

2023年9月27日

会員各位

一般社団法人 日本心臓血管麻酔学会

理事長 岡本 浩嗣

安全委員長 山浦 健

学術委員会血液凝固管理部会 香取 信之

### アンデキサネット アルファの周術期投与に関する注意喚起

2022年5月より直接作用型第Xa因子阻害剤中和剤としてアンデキサネット アルファ(オンデキサ<sup>®</sup>静注用200mg)が国内で販売開始となり、「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症時の抗凝固作用の中和」に使用されるようになりましたが、第28回日本心臓血管麻酔学会学術集会(2023年9月16,17日開催)においてアンデキサネット アルファに関する症例報告が7症例ありました。7症例中、人工心肺開始前または人工心肺中にアンデキサネット アルファを投与した4症例においてヘパリン抵抗性を生じたと報告され、人工心肺開始前に投与した3症例では人工心肺開始の遅延、高用量のアンチトロンビン製剤や未分画ヘパリンの追加投与などを要しています。また、人工心肺中に投与した1症例では回路内血栓を生じ低体温循環停止下での回路交換を必要としています。本年の日本麻酔科学会学術大会および支部集会においてもヘパリン抵抗性を示した2症例が報告され、2019年以降海外でも同様の症例報告がなされています(1-4)。心臓血管外科手術において人工心肺開始前または人工心肺中にアンデキサネット アルファを投与した場合、ヘパリン・アンチトロンビン複合体や組織因子経路阻害因子(tissue factor pathway inhibitor)の抑制による対応困難なヘパリン抵抗性を生じ血栓症などの重篤な合併症に至る可能性が指摘されています(5-7)。

これらの報告を鑑み、本学会は直接作用型第Xa因子阻害剤投与中の患者が緊急的に心臓血管外科手術を必要とする場合、アンデキサネット アルファを人工心肺前または人工

心肺中に予防的に投与することはそのメリット(出血の軽減)と危険(ヘパリン抵抗性、血栓症)を十分に評価したうえで判断することを推奨します。人工心肺離脱後の投与についても人工心肺離脱後に再度人工心肺の導入が必要となる可能性が低いことを確認し、ヘパリンの拮抗を行ってもどうしても止血が困難な場合にのみ投与を考慮することを推奨します。その際は外科的出血や低フィブリノゲン血症、ヘパリンの残存など出血を増悪させる要因が無いことを確認したうえで投与することが望ましいと考えます。

以上より現時点において、本学会は心臓血管外科手術などのヘパリンによる抗凝固を必要とする手術・処置においてアンデキサネット アルファを投与した場合、ヘパリン抵抗性を生じ患者の不利益となる可能性があることを各施設内の心臓血管外科、循環器内科、救急科などの関連診療科および体外循環技士、薬剤師などと情報共有し、各施設での慎重な対応を検討することを推奨いたします。

以上

#### 文献

1. Eche IM, et al. Intraoperative unfractionated heparin unresponsiveness during endovascular repair of a ruptured abdominal aortic aneurysm following administration of andexanet alfa for the reversal of rivaroxaban. *Pharmacotherapy* 2019; 39: 861-5.
2. Apostel HJCL, et al. Successful antithrombin administration in andexanet alfa-associated heparin resistance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35: 904-7.
3. Flaherty D, et al. Andexanet alfa for urgent reversal of apixaban before aortic surgery requiring cardiopulmonary bypass: a case report. *A A Pract* 2019; 13: 271-3.
4. Brenner B, et al. Heparin insensitivity and thrombotic risk associated with sequential uses of prothrombin complex concentrate and

andexanet alfa for apixaban reversal during acute type A aortic dissection repair: a case report. *A A Pract* 2022; 16: e01636.

5. Lu G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
6. Siegal DM, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015; 373: 2413-24.
7. Huang J, et al. Safety of andexanet alfa use in cardiac surgery (letters to the editor). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2023; 37: 1332-4.