

電子添文改訂のお知らせ

《2024年3月》

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

オンデキサ® 静注用200mg
ONDEXXYA® for Intravenous Injection 200mg

製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

この度、オンデキサ静注用200mgの注意事項等情報を、厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知(令和6年3月)、および自主改訂により改訂を行いましたので、ご連絡申し上げます。

なお、すでにお手元にごございます製品のご使用に際しましては、ここにご案内申し上げます改訂内容及び最新の電子添文(2024年3月改訂)をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 主な改訂箇所

厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知(令和6年3月)による改訂

- (1)「15.1臨床使用に基づく情報」の項のヘパリン抵抗性に関する注意事項を削除し、「8. 重要な基本的注意」の項にヘパリン抵抗性に関する注意事項を追記しました。
- (2)「10.相互作用」の項を新設し、「10.2併用注意(併用に注意すること)」の項に、未分画ヘパリン、低分子ヘパリンを追記しました。

自主改訂による改訂

- (3)「10.2併用注意(併用に注意すること)」の項に、フォンダパリヌクスナトリウムを追記しました。

2. 改訂内容

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)									
8.重要な基本的注意 8.1、8.2 (略) <u>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。</u> <u>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。</u> <u>[10.2参照]</u>	8.重要な基本的注意 8.1、8.2 (略)									
10.相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)	—									
<table border="1"><thead><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr></thead><tbody><tr><td>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 バルナパリンナトリウム [8.3参照]</td><td>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。</td><td><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。</td></tr><tr><td>フォンダパリヌクスナトリウム</td><td>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。</td><td><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。</td></tr></tbody></table>	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 バ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。	<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。	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。	
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 バ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。	<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。								
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。								

改訂後(下線部は追記箇所)	改訂前(下線部は削除箇所)
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 (略)	15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 (略) <u>15.1.2 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。</u>

<改訂理由>

*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こと、海外において手術前に予防的に本剤が投与され(適応外使用*)、ヘパリン抵抗性を示した症例が報告されていたことから、「15.その他の注意」の項にて注意喚起を行ってまいりました。本邦承認後、国内においてもヘパリン抵抗性を示す症例が集積していることから「8.重要な基本的注意」及び「10.相互作用」として注意喚起することと致しました。

また、フォンダパリヌクスについては、症例報告はないものの、*in vitro*データにおいて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ことから、未分画ヘパリン、低分子ヘパリンと同様、「10.相互作用」として注意喚起することと致しました。

*適正使用のお願い

オンデキサ[®]静注用200mg(以下、オンデキサ)の効能又は効果は、

『直接作用型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予防的な使用(出血予防を目的とした使用)は適応外です。**

オンデキサを使用される際は、オンデキサ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。

[症例概要1]

	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 80代	大動脈解離 (心房細動、高血圧、 心タンポナーデ、 不眠症)	880mg 1日間	<p>ヘパリン抵抗性、ACT延長不良、術中出血多量 既往歴:うっ血性心不全</p> <p>投与開始日 発見時意識レベル(JCS)300、搬送時意識レベル(JCS)3。A型急性大動脈解離にて心タンポナーデによりショックバイタル。出血量/血腫量:不明。 出血の評価:重要部位又は臓器(心嚢内、頭蓋内又は脊髄内など)での急性出血。 発作性心房細動に対してアピキサバンの最終服用、これをもって投与中止(最終投与量:2.5mg)、抗凝固作用の中和のため本剤投与開始。 総投与量:400mg+480mg(880mg) 投与中断・中止:無。 弓部～上腸間膜動脈レベルまでの偽腔閉塞型解離があり、3枝対側に潰瘍様突出像を認めていた為、緊急での弓部全置換術となった。緊急手術開始後、心タンポナーデの解除を行い vital は安定した。 ヘパリン18000U注入後、活性化凝固時間(ACT)543秒となり人工心肺(CPB)開始。プライミング液内にヘパリン10000U投与していたがCPB後ACT252秒へ低下。ヘパリン15000U追加し冷却を一時停止した。 3分後、ACT再検するも274秒と延長を認めなかった。 解離に伴う凝固異常を疑いヘパリン10000U追加し、冷却を再開した。アンチトロンビンⅢ欠乏の可能性を考慮し、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ15000U投与。投与後ACTは322秒へ延長。追加でヘパリン5000U、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ15000U投与。ACT404秒へ延長を確認しヘパリンをさらに5000U追加後循環停止とした。循環停止後ACT318秒となりヘパリンを1000Uずつ追加投与した。追加投与するもACT280秒だったため、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ30000U追加しACT373秒となった。循環停止解除後ヘパリン10000U追加しACT423秒となった。新鮮凍結血漿(FFP)2U投与後ヘパリン5000U投与した。 その後もFFPとヘパリンを間欠的に投与し400秒前後のACTを維持することができ無事CPB終了となった。 本剤開始4時間半後、術中出血多量あり。大量輸血(赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤、35U)を翌日まで実施。</p> <p>投与終了1日後 術中出血多量は軽快。 投与終了16日後 術後、手術に伴う大きな合併症もなく転院となった。</p>
臨床検査値				
検査項目(単位)		投与開始日	投与2日目	
ヘモグロビン (g/dL)		12.5	8.7	
白血球数(/mm ³)		6400	9100	
血小板数(10 ⁴ /mm ³)		18.1	11.3	
PT-INR (sec)		1.02	1.16	
APTT (sec)		25.0	43.5	
プロトロンビン時間 (sec)		12.2	13.9	
D-ダイマー (μg/mL)		10.2	96.7	
血清クレアチニン (mg/dL)		1.15	1.00	
コリンエステラーゼ ([U]/L)		183	-	
併用被疑薬:ヘパリンナトリウム				
併用薬:アピキサバン、プロタミン硫酸塩				

[症例概要2]

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用			
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
2	女 90代	出血 (大動脈解離)	不明 1日間	活性化凝固時間の延長不良 既往歴: 高血圧、脳梗塞 投与開始日 急性大動脈解離Stanford Aの診断にて緊急手術となった。 出血によるタンポナーデとなっており、エドキサバン15mg服用中の出血のため、本剤を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)にて開始、継続下で手術開始となった。 ヘパリンを15000単位投与し、一旦は活性化凝固時間(ACT)が延長したことを確認し人工心肺を開始したが、すぐにACTの延長不良がみられ、数回の追加のヘパリン(合計35000単位)とATⅢ製剤(アンチトロンビンⅢ製剤)が必要であった。 本剤の影響を考え投与を中止したところ、その後ACTの延長が回復した。			
臨床検査値							
		初期値	19分後	31分後	46分後 (ATⅢ併用)	66分後	100分後 (本剤中止43分後)
	ACT(秒)	243	196	289	446	274	677
併用被疑薬: 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ							
併用薬: ヘパリンナトリウム、エドキサバントシル酸塩水和物、ニトログリセリン、ドパミン塩酸塩、ドブタミン塩酸塩、フェニレフリン塩酸塩、トラネキサム酸、塩化カルシウム水和物、プロポフォール、ミダゾラム、ロクロニウム臭化物、レミフェンタニル塩酸塩、フェンタニルクエン酸塩、セファピリンナトリウム、デクスメデトミジン塩酸塩							

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE(DSU)医薬品安全対策情報 No.325(2024年4月発行予定)」に掲載されます。
 最新の電子添文情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)にてご確認ください。



DI190@B

問合せ先
 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>