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

2.2　緒言

CSL ベーリング株式会社

目次

2.2.　緒言 3

2.2. 緒言

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 投与による凝固因子合成による因子レベル増加には少なくとも数時間から 12 時間を要し、投与効果発現時間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。

本剤（製品名：コンフィデックス）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）、プロテイン C 及びプロテイン S を含有する、高濃度の凍結乾燥血漿タンパク製剤であり、少ない投与量で凝固因子の欠乏状態を速やかに回復させることが可能である。その臨床的有用性は、各種海外臨床試験成績により証明されており、2017 年 1 月 24 日現在、欧米をはじめとする 42 の国と地域において承認されている。また、本剤は欧米のガイドラインにおいて、VKA 療法施行中の臨床的に重篤な出血時の早急なワルファリン効果の是正の第 1 選択として、更に術中・術後の出血リスクの高い術式の緊急手術時における過度の抗凝固状態の早急な是正に推奨されている。

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「ビタミン K 拮抗薬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 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を経て、2014 年より第Ⅲ相臨床試験（BE1116_3004 試験）を実施した。

本剤は、以下の効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）として製造販売承認申請する。申請後の医薬品医療機器総合機構との相談を踏まえ、申請時の効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）から変更が行われている。

【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 100 kg 以下の場合	体重 100 kg を超える場合
2 ～ < 4	25 IU/kg	2500 IU
4 ～ 6	35 IU/kg	3500 IU
> 6	50 IU/kg	5000 IU