Pediatr. 1984 ;105(3):409-13.
5.4-103	Second Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group	RISKS OF LONG-TERM ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN ELDERLY PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION	Lancet.1982;319:64–8
5.4-104	Smith KJ	Factor IX Concentrates: The New Products and Their Properties	Transfus Med Rev. 1992 ;6(2):124-36.
5.4-105	Sonntag J, Stiller B, Walka MM and Maier RF	Anaphylatoxins in fresh-frozen plasma.	Transfusion. 1997 ;37(8):798-803.
5.4-106	Steinberg M and Nemerson Y	Chapter 7　Activation of Factor X	Colman RE, Hirsh J, Marder VJ and Salzman EW, editors: Hemostasis and Thrombosis - Clinical Practice. 2nd ed, JB Lippincott Co., Philadelphia, PA, pp.112-9; 1987
5.4-107	Stephens EA, Lee D, Brown S and Parapia L	The use of a prothrombin complex(Beriplex) to reverse oral anticoagulation and other clotting abnormalities a three year audit	Hematology Journal. 2002; 3 (Suppl 1):100
5.4-108	Suzuki K, Stenflo J, Dahlbäck B and Teodorsson B	Inactivation of human coagulation factor V by activated protein C.	J Biol Chem. 1983 ;258(3):1914-20.
5.4-109	Taberner DA, Thomson JM and Poller L	Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K_1 in oral anticoagulant reversal.	Br Med J. 1976 ;2(6027):83-5.
5.4-110	Green D and Blanc J	Spontaneous inhibitors of factor VIII: Comparison of kinetics of inactivation of human and porcine factor VIII.	Factor VIII Inhibitors in Haemcphilia 1997 June 11: 650
5.4-111	Urbaniak SJ and Carh JD	BLOOD REPLACEMENT THERAPY	Br Med Bull. 1977;33 (3): 273-82
5.4-112	van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP and Briët E	Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors.	Arch Intern Med. 1993 ;153(13):1557-62.
5.4-113	Voss D	PROTHROMBIN: UNIT OR COMPLEX?	Klin. Wschr. 1967; 45(9): 449-52

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-114	Vukovich T, Auberger K, Weil J, Engelmann H, Knöbl P and Hadorn HB	Replacement therapy for a homozygous protein C deficiency-state using a concentrate of human protein C and S.	Br J Haematol. 1988 ;70(4):435-40.
5.4-115	Walker FJ	Regulation of Activated Protein C by a New Protein	J Biol Chem. 1980 ;255(12):5521-4.
5.4-116	Warrier I, Ewenstein BM, Koerper MA, Shapiro A, Key N, DiMichele D and et al.	Factor IX inhibitors and anaphylaxis in hemophilia B	Haemophilia. 1996; 2: 259-261
5.4-117	Warrier I and Lusher JM	Recombinant (r) Factor VIIa (novoSevern) is the most appropriate treatment for children with hemophilia B complicated by inhibitor antibodies and anaphylaxis to fix containing products	Thrombosis and haemostasis. 1997: Suppl; 201
5.4-118	Westhoff CM, Sipherd BD, Wylie DE and Toalson LD	Severe anaphylactic reactions following transfusions of platelets to a patient with anti-Ch.	Transfusion. 1992; 32(6):576-9.
5.4-119	White GC Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC and Bergman GE	Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B.	Thromb Haemost. 1995 ;73(5):779-84
5.4-120	White RH, Minton SM, Andya MD and Hutchinson R	Temporary reversal of anticoagulation using oral vitamin K.	J Thromb Thrombolysis. 2000 ;10(2):149-53.
5.4-121	WHO	WHO Expert Committee on Biological Standardization	Tech Rep Ser. 1983; 687: 81-105
5.4-122	Wibaut B, Mannessier L, Horbez C, Coupez B, Courbon B, Mizon P and et al.	Anaphylactic Reactions Associated with Anti-Chido Antibody following Platelet Transfusions	Vox Sang. 1995;69(2):150-1.
5.4-123	Witt I	BIOCHEMISTRY AND FUNCTION OF THE PROTEIN C SYSTEM	Witt I, Zimmer E. Editors: Protein C – Clinical Significance and Methods of Measurement. Tagungsbericht Symposium über Protein C, Titisee-Freiburg (Germany), 9-11 July 1984, Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York, pp. 1-15; 1986
5.4-124	Wolff G	Fresh frozen plasma: effects and side effects.	Bibl Haematol. 1980;(46):189-206.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-125	Yasaka M, Sakata T, Naritomi H and Minematsu K	Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation.	Thromb Res. 2005;115(6):455-9.
5.4-126	Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM and Palareti G	Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	Chest. 2012;141(2_suppl):e44S-e88S
5.4-127	[No authors listed]	Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy.	Anesthesiology. 1996 ;84(3):732-47.
5.4-128	Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M and Palareti G	Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)	Chest 2008;133;160-198
5.4-129	Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY and Brander C	Transfusion-transmitted infections	J Transl Med. 2007; 5: 25.
5.4-130	Bux J	Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion	Vox Sang. 2005 ;89(1):1-10.
5.4-131	Chapman CE, Stainsby D, Jones H, Love E, Massey E, Win N and et al.	Ten years of haemovigilance reports of transfusion-related acute lung injury in the United Kingdom and the impact of preferential use of male donor plasma.	Transfusion. 2009 ;49(3):440-52.
5.4-132	Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP and Collins PW	Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients.	Br J Haematol. 2004 ;125(1):69-73.
5.4-133	AABB, the American Red Cross, America's Blood Centers, and the Armed Services Blood Program.	Circular of Information for the Use of Human Blood and Blood Components	Advancing Transfusion and Cellular Therapies World Wide.
5.4-134	Contreras M, Ala FA, Greaves M, Jones J, Levin M, Machin SJ and et al.	Guidelines for the use of fresh frozen plasma.	Transfus Med. 1992 ;2(1):57-63.
5.4-135	EMA	Points to Consider on Switching between Superiority and Non-inferiority	CPMP/EWP/482/99 July 2000

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-136		Cross-Sectional Guidelines for Therapy with Blood Components and Plasma Derivatives	Executive Committee of the German Medical Association on the recommendation of the Scientific Advisory Board 4th revised edition
5.4-137	Goodnough LT and Shander A	How I treat warfarin-associated coagulopathy in patients with intracerebral hemorrhage	Blood. 2011 ;117(23):6091-9.
5.4-138	Gulati G, Hevelow M, George M, Behling E and Siegel J	International Normalized Ratio Versus Plasma Levels of Coagulation Factors in Patients on Vitamin K Antagonist Therapy	Arch Pathol Lab Med. 2011 ;135(4):490-4.
5.4-139	Handin RI, Lux SE and Stossel TP	BLOOD PRINCIPLES AND PRACTICE OF HEMATOLOGY SECOND EDITION	Handin RI, Lux SE and Stossel TP. BLOOD PRINCIPLES AND PRACTICE OF HEMATOLOGY. 2nd ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2003
5.4-140	Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ and et al.	Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines	Chest. 2012 ;141(2 Suppl):e152S-84S
5.4-141	Holm S	A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure	Scand J Statist 1997 ;6: 65-70,
5.4-142	Hunt WE and Hess RM	Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms	J Neurosurg. 1968 ;28(1):14-20.
5.4-143	Huttner HB, Steiner T, Hartmann M, Kö hrmann M, Juettler E, Mueller S and et al.	Comparison of ABC/2 Estimation Technique to Computer-Assisted Planimetric Analysis in Warfarin-Related Intracerebral Parenchymal Hemorrhage	Stroke. 2006 ;37(2):404-8.
5.4-144	Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes RA and Singer DE	Prospective Study of the Outcomes of Ambulatory Patients With Excessive Warfarin Anticoagulation	Arch Intern Med. 2000 ;160(11):1612-7.
5.4-145	Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ and Janczyk RJ	Rapid Warfarin Reversal in Anticoagulated Patients with Traumatic Intracranial Hemorrhage Reduces Hemorrhage Progression and Mortality	J Trauma. 2005 ;59(5):1131-9

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-146	Jerkeman A, Astermark J, Hedner U, Lethagen S, Olsson CG and Berntorp E	Correlation between Different Intensities of Anti-Vitamin K Treatment and Coagulation Parameters	Thromb Res. 2000 ;98(6):467-71.
5.4-147	Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C and et al.	Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition	Br J Haematol. 2011 ;154(3):311-24.
5.4-148	Koo S, Kucher N, Nguyen PL, Fanikos J, Marks PW and Goldhaber SZ	The Effect of Excessive Anticoagulation on Mortality and Morbidity in Hospitalized Patients With Anticoagulant-Related Major Hemorrhage	Arch Intern Med. 2004;164(14):1557-60.
5.4-149	Kyrle PA and Eichinger S	Deep vein thrombosis	Lancet ; 2005, 365:1163–74
5.4-150	Landefeld CS, Rosenblatt MW and Goldman L	Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions	Am J Med. 1989 ;87(2):153-9.
5.4-151	Lane DA, Philippou H and Huntington JA	Directing thrombin	Blood. 2005;106(8):2605-12.
5.4-152	Lankiewicz MW, Hays J, Friedman KD, Tinkoff G and Blatt PM	Urgent reversal of warfarin with prothrombin complex concentrate	J Thromb Haemost. 2006 ;4(5):967-70.
5.4-153	Li G, Rachmale S, Kojicic M, Shahjehan K, Malinchoc M, Kor DJ and et al.	Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients	Transfusion. 2011 ;51(2):338-43.
5.4-154	Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M and Guidi GC	Milestones and Perspectives in Coagulation and Hemostasis	Semin Thromb Hemost. 2009 ;35(1):9-22.
5.4-155	Mountain CF	Revisions in the International System for Staging Lung Cancer	Chest. 1997 ;111(6):1710-7.
5.4-156	Newcombe RG	Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods.	Stat Med. 1998 ;17(8):873-90.
5.4-157	Odén A and Fahlén M	Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study	BMJ 2002;325:1073-5
5.4-158	PV-601-015-01 - Lyophilization Revalidation for Berplex P/N 500 with increased bulk volume	Pharmacokinetics of Beriplex P/N prothrombin complex concentrate in healthy volunteers	Thromb Haemost. 2007 ;98(4):790-7.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-159	Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A and Ostermann H	Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial	J Thromb Haemost. 2008 ;6(4):622-31
5.4-160	Pabinger I, Tiede A, Kalina U, Knaub S, Germann R and Ostermann H	Impact of infusion speed on the safety and effectiveness of prothrombin complex concentrate: a prospective clinical trial of emergency anticoagulation reversal.	Ann Hematol. 2010 ;89(3):309-16
5.4-161	Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A and et al.	Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT)	Lancet. 1996 ;348(9025):423-8.
5.4-162	Paul B, Oxley A, Brigham K, Cox T and Hamilton PJ	Factor II, VII, IX and X concentrations in patients receiving long term warfarin.	J Clin Pathol. 1987 ;40(1):94-8.
5.4-163	Pernod G, Godiér A, Gozalo C, Tremey B and Sié P	French clinical practice guidelines on the management of patients on vitamin K antagonists in at-risk situations (overdose, risk of bleeding, and active bleeding)	Thromb Res. 2010 ;126(3):e167-74
5.4-164	Pocock SJ and Simon R	Sequential Treatment Assignment with Balancing for Prognostic Factors in the Controlled Clinical Trial	Biometrics. 1975 ;31(1):103-15.
5.4-165	Popovsky MA and Moore SB	Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury.	Transfusion. 1985 ;25(6):573-7.
5.4-166	Popovsky MA, Sayers MH, Ness PM and Foote SB	Reforming health care will require a new delivery paradigm in transfusion medicine	Transfusion. 2010 ;50(10):2277-80.
5.4-167	Cooling L	ABO,H,and Lewis Blood Groups and Structurally Related Antigens	AABB TECHNICAL MANUAL, American Association of Blood
5.4-168	Temple RJ	CTD – ISS/ISE Introduction and Summary of Issues	http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucm120175.pdf
5.4-169	Toy P, Gajic O, Bacchetti P, Looney MR, Gropper MA, Hubmayr and et al.	Transfusion related acute lung injury: incidence and risk factors	Blood. 2012; 119(7):1757-67

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-170	FDA	Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion	Annual Summary for Fiscal Year 2009 http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/ucm204763.htm
5.4-171	Watala C, Golanski J and Kardas P	Multivariate relationships between international normalized ratio and vitamin K-dependent coagulation-derived parameters in normal healthy donors and oral anticoagulant therapy patients	Thromb J. 2003; 1: 7.
5.4-172	Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M and Preston FE	A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous Vitamin K in reversal of over-anticoagulation with warfarin	Br J Haematol. 2001 ;115(1):145-9
5.4-173	Wilson SE, Douketis JD and Crowther MA	Treatment of warfarin-associated coagulopathy: a physician survey.	Chest. 2001 ;120(6):1972-6.
5.4-174	Crochemore T, Maia de Toledo Piza F, Silva E and Corrêa T	Thromboelastometry-guided hemostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnancy: a case report	J. Medical Case Reports 2015;9: 202-6
5.4-175	Dentali F, Marchesi C, Pierfranceschi MG, Crowther M, Garcia D, Hylek E and et al.	Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal vitamin K antagonists	Thromb Haemost 2011; 106(3); 429-38
5.4-176	FDA	Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion	Annual Summary for Fiscal Year 2014
5.4-177	Fridberg MJ, Hednera U, Robertsb HR and Erhardtsena E	A study of the pharmacokinetics and safety of recombinant activated factor VII in healthy Caucasian and Japanese subjects	Blood Coagul Fibrinolysis 2005; 16: 259–66
5.4-178	Goldstein JN, Refaai MA, Milling Jr TJ, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA and et al.	Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomized trial	Lancet 2015; 385: 2077–87
5.4-179	JCS Joint Working Group	Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013) – Digest Version –	Circ J 2014; 78: 1997 – 2021

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-180	Lockley C	Managing the unpredictable: Challenges in severe factor X deficiency	Haemophilia 2014, 20 (Suppl. 3), 150
5.4-181	Matsunaga S, Seki H, Ono S, Matsumura H, Murayama Y, Takai Y and et al	A Retrospective Analysis of Transfusion Management for Obstetric Hemorrhage in a Japanese Obstetric Center	ISRN Obstet Gynecol. 2012; 2012: 854064
5.4-182	Milling TJ Jr, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL and et al.	Safety of a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate Versus Plasma for Vitamin K Antagonist Reversal: An Integrated Analysis of Two Phase IIIb Clinical Trials	Acad Emerg Med. 2016 ;23(4): 466-75
5.4-183	Milling TJ Jr, Refaai MA, Sarode R, Lewis B, Mangione A, Durn BL and et al.	Safety of a Four-factor Prothrombin Complex Concentrate Versus Plasma for Vitamin K Antagonist Reversal: An Integrated Analysis of Two Phase IIIb Clinical Trials Data Supplement S1. Supplemental material.	Acad Emerg Med. 2016 ;23(4): 466-75
5.4-184	Morgenstern LB, Claude Hemphill III J, Greenberg SM, Anderson SC, Becker K, Bendok BR and et al.	Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association	Stroke 2010; 41: 2108-29
5.4-185	村崎かがり	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）	日本臨床　2011; 69(Suppl.9); 567-71
5.4-186	Popovsky MA	The Emily Cooley Lecture 2009 To breathe or not to breathe—that is the question Pulmonary consequences of transfusion_2788 2057..2062	TRANSFUSION 2010; 50; 2057-62
5.4-187	Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, Durn BL, Milling Jr TJ and Sarode R	Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal	TRANSFUSION 2015; 55: 2722-9
5.4-188	Sarode R, Milling Jr TJ, Refaai MA, Mangione A, Schneider A, Durn BL and et al.	Efficacy and Safety of a 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate in Patients on Vitamin K Antagonists Presenting With Major Bleeding A Randomized, Plasma-Controlled, Phase IIIb Stud	Circulation 2013; 128(11): 1234-43.
5.4-189	Schulman S, Beyth RJ, Kearon C and Levine MN	Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).	Chest 2008; 133(6 Suppl): 257S-98S

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧
5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表題	掲載誌・その他
5.4-190	Shinohara Y, et al.	The Joint Committee on Guidelines for the Management of Stroke. Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2009.	J Stroke Cerebrovasc Dis 2011; 20(suppl 4):S1–S180
5.4-191	Sørensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M and Rossaint R	Clinical review: Prothrombin complex concentrates - evaluation of safety and thrombogenicity	Critical Care 2011; 15: 201
5.4-192	Suzuki S, Yamashita T, Kato T, Fujino T, Sagara K, Sawada H and et al.	Incidence of Major Bleeding Complication of Warfarin Therapy in Japanese Patients With Atrial Fibrillation	Circ J 2007; 71: 761 –765
5.4-193	Tran HA, Chunilal SD, Harper PL, Tran H, Wood EM and Gallus AS	Guidelines An update of consensus guidelines for warfarin reversal	Med J Aust 2013; 198 (4): 198-9.
5.4-194	Udata C, Sullivan S, Kelly P, Roth DA and Meng X	Population Pharmacokinetic Modeling of BeneFIX in Pediatric and Adult Patients with Hemophilia B Demonstrates Weight as An Important Factor Contributing to Inter-Patient PK Variability.	Blood 2008;112: 1218
5.4-195	Vang, ML, Hvas, AM and Ravn, HB	Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy.	Acta Anaesthesiol Scand. 2011;55:507–16
5.4-196	Yamaguchi T	Optimal Intensity of Warfarin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation A Multicenter, Prospective, Randomized Trial	Stroke. 2000; 31:817-21.
5.4-197	Yamamoto K, Usui A and Takamatsu J	Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aortic repair	Journal of Cardiothoracic Surgery 2014: 9: 90-95

提出すべき資料がない項目リスト

第1部（モジュール1）：申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

第2部（モジュール2）：CTDの概要（サマリー）

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
- 3.2.A その他
  - 3.2.A.3　添加剤
- 3.2.R 各極の要求資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
- 4.2.1 薬理試験
  - 4.2.1.2　副次的薬理試験
  - 4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験
- 4.2.2 薬物動態試験
  - 4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書
  - 4.2.2.3　分布
  - 4.2.2.4　代謝
  - 4.2.2.5　排泄
  - 4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）
  - 4.2.2.7　その他の薬物動態試験
- 4.2.3 毒性試験
  - 4.2.3.2 反復投与毒性試験
  - 4.2.3.3　遺伝毒性試験
  - 4.2.3.4　がん原性試験
  - 4.2.3.5　生殖発生毒性試験
  - 4.2.3.7　その他の毒性試験
    - 4.2.3.7.2　免疫毒性試験
    - 4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験
    - 4.2.3.7.4　依存性試験
    - 4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験
    - 4.2.3.7.6　不純物の毒性試験
    - 4.2.3.7.7 その他の試験

提出すべき資料がない項目リスト

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.3 臨床試験報告書
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書