

原 著

# 4因子含有プロトロンビン複合体製剤の 市販後全例調査に基づく安全性および有効性の検討

## —中間報告—

矢坂 正弘<sup>1</sup>・鈴木 倫保<sup>2</sup>  
久志本 成樹<sup>3</sup>・清永 綾子<sup>4</sup>  
Antoinette Mangione<sup>5</sup>・中山 雅司<sup>6</sup>  
清水 文比古<sup>6</sup>

---

### 抄 録

背景および目的：ビタミンK拮抗薬（VKA）服用中の急性重篤出血時や緊急手術時にはVKAの緊急是正が必要となる。市販後調査として、4因子含有プロトロンビン複合体（4F-PCC）の安全性および有効性を評価した。

方法：2017年9月から2018年8月までに4F-PCCが投与された患者のうち、2018年9月までに調査完了した患者を本中間解析の対象とし、患者背景および有害事象の発現による安全性、プロトロンビン時間-国際標準比（INR）と出血傾向の抑制効果に基づく有効性を調査した。

結果：対象症例251例のうち59.0%は男性であり、平均年齢は74.7歳、VKA服用歴は240例（95.6%）で確認された。4F-PCC投与理由は頭蓋内出血が66.3%と最も多かった。有害事象は44例（17.5%）、副作用は血栓塞栓関連事象3例を含む8例（3.2%）で報告さ

---

1：独立行政法人国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター 脳血管・神経内科

2：山口大学医学部 先進温度神経生物学講座

3：東北大学大学院医学系研究科 外科病態学講座 救急医学分野

4：CSL ベーリング株式会社 メディカルアフェアーズ本部

5：CSL Behring LLC. Global Medical Affairs

6：CSL ベーリング株式会社 ファーマコビジランス部

責任著者連絡先：独立行政法人国立病院機構九州医療センター 臨床研究センター 脳血管・神経内科 矢坂正弘

〒810-8563 福岡市中央区地行浜1丁目8番地1号

Tel：092-852-0700 E-mail：yasakamasahiro@gmail.com

れた。4F-PCCはVKA服用患者の93.3%で有効とされ、4F-PCCの投与により初回測定時のINRは63.4%の患者で1.3以下に低下した。

結論：本調査から、実臨床下における4F-PCCの安全性、および90%以上の有効性とINRの迅速な是正が示された。

## 緒言

ビタミンK拮抗薬（VKA）による抗凝固療法中には、頭蓋内出血（ICH）や消化管出血発症のリスクを伴う<sup>1)</sup>。VKA療法中の日本人患者における大出血およびICHの年間発生率は、それぞれ1.2%および0.5%である<sup>2)</sup>。VKAを中和する方法には、ビタミンK、新鮮凍結血漿（FFP）、4因子含有プロトロンビン複合体（4F-PCC）の投与があるが<sup>3)~7)</sup>、ビタミンKやFFPの投与は効果発現に時間を要するため、重篤出血患者に対しての迅速性に課題が指摘されてきた<sup>8)~13)</sup>。そして、日本ではVKAの中和に適応をもつ4F-PCCが承認されておらず、4F-PCCが使用できない状況であった。

4F-PCCは、ビタミンK依存性血液凝固因子である第Ⅱ、第Ⅶ、第Ⅸ、第Ⅹ因子ならびにプロテインC、プロテインSを含有する<sup>9)</sup>。4F-PCCはVKA投与中の緊急是正を適応として複数の国で承認されており<sup>14)15)</sup>、日本ではケイセントラ<sup>®</sup>〔CSLベーリング株〕として2017年に承認された<sup>16)</sup>。

本稿では、実臨床下における4F-PCCの安全性および有効性を検討した使用成績調査の中間解析結果を報告する。

## I 方法

### 1. 対象および調査方法

本調査は製造販売後の使用成績調査であり、調査への参加に同意した国内の医療機関で4F-PCCの投与を受けた全ての患者を対象とした。調査は2017年9月に開始し、2021年3月の承認条件解除をもって終了した。本中間解析で

は、2018年8月までに4F-PCCが投与された患者のうち、2018年9月までに調査完了した症例を対象とした。

観察期間は4F-PCC投与から4週間とし、4F-PCC投与前のVKAの服用状況を含む患者背景、4F-PCCおよびビタミンKの投与状況、有害事象および有効性に関する評価項目、4F-PCC投与後の抗凝固療法再開の有無および使用された抗凝固薬について情報を収集した。

本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日、厚生労働省令第171号）」に準じて実施した。調査に先立ち、実施計画書が国内規制当局により審査、承認された。また、参加医療機関の倫理委員会から本調査の承認を得た。本解析には、調査結果の使用について同意が得られた患者のデータを用いた。

### 2. 評価項目

安全性評価項目は有害事象および副作用とし、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0に従って分類した。ショック、アナフィラキシー、血栓塞栓症の有害事象を重点調査項目とした。担当医が薬剤との関連性が否定できないと判断した有害事象を副作用と定義した。

有効性評価は、4F-PCC投与前後のプロトロンビン時間-国際標準比（INR）および出血傾向の抑制効果に基づき、担当医が有効または無効と判定した。4F-PCC投与前後のINRの推移、投与後初回測定時および初回測定が投与後2時間以内のINRを評価し、投与後INRについては4F-PCC用量別の検討も行った。承認された4F-PCCの用量はINRが6.0超では50IU/kg、4.0以上6.0以下では35IU/kg、

2.0以上4.0未満では25IU/kgであるが（体重が100kgを超える場合、それぞれ5000IU, 3500IU, 2500IUを超えてはならない）、用量別の分類では実臨床を考慮し、承認用量 $\pm$ 10%を投与された患者を適正用量群、10%を超える低用量を投与された患者を低用量群、10%を超える高用量を投与された患者を高用量群とした。全ての解析で4F-PCC初回投与後のINRを用いた。

4F-PCCの投与理由は、担当医からの情報に基づいて事後分析を行った。明らかな出血例は全て急性重篤出血とし、明らかな外傷性エピソードがない出血は非外傷性とした。

4F-PCC投与後の抗凝固療法の再開については、その有無とともに、再開症例を対象に抗凝固療法再開までの日数を算出した（4F-PCCの初回投与日をDay 1とした）。

いずれの評価項目も事前に定義しておらず、各担当医からの報告をもとに集計した。

### 3. 統計解析

全ての患者を安全性解析対象症例に含めた。安全性以外の評価項目の検討には、以下の2つの対象群を用いた：(1)4F-PCC投与前にVKAの服用歴があり、VKAの効果是正を目的として4F-PCC投与を受けた患者（以下、VKA服用群）、(2)4F-PCC投与前にVKAの服用歴があり、かつ4F-PCC投与直前のINRが2.0以上であった患者（以下、INR $\geq$ 2.0群）。

統計解析にはSAS<sup>®</sup> version 9.4 [SAS Institute Japan(株), 東京]を用いた。連続変数は記述統計量（患者数、平均および標準偏差、中央値、最小値、最大値）、非連続変数は患者数（%）として表記した。

## II 結果

### 1. 患者の内訳および特性

2018年9月のデータカットオフ日までに1118例の患者を登録し、750例から同意を取得した（図1）。そのうち、調査完了した251例を安

全性解析対象症例とし、VKA非服用症例11例（直接作用型経口抗凝固薬の服用歴が確認できた1例を含む）を除外した240例をVKA服用群とした（図1, 表1）。

4F-PCC投与直前のINR中央値（範囲）は、安全性解析対象症例では2.64（1.07~23.98）、VKA服用群では2.67（1.12~17.70）であった。VKA服用群のうち、199例（82.9%）がINR $\geq$ 2.0群であり、INR中央値（範囲）は2.83（2.00~17.70）であった。

### 2. 4F-PCC投与量と投与理由

安全性解析対象症例（251例）での4F-PCCの平均総投与量（標準偏差）は1549.1IU（556.8IU）であり、体重データが得られた249例では、体重1kgあたり28.2IU（8.6IU）であった。248例（98.8%）は単回投与であったが、4F-PCCを2回投与された患者が3例（1.2%）認められた。

VKA服用群（240例）の4F-PCC初回投与量、および投与前INR区分別の平均初回投与量（標準偏差）を表2に示す。INR $\geq$ 2.0群での体重1kgあたりの平均初回投与量（標準偏差）は、INR 2.0~<4.0で25.4IU（4.1IU）、INR 4.0~6.0で33.4IU（6.0IU）、INR >6.0で46.8IU（6.2IU）であった（表2）。

VKA服用群のうち、ビタミンKを併用していた患者は179例（74.6%）であり、平均初回投与量（標準偏差）は19.7mg（10.8mg）であった。

VKA服用群での4F-PCC投与理由を表3に示す。ICHのために4F-PCCを投与された患者は159例（66.3%）であった。「急性重篤出血」には消化管出血（13例、5.4%）も含まれており、「緊急手術または侵襲的処置」でも多かったのは心臓血管外科手術または処置（10例、4.2%）であった（表3）。

### 3. 安全性

安全性解析対象症例のうち、4F-PCC投与後4週間以内に有害事象44例（17.5%）、副作用8例（3.2%）が報告された（表4）。重篤な

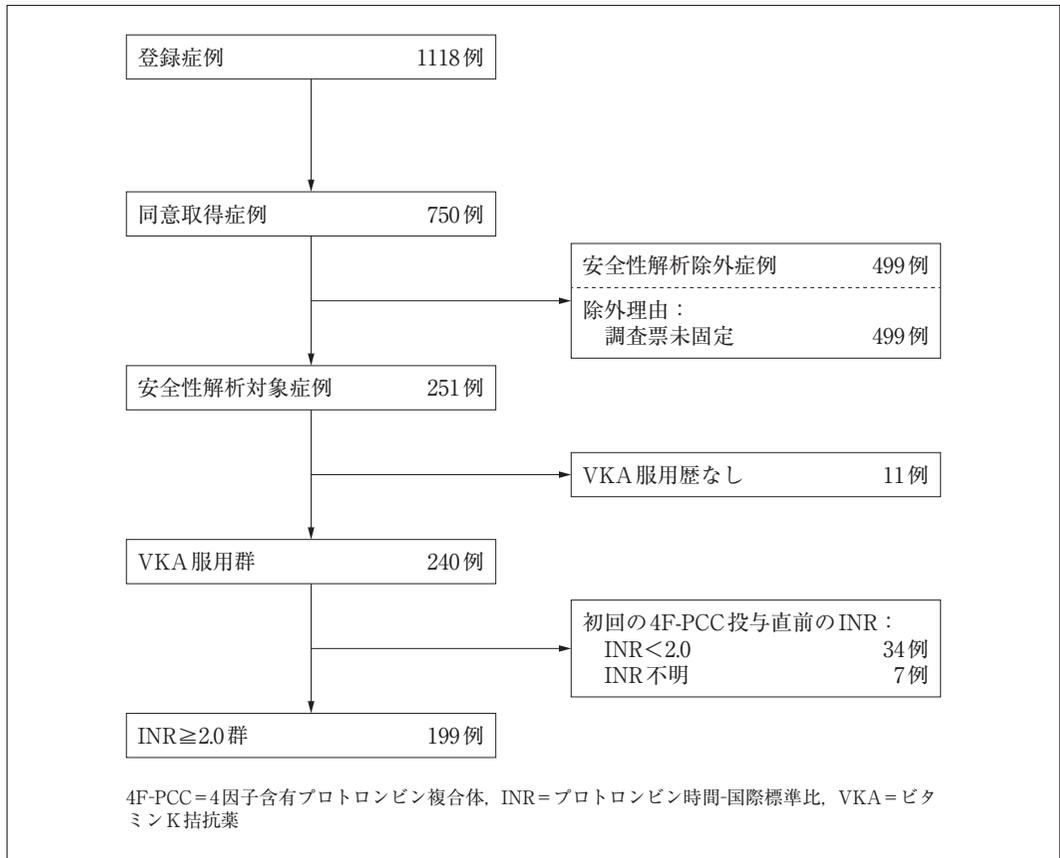


図1 症例構成

有害事象は28例（11.2％）に発現し、2例以上で認められた重篤な有害事象および副作用を表5に示した。

血栓塞栓関連の有害事象は5例（2.0％）で5件認められ、その内訳は脳梗塞2例（0.8％）、塞栓性脳卒中1例（0.4％）、播種性血管内凝固1例（0.4％）、および深部静脈血栓症1例（0.4％）であった（表4）。深部静脈血栓症を除き、全ての血栓塞栓関連事象が重篤であった（表5）。血栓塞栓関連事象を認めた5例は、いずれも複数の血栓塞栓症リスク因子を有していた。そのうち3例（深部静脈血栓症、脳梗塞、塞栓性脳卒中、各1例）では4F-PCCとの関連性が否定できないと判断され、発現日はそれぞれDay 11、Day 5、およびDay 4

であった（付録表1）。大動脈瘤に続発した播種性血管内凝固により1例が死亡したが、4F-PCCとの関連なしと判断された。その他の4例では、有害事象発現の0～2日後に抗凝固薬（ワルファリン、アピキサバン、エドキサバン、またはヘパリン、各1例）の投与が再開された。

#### 4. 抗凝固薬の再開

VKA服用群のうち、148例（61.7％）で4F-PCC投与後4週間以内に抗凝固薬が再開された。4F-PCC投与から抗凝固薬再開までの日数をみると、3日以内が47例（31.8％）、7日以内が89例（60.1％）、14日以内が124例（83.8％）であった。

表1 患者背景

項目		安全性解析対象症例 (n = 251)	VKA服用群 (n = 240)
性別	男性	148 (59.0)	143 (59.6)
年齢 (歳)	平均±標準偏差	74.7±13.4	74.9±12.9
年齢 (歳)	<65	37 (14.7)	35 (14.6)
	65~74	56 (22.3)	54 (22.5)
	75~84	112 (44.6)	108 (45.0)
	≥85	46 (18.3)	43 (17.9)
体重 (kg) <sup>a</sup>	平均±標準偏差	55.8±13.4	55.7±13.5
ベースラインINR <sup>b, c</sup>	平均±標準偏差	3.59±3.03	3.54±2.76
	中央値 (最小値, 最大値)	2.64 (1.07, 23.98)	2.67 (1.12, 17.70)
INR区分	<1.6	15 ( 6.0)	11 ( 4.6)
	1.6~<2.0	23 ( 9.2)	23 ( 9.6)
	2.0~<4.0	157 (62.5)	153 (63.8)
	4.0~6.0	24 ( 9.6)	24 (10.0)
	>6.0~<10.0	13 ( 5.2)	12 ( 5.0)
	≥10.0	11 ( 4.4)	10 ( 4.2)
	不明/未記載	8 ( 3.2)	7 ( 2.9)
VKA服用歴の有無	あり (ワルファリン)	240 (95.6)	
	なし <sup>d</sup>	11 ( 4.4)	
VKA服用の理由 <sup>e</sup>	心房細動		133 (55.4)
	弁疾患		41 (17.1)
	脳梗塞		16 ( 6.7)
	静脈血栓塞栓症 <sup>f</sup>		13 ( 5.4)
	その他		37 (15.4)
	不明/未記載		15 ( 6.3)

特に記載のない限り、n (%)を示す。

a: 安全性解析対象症例249例, VKA服用群238例のデータをもとに集計した。

b: 平均±標準偏差および中央値 (最小, 最大) は, 安全性解析対象症例243例, VKA服用群233例のデータをもとに集計した。

c: 4F-PCC投与直前の測定値

d: 調査の設計上, DOAC服用歴の有無については十分に収集できず, 本中間解析においてDOACの服用を確認できたのは1例のみであった。

e: 重複あり

f: 深部静脈血栓症および肺塞栓症

4F-PCC=4因子含有プロトロンピン複合体, DOAC=直接作用型経口抗凝固薬, INR=プロトロンビン時間-国際標準比, VKA=ビタミンK拮抗薬

表2 4F-PCCの初回投与量

	VKA服用群 (n=240)	
	n	平均±標準偏差
投与量 (IU)	240	1534.8±544.8
体重あたりの投与量 (IU/kg)	238	27.9±8.4
ベースラインINR <sup>a</sup> 区別投与量 (IU/kg)		
<1.6	11	24.6±9.5
1.6~<2.0	23	22.9±6.9
2.0~<4.0	151	25.4±4.1
4.0~6.0	24	33.4±6.0
>6.0	22	46.8±6.2
不明	7	25.9±6.7

a: 4F-PCC投与直前の測定値

4F-PCC=4因子含有プロトロンビン複合体, INR=プロトロンビン時間-国際標準比

## 5. 有効性

有効性評価は担当医がINRおよび出血傾向の抑制効果判定に基づいて行い、VKA服用群では有効224例(93.3%)、無効1例(0.4%)、評価不能15例(6.3%)と判定された。有効性評価の判断基準の1つである出血傾向抑制効果では、効果あり208例(86.7%)、効果なし2例(0.8%)、不明30例(12.5%)であった。INR $\geq$ 2.0群(199例)では185例(93.0%)で有効と判断され、出血傾向の抑制効果については171例(85.9%)で効果ありと判定された。

## 6. 4F-PCC投与後のINR

VKA服用群において、4F-PCC投与後の初回測定INRデータを有する患者は227例(94.6%)、投与後2時間以内のINRデータを有する患者は129例(53.8%)であった。VKA服用群のINR中央値(範囲)は、投与後初回測定時1.23(0.95~4.87)、投与後2時間以内1.23(0.95~4.87)であった(表6)。VKA服用群における投与後初回測定時INRが1.3以下であった患者は144例(63.4%)、INR 1.5未満は188例(82.8%)であり、投与後2時間以

内に84例(65.1%)においてINRが1.3以下となった(表7)。INR $\geq$ 2.0群において投与後2時間以内にINRが測定された患者(113例)のうち、1.3以下に低下した患者は74例(65.5%)であった(表7)。

## 7. 用量別にみた4F-PCC投与後のINR

VKA服用群で体重あたりの初回4F-PCC投与量が算出された症例は238例であり、そのうち適正用量群は134例(56.3%)、低用量群は32例(13.4%)、高用量群は31例(13.0%)であった。4F-PCC投与後初回測定時INR中央値(範囲)は、適正用量群(131例)で1.21(0.95~2.60)、低用量群(32例)で1.36(0.97~2.34)、高用量群(26例)で1.23(1.02~2.76)であった。また、4F-PCC投与後2時間以内のINR中央値(範囲)は、適正用量群(84例)では1.22(0.98~2.04)であったのに対し、低用量群(15例)では1.42(1.12~2.34)、高用量群(13例)では1.18(1.02~2.76)であった。

表3 4F-PCCの投与理由

理由	VKA服用群 (n = 240)
急性重篤出血	209 (87.1)
頭蓋内出血	159 (66.3)
非外傷性頭蓋内出血	73 (30.4)
外傷性頭蓋内出血	52 (21.7)
慢性硬膜下血腫	23 ( 9.6)
くも膜下出血	5 ( 2.1)
その他	2 ( 0.8)
分類不能 <sup>a</sup>	4 ( 1.7)
消化管出血	13 ( 5.4)
その他の出血	37 (15.4)
非外傷性 (心臓・血管系の重篤出血を含む)	29 (12.1)
外傷性	8 ( 3.3)
緊急手術または侵襲的処置	30 (12.5)
脳外科手術	0 ( 0.0)
心臓血管外科手術または処置	10 ( 4.2)
消化器外科手術または処置	7 ( 2.9)
整形外科手術	7 ( 2.9)
その他	6 ( 2.5)
分類不能	1 ( 0.4)

n (%) を示す。

a: 穿頭血腫ドレナージ術施行2例, 穿頭血腫ドレナージ術および開頭血腫除去術施行1例を含む。

4F-PCC=4因子含有プロトロンビン複合体, VKA=ビタミンK拮抗薬

### Ⅲ 考 察

4F-PCC投与全例を対象とした本使用成績調査の中間解析結果から、4F-PCCが安全かつ有効であることが示唆された。

本調査では、血栓塞栓関連有害事象を重要なリスクとして重点調査項目に設定し、5例(2.0%)の患者で発現が認められ、3例(1.2%)で薬剤との関連性が否定できないと判断された。しかし、その発現割合は国内外で実施され

た第Ⅲ相臨床試験時の頻度を上回らなかった。海外で実施された第Ⅲ相試験<sup>17)</sup>では、4F-PCC投与患者191例中14例(7.3%)に血栓塞栓関連事象が発現し、8例(4.2%)で治験薬との関連性が否定できないと判断されたが、血漿投与群においても同様の頻度(7.1%)で発現が認められている。本調査でみられた血栓塞栓関連事象の発現割合は、以前に行われたメタ解析<sup>18)</sup>の結果(1.8%;95%信頼区間1.0~3.0%)とも一致している。試験によって観察

表4 安全性解析対象症例に発現した有害事象および副作用

	有害事象	副作用
解析対象患者数	251 (100.0)	
有害事象の発現例数	44 (17.5)	8 (3.2) <sup>a</sup>
2例以上で発現した有害事象		
脳出血 <sup>b</sup>	5 ( 2.0)	0 (0.0)
てんかん	4 ( 1.6)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	4 ( 1.6)	0 (0.0)
脳ヘルニア	3 ( 1.2)	0 (0.0)
脳挫傷	3 ( 1.2)	0 (0.0)
硬膜下血腫	2 ( 0.8)	0 (0.0)
譫妄	2 ( 0.8)	0 (0.0)
脳梗塞	2 ( 0.8)	1 (0.4)
肺炎	2 ( 0.8)	0 (0.0)
便秘	2 ( 0.8)	0 (0.0)
発熱	2 ( 0.8)	0 (0.0)
血栓塞栓関連の有害事象		
脳梗塞	2 ( 0.8)	1 (0.4)
塞栓性脳卒中	1 ( 0.4)	1 (0.4)
播種性血管内凝固	1 ( 0.4)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 ( 0.4)	1 (0.4)

n (%) を示す。

有害事象および副作用はMedDRA/J ver. 21.0の基本語に従って分類した。

a: 表中の「2例以上で発現した有害事象」に記載のない副作用(7例)は神経性無食欲症(1例)、塞栓性脳卒中(1例)、心嚢内出血(1例)、出血性ショック(1例)、深部静脈血栓症(1例)、尿閉(1例)、腎機能障害(1例)であった。

b: 脳出血には基本語(PT)の脳出血および小脳出血が含まれる。

期間は異なるが、日本におけるVKA中和を目的とした4F-PCC投与の血栓塞栓症発症リスクが高くないことを示したものと思われる。

海外で実施された第Ⅲ相試験<sup>17)</sup>では、4F-PCC投与群(191例)において14例16件の血栓塞栓関連事象が報告され、3例3件がDay 1(4F-PCC投与日)に発現し、残りの11例13件

はDay 6以降に発現した。血栓塞栓関連事象を発現した14例のうち、事象発現時点で抗凝固療法を再開していたのは3例のみであった<sup>17)</sup>。VKA服用患者は血栓性素因を有しているため、多くの患者にとっては抗凝固薬の速やかな再開が有益と考えられるが<sup>6)</sup>、最適な抗凝固療法の再開時期は確立されていない<sup>19)~22)</sup>。本調

表5 安全性解析対象症例に発現した重篤な有害事象および副作用

	有害事象	副作用
解析対象患者数	251 (100.0)	
重篤な有害事象の発現例数	28 (11.2)	4 (1.6) <sup>a</sup>
2例以上で発現した重篤な有害事象		
脳出血 <sup>b</sup>	5 ( 2.0)	0 (0.0)
脳ヘルニア	3 ( 1.2)	0 (0.0)
脳挫傷	3 ( 1.2)	0 (0.0)
脳梗塞	2 ( 0.8)	1 (0.4)
硬膜下血腫	2 ( 0.8)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	2 ( 0.8)	0 (0.0)
血栓塞栓関連の重篤な有害事象		
脳梗塞	2 ( 0.8)	1 (0.4)
播種性血管内凝固	1 ( 0.4)	0 (0.0)
塞栓性脳卒中	1 ( 0.4)	1 (0.4)

n (%) を示す。

有害事象および副作用は MedDRA/J ver. 21.0 の基本語に従って分類した。

a: 表中の「2例以上で発現した重篤な有害事象」に記載のない重篤な副作用 (3例) は塞栓性脳卒中 (1例), 心嚢内出血 (1例), 出血性ショック (1例) であった。

b: 脳出血には基本語 (PT) の脳出血および小脳出血が含まれる。

表6 4F-PCC投与前および初回投与後のINR

評価時期	VKA服用群 (n=240)			INR $\geq$ 2.0群 (n=199)		
	n (%)	中央値	最小, 最大	n (%)	中央値	最小, 最大
ベースライン <sup>a</sup>	233 (97.1)	2.67	1.12, 17.70	199 (100.0)	2.83	2.00, 17.70
投与後初回測定時 <sup>b</sup>	227 (94.6)	1.23	0.95, 4.87	191 ( 96.0)	1.25	0.95, 2.76
投与後2時間以内 <sup>c</sup>	129 (53.8)	1.23	0.95, 4.87	113 ( 56.8)	1.24	0.98, 2.76

a: 4F-PCC投与直前の測定値

b: VKA服用群における4F-PCC投与から初回測定までの間隔 (時間) の中央値 (最小, 最大): 1.35 (0.0, 307.2)

c: 初回測定が4F-PCC初回投与後2時間以内の測定値

4F-PCC=4因子含有プロトロンビン複合体, INR=プロトロンビン時間-国際標準比, VKA=ビタミンK拮抗薬

表7 4F-PCC初回投与後のINR（区分別）

評価時期	INR区分	VKA服用群 (n=240)		INR $\geq$ 2.0群 (n=199)	
		評価症例数	n (%)	評価症例数	n (%)
投与後初回測定時	$\leq$ 1.3	227	144 (63.4)	191	120 (62.8)
	<1.5		188 (82.8)		159 (83.2)
投与後2時間以内 <sup>a</sup>	$\leq$ 1.3	129	84 (65.1)	113	74 (65.5)
	<1.5		108 (83.7)		95 (84.1)

a：初回測定が4F-PCC初回投与後2時間以内の測定値

4F-PCC=4因子含有プロトロンビン複合体, INR=プロトロンビン時間-国際標準比, VKA=ビタミンK拮抗薬

査では、血栓塞栓関連有害事象が認められた非死亡4例において、血栓塞栓関連事象の発現時に抗凝固療法が再開されていなかった。3例では事象発現後1日以内に、残りの1例では2日後に抗凝固療法が再開された。

INR $\geq$ 2.0群では、65.5%の患者で4F-PCC投与後2時間以内にINRが1.3以下へ低下した。海外の第Ⅲ相試験では、4F-PCC投与終了後0.5時間以内にINRが1.3以下へ低下した患者の割合はそれぞれ62.2%<sup>23)</sup>と55.2%<sup>24)</sup>であり、本調査でも同様の結果が示された。なお、本中間解析では4F-PCC投与後2時間以内のINRを評価したが、投与から初回測定までの間隔の中央値（範囲）は1.35時間（0.0~307.2時間）であった。海外第Ⅲ相試験<sup>23)24)</sup>では投与終了後0.5時間以内のINRを評価しているが、本調査で投与後0.5時間以内の検査値が得られたのは43例のみであった。4F-PCCは主に緊急時に投与されるため、医療従事者には投与後0.5時間以内にINRを測定する時間的余裕がないためであったと考えられる。

本調査と海外第Ⅲ相試験の患者の重要な違いとして、ICH患者の占める割合が挙げられる。本調査ではICHが4F-PCCの投与理由として最も多かった（66.3%）のに対し、海外第Ⅲ相試験<sup>23)</sup>では12.2%であった。アジア人は白人に比べてICHを合併しやすいこと<sup>25)</sup>、ICH

は他の大出血より死亡率が高いこと<sup>26)</sup>を考えると、日本人のICH患者を主とした集団に対して4F-PCCの使用実態が示されたことの意義は大きいものと思われる。

また、本調査により、日常診療では承認用量で4F-PCCを投与されていない患者の割合が高いことが示された。実臨床を考慮して $\pm$ 10%の許容範囲を設定したが、VKA服用群では適正に投与された患者は56.3%にとどまり、13.4%は低用量、13.0%は高用量で投与されており、さらに14.2%は4F-PCC投与前のINRが2.0未満であった。特に低用量群では、投与後の初回測定時または投与後2時間以内のINR中央値が1.3以下へ低下していなかった。この結果は、承認用量に基づき4F-PCCを投与することの重要性を示唆している。今後、承認用量で投与されていない理由を調査する必要があると考える。

国際ガイドライン<sup>27)</sup>はVKA療法中のINRを2.0~3.0、日本のガイドライン<sup>7)</sup>は1.6~2.6の範囲でコントロールすることを推奨しているが、本調査のVKA服用群では、4F-PCC投与前INRが1.6~3.0の患者が56.7%（136例）であった。INRが推奨範囲内であっても出血リスクが存在し、緊急是正の必要性があることを臨床的に示唆する結果であると思われる。

本研究の強みは、国内における多施設の治

療実態から4F-PCCの安全性および有効性を示したことにある。治験時と比べ、大規模かつ多様な日本人患者および医療従事者からデータが収集されている。一方、本研究の限界として、次の点が挙げられる。本調査は観察研究であり、安全性と有効性を比較する対照群が設定されていない。本稿では中間解析の結果を記載しており、同意が得られた患者のみが対象とされている。有効性評価は非盲検下での担当医の評価に基づいているため、主観的要素が含まれた可能性がある。また、4F-PCCの投与理由は担当医が記述した患者記録を後ろ向きに分類したため、正確性を欠いた可能性がある。最後に、4F-PCC投与時の記録が投与開始時間と終了時間の二時点ではなく一時点のみであったため、注入時間の情報が得られず、4F-PCC投与後の測定タイミングに一貫性が確保できなかった可能性がある。ただし、通常、注入時間は短いため(10~30分)、結果の解釈に大きな影響を及ぼすとは考えにくい。

結論として、急性重篤出血時または緊急手術・侵襲的処置時にVKAの緊急是正を必要とする患者において、4F-PCCは安全に使用でき、INR延長を迅速に是正することが示された。

#### <謝辞>

本稿の作成は、CSLベーリング株式会社の資金提供のもと、シュプリング・ヘルスケア、inScience Communicationsの岡本仁子(Ph.D)とGeorgii Filatovが支援した。

#### 資金援助に関する情報

本研究はCSLベーリング株式会社(東京)の支援を受けた。

#### 利益相反

矢坂正弘はバイエル薬品株式会社、第一三共株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式

社、CSLベーリング株式会社から講演料等を得ている。久志本成樹はCSLベーリング株式会社から講演料を得ており、日本救急医学会、日本外傷学会、日本Acute Care Surgery学会の役員を務めている。Antoinette MangioneはCSL Behring LLC.の社員であり、CSL Behringの株を保有している。清永綾子、中山雅司、清水文比古はCSLベーリング株式会社の社員である。鈴木倫保は、本論文に関して開示すべき利益相反関連事項はない。

#### 文 献

- 1) Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, 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-298S.
- 2) Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Three-Year Clinical Outcomes Associated With Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulant Use Among Japanese Patients With Atrial Fibrillation-Findings From the SAKURA AF Registry. *Circ J*. 2018 ; **82** : 2500-2509.
- 3) Holbrook A, Schulman S, Witt DM, 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-e184S.
- 4) Christensen H, Cordonnier C, Kōrv J, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019 ; **4** : 294-306.
- 5) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン [追補2019] 委員会. 脳卒中治療ガイドライン2015 [追補2019].  
[https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015\\_tuiho2019\\_10.pdf](https://www.jsts.gr.jp/img/guideline2015_tuiho2019_10.pdf) (アクセス日:2021年3月8日)

- 6) Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants : A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020 ; **76** : 594-622.
- 7) 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会ほか. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. [https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020\\_Ono.pdf](https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2020_Ono.pdf) (アクセス日:2021年3月8日)
- 8) Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, et al. 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** : 145-149.
- 9) Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation : a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2003 ; **163** : 2469-2473.
- 10) Crowther MA, Ageno W, Schnurr T, et al. Oral vitamin K produces a normal INR within 24 hours of its administration in most patients discontinuing warfarin. *Haematologica*. 2005 ; **90** : 137-139.
- 11) Dezee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, et al. Treatment of excessive anticoagulation with phytonadione (vitamin K) : a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2006 ; **166** : 391-397.
- 12) Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral 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.) : e44S-e88S.
- 13) Yasaka M, Brainsky A, Toyoda K. Prothrombin Complex Concentrate for Vitamin K Antagonist-Associated Intracranial Hemorrhage—Global Evidence and the Japanese Perspective—. *Circ J*. 2017 ; **81** : 1564-1573.
- 14) Food and Drug Administration (FDA). Product Labeling for Kcentra (Prothrombin Complex Concentrate, Human). 2013. <https://www.fda.gov/media/85512/download> (アクセス日:2021年3月8日)
- 15) European Medicines Agency (EMA). List of nationally authorised medicinal products. Active substance : human prothrombin complex. 2017. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/human-prothrombin-complex-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001638/201604\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/human-prothrombin-complex-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001638/201604_en.pdf) (アクセス日:2021年3月8日)
- 16) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Annual report FY 2016. <https://www.pmda.go.jp/files/000221481.pdf#page=202> (アクセス日:2021年3月8日)
- 17) Milling TJ Jr, Refaai MA, Goldstein JN, et al. Thromboembolic Events After Vitamin K Antagonist Reversal With 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate : Exploratory Analyses of Two Randomized, Plasma-Controlled Studies. *Ann Emerg Med*. 2016 ; **67** : 96-105.e5.
- 18) Dentali F, Marchesi C, Giorgi Pierfranceschi M, et al. Safety of prothrombin complex concentrates for rapid anticoagulation reversal of vitamin K antagonists. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2011 ; **106** : 429-438.
- 19) Chen WC, Chen YH, Hsu PI, et al. Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients : incidence, risk factor, management, and outcome. *Biomed Res Int*. 2014 ; **2014** : 463767.
- 20) Kuramatsu JB, Sembill JA, Gerner ST, et al. Management of therapeutic anticoagulation in patients with intracerebral haemorrhage and mechanical heart valves. *Eur Heart J*.

- 2018 ; **39** : 1709-1723.
- 21) Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Re-starting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2017 ; **48** : 1594-1600.
- 22) Witt DM. What to do after the bleed : resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 ; **1** : 620-624.
- 23) Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, 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 study. *Circulation*. 2013 ; **128** : 1234-1243.
- 24) Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, 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, randomised trial. *Lancet*. 2015 ; **385** : 2077-2087.
- 25) Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007 ; **50** : 309-315.
- 26) Becattini C, Franco L, Beyer-Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real-life. *Int J Cardiol*. 2017 ; **227** : 261-266.
- 27) JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J*. 2014 ; **78** : 1997-2021.

### **Safety And Effectiveness of Four-factor Prothrombin Complex Concentrate : Interim Results of All-case Post-marketing Surveillance Study**

Masahiro Yasaka<sup>1</sup>, Michiyasu Suzuki<sup>2</sup>, Shigeki Kushimoto<sup>3</sup>, Ayako Kiyonaga<sup>4</sup>,  
Antoinette Mangione<sup>5</sup>, Masashi Nakayama<sup>6</sup> and Fumihiko Shimizu<sup>6</sup>

1 : *Cerebrovascular medicine and neurology, Clinical research institute, National hospital organization Kyushu medical center*

2 : *Department of Advanced ThermoNeuroBiology, Yamaguchi University School of Medicine*

3 : *Division of Emergency and Critical Care Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine*

4 : *Medical Affairs, CSL Behring K.K.*

5 : *Global Medical Affairs, CSL Behring LLC.*

6 : *Pharmacovigilance, CSL Behring K.K.*

Corresponding author : Masahiro Yasaka  
Cerebrovascular medicine and neurology, Clinical research institute,  
National hospital organization Kyushu medical center  
1-8-1 Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka city, Fukuoka 810-8563, Japan  
E-mail : yasakamasahiro@gmail.com

#### **Abstract**

**Introduction and objective** : The immediate reversal of the effects of vitamin K antagonists (VKAs) is required in patients with acute major bleeding or when surgical/invasive procedures are urgently needed. A post-marketing surveillance study

was conducted to evaluate the safety and effectiveness of four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in Japan.

**Methods :** This study included patients who were administered 4F-PCC between September 2017 and August 2018. The cut-off date for this interim analysis was September 2018. The following data were collected : baseline demographic characteristics, adverse events (AEs), and physicians' assessment of overall effectiveness based on the prothrombin time-international normalized ratio and hemostatic effectiveness.

**Results :** Among 251 patients who were administered 4F-PCC, 59.0% of the patients were male, and the mean age was 74.7 years. A total of 240 patients (95.6%) were being treated with VKAs, and the most common reason of 4F-PCC administration was intracranial hemorrhage (66.3%). AEs were reported in 44 patients (17.5%) and adverse drug reactions were reported in eight patients (3.2%), including three patients with thromboembolic events. 4F-PCC was decided as effective in 93.3% of the patients who had received VKAs ; 63.4% of the patients had an international normalized ratio of  $\leq 1.3$  at the first post 4F-PCC measurement.

**Conclusions :** The results from this post-marketing surveillance study indicated the safety of 4F-PCC and revealed that 4F-PCC was effective in more than 90% of the patients in real-world clinical practice.

---

Key words : 4F-PCC, safety, effectiveness, post-marketing surveillance

(次ページに付録表1を掲載)

付録表1 血栓塞栓関連の有害事象が発現した患者の詳細

年齢 (歳)	性別	VKAの 服用理由	4F-PCCの 投与理由	ベース ライン INR <sup>a</sup>	初回測定時 INR	有害事象名 (重篤性)	発現日 <sup>b</sup>	転帰 <sup>b</sup>	抗凝固薬の 再開日 <sup>b</sup>
86	女性	AF	非外傷性 ICH	3.83	1.21	脳梗塞 (重篤) <sup>c</sup>	Day 7	不明 (Day 40)	Day 7
88	女性	慢性AF	外傷性 ICH	2.21	1.26	DVT (非重篤) <sup>d</sup>	Day 11	軽快 (Day 26)	Day 11
75	男性	弁置換後	外傷性 ICH	4.51	1.65	脳梗塞 (重篤) <sup>d</sup>	Day 5	後遺症 (Day 35)	Day 5
80	男性	AF	非外傷性 ICH	1.36	NA	DIC (重篤)	Day 29	死亡 (Day 29) <sup>e</sup>	—
92	女性	DVT	外傷性 ICH	7.87	1.08	塞栓性脳卒中 (重篤) <sup>d</sup>	Day 4	回復 (Day 185)	Day 6

a: 4F-PCC投与直前の測定値

b: 4F-PCCの投与日をDay 1とする。

c: 脳出血後であり抗凝固療法を中止していたため発症した可能性がある。

d: 4F-PCC投与との関連性が否定できないと判定された。

e: 大動脈瘤による血小板および血液凝固因子の消費によるDICで死亡。

4F-PCC=4因子含有プロトロンビン複合体, AF=心房細動, DIC=播種性血管内凝固, DVT=深部静脈血栓症, ICH=頭蓋内出血, NA=データなし, INR=プロトロンビン時間-国際標準比, VKA=ビタミンK拮抗薬

(受理日: 2021年8月6日)