

オンデキサ静注用 200mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アストラゼネカ株式会社

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アストラゼネカ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年3月28日	薬効分類	873399
再審査期間	10年	承認番号	30400AMX00178000
国際誕生日	2018年5月3日		
販売名	オンデキサ静注用 200mg		
有効成分	アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	1 バイアル中にアンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) 207mg を含有する注射剤 (凍結乾燥製剤)		
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。		
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		
承認条件	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。 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。		
備考	承継日：2023年5月1日		

変更の履歴
前回提出日 令和6年3月28日
変更内容の概要： 1. 追加のリスク最小化活動に設定している医療従事者向け資材（適正使用ガイド）に「脳卒中、心筋梗塞または心不全の既往を有する患者」に関する記載および関連データを追記、及び記載整備
変更理由： 1. 電子添文改訂に伴う変更

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1. 1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
血栓性事象	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 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）投与中に大出血を発現した患者にアンデキサネット アルファ（以下、本剤）を投与する場合、以下の理由により血栓性事象のリスクが高くなると考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none">直接作用型第 Xa 因子阻害剤を服用している患者は、血栓塞栓症の予防又は治療を要する基礎疾患を 1 つ又は複数有しており、根本的に血栓性事象のリスクが高くなる。直接作用型第 Xa 因子阻害剤に対する本剤の中和効果により、基礎疾患に起因する血栓性事象のリスクが高くなる。出血事象自体がトロンビンの増加を伴う凝固亢進の原因となる。出血事象により、抗凝固療法が数日又は数週間中断されることがある。 <p>また、本剤と内因性抗凝固因子である組織因子経路インヒビター（TFPI）が相互作用することで D-ダイマー及びプロトロンビンフラグメント 1+2（F1+2）が増加し、血液凝固を促進している可能性がある。</p> <p>血液凝固第 Xa 因子阻害剤の投与中に急性大出血を発現した患者を対象とした国際共同第 3b/4 相臨床試験（ANNEXA-4 試験）において、独立エンドポイント判定委員会で血栓性事象と判定された有害事象の発現割合は 10.5%（50/477 例）であった。なお、日本人では 17 例中 2 例に血栓性事象（「脳梗塞」及び「一過性脳虚血発作」が各 1 例）を認めた（データカットオフ日：2020 年 6 月 30 日）。</p> <p>以上の事から、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>なお、現在進行中の直接作用型第 Xa 因子阻害剤で治療中に頭蓋内出血を発症した外国人患者を対象に、標準治療と比較する無作為化非盲検比較試験（ANNEXA-I 試験）における結果も踏まえて再検討する予定である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1. 一般使用成績調査</p> <p>【選択理由】 製造販売後において、血栓性事象の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供</p> <p>【選択理由】 血栓性事象に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。</p>

<p>Infusion reaction</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： ANNEXA-4 試験における infusion reaction の発現割合は、0.4% (2/477 例) であり、いずれも軽度又は中等度であったが、1 例は重篤と報告された。また、直接作用型第 Xa 因子阻害剤が投与された健康被験者を対象とした臨床試験の併合解析において、軽度及び中等度の infusion reaction の発現割合は、9.8% (41/417 例) であった。以上の事から、重要な特定されたリスクとして設定した。 なお、現在進行中の ANNEXA-I 試験における結果も踏まえて再検討する予定である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1.一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、Infusion reaction の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 Infusion reaction に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。</p>
<p>ヘパリン抵抗性</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： <i>In vitro</i> 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。 また、国内市販後において、周術期に本剤を使用しヘパリン抵抗性を示す症例が集積しており、特に人工心肺使用時にヘパリンの抗凝固作用が期待通り得られず、その中には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ている。 以上の事から、重要な特定されたリスクとして設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後において、ヘパリン抵抗性の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」「併用注意」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供 【選択理由】 ヘパリン抵抗性に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

抗体産生

重要な潜在的リスクとした理由：

臨床試験において本剤投与後、抗薬物抗体（以下、ADA）が認められたが、中和抗体は認められなかった。

臨床試験で認められた ADA は低抗体価であり、偽陽性の症例も認められた。また、本剤の半減期は短く、原則単回投与であり、抗体産生に伴うリスクは低いと考える。しかしながら、ADA の産生により様々な過敏反応を引き起こされる可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

なお、現在進行中の ANNEXA-I 試験における結果も踏まえて再検討する予定である。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

製造販売後において、抗体産生の発現状況及び影響を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

通常のリスク最小化活動として電子添文の「臨床使用に基づく情報」の項に記載して注意喚起する。

追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の提供

【選択理由】

抗体産生に関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促すため。

再出血	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の投与を中止した場合、抗第 Xa 因子活性（抗 FXa 活性）及び直接作用型第 Xa 因子阻害剤の非結合型血漿中濃度はプラセボ投与時と同程度まで回復し、直接作用型第 Xa 因子阻害剤の治療域内となることがある。このため、抗 FXa 活性が著しく上昇していた患者では、本剤中止後の上昇により、組織崩壊や損傷が生じた場合には再出血が起こりやすくなる。</p> <p>なお、1)本剤存在下で形成された止血栓は抗 FXa 活性の増加による影響を受けないこと、2)新規又は再出血には新たな組織崩壊又は損傷が契機となることに留意すること。ANNEXA-4 試験において、治験実施計画書改訂第 4 版以降に組み入れられた安全性解析対象集団 158 例中、独立エンドポイント判定委員会にて判定 1)された再出血は 1 例であり、転帰は回復であった。なお、その 1 例は日本人ではなかった（データカットオフ日：2020 年 6 月 30 日）。</p> <p>以上の事から、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>1) ANNEXA-4 試験における再出血の定義：本剤の初回投与後 24 時間以内に、Good/Excellent な止血効果が最初に認められた後に同一部位で発生した再出血又は別の部位で発生した新たな出血とした。なお、独立エンドポイント判定委員会は、判定基準 2)に基づき、本剤投与 12 時間後のデータから「Excellent」、「Good」又は「Poor/None」で止血効果を判定した。「Excellent」及び「Good」と判定された場合、有効な止血であるとされた。</p> <p>2) Circulation 2013;128(11):1234-43</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 1.一般使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、再出血の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 製造販売後の医薬品安全性監視活動から、リスク最小化活動が必要と判断される場合には設定する。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1. 2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 血栓性事象、Infusion reaction、再出血</p> <p>【目的】 本剤を投与された患者を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。</p> <p>【実施計画】 調査対象患者：本剤が投与された患者 調査予定症例数：本剤が投与された患者全症例（安全性解析対象として必要な症例数：300例） 調査方法：全例調査方式（最低限必要な症例数300例が本調査に登録となるまでレトロスペクティブを含め実施する） 調査予定期間：発売日から2025年11月まで 症例登録予定期間：発売日以降本剤の投与を開始した症例について、300例に到達するまでの期間 また、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を対象とした倫理的無償提供の期間（承認取得日から薬価収載日まで）に投与された患者も含む。 なお、300例に達した段階で、整形外科手術後の患者に対するエドキサバン投与時の出血、および大出血のうち消化管出血の集積状況から、安全性等を検討できない場合には、それぞれ集積が不足している集団に限って調査票の回収を継続する。 症例毎の観察期間：30日</p> <p>【実施計画の根拠】 調査予定症例数：頻度の低い未知の副作用を収集する（発現頻度1.0%以上の副作用を少なくとも1例収集できる）こともできるよう、安全性解析対象症例数を300例とした。また、第3相臨床試験で血栓性事象と判定された有害事象の発現割合は95%信頼区間[8.0-13.6]、50/477例）に発現していることから、300例を収集することで、発現頻度10.5%</p>

(点推定値)の副作用において、95%信頼区間幅(精度)を7.5%以内に収めることが可能である。

安全性検討事項に設定した血栓性事象の発現割合が、仮に臨床試験時10.5%の2倍(21.0%)であった場合、有意水準片側2.5%のもと、10.5%(閾値)に対するリスク差を検出できる確率(検出力)は99%以上となる。

また、Infusion reactionの発現割合が、臨床試験における発現割合の4倍または7.5倍となった場合、有意水準片側2.5%でリスク差を検出できる確率はそれぞれ71%以上及び98%以上となる。

本一般使用成績調査では、下記の症例収集を想定している。

- 整形外科手術後の患者に対するエドキサバン投与時の出血：およそ39例
- 大出血のうち消化管出血：およそ30~60例

調査予定期間：症例登録予定期間より実施可能な期間を設定した。

症例毎の観察期間：臨床試験における観察期間より、それと同等に観察できる期間を設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

調査終了時：全調査票のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成し、提出する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。

- 新たな安全性検討事項の有無を含め、一般使用成績調査計画の変更の要否
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化計画の策定の要否
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の変更の要否

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 血栓性事象、Infusion reaction、ヘパリン抵抗性、抗体産生</p> <p>【目的】 本剤の安全性検討事項及び適正使用に関する情報（本剤の適切な投与対象を選定するために必要な情報、抗凝固療法の再開に関する情報等）を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 当該資材を作成し、医薬情報担当者が医療従事者に説明のうえ、提供するとともに、会社の医療従事者用ウェブサイトからも入手可能とする。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査終了時及び安全性定期報告時に安全性検討事項の発現状況、販売量の推移を確認する。確認結果から、リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、配布方法、資材の改訂などの実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み（2023 年 1 月）
一般使用成績調査	300 例	調査終了時	実施中	全調査票固定後速やかに本調査結果 of 最終報告を行う

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当なし				

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる 予定 of 時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド） of 作成と提供	安全性定期報告書提出時、 再審査申請時	実施中