

表 オピオイド鎮痛薬の薬理的比較

	フェンタニル	レミフェンタニル	モルヒネ
効果発現時間（静注）	1～2分	1～3分	5～10分
消失半減期	2～4時間	3～10分	3～4時間
Context-sensitive half-life（※1）	200分（6 hr Div 後） 300分（12hr Div 後）	3～4分	-
主な代謝経路	肝：CYP3A4/5による N-脱アルキル化	血漿中エステラーゼ による加水分解	肝： グルクロン酸抱合
活性代謝物	なし	なし	あり
持続静注投与量	0.7～10 µg/kg/hr	（※2）	2～30 mg/hr

※1 Context-sensitive half-life：持続投与を中止した後、血中濃度が50%に低下するまでの時間

※2 通常、成人には、レミフェンタニルとして0.025µg/kg/分の速さで持続静脈内投与を開始し、患者の全身状態を観察しながら、適切な鎮痛が得られるよう、投与速度を適宜調節する。投与速度の調節は5分以上の間隔で、0.1µg/kg/分までは最大0.025µg/kg/分ずつ加速又は減速させ、0.1µg/kg/分を超える場合は25～50%の範囲で加速又は最大25%の範囲で減速させるが、投与速度の上限は0.5µg/kg/分とする。投与終了時は、10分以上の間隔で、最大25%ずつ減速させ、0.025µg/kg/分を目安として投与終了する。

募集」において日本集中治療医学会から提出された要望に対し、本剤の製造販売元が臨床試験を行い「新効能医薬品、新用量医薬品」として申請・承認された結果であり、先発医薬品である「アルチバ® 静注用（ヤンセンファーマ）」は適応追加となっていない。

ここで、レミフェンタニルと他の静注用オピオイド製剤の使い分けを考えるうえで、フェンタニルとレミフェンタニルおよびモルヒネの薬理学的特徴を表に示す。この中で、レミフェンタニルは、効果発現時間が早い、消失半減期が短い、Context-sensitive half-life（持続投与を中止した後、血中濃度が50%に低下するまでの時間）が短い、全身のエステラーゼで代謝されるため腎・肝障害による影響がほぼ無い、代謝物が活性を持たないといった特徴を有し、全身状態が不安定な集中治療を受ける人工呼吸管理中の患者における持続静注鎮痛薬として好ましい薬剤の一つであると考えられる。一方で、承認された用法・用量がやや煩雑であること、また、1日あたりの薬価を比較した際に、他のオピオイド製剤の使用よりも高額となる可能性があることに注意が必要である。

今回、レミフェンタニルが適応追加となったことで、従来のフェンタニルに置き換わって使用される施設が増加することも考えられ、今後、ガイドラインの記載が変更となることも予測される。そのため私たち薬剤師はそれぞれの薬剤の特徴を理解し、適

切な情報提供および適正使用の推進に努めることで、集中治療の成功に寄与しうるものと考えている。

《参考資料》

- ・日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. 日集中医誌 21: 539-579. (2014)
- ・ICUにおける鎮痛・鎮静に関するアンケート調査. 日集中医誌 19: 99-106. (2012)
- ・レミフェンタニル静注用「第一三共」添付文書, インタビューフォーム
- ・フェンタニル静注用「第一三共」添付文書, インタビューフォーム

（日本大学病院 佐々木祐樹）

直接作用型第 Xa 因子阻害剤投与中の緊急的な出血に対する新しい中和剤について

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るが、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る。このような緊急的な出血に対し、ワルファリン、ヘパリン、ダビガトランについては既に中和剤が市販されているが、ダビガトラン以外の第 Xa 因子阻害剤では生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した場合の中和剤が存在しなかった。

アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）（商品名：オンデキサ静注用200mg, 以下本剤）は直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン, リバーロキサバン及びエドキサバン）に対する中和剤として、2022年3月に本邦で承認され、同年5月に上市された。本剤はヒト第 Xa 因子の遺伝子組換え改変デコイタンパク質で、第 Xa 因子のデコイ（おとり）として作用し、その阻害剤に結合することで内在性第 Xa 因子への結合を阻害する。その結果、第 Xa 因子阻害剤の非結合形濃度が減少して抗第 Xa 因子活性が中和され、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、緊急的な出血に対する止血効果を発揮する。その一方で、本剤は遺伝子組み換えによる構造変化のためプロトロンビナーゼ複合体への取り込みが起らず、抗凝固作用は示さない。また第 Xa 因子の活性部位のアミノ酸が置換されているため、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る。

本剤の有効性については第 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 III b/ IV 相臨床試験（ANNEXA-4 試験）にて検討された。主要評価項目は「抗第 Xa 因子活性のベースライン（本剤投与直前の測定値）から最低値（本剤の静脈内ボラス投与終了5分後から点滴静脈内投与

終了10分後までの間の測定値のうち最低値）までの変化率」, 「止血効果」が設定された。止血効果については、表 1 の判定基準に基づき判定した「Excellent」又は「Good」が「有効」と定義された。ベースラインからの変化率については、アピキサバンで -93.3% [95%CI: -94.2, -92.5], リバーロキサバンで -94.1% [95%CI: -95.1, -93.0], エドキサバンで -71.3% [95%CI: -82.3, -65.2] であった。止血効果については、有効な止血効果が認められた被験者の割合は 80.0% [95%CI: 75.3, 84.1] であった。本剤による抗凝固作用の中和効果と一定の止血効果が示された一方で、副次評価項目とされた抗第 Xa 因子活性の低下と止血効果の達成との間に明確な関連性は示されなかった。そのため抗第 Xa 因子活性の低下により必ずしも十分な止血効果が得られるわけではなく、また現時点で本剤による止血効果が期待できない集団の背景は特定されていない。

安全性については、重要な特定されたリスクとして血栓性事象, infusion reaction が挙げられている。血栓性事象については、ANNEXA-4 試験で判定された有害事象の発現割合は 10.5% (50/477例) であった。しかし本試験の対象が第 Xa 因子阻害剤の投与が必要とされる血栓塞栓症の発症リスクを有する患者であること、また非盲検非対照試験であることから、本剤投与による血栓塞栓症発現のリスク評価は

表 1 止血効果の判定基準

頭蓋内出血	
Excellent	点滴静脈内投与終了1及び12時間後両方の血腫容積 / 最大厚のベースラインからの20% 以下の増加
Good	点滴静脈内投与終了12時間後の血腫容積 / 最大厚のベースラインからの20% 超35% 以下の増加
Poor/None	点滴静脈内投与12時間後の血腫容積 / 最大厚のベースラインから35% 超の増加
消化管出血	
Excellent	点滴静脈内投与終了12時間後の補正ヘモグロビン / ヘマトクリット両方のベースラインより10% 以下の減少
Good	点滴静脈内投与終了12時間後の補正ヘモグロビン / ヘマトクリット両方のベースラインより10% 超20% 以下の減少
Poor/None	点滴静脈投与終了12時間後の補正ヘモグロビン / ヘマトクリット両方の20% 超の減少
すべての種類の出血に関して、本薬を追加投与した場合や、血漿又は血液製剤及び / 又は凝固因子製剤を2単位を超える用量で実施した場合、止血効果は「Poor/None」とみなす。	

表2 アンデキサネット アルファ（遺伝子組換え）の用法及び用量

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 時間未満または不明	8 時間以上
アピキサバン	2.5mg, 5 mg	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：400mg を30mg/分の速度で静脈内投与し，続いて480mg を 4 mg/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 8 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。

難しいとされた。そのため出血の部位や程度によるリスクの大きさと，本剤投与による第 Xa 因子阻害剤の抗凝固作用の中和に伴う血栓塞栓症発症リスク及びそれに上乗せされる血栓形成リスク増大の可能性の両者を考慮した上で，本剤の投与の必要性を慎重に判断する必要があるとされている。Infusion reaction については，ANNEXA-4試験で0.4%（2/477例）の発現が見られ，うち1例は重篤と報告された。本試験に参加した日本人集団では，infusion reaction の発現は認められなかった。

本剤は第 Xa 因子阻害剤の種類と最終投与時の用量，最終投与からの経過時間によって A 法，B 法の2つの投与方法がある（表2）。どちらの方法もボラス投与後に持続点滴投与を行い，薬液は投与ごとに分けて調製する必要がある。投与時に必要なバイアル数は A 法では合わせて5本，B 法では9本である。輸液ポンプまたはシリンジポンプを用いて投与するが，1バイアルあたり20mL の注射用水で溶解するため，薬液量に応じて注射用水の空ボト

ルや複数のシリンジを使用する必要がある。投与の際にはインラインフィルターを使用する必要があるが，また他の薬剤と混合しないこととなっているため，処方時や投与時にも注意すべき点が多い。さらに薬価は1バイアル当たり338,671円であり，A 法で約170万円，B 法で約300万円と1回の治療に対する薬剤費はかなり高額となる。緊急時に使用する薬剤のため医療機関に在庫を置いておく必要があるが，高額であるため在庫管理には注意が必要である。本剤は出血に対する緊急的な止血に使用するため，医療従事者が少ない夜間帯に必要となることも想定される。使用の際は適切な患者選択と投与方法を遵守できるように，情報収集と情報提供を行っていきたい。

参考資料

- ・ オンデキサ静注用200mg 医薬品インタビューフォーム（第3版）
- ・ オンデキサ静注用200mg 審査報告書(2022年3月28日)
（日本医科大学附属病院薬剤部 渡邊友起子）