**2025年7月改訂（第5版）
*2024年3月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
873399

直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤
アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）製剤

貯　　法：凍結を避け、2～8℃で保存
有効期間：48箇月

オンデキサ®静注用200mg

ONDEXXYA® for Intravenous Injection 200mg

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

承認番号	30400AMX00178000
販売開始	2022年5月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オンデキサ静注用200mg
有効成分	1バイアル中 アンデキサネット　アルファ（遺伝子組換え）　207mg
添加剤	1バイアル中 トロメタモール　6.7mg トロメタモール塩酸塩　7.6mg L-アルギニン塩酸塩　98mg 精製白糖　207mg D-マンニトール　518mg ポリソルベート80　2.1mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

本剤は調製時の損失を考慮に入れ、1バイアルからアンデキサネット　アルファ（遺伝子組換え）200mgを注射するに足る量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	オンデキサ静注用200mg
外　　観	白色～微黄白色の塊又は粉末（凍結乾燥製剤）
pH	7.5～8.1（10mg/mL　日局注射用水）
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	約0.8（10mg/mL　日局注射用水）

4. 効能又は効果

直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）投与中の患者における、生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時の抗凝固作用の中和

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は直接作用型第Xa因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物）の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間、患者背景（直接作用型第Xa因子阻害剤の薬物動態に影響する可能性がある腎機能等）等から、直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用が発現している期間であることが推定される患者にのみ使用すること。

5.2 本剤はアピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物以外の抗凝固剤による抗凝固作用の中和には使用しないこと。

6. 用法及び用量

通常、成人には、直接作用型第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、アンデキサネット　アルファ（遺伝子組換え）として、以下のA法又はB法の用法及び用量で静脈内投与する。

A法：400mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて480mgを4mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

B法：800mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて960mgを8mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は、直接作用型第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおり投与すること。

直接作用型第Xa因子阻害剤の種類	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与時の1回投与量	直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与からの経過時間	
		8時間未満又は不明	8時間以上
アピキサバン	2.5mg、5mg	A法	A法
	10mg、不明	B法	
リバーロキサバン	2.5mg	A法	
	10mg、15mg、不明	B法	
エドキサバン	15mg、30mg、60mg、不明	B法	

7.2 再出血又は出血継続に対する本剤の追加投与の有効性及び安全性は確立していないため、他の止血処置を検討すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、医学的に適切と判断される標準的対症療法の実施とともに使用すること。

8.2 止血後は、血栓塞栓症のリスクを低減するため、患者の状態を十分に観察し、抗凝固療法の再開の有益性と再出血のリスクを評価した上で、できる限り速やかに適切な抗凝固療法の再開を考慮すること。[11.1.1参照]

*8.3 ヘパリン抵抗性を示すことがあるので、ヘパリンによる抗凝固が必要な手術・処置の状況下で本剤を投与するにあたっては、本剤投与の要否を慎重に判断すること。

周術期に本剤を使用し、ヘパリン抵抗性を示す症例が国内外で報告されている。その中には、ヘパリンの抗凝固作用が十分に得られず、人工心肺回路が血栓で閉塞し、重篤な転帰に至った症例も認められる。[10.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

**9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 血栓塞栓症のリスクの高い患者

以下のような患者等では血栓塞栓症の危険性が増大するおそれがあるため、本剤投与の可否は治療上の有益性と危険性を考慮して判断すること。[11.1.1参照]

- 出血性イベントの発現前7日以内に乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤、全血製剤、新鮮凍結血漿又は血漿分画製剤の投与を受けた患者（臨床試験において除外されている）
- 出血性イベントの発現前2週間以内に血栓塞栓症又は播種性血管内凝固の診断を受けた患者（臨床試験において除外されている）
- 脳卒中、心筋梗塞または心不全の既往を有する患者（海外の臨床試験において、本剤群のこれらの既往を有する患者は、これらの既往を有しない患者に比べ血栓性事象の発現頻度が数値的に高かった）

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

*10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
未分画ヘパリン ヘパリンナトリウム ヘパリンカルシウム 低分子ヘパリン エノキサパリンナトリウム ダルテパリンナトリウム パルナパリンナトリウム [8.3参照]	ヘパリンの抗凝固作用が減弱し、ヘパリン抵抗性を示すことがある。	*In vitro* データから、本剤がヘパリン-アンチトロンビンIII複合体に作用し、ヘパリンの抗凝固作用を減弱させることが示唆されている。
フォンダパリヌクスナトリウム	フォンダパリヌクスの抗凝固作用が減弱することがある。	*In vitro* データから、本剤がフォンダパリヌクス-アンチトロンビンIII複合体に作用し、フォンダパリヌクスの抗凝固作用を減弱させることが示唆されている。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

**11.1.1 血栓塞栓症

虚血性脳卒中(1.5%)、脳卒中、心筋梗塞、肺塞栓症(各0.8%)、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症(各0.6%)、脳虚血、急性心筋梗塞、頚静脈血栓症(各0.4%)、一過性脳虚血発作、腸骨動脈閉塞(各0.2%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 Infusion reaction(0.4%)

潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等のInfusion Reactionがあらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%未満
心臓障害	心停止
一般・全身障害及び投与部位の状態	発熱

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

抗第Xa因子活性測定法によっては、本剤投与下では、第Xa因子阻害剤がアンデキサネット　アルファから解離することにより、高い抗第Xa因子活性が検出され、アンデキサネット　アルファの中和活性が大幅に過小評価される可能性がある。治療モニタリングは、止血の達成、再出血及び有害事象(血栓塞栓性イベント)等の臨床パラメータに基づき行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 投与に必要なバイアル数を準備する。本剤は無菌的に調製を行うこと。

14.1.2 20G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、1バイアルあたり20mLの注射用水で溶解し、10mg/mLの濃度とする。

14.1.3 注射針をゴム栓の中央に刺入し、気泡が生じないように注射用水をバイアルの壁面に沿って流れるように静かに注入する。

14.1.4 バイアルを立てた状態でゆっくりと溶液を回転させて完全に溶解する。バイアルは振とうしないこと。

14.1.5 溶解液は無色～微黄色の澄明～わずかに乳白光を呈する液である。溶解液に微粒子や変色がないか目視で確認すること。微粒子又は変色が認められた場合には使用しないこと。

14.1.6 20G以上の注射針を装着した注射筒を用いて、投与量に応じて必要量の溶解液をバイアルから採取する。バイアルから採取した溶解液は希釈せずに使用すること。点滴バッグによる投与を行う場合は、ポリオレフィン製又はポリ塩化ビニル製の点滴バッグを用いることが望ましい。

14.1.7 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 輸液ポンプ又はシリンジポンプを用い、蛋白結合性の低い0.2又は0.22μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン製等)を通して投与すること。

14.2.2 他の薬剤と混合しないこと。

15. その他の注意

***15.1 臨床使用に基づく情報**

15.1.1 第Xa因子阻害剤で治療中の患者を対象とした日本人を含む臨床試験において、本剤投与後30日目又は45日目のアンデキサネット　アルファ及び第Xa因子に対する抗体測定例における陽性率は、それぞれ8.0%(25/314例)及び0.3%(1/287例)であったが、いずれも中和抗体は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

外国人健康成人に本剤400mgもしくは800mgを単回静脈内投与したときのアンデキサネット　アルファの薬物動態パラメータを以下に示す[1)]。

投与量(mg)	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
400	49	62.4 (13.2)	62.7 (13.6)[a]	3.90 (0.994)[a]	6.66 (1.40)[a]	9.78 (2.49)[a]
800	50	122 (28.1)	131 (31.2)[b]	4.32 (0.806)[b]	6.50 (1.79)[b]	9.31 (2.96)[b]

算術平均値(標準偏差)、a：42例、b：46例

C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

直接作用型第Xa因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン)の血漿中濃度が定常状態に到達した日本人健康成人にアンデキサネット　アルファをA法もしくはB法で単回投与したときのアンデキサネット　アルファの薬物動態パラメータを以下に示す[2)]。

直接作用型第Xa因子阻害剤		本剤の用法・用量	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
種類	用法・用量							
アピキサバン	5mg1日2回	A法[a]	6	97.5 (17.1)	265 (35.8)	3.57 (0.32)	3.38 (0.49)	3.68 (0.53)
	10mg1日2回	A法[d]	6	103 (15.7)	261 (45.8)	5.70 (7.09)	3.46 (0.67)	3.69 (0.94)
	10mg1日2回	B法[a]	6	139 (14.2)	364 (8.51)	11.7 (20.6)	4.83 (0.11)	8.44 (8.43)

直接作用型第Xa因子阻害剤		本剤の用法・用量	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	V_{ss} (L)
種類	用法・用量							
リバーロキサバン	15mg1日2回	A法 [d]	10	89.5 (14.6)	222 (26.5)	23.3 (45.1)	4.00 (0.43)	14.9 (29.1)
	15mg1日2回	B法 [b]	6	162 (29.6)	458 (147)	3.20 (0.51)	4.10 (1.00)	4.77 (1.71)
エドキサバン	30mg1日1回	A法 [c]	8	101 (11.5)	241 (29.0)	19.4 (22.3)	3.71 (0.46)	6.62 (5.18)
	60mg1日1回	A法 [d]	8	103 (23.9)	244 (49.1)	2.13 (0.61)	3.74 (0.81)	3.12 (0.88)
	60mg1日1回	B法 [a]	8	178 (25.4)	520 (75.9)	3.62 (0.36)	3.45 (0.53)	3.44 (0.37)
	60mg1日1回	B法 [c]	8	168 (24.3)	479 (59.1)	4.46 (0.59)	3.72 (0.44)	3.71 (0.69)

算術平均値(標準偏差)、a：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与3時間後、b：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与4時間後、c：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与90分後、d：直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与8時間後
C_{max}：最高血漿中濃度、$AUC_{0-\infty}$：投与後0時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$t_{1/2}$：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Xa因子阻害剤で治療中の患者を対象とした日本人を含む国際共同第3b/4相臨床試験(ANNEXA-4試験)

第Xa因子阻害剤の投与中に緊急に抗凝固状態の中和を要する急性大出血を発現した患者477例(うち日本人17例)を対象とした多施設共同、前向き、オープンラベル、単群試験において、第Xa因子阻害剤の種類、最終投与時の1回投与量、最終投与からの経過時間に応じて、以下のとおりA法もしくはB法にてアンデキサネット アルファを投与した。

第Xa因子阻害剤の種類	第Xa因子阻害剤の最終投与時の1回投与量		第Xa因子阻害剤の最終投与からの経過時間	
			8時間未満又は不明	8時間以上
アピキサバン	5mg以下		A法	A法
	5mg超／不明		B法	
リバーロキサバン	海外	10mg以下	A法	
		10mg超／不明	B法	
	国内	10mg以上／不明	B法	
エドキサバン	海外	30mg未満	A法	
		30mg以上／不明	B法	
	国内	30mg以上／不明	B法	

A法：アンデキサネット アルファ400mgを30mg/分の目標速度でボーラス投与後、480mgを4mg/分の速度で120分かけて点滴静注する。
B法：アンデキサネット アルファ800mgを30mg/分の目標速度でボーラス投与後、960mgを8mg/分の速度で120分かけて点滴静注する。

主要評価項目である第Xa因子阻害剤の抗第Xa因子活性の中和効果及び止血効果は以下のとおりであった。(2020年6月30日データベースロック時点)

第Xa因子阻害剤別の抗第Xa因子活性の中和効果(有効性解析対象集団329例)

第Xa因子阻害剤	症例数	抗第Xa因子活性のベースラインから投与中最低値までの変化率(中央値)
アピキサバン	172	-93.3% [95%信頼区間：-94.2%, -92.5%]
リバーロキサバン	129	-94.2% [95%信頼区間：-95.1%, -93.0%]
エドキサバン	28	-71.3% [95%信頼区間：-82.3%, -65.2%]

注1：抗第Xa因子活性が950ng/mL超の場合は950ng/mL(定量上限値)に置換し、4ng/mL未満の場合は4ng/mL(定量下限値)に置換した。投与中最低値が欠測の場合は変化率を0で補完した。
注2：中央値の95%信頼区間は、ノンパラメトリック法によって算出した。

止血効果(アンデキサネット アルファ投与終了12時間後の評価)

有効な止血(全体)		79.6%(258/324[a]例) [95%信頼区間：74.8%, 83.9%]
第Xa因子阻害剤	アピキサバン	79.3%(134/169例) [95%信頼区間：72.4%, 85.1%]
	リバーロキサバン	80.3%(102/127例) [95%信頼区間：72.3%, 86.8%]
	エドキサバン	78.6%(22/28例) [95%信頼区間：59.0%, 91.7%]
本剤の用量	A法	81.1%(214/264例) [95%信頼区間：75.8%, 85.6%]
	B法	73.3%(44/60例) [95%信頼区間：60.3%, 83.9%]

注：95%信頼区間は、正確(exact)法によって算出した。
a：管理上の理由で評価が不能と判定された患者7例は、当該解析から除外された。

副作用の発現頻度は、11.9%(57/477例)であった。主な副作用は、虚血性脳卒中1.5%(7/477例)、頭痛1.0%(5/477例)、脳血管発作、心筋梗塞、肺塞栓症、発熱各0.8%(4/477例)、脳梗塞、塞栓性脳卒中、心房血栓症、深部静脈血栓症、悪心各0.6%(3/477例)であった。

日本人患者(17例、有効性解析対象14例)では、抗第Xa因子活性の中和効果は、有効性解析対象のアピキサバン投与例 -95.4%(5例)、リバーロキサバン投与例 -96.1%(5例)、エドキサバン投与例 -82.2%(4例)であった。止血効果は、12例(85.7%)で有効な止血が得られた。副作用は、11.8%(2/17例)に認められ、肝機能異常2例、脳梗塞、低ナトリウム血症各1例であった[3]。

18. 薬効薬理

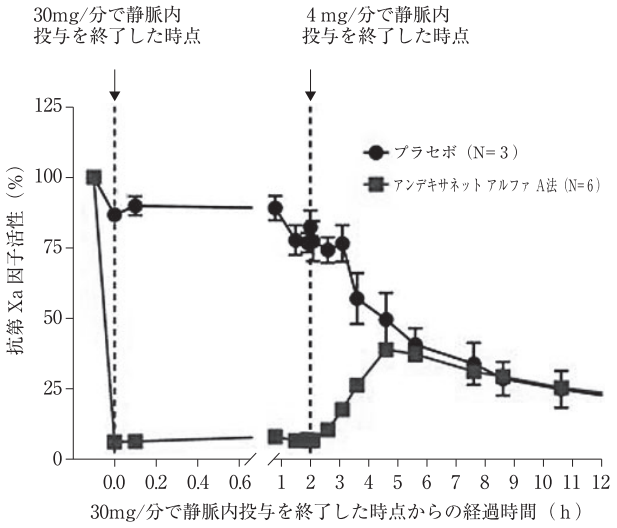
18.1 作用機序

アンデキサネット アルファはヒト第Xa因子の遺伝子組換え改変デコイタンパク質であり、活性部位のセリンをアラニンに置換しているため血液凝固因子としての酵素活性がない。アンデキサネット アルファは高い親和性で直接作用型第Xa因子阻害剤であるアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンへ結合し、抗凝固活性を中和する[4]。

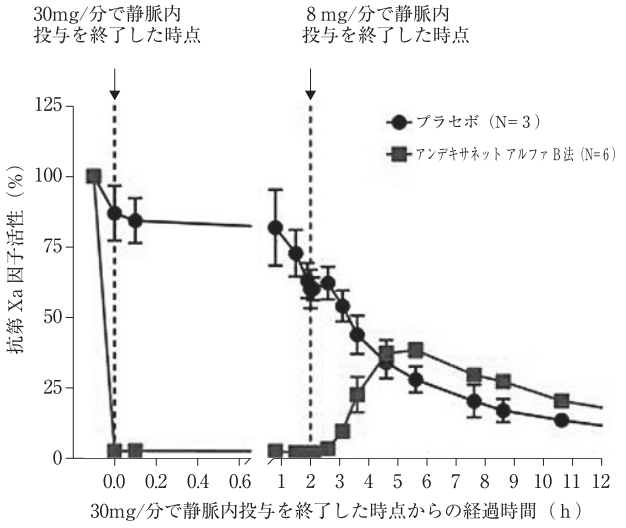
18.2 直接作用型第Xa因子阻害剤に対する中和効果

18.2.1 アンデキサネット アルファの投与によるアピキサバン、リバーロキサバン及びエドキサバンに対する中和効果について、各種動物モデルを用いて検討した。アピキサバンにより抗凝固状態にあり、かつ外傷性凝固障害下にあるブタ多発性外傷モデルにおいて、アンデキサネット アルファの静脈内注射によりアピキサバンによる抗第Xa因子活性は低下し、創傷後の総出血量は減少した[5]。リバーロキサバンにより抗凝固状態にあるウサギに対し、アンデキサネット アルファを肝臓創傷後に治療的に投与した結果、リバーロキサバンの抗凝固作用を用量依存的に中和し、出血量、抗第Xa因子活性は非抗凝固状態のウサギと同等のレベルにまで減少した[6]。エドキサバンの投与により抗凝固状態にあるウサギに対し、アンデキサネット アルファを肝臓創傷前に予防的に投与した結果、エドキサバンによる抗第Xa因子活性は低下し、出血量は減少した[7]。

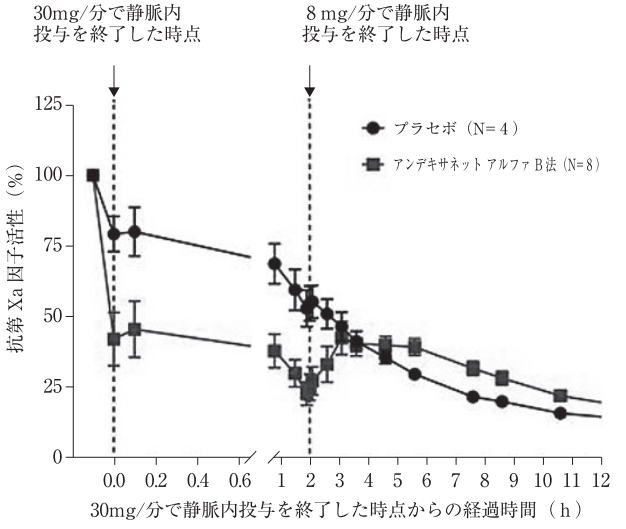
18.2.2 アピキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した(アピキサバンとして5mgを1日2回投与)日本人健康成人9例に、アピキサバンの最終投与3時間後にアンデキサネット アルファ(又はプラセボ)をA法で投与したときの抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移を以下に示す(各推移の0時間は30mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当)[2]。



18.2.3 リバーロキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した（リバーロキサバンとして15mgを1日2回投与）日本人健康成人9例に、リバーロキサバンの最終投与4時間後にアンデキサネット　アルファ（又はプラセボ）をB法で投与したときの抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移を以下に示す（各推移の0時間は30mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当）[2]。



18.2.4 エドキサバンの血漿中濃度が定常状態に到達した（エドキサバンとして60mgを1日1回投与）日本人健康成人12例に、エドキサバンの最終投与3時間後にアンデキサネット　アルファ（又はプラセボ）をB法で投与したときの抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移を以下に示す（各推移の0時間は30mg/分の速度で静脈内投与を終了した時点に該当）[2]。



18.3 その他

アンデキサネット　アルファは、組織因子経路インヒビター（Tissue Factor Pathway Inhibitor、TFPI）への結合を介したTFPIの阻害作用も有し[4]、組織因子（TF）誘導性トロンビン産生を亢進する可能性がある。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アンデキサネット　アルファ（遺伝子組換え）
Andexanet Alfa（Genetical Recombination）

本　　質：アンデキサネット　アルファは、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固第X因子（FXa）類縁体であり、L鎖は、FXaのL鎖の1～5番目及び40～139番目のアミノ酸に相当し、H鎖の185番目のアミノ酸残基はAlaに置換されている。アンデキサネット　アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。アンデキサネット　アルファは105個のアミノ酸残基からなるL鎖及び254個のアミノ酸残基からなるH鎖で構成される糖タンパク質（分子量：約41,000）である。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：19-514試験（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.13）
2）社内資料：16-508試験（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.11, 2.7.6.12）
3）社内資料：14-505試験（2022年3月28日承認、CTD 2.7.3.2.3.3.1.1, 2.7.6.10）
4）社内資料：*in vitro* 試験（2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.1）
5）社内資料：ブタ治療的モデル－アピキサバンに対する作用（2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
6）社内資料：ウサギ治療的モデル－リバーロキサバンに対する作用（2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）
7）社内資料：ウサギ予防的モデル－エドキサバンに対する作用（2022年3月28日承認、CTD 2.6.2.2.2.1）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号
TEL 0120-189-115
https://www.astrazeneca.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号