

# 適正使用ガイド

直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤

薬価基準収載

**オンデキサ<sup>®</sup>** 静注用 200mg  
(アンデキサネット アルファ)

アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え) 製剤

生物由来製品、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)

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



# 目次

はじめに .....	4
効能又は効果 .....	5
作用機序.....	5
<b>第1章   投与前</b>	
直接作用型第Xa因子阻害剤服用の確認.....	6
直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用残存の推定.....	6
禁 忌 .....	6
効能又は効果に関連する注意 .....	6
重要な基本的注意・相互作用 .....	7
特定の背景を有する患者に関する注意 .....	8
副作用 .....	9
患者と家族への説明 .....	9
<b>第2章   投与时</b>	
用法及び用量 .....	10
適用上の注意 .....	10
臨床検査結果に及ぼす影響.....	11
標準的対症療法の実施 .....	11
<b>第3章   投与後</b>	
抗凝固療法の再開について .....	12
Infusion reactionについて .....	13
抗体産生について .....	13
オンデキサ®の追加投与について .....	13
オンデキサ® drug information .....	14

## はじめに

近年、心房細動に伴う虚血性脳卒中や静脈血栓塞栓症の発症抑制や再発抑制に第Xa因子阻害剤が広く用いられていますが、抗凝固療法中に頭蓋内出血や消化管出血などの出血性合併症が一定の割合で発現することが知られています。しかしこれまでは、第Xa因子阻害剤投与下で生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した場合に、第Xa因子阻害剤に対する中和剤がありませんでした。

オンデキサ<sup>®</sup>静注用200mg [一般名：アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)] は、米国のPortola Pharmaceuticals, Inc. (以下、Portola社) で開発されたヒト第Xa因子の遺伝子組換え改変デオイタンパク質で、第Xa因子阻害剤に対する中和剤です。オンデキサ<sup>®</sup>が第Xa因子阻害剤に結合することで、その非結合形濃度が減少し、第Xa因子阻害剤の第Xa因子阻害活性が低下しました (*in vitro*)。その一方で、オンデキサ<sup>®</sup>は血漿由来第Xa因子が有する膜結合領域ドメインが欠失しているため抗凝固作用は示さず、また、活性部位のセリンがアラニンに置換されているため凝固促進作用も示しませんでした (*in vitro*)。

オンデキサ<sup>®</sup>は、米国において2012年より臨床試験が開始され、米国では2018年5月、迅速承認制度により「リバーロキサバン又はアピキサバン投与中の患者における、生命を脅かす又はコントロールできない出血に対する抗凝固作用の中和」を効能又は効果として世界で最初に承認を取得しました。また、欧州では、2019年4月に「直接作用型第Xa因子阻害剤 (アピキサバン又はリバーロキサバン) 投与中の成人患者で、生命を脅かす又はコントロールできない出血に対する抗凝固作用の中和」を効能又は効果として承認されました。

日本においては、2022年3月、「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」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。なお、オンデキサ<sup>®</sup>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) 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」の適応について2019年11月19日付で希少疾病用医薬品に指定されています。

本適正使用ガイドでは、オンデキサ<sup>®</sup>の適正使用の観点から、適切な投与対象を選定するにあたって必要な情報、使用上の注意及び抗凝固療法の再開等について解説しました。オンデキサ<sup>®</sup>の使用にあたっては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、オンデキサ<sup>®</sup>の適正使用をお願いします。

## 効能又は効果

オンデキサ<sup>®</sup>の効能又は効果は以下の通りです。オンデキサ<sup>®</sup>を使用される際は、オンデキサ<sup>®</sup>の投与によるリスク（血栓塞栓症等）も踏まえたうえで投与を慎重に判断してください。

『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』

また、オンデキサ<sup>®</sup>は、圧迫止血、輸液などの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してください。

《参考》日本循環器学会/日本不整脈心電学会. 2024年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療. (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024\_Iwasaki.pdf. (2026年5月アクセス))

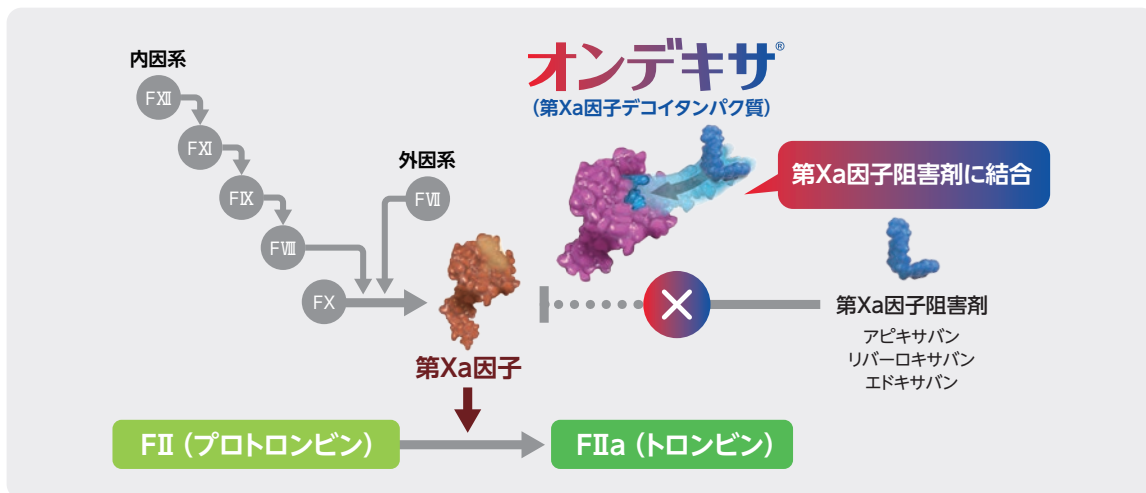
### ●未承認：出血発現前の予防的なオンデキサ<sup>®</sup>投与

オンデキサ<sup>®</sup>の効能又は効果は『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）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』であり、重大な出血が予想される緊急手術や処置の際の使用は適応外です。

なお、直接作用型第Xa因子阻害剤使用時の手術については、各薬剤の電子添文を参照ください。

## 作用機序

オンデキサ<sup>®</sup>はヒト第Xa因子の遺伝子組換え改変デオイタンパク質で、第Xa因子のデコイ（おとり）として作用し、第Xa因子阻害剤に結合して第Xa因子阻害剤の内在性第Xa因子への結合を阻害します。その結果、第Xa因子阻害剤の非結合形濃度が減少し、抗第Xa因子活性が中和されました (*in vitro*)<sup>1, 2)</sup>。これにより、プロトロンビン活性に必要なプロトロンビナーゼ複合体中の第Xa因子活性が回復しました (*in vitro*)<sup>3)</sup>。



一方で、オンデキサ<sup>®</sup>は、第Xa因子の活性部位であるセリンをアラニンに置換しているため、プロトロンビンを活性化させる触媒作用はなく、生体由来の第Xa因子が持つ凝固促進作用は除かれています。また、遺伝子組換えによりγ-カルボキシルグルタミン酸 (Gla) ドメインが欠失しており、プロトロンビナーゼ複合体への取り込みが起こらないため、抗凝固作用は示しませんでした (*in vitro*)<sup>4)</sup>。



1) 社内資料：in vitro試験 作用機序  
2) 社内資料：in vitro試験 各種FXa阻害剤との結合性

3) 社内資料：in vitro試験 ヒト血漿中でのIIa産生の回復  
4) 社内資料：in vitro試験 凝固促進及び抗凝固作用

# 第1章 | 投与前

## 直接作用型第Xa因子阻害剤服用の確認

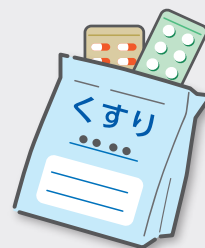
オンデキサ®は、直接作用型第Xa因子阻害剤に対する中和剤です。現在日本では、直接作用型第Xa因子阻害剤としてアピキサバン (エリキュース®)、リバーロキサバン (イグザレルト®など)、エドキサバントシル酸塩水和物 (リクシアナ®) の3種類が使用可能であり、これら以外の抗凝固剤 (ワルファリン、ダビガトラン (プラザキサ®)、ヘパリンなど) の中和には使用できません。

オンデキサ®を投与する際には、以下の方法により直接作用型第Xa因子阻害剤の服用状況を必ず確認してください。

▶ 患者やその家族、救急隊員から服用薬を聞き取る



▶ 患者の持参した薬剤を確認する



▶ お薬手帳を確認する



▶ かかりつけ医に確認する



▶ 各社が配布している直接作用型第Xa因子阻害剤の服薬カードを確認する

抗凝固剤を服用しています	
お名前:	
服用開始日	年 月
担当医	医療機関名
	医師名
	連絡先

## 直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用残存の推定

オンデキサ®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、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してください。

PTやaPTTなどの凝固検査は、直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用の残存の推定には適していません。

抗凝固作用残存の推定に際しては、必ず各薬剤の最新の電子添文 (6.用法及び用量、10.相互作用、16.薬物動態など) やインタビューフォームをご参照ください。

## 禁忌

オンデキサ®は、『本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者』に対しては投与しないでください。

## 効能又は効果に関連する注意

### ●直接作用型第Xa因子阻害剤に対する中和剤

オンデキサ®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でください。

## 重要な基本的注意・相互作用

### ●ヘパリン使用時の注意：ヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性

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・処置の状況下でオンデキサ®を投与するにあたっては、オンデキサ®投与の要否を慎重に判断してください。

周術期にオンデキサ®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ます。そのなかには、ヘパリンの抗凝固作用が期待どおり得られず、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報告されています。

シミュレーション結果に基づき、オンデキサ®投与終了4時間後の時点で、直接作用型第Xa因子阻害剤又は低分子ヘパリンによる本来の抗凝固作用が期待できます。

#### 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 [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。	<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。未分画ヘパリンの薬理作用(抗凝固活性)に対するオンデキサの影響について評価する健康な参加者又は出血患者を対象とした試験は実施していない。
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 [8.2、8.3、16.8参照]	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。	<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。シミュレーション結果に基づき、低分子ヘパリンの抗凝固活性は、本剤投与終了4時間後には本剤の影響を受けないと推定されている。
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。	<i>In vitro</i> 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。

オンデキサ®静注用200mg 電子添文

#### 〈*In vitro*試験〉

##### 1. アンデキサネット アルファのATⅢ依存性阻害剤との結合性

未分画ヘパリン、エノキサパリン及びフォンダパリヌクス等の間接作用型第Xa因子阻害剤は、ATⅢと結合することで抗第Xa因子活性を發揮する。アンデキサネット アルファはその結合部位が内在性第Xa因子と類似することから、ATⅢ-ヘパリン(H)複合体(Hはフォンダパリヌクス又はエノキサパリン)への結合能をもつ。フォンダパリヌクスを代表的なATⅢ依存性第Xa因子阻害剤として用い、精製ヒト第Xa因子及びATⅢを用いた液相評価系においてフォンダパリヌクスの有無条件下でアンデキサネット アルファの影響を評価したところ、アンデキサネット アルファはATⅢ-フォンダパリヌクス複合体に選択的に結合し、用量依存的に第Xa因子阻害活性を無効化した。ヘパリンと第Ⅱa因子及びATⅢを用いた同様の*in vitro*液相評価系において、アンデキサネット アルファの抗第Ⅱa因子活性への影響を評価したところ、アンデキサネット アルファによる抗第Ⅱa因子活性の無効化が示された。

社内資料： *In vitro*試験 ATⅢ依存性阻害剤との結合性

##### 2. ヒト血漿中でのATⅢ依存性阻害剤による抗第Xa因子活性の無効化

ヒト血漿において、アンデキサネット アルファはエノキサパリン及びフォンダパリヌクス等の間接作用型第Xa因子阻害剤の抗第Xa因子活性も用量依存的に無効化した。また、アンデキサネット アルファは、フォンダパリヌクス及びエノキサパリン等の抗第Ⅱa因子活性を無効化することができる。

社内資料： *In vitro*試験 ヒト血漿中でのATⅢ依存性阻害剤による抗FXa活性の無効化

#### 〈PK/PDモデルシミュレーション〉

薬物動態/薬力学(PK/PD)モデルを用いて、アンデキサネット アルファにより抗第Xa因子活性を中和した後に、低分子ヘパリン(エノキサパリン40mg)を投与したときの抗第Xa因子活性をシミュレーションした。その結果、アンデキサネット アルファ投与前の抗凝固剤の用量に関わらず、アンデキサネット アルファ点滴静注終了から4時間が経過するとエノキサパリンの抗第Xa因子活性はアンデキサネット アルファの影響を受けないと推定された。

オンデキサ®静注用200mg 電子添文

## 特定の背景を有する患者に関する注意

オンデキサ®は、下記の背景を有する患者に対して投与を検討する場合には特に注意して投与を決定してください。

### 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增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。

オンデキサ®静注用200mg 電子添文

\* ANNEXA-I試験（直接作用型第Xa因子阻害剤投与後に生命を脅かす又はコントロール不良の出血を有する患者を対象に、有効性及び安全性に関してアンデキサネット アルファと通常の治療を比較した海外第4相臨床試験）では、無作為割付け後30日間の期間を通じて本剤群27例（10.3%）及び通常治療群15例（5.7%）に血栓性事象が報告されましたが、既往歴での解析において本剤群の脳卒中／心筋梗塞の既往を有する患者、又は心不全の既往を有する患者は、本剤群のこれらの既往を有しない患者に比べて血栓性事象の発現頻度が数値的に高い傾向が認められました。

- ・脳卒中又は心筋梗塞の既往のある78例のうち10例（12.8%）に血栓性事象が認められたのに対し、これらの既往のない184例のうち17例（9.2%）に血栓性事象が認められました。
- ・心不全の既往のある46例のうち8例（17.4%）に血栓性事象が認められたのに対し、これらの既往のない216例のうち19例（8.8%）に血栓性事象が認められました。

表 30日までに血栓性事象を発現した既往歴別の患者の割合

	本剤群		通常治療群		発現率の差 (%)	95% CI
	例数	血栓性事象発現あり n (%)	例数	血栓性事象発現あり n (%)		
<b>心不全の既往歴</b>						
有	46	8 (17.4)	61	2 (3.3)	14.1	(2.2, 26.0)
無	216	19 (8.8)	204	13 (6.4)	2.4	(-2.6, 7.5)
<b>脳卒中／心筋梗塞の既往歴</b>						
有	78	10 (12.8)	80	2 (2.5)	10.5	(2.1, 18.9)
無	184	17 (9.2)	185	13 (7.0)	2.2	(-3.4, 7.8)

リスク差及び95%CIは、症状の発症からベースラインの画像撮影までの時間 (<180分 vs. ≥180分) によって層別化されたコクランマンテルヘンツェル検定から算出した。

CI：信頼区間

## 副作用

オンデキサ®の使用により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ってください。

### 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、頸静脈血栓症 (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

オンデキサ®静注用200mg 電子添文

## 患者と家族への説明

オンデキサ®の使用にあたり患者と家族へ説明する場合には、下記の点に留意してください。

### 1.《投与の目的》

オンデキサ®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、エドキサバントシル酸塩水和物）を服用中の患者さんに生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発生した場合に、直接作用型第Xa因子阻害剤の抗凝固作用を急速に中和することを目的に使用される薬剤です。

### 2.《並行して行う処置》

オンデキサ®はあくまで直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用を中和する薬剤ですので、オンデキサ®の投与と並行して、出血の要因に対して圧迫止血、輸液などの標準的な対症療法も実施します。

### 3.《どのように投与するか（投与方法）》

オンデキサ®は、最初に一定量を急速に静脈内投与し、その後2時間かけて一定量をゆっくりと静脈内投与していきます。

### 4.《注意していただきたいこと》

#### ①血栓塞栓症

オンデキサ®を投与することにより直接作用型第Xa因子阻害剤の抗凝固作用が中和され、抗凝固剤を休薬することで、基礎疾患による血栓塞栓症の発症リスクが高くなります。そのため、止血が確認された後は患者さんの状況に応じてできるだけ早く抗凝固療法を再開します。

#### ②Infusion reaction

オンデキサ®の臨床試験において、一部の患者さん(0.4%、2/477例)で投与から数分～数時間で軽度～中等度のInfusion reactionが認められました。

#### ③抗体産生

オンデキサ®の臨床試験において、一部の患者さんに抗オンデキサネット アルファ抗体が認められました(中和抗体は認められておりません)。

一般的に、抗薬物抗体は効果欠如及び過敏反応の発現に影響を及ぼす可能性があります。

※その他、オンデキサ®の副作用の詳細については本頁上部をご参照ください。

また、抗凝固療法の再開、Infusion reaction及び抗体産生の詳細についてはp.12、13をご参照ください。

## 第2章 | 投与時

### 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してください。

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	

A法	B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。	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。

### 適用上の注意

オンデキサ<sup>®</sup>の調製時や投与時には、下記の点に注意してください。

#### 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0.22  $\mu$ m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。

オンデキサ<sup>®</sup>静注用200mg 電子添文

※オンデキサ<sup>®</sup>の用法及び用量、適用上の注意の詳細については、『オンデキサ<sup>®</sup> 投与方法の解説』をご参照ください。また、アストラゼネカ医療関係者向け情報サイト『MediChannel』では、オンデキサ<sup>®</sup>に関連するコンテンツを掲載しています。



## 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、オンデキサ®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ります。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いて行ってください。

## 標準的対症療法の実施

オンデキサ®は直接作用型第Xa因子阻害剤による抗凝固作用を中和する薬剤であり、出血の原因の治療を行うものではなく、また直接的な止血作用も有さないため、オンデキサ®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してください。

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、98例がオンデキサ®投与開始から静脈内投与終了後12時間までに血液製剤及び/又は止血剤を投与されました。19例(4.0%)が凝固因子輸血を受け、6例(1.3%)が止血剤の投与を受け、5例(1.0%)が他の血液凝固製剤の投与を受け、76例(15.9%)が濃厚赤血球の投与を受けました。

投  
与  
前

投  
与  
時

投  
与  
後

## 第3章 | 投与後

### 抗凝固療法の再開について

オンデキサ®を投与された患者では止血のための直接作用型第Xa因子阻害剤の中止とオンデキサ®の投与により抗凝固作用が失われており、基礎疾患による血栓塞栓症のリスクが高くなります。

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してください。

アンデキサネット アルファの消失半減期は約4時間であり、比較的速やかに体内から消失するため、患者が医学的に良好な状態に回復すれば直ちに直接作用型第Xa因子阻害剤・低分子ヘパリンによる抗凝固療法を再開することが可能です。

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、326例がオンデキサ®投与後30日以内に少なくとも1回抗凝固剤を投与されました。このうち血栓性事象に対する予防投与として抗凝固療法を再開した患者は308例で、18例は血栓性事象発生後に抗凝固剤が投与されました。予防投与として抗凝固療法を再開した308例のうち血栓性事象（独立エンドポイント判定委員会によって判定）が発現したのは15例（4.9%）でした。一方、血栓性事象に対する予防投与として抗凝固療法を再開しなかった患者は169例であり、このうち35例（20.7%）に血栓性事象が発現しました（表1）。

血栓性事象に対する予防投与として抗凝固療法を再開した患者の約半数は、再開までの期間が4日未満でした（表2）。

表1 血栓性事象に対する予防投与としての抗凝固療法の再開状況と血栓性事象の発現割合（14-505試験：安全性解析対象集団）

出血の種類	予防投与として抗凝固療法を再開した患者 (n=308)		予防投与として抗凝固療法を再開しなかった患者 (n=169)	
	血栓性事象発現なし n (%)	再開後に血栓性事象発現 n (%)	血栓性事象発現なし n (%)	血栓性事象発現 n (%)
全症例	293 (95.1)	15 (4.9)	134 (79.3)	35 (20.7)
消化管出血	63 (20.5)	0	38 (22.5)	8 (4.7)
頭蓋内出血	204 (66.2)	14 (4.5)	90 (53.3)	21 (12.4)
その他	26 (8.4)	1 (0.3)	6 (3.6)	6 (3.6)

血栓性事象及び出血の種類は、独立エンドポイント判定委員会によって判定された。同一患者が複数の種類の血栓性事象を発現した場合には、最初に発現した血栓性事象の種類を要約に含めた。

表2 オンデキサ®投与終了から抗凝固療法再開までの期間別の予防投与としての抗凝固療法再開症例数及び血栓性事象の発現状況（14-505試験：安全性解析対象集団）

オンデキサ®投与終了から抗凝固療法再開までの期間	例数	抗凝固療法再開後に血栓性事象が発現した患者 n (%)
1日以内	19	1 (5.3)
1日超4日未満	132	8 (6.1)
4日以上8日未満	90	3 (3.3)
8日以上15日未満	39	1 (2.6)
15日以上22日未満	16	2 (12.5)
22日以上30日以下	8	0
30日超	4	0

## Infusion reactionについて

オンデキサ®の投与により潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等のInfusion reactionがあらわれることがあります。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ってください。

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、0.4% (2/477例) に軽度～中等度のInfusion reactionが認められました。

健康成人に直接作用型第Xa因子阻害剤を投与した後にオンデキサ®を投与した臨床試験では、オンデキサ®治療群の9.8% (41/417例) に軽度～中等度のInfusion reactionが認められ、オンデキサ®投与後数分～数時間以内に症状が認められました。

第Xa因子阻害剤で治療中の急性頭蓋内出血患者にオンデキサ®を投与した海外臨床試験 (ANNEXA-I試験) では、オンデキサ®投与群 (262例) においてinfusion reactionの発現は認められませんでした。

## 抗体産生について

オンデキサ®の投与後に抗アンデキサネット アルファ抗体が発現することがあります。一般的に、抗薬物抗体は効果欠如及び過敏反応への関与が知られているため、注意が必要です。

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、オンデキサ®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) でしたが、いずれも中和抗体は認められていません。

第Xa因子阻害剤で治療中の急性頭蓋内出血患者にオンデキサ®を投与した海外臨床試験 (ANNEXA-I試験) では、オンデキサ®投与後30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0.8% (2/117例) 及び0% (0/117例) であり、いずれも中和抗体は認められていません。

なお、非中和抗体で懸念される重篤な過敏症は、これまでの臨床試験では報告されていません。

## オンデキサ®の追加投与について

オンデキサ®投与後も持続する出血又は再出血は直接作用型第Xa因子阻害剤以外の要因が考えられ、また有効性と安全性のデータは確立していないため、オンデキサ®の追加投与を行うことは推奨されません。他の止血処置を検討してください。

## 直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤

薬価基準収載

# オンデキサ<sup>®</sup>

## 静注用 200mg

(アンデキサネット アルファ)

## アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)製剤

生物由来製品、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

## 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(アピキサパン、リバーロキサパン又はエドキサパン)とシラテキサトール水和物)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(アピキサパン、リバーロキサパン又はエドキサパン)とシラテキサトール水和物の種類、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 本剤はアピキサパン、リバーロキサパン又はエドキサパン)とシラテキサトール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
アピキサパン	2.5mg, 5mg	A法	A法
	10mg, 不明	B法	
リバーロキサパン	2.5mg	A法	
	10mg, 15mg, 不明	B法	
エドキサパン	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。シミュレーション結果に基づき、本剤投与終了4時間後の時点で、直接作用型第Xa因子阻害剤又は低分子ヘパリンによる本来の抗凝固作用が期待できる。[10.2, 11.1.1, 16.8参照]
- 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]

製造販売・文献請求先・製品情報お問い合わせ先

## アストラゼネカ株式会社

メディアコミュニケーションセンター  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL.0120-189-115 <https://www.astrazeneca.co.jp>

詳細は最新の電子添文を参照ください。  
電子添文の改訂にご留意ください。  
最新の電子添文は、「添文ナビ<sup>®</sup>」で右のGS1バーコードを読み取ることでご覧いただけます。

調剤包装単位コード



(01)04987650710014

販売包装単位コード



(01)14987650710103

日本標準商品分類番号		873399	
承認番号	30400AMX00178000	国際誕生年月	2018年5月
承認年月	2022年3月	貯法	凍結を避け、2～8℃で保存
薬価基準収載年月	2022年5月	有効期間	60箇月
販売開始年月	2022年5月		

## 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 血栓症のリスクの高い患者  
以下のような患者等では血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複合体製剤、遺伝子組換え活性化型血液凝固第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 [8.3参照]	ヘパリンの抗凝固作用が减弱し、ヘパリン抵抗性を示すことがある。	<i>In vitro</i> データから、本剤がヘパリン-アンチトロンビン複合体に作用し、ヘパリンの抗凝固作用を减弱させることが示唆されている。未分画ヘパリンの薬理作用(抗凝固活性)に対するオンデキサの影響について評価する健康な参加者又は出血患者を対象とした試験は実施していない。
低分子ヘパリン エノキサパナトリウム ダルテパナトリウム バルナパナトリウム [8.2, 8.3, 16.8参照]	ヘパリンの抗凝固作用が减弱し、ヘパリン抵抗性を示すことがある。	<i>In vitro</i> データから、本剤がヘパリン-アンチトロンビン複合体に作用し、ヘパリンの抗凝固作用を减弱させることが示唆されている。シミュレーション結果に基づき、低分子ヘパリンの抗凝固活性は、本剤投与終了4時間後には本剤の影響を受けないと推定されている。
フォンダパリクスナトリウム	フォンダパリクスの抗凝固作用が减弱することがある。	<i>In vitro</i> データから、本剤がフォンダパリクス-アンチトロンビン複合体に作用し、フォンダパリクスの抗凝固作用を减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、心房性血栓症、深部静脈血栓症(各0.6%)、脳虚血、急性心筋梗塞、頸静脈血栓症(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%)  
潮熱、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くゆく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。

## 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



製造販売・文献請求先・製品情報お問い合わせ先

## 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>