

3

重要な副作用等に関する情報

令和6年3月28日、4月9日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

1 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）

販売名（会社名）	オンデキサ静注用200mg（アストラゼネカ株式会社）
薬効分類等	その他の血液・体液用薬
効能又は効果	直接作用型第Xa因子阻害剤（アビキサバン、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

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意（新設）
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. 相互作用 10.2 併用注意（新設）

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	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。

15. その他の注意（削除）

15.1 臨床使用に基づく情報

〈参考〉 医薬品医療機器総合機構における副作用等報告データベースに登録された症例から、副作用名が「ヘパリン抵抗性（PT）」の症例に加え、本剤とヘパリンが同一症例内で投与されている症例のうち、経過にヘパリン抵抗性の可能性が否定できないエピソードを含む症例で因果関係が否定できないもの。

10例（うち死亡0例）

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約3,300人

販売開始：2022年5月

[症例概要]

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																														
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バイタルは安定した。 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III1500U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III1500U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III3000U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>																														
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目 (単位)</th> <th>投与開始日</th> <th>投与終了1日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ヘモグロビン (g/dL)</td> <td>12.5</td> <td>8.7</td> </tr> <tr> <td>白血球数 (/mm³)</td> <td>6400</td> <td>9100</td> </tr> <tr> <td>血小板数 (10⁴/mm³)</td> <td>18.1</td> <td>11.3</td> </tr> <tr> <td>PT-INR (sec)</td> <td>1.02</td> <td>1.16</td> </tr> <tr> <td>APTT (sec)</td> <td>25.0</td> <td>43.5</td> </tr> <tr> <td>プロトロンビン時間 (sec)</td> <td>12.2</td> <td>13.9</td> </tr> <tr> <td>D-ダイマー (μg/mL)</td> <td>10.2</td> <td>96.7</td> </tr> <tr> <td>血清クレアチニン (mg/dL)</td> <td>1.15</td> <td>1.00</td> </tr> <tr> <td>コリンエステラーゼ ([U]/L)</td> <td>183</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					検査項目 (単位)	投与開始日	投与終了1日後	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	-
検査項目 (単位)	投与開始日	投与終了1日後																																
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	-																																
<p>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</p>																																		

〔症例概要〕

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							