

andexanet alfa (genetical recombination) (JAN)
アンデキサネット アルファ (遺伝子組換え)
 直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤 **339**

基本添付文書 オンデキサ静注用2022年3月作成

【製品】 規制等：(生物) (処方) 《オンデキサ静注用200mg 2022.03.28承認》

オンデキサ Ondexxa 静注用200mg (アレクシオン[®]アストラゼネカ)

【組成】 [注射用]：1バイアル中207mg。(10mg/mL注射用水)pH：7.5～8.1 浸透圧比：約0.8

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

【効能・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)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 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(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

【用法・用量】 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、次のA法又はB法の用法及び用量で静注。A法：400mgを30mg/分の速度で静注し、続いて480mgを4mg/分の速度で2時間静注。B法：800mgを30mg/分の速度で静注し、続いて960mgを8mg/分の速度で2時間静注

【用法・用量】 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、次のとおり投与する

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	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時間以上
アピキサパン	2.5mg, 5mg 10mg, 不明	A法 B法	A法
リバーロキサパン	10mg, 15mg, 不明	B法	
エドキサパン	15mg, 30mg, 60mg, 不明	B法	

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

【禁忌】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【重要な基本的注意】 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 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及び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(重大な副作用^③参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 血栓塞栓症のリスクの高い患者：次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、本剤の可否は治療上の有益性及び危険性を考慮して判断する。これらの患者は臨床試験において除外されている(重大な副作用^③参照) ③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Ⅷ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 ④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 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 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 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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ②血栓塞栓症：虚血性脳卒中(1.5%)、脳血管発作、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%)等の血栓塞栓症が現れることがある(重要な基本的注意^②、特定背景関連注意^①参照) ③Infusion reaction(0.4%)：潮紅、熱感、咳嗽、呼吸困難等のInfusion Reactionが現れることがある

④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

【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 【適用上の注意】 ①薬剤調製時の注意 ②投与に必要なバイアル数を準備する。無菌的に調製を行う ③20G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 ④注射針をゴム栓の中央に刺し、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 ⑤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 ⑥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。微粒子又は変色が認められた場合には使用しない ⑦20G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。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 ⑧用時調整し、調製後は速やかに使用する。また、残液は廃棄する ⑨薬剤投与時の注意 ⑩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 ⑪他の薬剤と混合しない 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 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 ②本剤はヘパリンの抗凝固作用を阻害する可能性がある。手術前の本剤投与により手術中のヘパリン抵抗性を示した症例が海外にて報告されている 【保存等】 凍結を避け、2～8℃で保存。有効期間：36ヵ月 【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 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累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、安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、適正使用に必要な措置を講じる 【薬物動態】 血中濃度：単回投与 ①外国人健康成人に本剤400mgもしくは800mgを単回静注時のアンデキサネット アルファの薬物動態パラメータを次に示す

投与量(例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL(L/h)	V _{ss} (L)
400mg(49例)	62.4(13.2)	62.7(13.6)*1	3.90(0.994)*1	6.66(1.40)*1	9.78(2.49)*1
800mg(50例)	122(28.1)	131(31.2)*2	4.32(0.806)*2	6.50(1.79)*2	9.31(2.96)*2

算術平均値(標準偏差)。*1：42例。*2：46例

②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)の血漿中濃度が定常状態に到達した日本人健康成人に本剤をA法もしくはB法で単回投与時の本剤の薬物動態パラメータを次に示す

アピキサパン	本剤(例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL(L/h)	V _{ss} (L)
5mg 1日2回	A法*1(6例)	97.5(17.1)	265(35.8)	3.57(0.32)	3.38(0.49)	3.68(0.53)

2 アンテ

10mg 1日2回	A法*4 (6例)	103 (15.7)	261 (45.8)	5.70 (7.09)	3.46 (0.67)	3.69 (0.94)
	B法*1 (6例)	139 (14.2)	364 (8.51)	11.7 (20.6)	4.83 (0.11)	8.44 (8.43)
リパー ロキサ パン	本剤 (例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/ mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
15mg 1日2回	A法*4 (10例)	89.5 (14.6)	222 (26.5)	23.3 (45.1)	4.00 (0.43)	14.9 (29.1)
	B法*2 (6例)	162 (29.6)	458 (147)	3.20 (0.51)	4.10 (1.00)	4.77 (1.71)
エドキ サパン	本剤 (例数)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/ mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{ss} (L)
30mg 1日1回	A法*3 (8例)	101 (11.5)	241 (29.0)	19.4 (22.3)	3.71 (0.46)	6.62 (5.18)
	B法*4 (8例)	103 (23.9)	244 (49.1)	2.13 (0.61)	3.74 (0.81)	3.12 (0.88)
60mg 1日1回	A法*4 (8例)	178 (25.4)	520 (75.9)	3.62 (0.36)	3.45 (0.53)	3.44 (0.37)
	B法*1 (8例)	168 (24.3)	479 (59.1)	4.46 (0.59)	3.72 (0.44)	3.71 (0.69)
	B法*3 (8例)					

算術平均値(標準偏差)。*1: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与3時間後。*2: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与4時間後。*3: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与90分後。*4: 直接作用型第Xa因子阻害剤の最終投与8時間後

【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 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(ANEXA-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、次のとおりA法もしくはB法にて本剤を投与

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	第Xa因子阻害剤の 最終投与からの経過 時間: 8時間以上
アピキサ パン	5mg以下	A法	A法
	5mg超/不明	B法	
リパーロ キサパン	海外: 10mg以下	A法	
	海外: 10mg超/不明	B法	
	国内: 10mg以上/不明	B法	
エドキサ パン	海外: 30mg未満	A法	
	海外: 30mg以上/不明	B法	
	国内: 30mg以上/不明	B法	

A法: 本剤400mgを30mg/分の目標速度でボラス投与後、480mgを4mg/分の速度で120分かけて点滴静注。B法: 本剤800mgを30mg/分の目標速度でボラス投与後、960mgを8mg/分の速度で120分かけて点滴静注

①②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次のとおり(2020年6月30日データベースロック時点) ③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)について、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〔95%信頼区間(ノンパラメトリック法によって算出)〕〕は、アピキサパン(172例)-93.3%[-94.2%, -92.5%], リパーロキサパン(129例)-94.2%[-95.1%, -93.0%], エドキサパン(28例)-71.3%[-82.3%, -65.2%]。注: 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。投与中最低値が欠測の場合は変化率を0で補完 ④止血効果(本剤投与終了12時間後の評価)〔95%信頼区間〔正確(exact)法によって算出)〕について、有効な止血(全体)79.6%(258/324例)[74.8%, 83.9%], 第Xa因子阻害剤: アピキサパン79.3%(134/169例)[72.4%, 85.1%], リパーロキサパン80.3%(102/127例)[72.3%, 86.8%], エドキサパン78.6%(22/28例)[59.0%, 91.7%], 本剤の用量: A法81.1%(214/264例)[75.8%, 85.6%], B法73.3%(44/60例)[60.3%, 83.9%]。*: 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 ⑤副作用の発現頻度は、11.9%(57/477例)。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) ⑥⑦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パン投与例-95.4%(5例)、リパーロキサパン投与例-96.1%(5例)、エドキサパン投与例-82.2%(4例)。止血効果は、12例(85.7%)で有効な止血が得られた ⑧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【薬効薬理】①作用機序: 本剤はヒト第Xa因子の遺伝子組換え改変ドコイ蛋白質で、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。本剤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パン、リパーロキサパン、エドキサパンへ結合し、抗凝固活性を中和 ②直接作用型第Xa因子阻害剤に対する中和効果 ③本剤によるアピキサパン、リパーロキサパン及びエドキサパ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。アピキサパ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、本剤の静注によりアピキサパンによる抗第Xa因子活性は低下し、創傷後の総出血量は減少。リパーロキサパンにより抗凝固状態にあるウサギに対し、本剤を肝臓創傷後に治療的に投与した結果、リパーロキサパ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。エドキサパンにより抗凝固状態にあるウサギに対し、本剤を肝臓創傷前に予防的に投与した結果、エドキサパンによる抗第Xa因子活性は低下し、出血量は減少 ④アピキサパンの血漿中濃度が定常状態に到達した(アピキサパンとして5mgを1日2回投与)日本人健康成人9例に、アピキサパンの最終投与3時間後に本剤(又はプラセボ)をA法で投与時の抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移は添付文書参照(各推移の0時間は30mg/分の速度で静注を終了した時点で該当) ⑤リパーロキサパンの血漿中濃度が定常状態に到達した(リパーロキサパンとして15mgを1日2回投与)日本人健康成人9例に、リパーロキサパンの最終投与4時間後に本剤(又はプラセボ)をB法で投与時の抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移は添付文書参照(各推移の0時間は30mg/分の速度で静注を終了した時点で該当) ⑥エドキサパンの血漿中濃度が定常状態に到達した(エドキサパンとして60mgを1日1回投与)日本人健康成人12例に、エドキサパンの最終投与3時間後に本剤(又はプラセボ)をB法で投与時の抗第Xa因子活性のベースラインに対する平均変化率の推移は添付文書参照(各推移の0時間は30mg/分の速度で静注を終了した時点で該当) ⑦その他: 本剤は、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、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

(性状) アンデキサネット アルファ(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えヒト活性型血液凝固因子(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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。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鎖で構成される糖蛋白質(分子量: 約41,000)

(備考) 再審査期間中(2022年3月28日から10年)