

**アンデキサネット アルファ(オンデキササ静注用)に
関する公的分析の結果**

[第 1.0 版 2023 年 8 月 10 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	15
1.3 公的分析における参考事項	15
2. 追加的有用性の評価.....	17
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	17
2.1.2 実施の流れ.....	18
2.1.3 臨床研究の組入れ基準や除外基準.....	18
2.1.4 使用したデータベース	19
2.1.5 使用した検索式	19
2.1.6 検索結果.....	23
2.1.7 臨床試験の概要	27
2.1.8 観察研究の概要	31
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 40	
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	41
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	42
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	49
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	52
3. 費用対効果の評価	53
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	53
3.1.1 標準的対症療法と比較した費用効果分析の概要.....	53
3.1.2 標準的対症療法と比較した費用効果分析に対する見解.....	59
3.1.2.1 30日死亡率の設定根拠について	59
3.1.2.2 頭蓋内出血におけるアンデキサネット アルファと標準的対症療法の mRS 分布の相違について.....	59
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	62
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	63
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの).....	63
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	63
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容.....	64

3.4.1 30日死亡率について.....	64
【具体的な再分析の内容】.....	64
4. 分析結果	66
4.1 再分析における基本分析の結果	66
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	66
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	68
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	70
4.2 再分析における感度分析の結果	71
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	75
4.4 分析結果の解釈	77
4.5 価格調整率の重み.....	80
4.5.1 製造販売業者の推計	80
4.5.2 公的分析の推計	80
5. 参考文献	82
6. Appendix	86
6.1 交絡因子の調整を行わなかった観察研究の概要	86
6.2 NDBの集計に関する補足	112

【略語表】

略語	正式表記
3F-PCC	Three-Factor Prothrombin Complex Concentrate
4F-PCC	Four-Factor Prothrombin Complex Concentrate
ACT	Appropriate Comparator Therapy
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DOAC	Direct Oral Anti-Coagulant
EMA	European Medicines Agency
ERG	Evidence Review Group
FXa	Factor Xa
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
mRS	Modified Rankin Scale
NDB	National database
NHS Scotland	National Health Service Scotland
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCC	Prothrombin Complex Concentrate
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency

0. 分析枠組み

対象品目名は「アンデキサネット アルファ(オンデキサ®静注用 200mg)」で、製造販売業者名はアストラゼネカ株式会社である。アンデキサネット アルファは直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた患者を対象とした治療薬であり、2022 年 5 月 18 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測は 66 億円で、費用対効果評価の区分は H2(市場規模が 50 億円以上 100 億円未満)に該当する。分析枠組みは、2022 年 8 月 26 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

<p>分析対象集団(複数可)</p>	<p>直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする。</p> <p>(a)アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する頭蓋内出血患者 (b)アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する頭蓋内出血患者 (c)アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する重度の消化管出血患者 (d)アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>[†]400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。 [‡]800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p>
<p>分析対象集団を設定した理由(適宜記載)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・アンデキサネット アルファの適応となる頭蓋内出血と重度の消化管出血では、病態が大きく異なり、製造販売業者の説明によると、アンデキサネット アルファの治療成績が異なるため、それぞれ分析対象集団を設定することが適当であると考える。 ・アンデキサネット アルファの適応として頭蓋内や消化管以外の部位での出血も考えられるが、それぞれの部位での症例数は限定的であることが想定されるため、分析対象集団からは除外する。 ・アンデキサネット アルファは、出血の原因となる直接作用型第 Xa 因子阻害剤の種類、用量、最終投与からの経過時間によって投与量が異なるため、投与量ごとに分析対象集団を設定することが適当であると考える。

比較対照技術名	分析対象集団(a)(b)(c)(d):標準的対症療法※(評価対象技術:アンデキサネット アルファ+標準的対症療法※) ※保険適用外を除く輸血や輸液等
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a)(b)(c)(d):アンデキサネット アルファは、直接作用型Xa 因子阻害剤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に関し、保険適用を有する唯一の薬剤であるため。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	分析対象集団(a)(b)(c)(d):標準的対症療法※(評価対象技術:アンデキサネットアルファ+標準的対症療法※)についても検討すること。 ※日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」に記載のある保険適用外の薬剤を含む標準的対症療法

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるアンデキサネット アルファの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ 条件付き推奨 ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス	・ 左記に同じ[1]
	SMC	・ 条件付き推奨	・ 左記に同じ[2]
フランス	HAS	・ なし	・ 左記に同じ
ドイツ	IQWiG	・ No additional benefit	・ 左記に同じ[3]
カナダ	CADTH	・ その他(なし)	・ その他(評価中)
オーストラリア	PBAC	・ その他(なし)	・ 左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	評価中	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	あり	左記に同じ
カナダ	CADTH	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta697	
評価対象技術	アンデキサネット アルファ	アンデキサネット アルファ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細	<ul style="list-style-type: none"> • アンデキサネット アルファは、生命を脅かす出血又は止血困難な出血を有する成人において、アピキサバン又はリバーロキサバンによる抗凝固作用を中和するための選択肢として推奨されるが、これは以下の場合に限られる： <ul style="list-style-type: none"> ○ 消化管出血 ○ 商業的な取り決めによってアンデキサネット アルファが提供されている場合 • アンデキサネット アルファは、規制当局によって義務付けられた現在進行中のランダム化試験における「生命を脅かす又は止血困難な頭蓋内出血を有する成人において、アピキサバン又はリバーロキサバンによる抗凝固作用を中和させるための使用」の研究目的においてのみ推奨される 	<p>出血部位が消化管で、かつ、商業的取り決めに従ってアンデキサネット アルファを提供する場合に推奨</p> <p>出血部位が頭蓋内の場合、規制当局によって義務付けられた進行中の無作為化比較試験においてのみ推奨</p>
評価対象疾患	生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した際に、アピキサバン又はリバーロキサバンを投与している患者。出血の種類として、頭蓋内出血、重度の消化管出血、その他の出血を含む	直接作用型 Xa 阻害剤を内服中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血によって抗凝固剤の中和が必要になった成人患者

<p>使用方法(※)</p>	<ul style="list-style-type: none"> アピキサバン投与歴のある患者、及びアンデキサネット アルファのボラス投与 8 時間以上前にリバーロキサバン投与歴のある患者:15 分間で 400 mg のボラス投与後に 480mg の点滴投与を行う アンデキサネット アルファのボラス投与 8 時間前までにリバーロキサバンが投与された患者、及び投与された時点が不明な患者:30 分間で 800mg のボラス投与後に 960mg の点滴投与を行う 	<p>約 30 mg/分の目標速度で 15 分(低用量)又は 30 分(高用量)かけてボラス静注し、その後 4 mg/分(低用量)又は 8 mg/分(高用量)を 120 分間持続点滴静注する</p>
<p>比較対照</p>	<p>プロトロンビン複合体製剤(PCC)</p>	<p>PCC±トラネキサム酸を含む生命を脅かす又は止血困難な出血に対して確立された臨床的管理</p>
<p>主要な増分費用効果比の値</p>	<p><製造販売業者によるベースケース> 全体集団: £12,489/QALY 頭蓋内出血と重度の消化管出血: £18,663/QALY 頭蓋内出血: £18,640/QALY 重度の消化管出血: £19,568/QALY その他の出血 [Evidence Review Group (ERG) のシナリオ]: アンデキサネット アルファが劣位となった。 <ERG による優先的なベースケース [頭蓋内出血患者の XX% (非公表) に頭蓋内特異的な modified Rankin Scale (mRS) を使用]> 全体集団: £31,044/QALY 頭蓋内出血と重度の消化管出血: £30,110/QALY</p>	<p>製造販売業者による基本分析 全コホート: £12,489/QALY 頭蓋内出血コホート: £18,640/QALY 重度の消化管出血コホート: £19,568/QALY ERG による基本分析 全コホート: £12,489/QALY 頭蓋内出血コホート: £34,933/QALY 重度の消化管出血コホート: £19,568/QALY</p>

	頭蓋内出血: £34,933/QALY 重度の消化管出血: £19,568/QALY その他の出血(ERG のシナリオ): アンデキサネット アルファが劣位となった。	
--	---	--

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/andexanet-alfa-ondexxya-full-smc2273/	
評価対象技術	アンデキサネット アルファ	アンデキサネット アルファ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	進行中の評価及び将来の再評価を条件として、暫定的に承認されている。	進行中の評価及び将来の再評価を条件として、暫定的に NHS Scotland 内での使用を承認されている
評価対象疾患	生命を脅かす出血又は止血困難な出血が発現した際に、直接作用型 FXa 阻害薬(アピキサバン又はリバーロキサバン)を投与している成人患者。止血の種類として、頭蓋内出血、重度の消化管出血、その他の出血を含む。	直接作用型 Xa 阻害剤を内服中に抗凝固剤の中和が必要になった成人の命を脅かす出血又は止血困難な出血
使用方法(※)	<ul style="list-style-type: none"> アピキサバン(5mg 以下)又はリバーロキサバン(10 mg 以下)が投与されていた患者、もしくは 8 時間より前にアピキサバン(5mg 超)又はリバーロキサバン(10mg 超)が投与されていた患者: 毎分 30 mg でアンデキサネット アルファ 	<ul style="list-style-type: none"> アピキサバン ≤ 5 mg 又はリバーロキサバン ≤ 10 mg を投与された患者、アピキサバン > 5 mg 又はリバーロキサバン > 10 mg を 8 時間以上前に投与された患者には、アンデキサネット アルファ 400 mg

	<p>400mg のボラス投与後に、2 時間かけて 480mg の点滴静脈投与を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 8 時間以内にアピキサバン(5 mg 超)又はリバーロキサバン(10mg 超)が投与されていた、もしくは投与された時点が不明な患者:毎分 30 mg でアンデキサネット アルファ 800 mg のボラス投与後に、2 時間かけて 960mg の点滴静脈投与を行う。 アンデキサネット アルファの使用は病院に限定される。 	<p>を点滴静注(30 mg/分)し、その後 480 mg を 2 時間かけて点滴静注(4 mg/分)する。</p> <ul style="list-style-type: none"> アピキサバン\geq5 mg 又はリバーロキサバン\geq10 mg を過去 8 時間以内に投与されたか、投与時間が不明な患者には、アンデキサネット アルファ 800 mg をボラス静注(30 mg/分)した後、960 mg を 2 時間かけて点滴静注(8 mg/分)する。 アンデキサネット アルファは病院のみの使用とする。
比較対照	標準治療 (PCC を含む)	PCC とその他の非特異的な止血剤
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> 全体集団: £11,196/QALY 頭蓋内出血及び重度の消化管出血: £17,356/QALY 	<p>基本分析</p> <p>全コホート: £11,196/QALY</p> <p>頭蓋内出血コホート: £17,102/QALY</p> <p>重度の消化管出血コホート: £19,427/QALY</p>

表 1-1-3-2 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	<p>IQWiG: https://www.iqwig.de/en/projects/a19-76.html</p> <p>https://www.iqwig.de/en/projects/a20-02.html</p> <p>G-BA: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</p>	
評価対象技術	アンデキサネット アルファ	アンデキサネット アルファ

評価結果	No additional benefit	適切な比較対照療法との比較が不可能であるため、現時点では追加的有用性は証明されていない
条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細	<ul style="list-style-type: none"> • アンデキサネット アルファは病院でのみ使用される • アンデキサネット アルファは、当該医薬品の有用性を示すさらなるエビデンスが提示されることを条件として承認された。欧州医薬品庁(EMA)は、最低 1 年に 1 回はアンデキサネット アルファについての新しい情報を評価し、必要に応じて製品情報を更新する • アンデキサネット アルファの投与後は、血栓症の徴候や症状について監視することが強く推奨される 	—
評価対象疾患	直接作用型 FXa 阻害薬 (アピキサバン又はリバーロキサバン) 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した成人患者	直接作用型 Xa 因子阻害薬(アピキサバンまたはリバーロキサバン)治療中に抗凝固療法の中止が必要な生命を脅かす出血又は止血困難な出血
使用方法(※)	<ul style="list-style-type: none"> • 低用量投与の場合:毎分 30mg を目標にアンデキサネット アルファ 400mg のボラス投与を行い、120 分間かけて 480mg の点滴静脈投与を行う • 高用量投与の場合:毎分 30mg を目標にアンデキサネット アルファ 800mg のボラス投与を行い、2 時間かけて 960mg の点滴静脈投与を行う。 • なお、EMA で定められている低用量・高用量投与の基準となる FXa 阻害薬の投与量は下表の通りである 	初回静脈内ボラス投与とその後の持続静脈内注入で行われ、最終投与量と FXa 阻害剤の最終投与時点に応じて、それぞれ 2 つの異なる投与量が用いられた

	FXa 阻害薬	投与量	アンデキサネット アルファ開始前の最後の投与からの時間	
			8 時間未満 又は不明	8 時間以上
	アピキサバン	5mg 以下	低用量	低用量
		5mg 超/不明	高用量	
リバーロキサバン	10mg 以下	低用量	高用量	
	10mg 超/不明	高用量		
比較対照	適切な標準治療 (ACT: Appropriate Comparator Therapy)			適切な比較対照療法 (ACT)
主要な増分費用効果比の値	報告なし。追加的有用性は証明されていない(有用性の評価に適したデータが存在しない)。			費用効果分析なし

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は以下の点を除いておおむね妥当なものであった。

- 英国(NICE)の比較対照として製造販売業者は PCC のみを記載しているが、NICE で設定した比較対照は PCC±トラネキサム酸を含む生命を脅かす又は止血困難な出血に対して確立された臨床的管理であった。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>[1]

- 製造販売業者は頭蓋内出血の費用効果分析において ANNEXA-4 の 30 日死亡率を使用した。しかし ANNEXA-4 では、余命 1 ヶ月未満、出血量が多い、GCS<7 の患者を除外した。この除外基準によって、ANNEXA-4 は実臨床の患者集団と比較して 30 日死亡率が低くなると予想される。以上から、ANNEXA-4 の頭蓋内出血 30 日死亡率は一般化可能性が低く、どの程度死亡率を低下させるかは不確実である。
- 英国脳卒中内科医協会(The British Association of Stroke Physicians)の意見を参照すると、アンデキサネット アルファが頭蓋内出血によって死亡する可能性がある患者の障害のある生存期間を改善するのか、優れた回復を示す人の数を改善するのかが不確実であるため QOL や回復に対する治療効果を推定することが困難である。

<SMC>[2]

- 頭蓋内出血生存患者において mRS を使用することは、費用、QOL、死亡率の推定に影響することから中心的な問題である。SMC の評価において製造販売業者が mRS の分布に参照した研究[4]は、頭蓋内出血の中でも重症なサブタイプを代表した患者集団を含んでいるため、比較対照群の mRS の重症度を過大評価している。

<IQWiG>[3]

- 単群試験である ANNEX-4 試験と、評価時点で入手可能な適切な比較対照療法を行った観察研究では研究の方法論の相違から、追加的有用性のための比較を行うことができない。

例えば死亡率に関しては、出血部位、重症度、患者集団の既往症などに強く依存し、適格基準と患者集団の相違に起因するものである可能性がある。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、アンデキサネット アルファの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1、2-1-1-2 に示すリサーチクエスションに基づくシステマティックレビューを実施した。まず、費用対効果評価の分析ガイドライン第 3 版(以下、分析ガイドライン)[5]5.2 に準じて RCT を対象としたシステマティックレビューを行ったところ、RCT が特定されなかったため、続けて同ガイドラインの 5.3 に準じて非 RCT の臨床試験や観察研究を対象としたシステマティックレビューを行った。

対象集団は特定せず、介入はアンデキサネット アルファ、比較対照は標準的対症療法と設定した。アウトカムは死亡率とし、検索期間は 2023 年 3 月 23 日までの全期間とした。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(RCT)

項目	内容
対象集団	特定せず
介入	アンデキサネット アルファ
比較対照	標準的対症療法
アウトカム	死亡率
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023 年 3 月 23 日までの全期間

表 2-1-1-2 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(非 RCT、観察研究)

項目	内容
対象集団	特定せず
介入	アンデキサネット アルファ
比較対照	標準的対症療法
アウトカム	死亡率
研究デザイン	非 RCT、観察研究
文献検索期間	2023 年 3 月 23 日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

公的分析では、アンデキサネット アルファの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家がリサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献を特定する適格性評価からなり、2名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1 及び 2-1-3-2)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された文献の概要を、表 2-1-7-1 と、表 2-1-8-1~2-1-8-4 にまとめた。

2.1.3 臨床研究の組入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表 2-1-3-1、2-1-3-2 に示す。

表 2-1-3-1 適格基準(RCT)

	組入れ基準	除外基準
対象集団	—	人を対象としない研究
介入	アンデキサネット アルファ	—
比較対照	標準的対症療法	—
アウトカム	死亡率	—
研究デザイン	RCT	—
文献の種類	原著論文	—
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

表 2-1-3-2 適格基準(非 RCT、観察研究)

	組入れ基準	除外基準
対象集団	—	人を対象としない研究
介入	アンデキサネット アルファ	—
比較対照	標準的対症療法	—
アウトカム	死亡率	—
研究デザイン	非 RCT、観察研究	—
文献の種類	原著論文	—
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。MEDLINE、Embase は、科学技術情報ネットワークシステムの STN を使用して検索を行った。

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌 web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索でを使用した検索式を表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4 に示す。なお検索式は、RCT を対象とする場合、非 RCT、観察研究を対象とする場合それぞれで同じものを用いた。

表 2-1-5-1 MEDLINE(STN)に対して用いた検索式

検索日:2023年3月23日

通番	検索式	結果数
#1	S ANDEXANET? OR ALXN2070 OR ALXL(W)2070 OR ADENEXANET? OR BMS986244 OR BMS(W)986244 OR PRT064445 OR PRT4445 OR PRT(W)(064445 OR 4445) OR ONDEXXYA? OR "R"(W)ANTIDOTE? OR 1262449-58-0 OR BI009E452R/UNII	361
#2	S FACTOR XA INHIBITORS+NT/CT OR DABIGATRAN+NT/CT OR (XA OR 10A)(2A)INHIBITOR? OR DOAC OR FXI OR DIRECT?(3A)ORAL?(3A)(ANTICOAGULANT? OR ANTI(W)COAGULANT?) OR APIXABAN? OR BETRIXABAN? OR EDOXABAN? OR IDRAPARINUX? OR OTAMIXABAN? OR RAZAXABAN? OR RIVAROXABAN? OR DABIGATRAN?	21264
#3	S L1 AND L2	336
#4	S L3 AND (EN OR JA)/LA	319
#5	S (META-ANALYSIS OR SYSTEMATIC REVIEW)/DT OR META(1W)ANALY? OR METAANAL? OR METANAL? OR	464440

	SYSTEMATIC?(2A)(REVIEW? OR OVERVIEW?) OR INTEGRATIVE?(1A)RESEARCH?(1A)REVIEW? OR RESEARCH?(1A)INTEGRATION?	
#6	S L4 NOT L5	300
#7	S L6 NOT ((CASE REPORT? OR REVIEW? OR LETTER? OR EDITORIAL? OR CONFERENCE ARTICLE)/DT OR CASE(W)REPORT?)	122

表 2-1-5-2 Embase(STN)に対して用いた検索式

検索日:2023年3月23日

通番	検索式	結果数
#1	S ANDEXANET ALFA+PFT,NT/CT OR ANDEXANET? OR ALXN2070 OR ALXL(W)2070 OR ADENEXANET? OR BMS986244 OR BMS(W)986244 OR PRT064445 OR PRT4445 OR PRT(W)(064445 OR 4445) OR ONDEXXYA? OR "R"(W)ANTIDOTE? OR 1262449-58-0	958
#2	S BLOOD CLOTTING FACTOR 10A INHIBITOR+PFT,NT/CT OR DABIGATRAN+PFT,NT/CT	112352
#3	S (XA OR 10A)(2A)INHIBITOR? OR DOAC OR FXI OR DIRECT?(3A)ORAL?(3A)(ANTICOAGULANT? OR ANTI(W)COAGULANT?) OR APIXABAN? OR BETRIXABAN? OR EDOXABAN? OR IDRAPARINUX? OR OTAMIXABAN? OR RAZAXABAN? OR RIVAROXABAN? OR DABIGATRAN?	52246
#4	S L8 AND (L9 OR L10)	901
#5	S L11 AND (EN OR JA)/LA	870
#6	S (META ANALYSIS+NT,PFT OR SYSTEMATIC REVIEW+NT,PFT)/CT OR META(1W)ANALY? OR METAANAL? OR METANAL? OR SYSTEMATIC?(2A)(REVIEW? OR OVERVIEW?) OR INTEGRATIVE?(1A)RESEARCH?(1A)REVIEW? OR RESEARCH?(1A)INTEGRATION?	707708
#7	S L12 NOT L13	789

#8	S L14 NOT (REVIEW+PFT,NT/CT OR CASE REPORT+PFT,NT/CT OR LETTER+PFT,NT/CT OR EDITORIAL+PFT,NT/CT OR CASE(W)REPORT? OR CONF?/DT)	267
----	--	-----

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日:2023年3月23日

通番	検索式	結果数
#1	(ANDEXANET* OR ALXN2070 OR ALXL-2070 OR ADENEXANET* OR BMS986244 OR BMS-986244 OR PRT064445 OR PRT4445 OR PRT-064445 OR RRT-4445 OR ONDEXXYA* OR R-ANTIDOTE*):ti,kw,ab	39
#2	[mh "FACTOR XA INHIBITORS"] OR [mh DABIGATRAN] OR ((XA OR 10A) near/2 INHIBITOR* OR DOAC OR FXI OR DIRECT* near/3 ORAL* near/3 (ANTICOAGULANT* OR ANTI-COAGULANT*)) OR APIXABAN* OR DABIGATRAN* OR Betrixaban* OR Edoxaban* OR Idraparinux* OR Otamixaban* OR Razaxaban* OR Rivaroxaban*):ti,kw,ab	4963
	#1 AND #2	37

表 2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

検索日:2023年3月23日

通番	検索式	結果数
#1	"Andexanet Alfa"/TH or ADENEXANET/AL or ANDEXANET/AL or "ALXN 2070"/AL or ALXN-2070/AL or ALXN2070/AL or "BMS 986244"/AL or BMS-986244/AL or BMS986244/AL or Ondexxya/AL or "PRT 064445"/AL or "PRT 4445"/AL or PRT-064445/AL or PRT-4445/AL or PRT064445/AL or PRT4445/AL or R-Antidote/AL or アンデキサネット/AL or オンデキサ/AL or アデネキサネット/AL	46
#2	血液凝固因子 Xa 阻害剤/TH or DOAC/AL or 直接阻害型経口抗凝固/AL or 直接経口抗凝固/AL or 直接作用型経口抗凝固/AL or 直接型経口抗凝固/AL or "DIRECT ACTING ORAL	8600

	ANTI"/AL or "DIRECT-ACTING ORAL ANTI"/AL or "Xa Inhibitor"/AL or "10a Inhibitor"/AL or Xa インヒビター/AL or Xa 因子インヒビター/AL or Xa 阻害/AL or 10a 阻害/AL or 10a 因子阻害/AL or Xa 因子阻害/AL or 抗 Xa/AL or 10a 因子インヒビター/AL or 抗 10A/AL or FXI/AL or Apixaban/al or Betrixaban/al or Edoxaban/al or Idraparinux/al or Otamixaban/al or Razaxaban/al or Rivaroxaban/al or DABIGATRAN/AL or アピキサバン/al or ベトリキサバン/al or エドキサバン/al or イドラパリヌックス/al or イドラパリヌクス/al or ラザキサバン/al or リバロキサバン/al or リバーロキサバン/al or ダビガトラン/AL	
#3	#1 and #2	41
#4	#3 not PT=解説,総説,会議録,レター,症例報告	1
#5	(#4) and (LA=日本語,英語)	1
#6	システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/al or システマチックレビュー/al or システマティック・レビュー/al or システマチック・レビュー/al or システマティックレヴュ/al or システマチックレヴュ/al or システマティック・レヴュ/al or システマチック・レヴュ/al or 系統的レビュー/al or 系統的にレビュー/al or 系統的なレビュー/al or 系統レビュー/al or 系統的レヴュ/al or 系統的にレヴュ/al or 系統的なレヴュ/al or 系統レヴュ/al or 体系的レビュー/al or 体系的にレビュー/al or 体系的なレビュー/al or 体系的レヴュ/al or 体系的にレヴュ/al or 体系的なレヴュ/al or 系統的考察/al or 系統的に考察/al or 系統的な考察/al or 体系的考察/al or 体系的に考察/al or 体系的な考察/al or "SYSTEMATIC REVIEW"/al or SYSTEMATIC-REVIEW/al or "SYSTEMATICAL REVIEW"/al or SYSTEMATICAL-REVIEW/al or "SYSTEMATIC OVERVIEW"/al or SYSTEMATIC-OVERVIEW/al or "SYSTEMATICAL OVERVIEW"/al or SYSTEMATICAL-OVERVIEW/al or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/TH or メタ分析/al or メタアナ/al or メタ・アナ/al or メタ解析/al or メタ研究/al or META-ANALYS/al or "META ANALYS"/al or METAANALYS/al or METANALYS/al or META 解析/al or	14369

	META 分析/al or META 研究/al or 展望研究/AL or 展望的研究 /AL	
#7	#5 not #6	1

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図 2-1-6-1、2-1-6-2 の通り要約された。

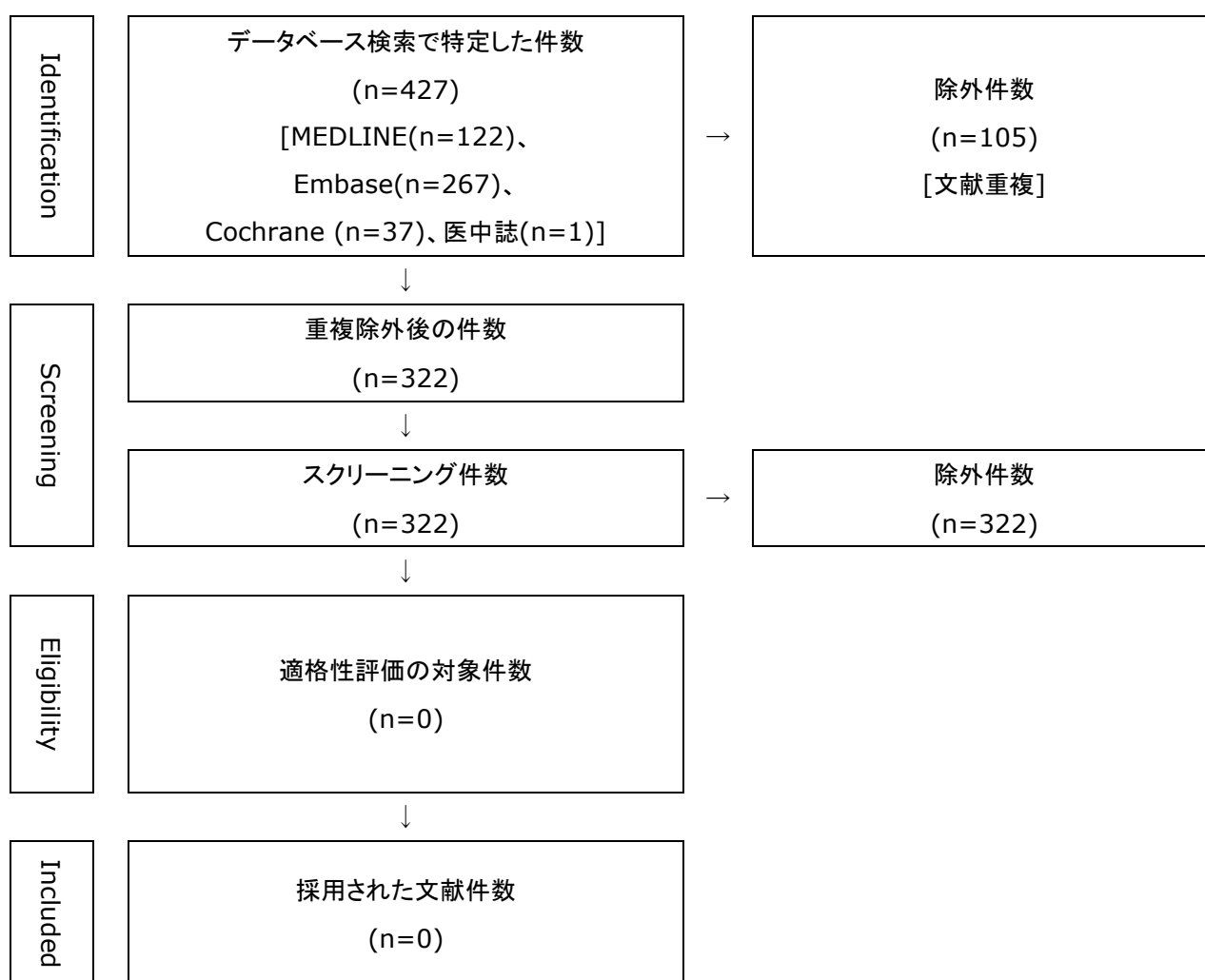


図 2-1-6-1 フローチャート(RCT)

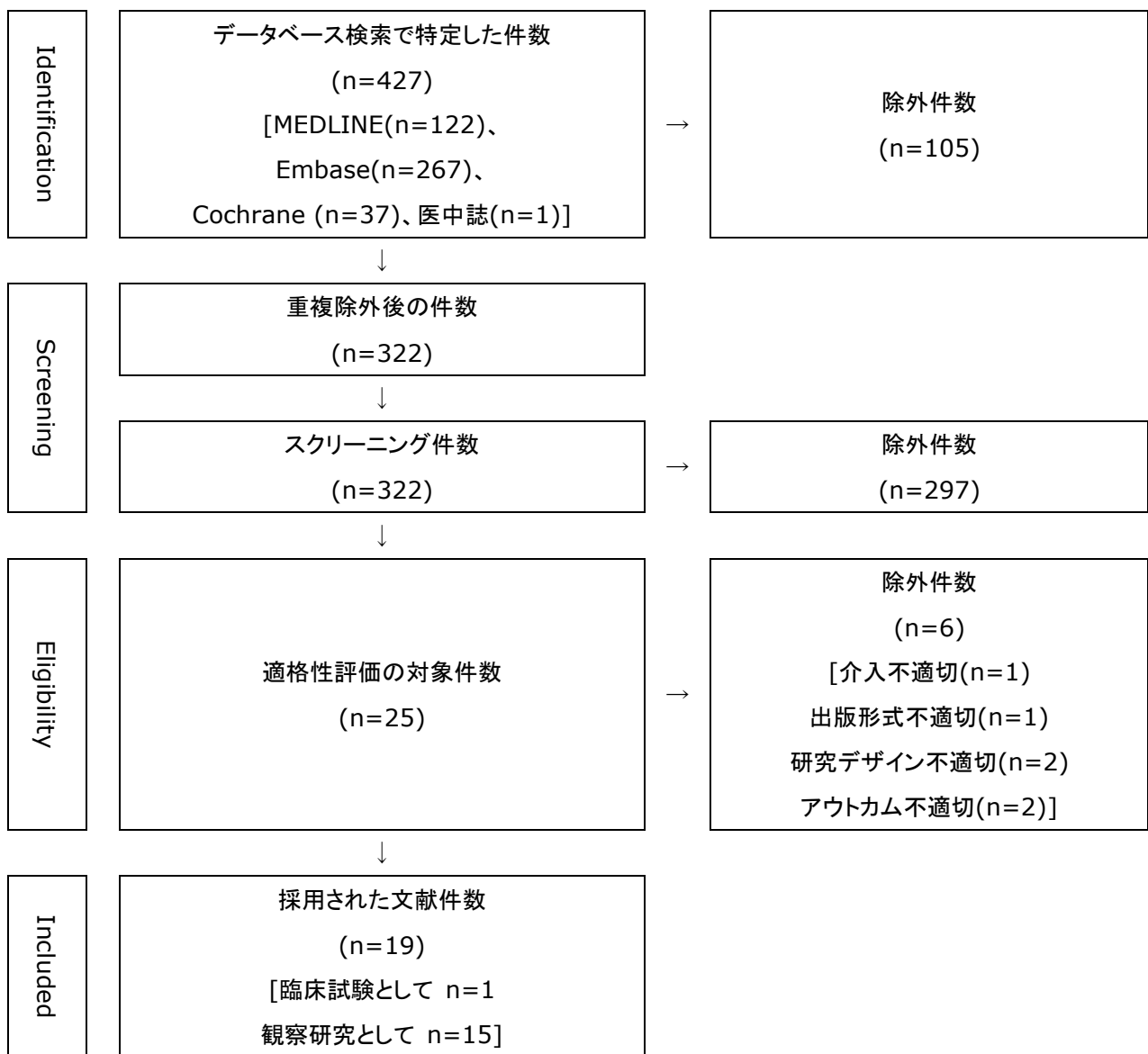


図 2-1-6-2 フローチャート(非 RCT、観察研究)

アンデキサネット アルファに関する非 RCT の臨床試験 1 件(4 文献)、アンデキサネット アルファと標準的対症療法を比較した観察研究 15 件(15 文献)を特定した。公的分析のシステマティックレビューで特定された 19 件の文献について下記に示す。

<公的分析のシステマティックレビューで特定された 19 文献のリスト>

臨床試験

1. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2016;375(12):1131-1141.[6]
2. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1326-1335.[7]
3. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy [published correction appears in *Stroke*. 2021 Aug;52(8):e525]. *Stroke*. 2021;52(6):2096-2105.[8]
4. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. *Circulation*. 2023;147(13):1026-1038.[9]

觀察研究

5. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, Brown SC, Kaddouh F, Elsamadicy AA, Acosta JN, Falcone GJ. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2021;35(1):255-261.[10]
6. Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1637-1647.[11]
7. Cohen AT, Lewis M, Connor A, et al. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022;3(2):e12655.[12]
8. Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, Ulloa J, Lovelace B. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol*. 2021;17(1):127-135.[13]
9. Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or

- rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Crit Care*. 2022;26(1):180.[14]
10. Huttner HB, Gerner ST, Kuramatsu JB, Connolly SJ, Beyer-Westendorf J, Demchuk AM, Middeldorp S, Zotova E, Altevers J, Andersohn F, Christoph MJ, Yue P, Stross L, Schwab S. Hematoma Expansion and Clinical Outcomes in Patients With Factor-Xa Inhibitor-Related Atraumatic Intracerebral Hemorrhage Treated Within the ANNEXA-4 Trial Versus Real-World Usual Care. *Stroke*. 2022;53(2):532-543.[15]
 11. Lipski M, Pasciolla S, Wojcik K, Jankowitz B, A Ignieri L. Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2022 Dec 25.[16]
 12. Milioglou L, Liao K, Traeger J, et al. Reversal of factor Xa inhibitors associated intracranial haemorrhage at a tertiary medical centre. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(5):261-265.[17]
 13. Oh ES, Schulze P, Diaz F, Shah K, Rios J, Silverman ME. The use of andexanet alfa and 4-factor prothrombin complex concentrate in intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med*. 2023;64:74-77.[18]
 14. Pham H, Medford WG, Horst S, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhages. *Am J Emerg Med*. 2022;55:38-44.[19]
 15. Rauch S, Müller HP, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Kassubek J, Althaus K. Andexanet Alfa for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage: Observational Cohort Study. *J Clin Med*. 2022;11(12):3399.[20]
 16. Schmidt LE, Hinton MS, Martin ND. Real-World Reversal of Factor Xa Inhibition in the Setting of Major Life-Threatening Bleeding or Urgent Surgery [published online ahead of print, 2022 Sep 9]. *J Pharm Pract*. 2022;08971900221125516.[21]
 17. Stevens VM, Trujillo TC, Kiser TH, MacLaren R, Reynolds PM, Mueller SW. Retrospective Comparison of Andexanet Alfa and 4-Factor Prothrombin Complex for Reversal of Factor Xa-Inhibitor Related Bleeding. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211039020.[22]

18. Troyer C, Nguyen W, Xie A, Wimer D. Retrospective review of Andexanet Alfa versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for reversal of DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. J Thromb Thrombolysis. 2023;55(1):149-155.[23]
19. Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, et al. Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. J Thromb Thrombolysis. 2022;53(1):167-175.[24]

一連の文献のうち、交絡因子(患者背景因子や重症度など)の調整を行った上でアンデキサネット アルファと標準的対症療法の死亡率の比較を行ったのは文献 7、9、10、14 の 4 件のみであった。

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された研究のうち、アンデキサネット アルファの主要な臨床試験である ANNEXA-4 試験の概要を表 2-1-7-1 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(ANNEXA-4)

試験名	ANNEXA-4
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> • Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2016;375(12):1131-1141.[6] • Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med. 2019;380(14):1326-1335.[7] • Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al. Hemostatic Efficacy and Anti-FXa (Factor Xa) Reversal With Andexanet Alfa in Intracranial Hemorrhage: ANNEXA-4 Substudy [published correction appears in Stroke. 2021 Aug;52(8):e525]. Stroke. 2021;52(6):2096-2105.[8]

	<ul style="list-style-type: none"> • Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. Circulation. 2023;147(13):1026-1038.[9]
臨床試験登録情報	NCT02329327
試験を実施した場所	日本を含む 9 か国 87 施設
試験の登録期間	2015 年 4 月 10 日~2020 年 9 月 24 日
対象集団	第 Xa 因子(FXa)阻害薬による急性の大出血を経験した患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の患者 • 少なくとも以下の 1 つを満たす、緊急な抗凝固の回復が必要な急性の大出血を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ○ 生命を脅かす可能性のある急性出血 ○ ヘモグロビンが 2 g/dL 以上の低下と関連する急性出血 ○ ベースラインのヘモグロビンが利用できない場合、ヘモグロビンが 8 g/dL 以下と関連する急性出血 ○ 髄腔内や心膜、頭蓋内のような重要な部位や臓器の急性出血 • 出血が頭蓋内や髄腔内の場合、出血を確認する頭部 CT や MRI 検査を受けた患者 • アンデキサネット アルファ投与前 18 時間以内にアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、又はエノキサパリンのいずれかを投与された、又は投与されたと思われる患者 • ベースラインの画像診断から 2 時間以内にアンデキサネット治療を開始することが妥当と予想される頭蓋内出血の患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 12 時間以内に手術を実施する予定の患者(低侵襲な手術/処置は除く) • 以下のいずれかに該当する脳出血を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ○ Glasgow coma score が 7 未満 ○ CT や MRI によって評価され、60 cm³を超える脳内血腫 • 可視的な出血、又は筋骨格系や関節内に生じる出血を有する患者 • 期待余命が 1 か月未満の患者

	<ul style="list-style-type: none"> ● スクリーニング前 2 週間以内に以下の血栓事象の診断歴を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ○ 静脈血栓塞栓症 ○ 心筋梗塞 ○ 播種性血管内凝固症候群 ○ 脳血管障害 ○ 一過性脳虚血発作 ○ 不安定狭心症による入院 ○ 重度の末梢血管疾患 ● スクリーニング時点で重度の敗血症又は敗血症性ショックを有する患者 ● 妊婦又は授乳婦 ● スクリーニングの 7 日以内に以下の薬剤や血液製剤を投与された患者 <ul style="list-style-type: none"> ○ ビタミン K 拮抗薬 ○ ダビガトラン ○ プロトロンビン複合体濃縮製剤又は組み換え第 VIIa 因子製剤(rfVIIa) ○ 全血、血漿分画製剤 ● スクリーニング前 30 日以内に被験薬で治療された患者 ● スクリーニングからアンデキサネット アルファ投与終了後 12 時間以内に PCC、新鮮凍結血漿又は rfVIIa の投与が予定されている患者
介入方法の詳細	<ol style="list-style-type: none"> 1. Low dose: アンデキサネット アルファ 400 mg 急速静脈注射+4 mg/min 持続注入(120 min) 2. High dose: アンデキサネット アルファ 800 mg 急速静脈注射+8 mg/min 持続注入(120 min)
比較対照の詳細	該当なし
試験デザイン	前向き、非盲検、単群試験
盲検化法	該当なし
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● FXa 阻害薬による抗 fXa 活性のベースラインからの変化率 (投与後 12 時間) ● 止血効果の達成者数(投与後 12 時間)

<p>主な副次的評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 止血効果による抗 fXa 活性のベースラインからの変化率(投与後 12 時間)
<p>有効性</p>	<p><u>FXa 阻害薬による投与後 12 時間時点での抗 fXa 活性の変化率</u></p> <p>アピキサバン(n=172): -38.0%(95% CI: -41.3 to -35.0) リバーロキサバン(n=132): -61.0%(95% CI: -65.0 to -58.1) エドキサバン(n=28): -58.5%(95% CI: -68.2 to -41.4) エノキサパリン(n=17): -62.5%(95% CI: -73.0 to -50.0)</p> <p><u>止血効果(Good or Excellent)の達成者数(投与後 12 時間)</u></p> <p>全体(n=342): 274 名(80%; 95% CI, 75 to 84) アピキサバン(n=169): 134 名(79%; 95% CI, 72 to 85) リバーロキサバン(n=129): 104 名(81%; 95% CI, 73 to 87) エドキサバン(n=28): 22 名(79%; 95% CI, 59 to 92) エノキサパリン(n=16): 14 名(88%; 95% CI, 62 to 98) 頭蓋内出血(n=246): 195 名(79%; 95% CI, 74 to 84) 消化管出血(n=74): 61 名(82%; 95% CI, 72 to 90) その他(n=22): 18 名(82%; 95% CI, 60 to 95)</p> <p><u>止血効果による投与後 12 時間時点での抗 fXa 活性の変化率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Poor or None <p>アピキサバン(n=22): -93.9%(95% CI: -95.4 to -87.3) リバーロキサバン(n=20): -89.5%(95% CI: -94.6 to -77.5) エノキサパリン(n=2): -78.44%(95% CI: -82.46 to -74.42)</p>
<p>安全性</p>	<ul style="list-style-type: none"> 30 日以内の 1 つ以上の血栓事象の発現 全体(n=479): 50 名(10.4%) <u>30 日以内の死亡</u> 全体(n=479): 75 名(15.7%) 頭蓋内出血(n=331): 56 名(16.9%)

	消化管出血(n=109): 13名(11.9%) その他(n=39): 6名(15.4%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

2.1.8 観察研究の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された研究のうち、交絡因子の調整を行った上でアンデキサネット アルファと標準的対症療法を比較していた 4 件の観察研究の概要を表 2-1-8-1~2-1-8-4 に示す。交絡因子の調整を行わなかった観察研究の概要については Appendix 6.1 に記載した。

表 2-1-8-1 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Cohen AT, Lewis M, Connor A, et al. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2022;3(2):e12655.[12]
研究を実施した場所	ANNEXA-4: 北米・欧州 63 病院 ORANGE: 英国 32 の専門教育病院
研究の登録期間	ANNEXA-4: 2015 年 4 月~2018 年 5 月 ORANGE: 2013 年~2016 年
対象集団	ANNEXA-4: エノキサパリン又は直接第 Xa 因子阻害剤であるアピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンに関連する急性大出血を経験した患者 352 名 ORANGE: ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンに関連する大出血を経験した患者 2,192 名
適格基準	ANNEXA-4: 18 歳以上で、アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、又はエノキサパリン(1 mg/kg 以上)を投与後 18 時間以内に大出血を経験した患者 ORANGE: 抗凝固療法中に急性大出血をきたした 18 歳以上の患者

主な除外基準	ANNEXA-4: 12 時間以内の手術予定、Glasgow Coma Scale(GCS)スコア<7、推定血腫量 60 cc 以上(頭蓋内出血のみ)、予想生存期間 1 か月未満、登録前 2 週間以内の血栓イベントの発生、7 日間前のビタミン K アンタゴニスト・ダビガトラン・PCC・組み換え第 VIIa 因子製剤、血液製剤(全血・血漿)の使用 ORANGE:なし
曝露(介入)の詳細	ANNEXA-4: アンデキサネット アルファの投与
比較対照の詳細	ORANGE: PCC の投与
試験デザイン	後向きコホート研究(臨床試験と前向きコホート研究の individual patient data(IPD)を比較した研究)
統計解析	ANNEXA-4、ORANGE の各 IPD を統合したデータについて、従属変数を治療(アンデキサネット アルファ/PCC)、独立変数を年齢(歳)、出血部位(頭蓋内出血、消化管出血、その他の大出血)、心房細動、高血圧、糖尿病、がん、腎機能障害、脳卒中、冠動脈疾患、一過性虚血発作として選択した。変数は、事前に定めた基準をもとに決定した:(1)30 日死亡率に影響を与える可能性がある、(2)コホート全体で 2 治療群間に差がある
主要評価項目	30 日全死亡(コホート全体、頭蓋内出血、消化管出血、他の大出血)
主な副次的評価項目	● 該当なし
主要評価項目の結果	<p><u>コホート全体:</u> アンデキサネット アルファ(n=322) 14.6% PCC(n=88) 34.1% リスク比 0.43(95% CI 0.29-0.63)</p> <p><u>頭蓋内出血:</u> アンデキサネット アルファ(n=209) 15.3% PCC(n=47) 48.9% リスク比 0.31(95% CI 0.20-0.48)</p> <p><u>消化管出血:</u> アンデキサネット アルファ(n=82) 12.2% PCC(n=28) 25.0% リスク比 0.49(95% CI 0.21-1.16)</p>

	<p><u>その他の大出血:</u> アンデキサネット アルファ(n=31) 16.1% PCC(n=8) 12.5% リスク比 1.29(95% CI 0.17-9.55)</p>
副次評価項目の結果	該当なし

表 2-1-8-2 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. Crit Care. 2022;26(1):180.[14]
研究を実施した場所	ANNEXA-4: 米国、欧州 Hartford Healthcare 内の 3 病院のうちの 1 つの電子健康記録(EHR)
研究の登録期間	ANNEXA-4: 2015 年 4 月 11 日～2020 年 3 月 30 日 EHR: 2016 年 12 月 1 日～2020 年 8 月 30 日
対象集団	アピキサバン又はリバーロキサバン投与中に頭蓋内出血を発症した患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● ANNEXA-4 に米国で参加した患者 ● 18 歳以上 ● CT 又は MRI で急性頭蓋内出血(脳内、硬膜下、くも膜下腔における自然出血又は外傷性の出血と定義)と診断され、出血前の 24 時間以内にアピキサバン又はリバーロキサバンを内服した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 入院時の Glasgow Coma Scale(GCS)<7 ● CT/MRI での頭蓋内出血体積>60 mL ● 基準となる画像評価から 12 時間以内に予定手術を組まれた患者
曝露の詳細	アンデキサネット アルファの投与
比較対照の詳細	4F-PCC の投与

試験デザイン	後向きコホート研究(ANNEXA-4 データと米国 EHR データを比較した研究)
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 傾向スコアオーバーラップウェイトを用いて 2 群の背景因子を調整しアウトカムの比較を行った ● 傾向スコアの計算にはベースラインの年齢(連続変数)、性別(二値変数)、BMI(連続変数)、クレアチニンクリアランス(連続変数)、経口抗凝固療法の適応となる心房細動(二値変数)、入院時及び中和剤投与直前の平均収縮期血圧>160 mmHg(二値変数)、心不全(二値変数)、糖尿病(二値変数)、心筋梗塞(二値変数)又は脳卒中(二値変数)の病歴、抗血小板薬の併用(二値変数)、基準となる画像評価から中和剤投与開始までの時間(連続変数)、中和剤投与終了から画像再スキャンまでの時間(連続変数)、出血の機転(外傷性/自然出血)(二値変数)、テント領域への進展(二値変数)、単一区画/多区画出血(二値変数)、基準画像での脳内/脳室内か(二値変数)、硬膜下か(二値変数)、くも膜下か(二値変数)、出血量が 10 mL 以上(脳内/脳室)又は厚さ 10 mm 以上(硬膜下又はくも膜下)(二値変数)を組み入れた ● 傾向スコアの予測性能は曲線下面積 0.82(95% CI 0.75-0.88)
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 止血効果(excellent/good vs poor/none) ● 30 日全死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 中和剤投与から 5 日以内の血栓イベントの発生
主要評価項目の結果	<p><u>止血効果(excellent/good の重み付け割合)</u> アンデキサネット アルファ(n=107) 85.8%(95% CI 77.7-91.8) 4F-PCC(n=95) 68.1%(95% CI 57.7-77.3) オッズ比 2.73(95% CI 1.16-6.42)</p> <p><u>30 日全死亡</u> アンデキサネット アルファ(n=107) 7.9%(95% CI 3.6-13.8) 4F-PCC(n=95) 19.6%(95% CI 12.1-24.0) オッズ比 0.36(95% CI 0.13-0.98)</p>

副次評価項目の結果	中和剤投与から5日以内の血栓イベント アンデキサネット アルファ 1.9%(2/107 例) 4F-PCC 0% (0/95 例)
-----------	---

表 2-1-8-3 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> Huttner HB, Gerner ST, Kuramatsu JB, Connolly SJ, Beyer-Westendorf J, Demchuk AM, Middeldorp S, Zotova E, Altevors J, Andersohn F, Christoph MJ, Yue P, Stross L, Schwab S. Hematoma Expansion and Clinical Outcomes in Patients With Factor-Xa Inhibitor-Related Atraumatic Intracerebral Hemorrhage Treated Within the ANNEXA-4 Trial Versus Real-World Usual Care. Stroke. 2022;53(2):532-543.[15]
研究を実施した場所	ANNEXA-4: 米国及び欧州 RETRACE-II: ドイツ
研究の登録期間	ANNEXA-4: 2015年4月~2018年5月 RETRACE-II: 2011年1月~2015年12月
対象集団	ANNEXA-4: 直接第 Xa 因子阻害剤の投与を受け頭蓋内出血を来した患者 RETRACE-II: ドイツの三次施設 19 病院で直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)に関連する頭蓋内出血の治療を受けた患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 各試験の全患者
主な除外基準	<p>ANNEXA-4</p> <ul style="list-style-type: none"> 脳実質出血ではない患者 エドキサバンを投与されている患者 <p>RETRACE-II</p> <ul style="list-style-type: none"> ダビガトランを投与されている患者 ビタミン K アンタゴニスト内服に関連する出血 DOAC 内服から 18 時間より長く時間経過している患者 外傷や悪性疾患由来の出血 GCS<7 頭蓋内出血体積>60 mL 肝機能やアルコール依存に関するデータが欠測の患者

曝露の詳細	ANNEXA-4 試験に準じたアンデキサネット アルファの投与
比較対照の詳細	現場の医師の判断により行われた、RETRACE-II 試験期間中の国際的なガイドラインに基づく標準治療（主なものは ≥ 25 IU/kg の PCC 投与）
試験デザイン	後向きコホート研究(前向き単群試験[ANNEXA-4]と後ろ向きコホート研究[RETRACE-II]の IPD を比較した研究)
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 傾向スコア逆確率重みづけを用いて 2 群の背景因子のばらつきを調整した(年齢、性別、体重、内服している DOAC、抗凝固パラメータ、DOAC 内服の適応疾患、併存疾患、入院時の臨床ステータス、頭蓋内出血の特徴、入院時血液検査) ● 10%以上のデータ欠測がある場合は傾向スコアモデルに組み入れなかった
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 血腫が増大した割合(ANNEXA-4 はベースライン検査の後 12 時間に評価した画像を、RETRACE-II は初回フォローアップ画像をもとにしている)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 初回画像とフォローアップ画像における平均血腫体積変化量 ● 院内死亡(30 日死亡) ● 退院時の神経機能アウトカム(modified Rankin Scale 0-3[favorable] vs 4-6[poor])
主要評価項目の結果	<u>血腫増大(傾向スコア調整後)</u> アンデキサネット アルファ 13%(10/80 例) 標準治療(PCC 含む) 32%(21.3/67 例) リスク比 0.40(95% CI 0.20-0.78)
副次評価項目の結果	<u>血腫体積変化量(傾向スコア調整後)</u> アンデキサネット アルファ 1.08 mL 標準治療(PCC 含む) 8.20 mL 差分 -7.12 mL(95% CI -11.41~-2.83) <u>院内死亡</u> アンデキサネット アルファ 16.5%(14/85 例) 標準治療(PCC 含む) 20.6%(20/97 例) 傾向スコア調整ハザード比 0.49(95% CI 0.24-1.04)

	<p>退院時の神経機能アウトカム(傾向スコア調整後)</p> <p>アンデキサネット アルファ 64.3%(43.7/68 例)</p> <p>標準治療(PCC 含む) 70.6%(67.1/95 例)</p> <p>調整後リスク比 0.910(95% CI 0.728-1.138)</p>
--	--

表 2-1-8-4 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Pham H, Medford WG, Horst S, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhages. Am J Emerg Med. 2022;55:38-44.[19]
研究を実施した場所	米国中央フロリダの多施設ヘルスケアシステムと単独の教育病院
研究の登録期間	2016 年 6 月~2020 年 12 月
対象集団	アピキサバン又はリバーロキサバンに関連する頭蓋内出血
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● 脳の画像評価を行なっている ● 自宅での内服加療にアピキサバン又はリバーロキサバンを使用している ● アンデキサネット アルファ又は 4F-PCC を使用した
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳未満 ● アンデキサネット アルファと 4F-PCC の両方を使用した
曝露の詳細	添付文書通りのアンデキサネット アルファの投与
比較対照の詳細	50 単位/kg(最大投与量 5000 単位)の 4F-PCC の投与
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 主要評価項目と一部の副次評価項目のみ、Firth ロジスティック回帰分析を行い、アンデキサネット アルファと 4F-PCC のアウトカムの比較を行った ● 調整変数は年齢、頭蓋内出血スコア\geq4、mass effect 領域、正中偏位であった
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● ISTH の基準に基づいてスコア化された良好な止血効果 (Excellent)

	<p>主要評価項目の評価は中和剤投与後も反復してCTが撮影されている患者に限定した</p>
<p>主な副次的評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 治療後 12-24 時間の CT による初期出血量の変化、血栓塞栓イベント(脳卒中、心筋梗塞、動脈血栓塞症、深部静脈血栓症[DVT]、肺塞栓症[PE])、院内死亡、治療費総額 ● 他の(恐らく探索的な評価項目として)抗凝固薬投与までの時間、輸血の追加、外科手術の実施、ベースラインと治療後 24 時間の最高収縮期血圧、ベースラインから治療後 12 時間までのヘモグロビンの変化、抗凝固療法(経口又は経口)の再開、再開した抗凝固薬の量、ICU 滞在時間、入院期間、退院先など
<p>主要評価項目の結果</p>	<p><u>良好な止血効果(Excellent)</u> アンデキサネット アルファ 71.1%(27/38 例) 4F-PCC 70.7%(41/58 例) %difference 0.4(95% CI -18.2~18.9)</p>
<p>副次評価項目の結果</p>	<p><u>出血量の変化(%change、中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 0%[-0.17~0.24] 4F-PCC 0%[-0.21~0.29] %difference 0%(95% CI -0.0058~0.00)</p> <p><u>血栓塞栓イベント</u> アンデキサネット アルファ 8.5%(4/47 例) 4F-PCC 9.7%(6/62 例) %difference -1.2%(95% CI -12.0~9.7)</p> <p><u>院内死亡</u> アンデキサネット アルファ 34.0%(16/47 例) 4F-PCC 21.0%(13/62 例) %difference 13.1%(-3.8~30.0)</p> <p><u>治療費総額(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 23,602USD[23,602-23,602] 4F-PCC 6,692USD[5,950-7,649] %difference 16,910USD(95%CI 16,082-17,022)</p>

備考	<ul style="list-style-type: none"> ● 退院時 mRS アンデキサネット アルファ 0: 5.6% (1/18 例) 1: 16.7%(3/18 例) 2: 11.1%(2/18 例) 3: 16.7%(3/18 例) 4: 0%(0/18 例) 5: 50.0%(9/18 例) 4F-PCC 0: 10.0% (2/20 例) 1: 5.0%(1/20 例) 2: 0%(0/20 例) 3: 10.0%(2/20 例) 4: 35.0%(7/20 例) 5: 40.0%(8/20 例)
----	--

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

アンデキサネット アルファの追加的有用性を検討するため、製造販売業者は 2017 年 2 月、2019 年 1 月、2022 年 3 月(医中誌のみ 2022 年 5 月)の 3 回に分けて、システマティックレビューを実施した。このシステマティックレビューでは、アンデキサネット アルファと標準的対症療法の比較を行っているかどうかに関わらず文献が組み入れられており、最終的に ANNEXA-4 試験を含む 134 文献が特定された。

製造販売業者が特定した 134 文献のうち、11 件は公的分析が特定した文献と一致した。この中にはアンデキサネット アルファの主要な臨床試験である ANNEXA-4 試験に関するものが 3 件含まれた。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は 123 件あったが、そのすべてがアンデキサネット アルファと標準的対症療法の比較を行わない研究または文献の種類が学会抄録であり、公的分析のシステマティックレビューの適格基準に合致しない文献であった。

製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析が特定した文献は 8 件あった。該当する 8 文献のうち 1 件は、製造販売業者の検索期間内に出版された、頭蓋内出血に対してアンデキサネット アルファを投与した患者と PCC を投与した患者を後向きに比較した観察研究である。この文献は製造販売業者のシステマティックレビューの適格基準を満たすものであり、特定されなかった理由は不明である。その他の臨床試験 1 文献、観察研究 6 文献はいずれも製造販売業者の検索期間である 2022 年 3 月/5 月より後に公開されたため、製造販売業者のシステマティックレビューで特定されなかったと考えられる。しかしこの中には、交絡因子の調整を行った上でアンデキサネット アルファと標準的対症療法を比較していた Costa らの観察研究が含まれており、製造販売業者のシステマティックレビューの結果は追加的有用性を検討する上で重要な文献が欠けていると考えられる。また Costa らの研究報告は 2022 年 6 月に公開されているため、製造販売業者が分析ガイドラインに準じて、文献検索終了時点分析枠組みが決定された後から製造販売業者による分析提出までの一時点に決めていた場合は、この文献についても特定されていたものと考えられる。

以上より、製造販売業者のシステマティックレビューは手法に妥当でない部分があり、アンデキサネット アルファの追加的有用性を評価する上で重要な文献が欠けていると判断した。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に乖離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

<公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者の評価方法の概要

製造販売業者のシステマティックレビューでは、アンデキサネット アルファと標準的対症療法を直接比較した RCT、臨床試験等は同定されなかった。そのため ANNEXA-4 試験と ORANGE 研究からそれぞれアンデキサネット アルファと標準的対症療法(PCC)を比較した Cohen らの後向き観察研究[12]を参照し、製造販売業者が持つ ANNEXA-4 extension 試験の IPD と当該研究の PCC 群を間接比較の手法によって比較することで追加的有用性を判断した。アウトカムには 30 日死亡率が用いられた。

Cohen らの後向き観察研究[12]について

製造販売業者は、システマティックレビューで特定した 134 文献の中から、追加的有用性評価のため、頭蓋内出血と消化管出血の両方の 30 日死亡率を報告している 3 件の文献を特定した。うち 2 件はチャートレビューでバイアスが大きいことを理由に除外され、最終的に Cohen らの後向き観察研究 1 件のみが評価に用いられた。

当該研究は、直接型 FXa 阻害剤(リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)を内服中に急性大出血を来した患者を対象集団として、アンデキサネット アルファ投与群と PCC 投与群の 30 日死亡率を過去に実施された研究の IPD を用いて比較したものである。アンデキサネット アルファ投与群のデータ(n=322)は ANNEXA-4 試験のものをを用いており、PCC 投与群のデータ(n=145)は、英国で実施された前向き観察研究である ORANGE 研究のものをを用いていた。背景因子の調整には傾向スコアマッチングを使用し、年齢、出血部位(頭蓋内出血、消化管出血、その他の出血部位)、既往歴(心房細動、高血圧、糖尿病、がん、腎機能障害、脳卒中、冠動脈疾患、一過性脳虚血発作)を調整した。調整した因子の選択基準は事前に設定された以下の 2 つである。

- 潜在的に 30 日死亡に影響があること
- アンデキサネット アルファ群、PCC 群のそれぞれで分布の相違が予想されること

マッチングの結果、アンデキサネット アルファ群では 322 例すべてが分析対象となり、PCC 群では 57 例が除外され 88 例が分析対象となった。マッチング後の頭蓋内出血サブグループにおいて、アンデキサネット アルファ群(n=256)の死亡率は 15.31%(95% CI 10.39-20.23)、PCC 群(n=47)の死亡率は 48.94%(95% CI 34.10-63.77)、相対リスク 0.31(95% CI 0.20-0.48)であり、統計的に有意に低い結果が示された。またマッチング後の消化管出血サブグループにおいては、アンデキサネット アルファ群(n=82)の死亡率は 12.20%(95% CI 4.96-19.43)、PCC 群(n=28)の死亡率は 25.00%(95% CI 7.90-42.10)、相対リスク 0.49(95% CI 0.21-1.16)であり、統計的に有意ではないものの低い傾向が示された。

しかし、本研究の分析手法には以下の懸念がある。

- ANNEXA-4 試験と ORANGE 研究は適格・除外基準に相違がある。ANNEXA-4 試験は DOAC(アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン、又はエノキサパリン)を内服している急性大出血の患者のうち、ベースラインの画像診断から 2 時間以内にアンデキサネット アルファの治療開始が妥当と予想される患者を適格基準としている。また GCS 7 未満あるいは画像上出血量が 60 cm³ 以上の頭蓋内出血を除外基準としている。その一方、ORANGE 研究は DOAC のうちアピキサバン又はリバーロキサバンを内服している患者を対象としており、PCC 投与の適応については特定の適格及び除外基準を設けていない。ANNEXA-4 試験の除外基準の設定は、ORANGE 研究のような観察研究と比較して予後の良い患者集団の設定となっている可能性があり、30 日死亡率の比較には不確実性が伴う懸念がある。
- ANNEXA-4 試験と ORANGE 研究は試験実施期間と場所・試験デザインに相違がある。ANNEXA-4 試験は 2015 年 4 月～2018 年 5 月にかけて 9 か国で行われた臨床試験である一方、ORANGE 研究は 2013 年 10 月～2016 年 8 月までに英国で行われた前向き観察研究である。このような実施期間や実施場所の相違は、アンデキサネット アルファ群、PCC 群それぞれの調整前死亡率に不確実性が伴う懸念がある。

間接比較について

製造販売業者は、IPD を用いた群間比較を実施していた Cohen らの後向き観察研究の結果をそのまま用いるのではなく、当該研究における傾向スコアマッチング後の PCC 群(n=88)の文献データと、日本人データを含む ANNEXA-4 extension 試験(n=)の IPD に対し、unanchored MAIC(以下 MAIC)を適用することでアンデキサネット アルファ群と PCC 群の比較を行った。MAIC により調整した交絡因子は出血部位(頭蓋内出血、消化管出血、その他の出血部位)、既往歴(腎機能障害、冠動脈疾患)である。調整した交絡因子の選択基準は、30 日死亡率について単変量ロジスティック回帰分析で有意な関連を認める変数とした。選択した変数が 30 日死亡率と臨床的に関連があることは、脳神経外科、神経内科及び消化器内科の専門医 3 名への意見聴取によって確認された。

MAIC の結果、アンデキサネット アルファ群の有効症例数は 例となり、PCC 群では 88 例すべてが分析対象となった。MAIC 後の頭蓋内出血サブグループにおいて、アンデキサネット アルファ群(n=)の死亡率は %、PCC 群(n=47)の死亡率は 48.94%(95% CI -)、オッズ比 (95% CI: -)であり、統計的に有意に低い結果が示された。また MAIC 後の消化管出血サブグループにおいては、アンデキサネット アルファ群(n=)の死亡率は %、PCC 群(n=)の死亡率は %(95% CI: -)、オッズ比 (95% CI: -)であり、統計的に有意に低い結果が示された。

製造販売業者が実施した MAIC は、①ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群に対し ORANGE 研究の PCC 群をマッチングし、②①のマッチング後の PCC 群に対し ANNEXA-4

extension 試験のアンデキサネット アルファ群を重みづけして背景因子を調整している。すなわち、MAIC 後の ANNEXA-4 extension 試験のアンデキサネット アルファ群は、間接的に Cohen らの報告で用いられた ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群と類似の背景因子集団を想定することになる(図 2-3-1)。

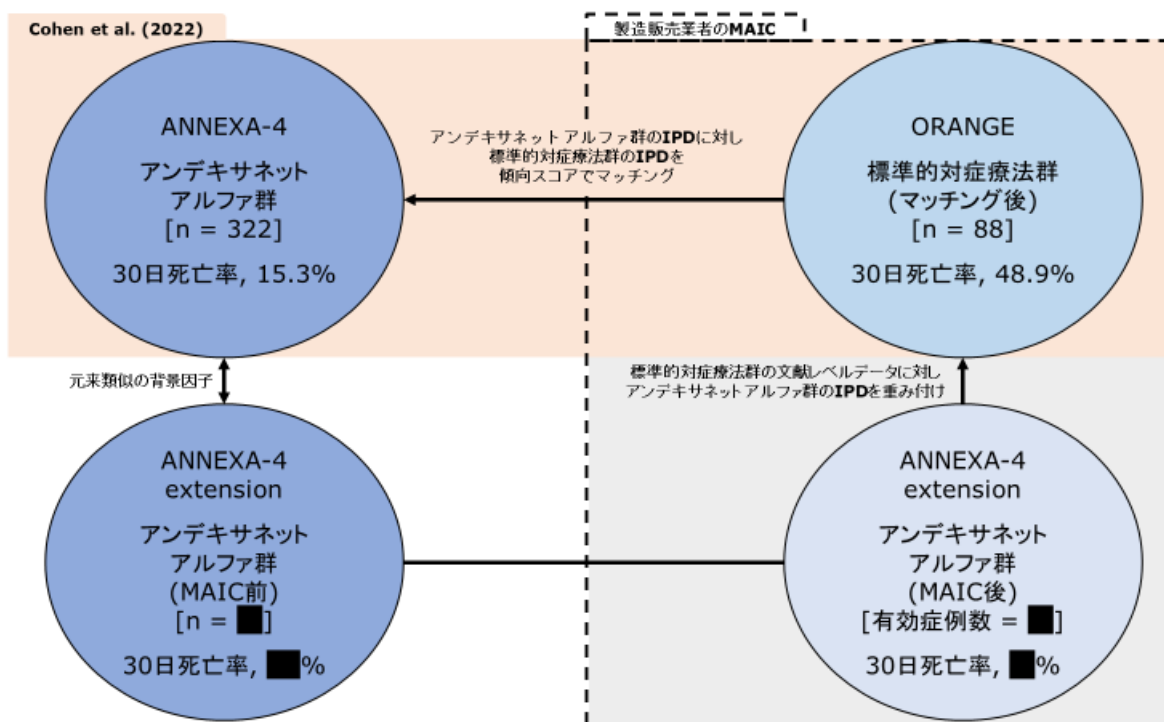


図 2-3-1 製造販売業者が行った間接比較の手法の概念図

一方、表 2-3-1 に示す通り、Cohen らの報告で用いられた ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群と、MAIC 前の ANNEXA-4 extension 試験のアンデキサネット アルファ群は元来類似の背景因子を有しており、30 日死亡率も同様の値である(なお、製造販売業者は MAIC の適用にあたり、冠動脈疾患について独自の定義に基づき変数を作成したとのことであり[2023 年 7 月 31 日付回答]、データソース間での比較が困難な可能性がある)。しかし、MAIC を適用することで ANNEXA-4 extension 試験のアンデキサネット アルファ群の死亡率が ■%から ■%に低下し、Cohen らの報告におけるアンデキサネット アルファ群の 15.3%と乖離する結果となる。この元来類似の背景因子を有する集団間での死亡率の不一致は、MAIC の適用によるものと考えられ、適切な群間比較の結果を示すものではないと考えられる。

また製造販売業者は、MAIC の実施理由を、分析ガイドライン[5]9.1「日本における現実の臨床成績を反映しているものを優先的に使用する」に従うために、日本人を含む ANNEXA-4 extension 試験のデータを活用した、と説明している(2023 年 4 月 27 日付回答)。しかし、ANNEXA-4 extension 試験の日本人の参加者は 477 名登録時点中 17 名[25]であり、分析

ガイドライン[5]9.1「日本における現実の臨床成績を反映しているもの」には該当しないと考える。仮に国内外で治療成績に異質性が存在する場合においても、ANNEXA-4 extension 試験全体のデータを用いていること、比較対照のデータソースである ORANGE 研究は英国で実施されたものであり、群間差を推定する際にバイアスの原因になりうることから、製造販売業者の説明は適切でないと考える。

以上より、製造販売業者が行った MAIC による追加的有用性評価は不確実性が大きく、妥当ではないと考える。

表 2-3-1 各集団の患者背景因子の分布及び死亡率

	Cohen らの報告 (ANNEXA-4)にお けるアンデキサネット アルファ群 (n=322)	MAIC 前の ANNEXA-4 extension におけ るアンデキサネット アルファ群 (n=■)	MAIC 後の ANNEXA-4 extension におけ るアンデキサネット アルファ群 (有効症例数=■)	Cohen らの報告 (ORANGE)におけ るマッチング後の PCC 群 (n=88)
年齢(平均±SD)	77.4(10.8)	■	■	74.9(9.96)
出血部位				
頭蓋内出血	64.0%	■%	■%	67.1%
脳出血	Not reported	■%	■%	28.9%
くも膜下出血	Not reported	■%	■%	21.7%
消化管出血	26.0%	■%	■%	28.6%
その他の出血	10.0%	■%	■%	4.4%
併存疾患				
心房細動	83.9%	■%	■	78.9%
高血圧	78.3%	■%	■	72.7%
糖尿病	30.4%	■%	■	26.7%
癌	26.7%	■%	■	17.7%
腎機能障害	23.3%	■%	■%	24.5%
脳卒中	18.9%	■%	■	15.2%
冠動脈疾患	13.0%	■%	■%	7.5%
一過性脳虚血発作	7.5%	■%	■	7.1%
30日死亡率	15.3%	15.7%*	■%	48.9%

* ANNEXA-4 extension 試験に関する文献[9]より引用

＜公的分析における追加的有用性評価＞

公的分析は、Cohen らの後向き観察研究の他に、頭蓋内出血において交絡因子を調整した上でアンデキサネット アルファと PCC を比較した文献を 3 件特定した。それぞれの詳細は以下の通りである。

- Costa らの報告[14]

ANNEXA-4 の米国人データと米国のデータベースを使用し、アンデキサネット アルファ群と PCC 群の 30 日死亡率を比較した。交絡因子として年齢、性別、BMI、クレアチニンクリアランス、経口抗凝固療法の適応となる心房細動、入院時及び中和剤投与直前の平均収縮期血圧>160mmHg、心不全、糖尿病、心筋梗塞又は脳卒中の病歴、抗血小板薬の併用、基準となる画像評価から中和剤投与開始までの時間、中和剤投与終了から画像再スキャンまでの時間、出血の機転(外傷性/自然出血)、テント領域への進展、単一区画/多区画出血、基準画像での出血部位が脳内/脳室内かどうか、硬膜下かどうか、くも膜下かどうか、出血量が 10mL 以上(脳内/脳室)又は厚さ 10mm 以上(硬膜下又はくも膜下)を傾向スコアオーバーラッピング重み付け法により調整した。結果、30 日死亡率はアンデキサネット アルファ群で 7.9%、PCC 群で 19.6%、オッズ比 0.36(95% CI 0.13-0.98)であり、統計的に有意に低い結果が示された。

- Huttner らの報告[15]

ANNEXA-4 のアンデキサネット アルファ群(n=85)とドイツの多施設後向きコホート研究である RETRACE-II の PCC を含む標準的対症療法群(n=97)の院内死亡率の比較を行った。交絡因子として年齢、性別、内服中の直接型 FXa 阻害剤、抗凝固パラメータ、直接型 FXa 阻害剤の適応疾患、併存疾患、入院時の臨床ステータス、頭蓋内出血の特徴、入院時血液検査を傾向スコア逆確率重み付けにより調整した。結果、アンデキサネット アルファ群の死亡率は 16.5%、標準的対症療法群の死亡率は 20.6%、調整済みハザード比 0.49(95% CI 0.24-1.04)であり、統計的に有意ではないものの、アンデキサネット アルファ群の死亡率が低い傾向を認めた。

- Pham らの報告[19]

米国の多施設レジストリを使用し、アンデキサネット アルファ群(n=47)と PCC(n=62)の院内死亡率を比較した。交絡因子として年齢、頭蓋内出血スコア、頭蓋内 mass effect 領域の有無、正中変異の有無を firth logistic 回帰モデルにより調整した。結果、アンデキサネット アルファ群の死亡率は 34.0%、PCC 群の死亡率は 21.0%、リスク差 13.1%(95% CI -3.8-30.0)と、統計的に有意ではないもののアンデキサネット アルファ群の死亡率が高い傾向を認めた。

Cohen らの後向き観察研究を含むこれら 4 件の文献の活用を検討したとき、個々の研究は調整している交絡因子にばらつきがあり、4 件中 3 件はアンデキサネット アルファ群に ANNEXA-4 試験のデータを用いていたことから、メタ解析による統合は妥当でないと考えられた。そこで

個々の結果を精査したとき、4 文献中 2 件(Costa らの報告、Huttner らの報告)で、アンデキサネット アルファ群は PCC 群と比較して統計的有意に死亡率が低い結果が示されたことを確認した。これら 2 文献は、統計的有意性を示さなかった文献と比較しても多くの交絡因子を調整しており、結果の妥当性が高いものであった。中でも Costa らの報告は、ANNEXA-4 試験の IPD と米国のレジストリを用いてアンデキサネット アルファ群と PCC 群の比較を行ったものである[14]。適格基準として各群とも米国の病院で治療を受けた患者群とし、組入れ期間をアンデキサネット アルファ群 2015 年 4 月-2020 年 3 月、PCC 群 2016 年 12 月-2020 年 8 月と近似させた。また傾向スコアオーバーラッピング重み付けにより多くの交絡因子を調整した上でアンデキサネット アルファ群(n=107)と PCC 群(n=95)の 30 日死亡率の比較を行った。両群の組入れ期間が殆ど一致していること、患者背景因子のみならず重症度の調整が行われていることから、頭蓋内出血の死亡率のデータソースとしては Costa らの報告が最も適切であると判断した。加えて、製造販売業者が行った MAIC の問題をふまえると、Costa らの報告の結果をそのまま参照することがより適切であると考えた。以上より、主に Costa らの報告の結果から、アンデキサネット アルファは標準的対症療法に対して追加的有用性があると判断した。

一方重度の消化管出血については、公的分析のシステマティックレビューにおいても製造販売業者が参照した Cohen らの報告の他に文献は特定されなかった。したがって、製造販売業者が行った MAIC の問題点をふまえ、Cohen らの報告の結果をそのまま参照することがより適切であると考えた。Cohen らの報告において、アンデキサネット アルファ群は PCC 群と比較して統計的有意ではないものの死亡率が低い傾向を示していることから、アンデキサネット アルファは標準的対症療法に対して追加的有用性があると判断した。

<まとめ>

● 頭蓋内出血

製造販売業者が行った MAIC による追加的有用性評価は不確実性が大きく、妥当ではないと考えられた。したがって、システマティックレビューにより特定された観察研究の結果をそのまま参照して評価することがより妥当であり、当該集団においては Costa らの報告を参照することが最も妥当であると判断した。Costa らの報告によると、アンデキサネット アルファ群は PCC 群と比較して統計的有意に死亡率が低い結果が示されており、この傾向は Pham らの報告を除き他の観察研究においても支持されている。しかし、前述の通り観察研究間でも必ずしも結果は一致しておらず、研究デザイン上の不確実性は依然として残る。この課題を解決するためには、現在進行中の頭蓋内出血に関する RCT である ANNEXA-1 試験の結果を用いて再分析することが本来は望ましいと考えられ、NICE[1]、SMC[2]、IQWiG[3]でも同様のことが指摘されている。以上より、群間比較の結果に不確実性の懸念はあるものの、主に Costa らの報告の結果から、アンデキサネット アルファは標準的対症療法に対して追加的有用性があると判断した。

- 重度の消化管出血

製造販売業者が行った MAIC による追加的有用性評価は不確実性が大きく、妥当ではないと考えられた。したがって、システマティックレビューにより特定された観察研究の結果をそのまま参照して評価することがより妥当であり、当該集団においては唯一利用できる Cohen らの報告を参照することが妥当であると判断した。Cohen らの報告によると、アンデキサネット アルファ群は PCC 群と比較して統計的有意ではないものの死亡率が低い傾向を示していることから、アンデキサネット アルファは標準的対症療法に対して追加的有用性があると判断した。しかし当該集団においても、研究デザイン上の不確実性は依然として残る。この課題を解決するためには RCT などの適切な研究結果を用いて再分析することが本来は望ましいと考えられるが、当該集団を対象とした RCT は実施されていないため、解決が困難であることが予想される。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステマティックレビューに基づいて、分析対象集団(a)(b)(c)(d)における追加的有用性を評価した。結果を出血の部位毎、表 2-4-1、表 2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 アンデキサネット アルファの頭蓋内出血に対する追加的有用性に関する評価

対象集団	<p>直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた以下の患者</p> <p>(a)アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する頭蓋内出血患者</p> <p>(b)アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する頭蓋内出血患者</p> <p>[†]400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p> <p>[‡]800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p>
介入	アンデキサネット アルファ
比較対照	標準的対症療法
アウトカム	死亡率
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(単群試験と観察研究又はレジストリデータを比較した後向き観察研究、及びレジストリデータの後向き観察研究)
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> 製造販売業者は、Cohen らの後向き観察研究における、ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群に対し傾向スコアでマッチングした PCC 群の文献データと、ANNEXA-4 extension 試験におけるアンデキサネットアルファ群の IPD を用い、MAIC を実施した。その結果、アンデキサネット アルファ群(n=)の死亡率は %、PCC 群(n=47)の死亡率は 48.94%、オッズ比 (95% CI: to)であり、統計的有意に低い結果が示された。

	<ul style="list-style-type: none"> しかし、Cohen らの後向き観察研究における、ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群と、MAIC に用いられた ANNEXA-4 extension 試験におけるアンデキサネットアルファ群は元来類似の背景因子を有しているにも関わらず、MAIC の適用により両者の死亡率に乖離が生じている。このことから製造販売業者の MAIC は適切な群間比較を実施できていないと考えられる。 公的分析は、システマティックレビューにより特定された観察研究の中で、最も妥当性の高い研究である Costa らの報告を参照することが適当であると考えた。Costa らの報告によると、アンデキサネット アルファ群は標準的対症療法群と比較して統計的有意に 30 日死亡率が低い結果(調整済みオッズ比 0.36, 95% CI:0.13 to 0.98) が示されていたため、アンデキサネット アルファは標準的対症療法に対して追加的有用性があると判断した。
--	--

表 2-4-2 アンデキサネット アルファの重度の消化管出血に対する追加的有用性に関する評価

対象集団	<p>直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた以下の患者</p> <p>(c)アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>(d)アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>[†]400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p> <p>[‡]800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p>
介入	アンデキサネット アルファ
比較対照	標準的対症療法
アウトカム	死亡率
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きの比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較

	<input checked="" type="checkbox"/> その他(単群試験とレジストリデータを比較した後向き観察研究)
追加的有用性の有無 を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、Cohen らの後向き観察研究における、ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群に対し傾向スコアでマッチングした PCC 群の文献データと、ANNEXA-4 extension 試験におけるアンデキサネットアルファ群の IPD を用い、MAIC を実施した。その結果、アンデキサネット アルファ群(n=■)の死亡率は ■%、PCC 群(n=28)の死亡率は 25.00%、オッズ比 ■ (95% CI: ■ to ■)であり、統計的に有意に低い結果が示された。 ● しかし、Cohen らの後向き観察研究における、ANNEXA-4 試験のアンデキサネット アルファ群と、MAIC に用いられた ANNEXA-4 extension 試験におけるアンデキサネットアルファ群は元来類似の背景因子を有しているにも関わらず、MAIC の適用により両者の死亡率に乖離が生じている。このことから製造販売業者の MAIC は適切な群間比較を実施できていないと考えられる。 ● 公的分析は、システマティックレビューにより特定された唯一の観察研究である Cohen らの報告を参照することが適当であると考えた。Cohen らの報告によると、アンデキサネット アルファ群は標準的対症療法群と比較し統計的に有意ではないものの 30 日死亡率が低い傾向を示している(相対リスク 0.49, 95% CI: 0.12 to 1.16)ことから、アンデキサネット アルファは標準的対症療法に対して追加的有用性があると判断した。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a) アンデキサネット アルファを A 法で投与する頭蓋内出血患者
得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

分析対象集団(b) アンデキサネット アルファを B 法で投与する頭蓋内出血患者
得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

分析対象集団(c) アンデキサネット アルファを A 法で投与する重度の消化管出血患者
得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

分析対象集団(d) アンデキサネット アルファを B 法で投与する重度の消化管出血患者
得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 標準的対症療法と比較した費用効果分析の概要

<分析手法>

製造販売業者が行った費用効果分析は、急性期と慢性期の 2 段階のモデルにより構成される。急性期モデルでは出血イベント発症後 30 日間までの臨床経過を出血部位(頭蓋内/重度の消化管)毎に、各群(アンデキサネット アルファ/標準的対症療法)の確率分岐点とし、転帰(生存/死亡)を末端として定義した決定樹モデルを適用した。慢性期モデルでは出血部位ごとに、生存と死亡の 2 つの健康状態から構成されるマルコフモデルによる分析が行われた。急性期モデルの群毎の死亡率は、頭蓋内出血、重度の消化管出血とも製造販売業者が行った MAIC により推定された値が用いられた。慢性期モデルの遷移確率の設定には、頭蓋内出血と重度の消化管出血で異なる方法を適用した。頭蓋内出血は modified Rankin Scale(mRS)に先行文献の mRS 毎の Kaplan-Meier 曲線の確率分布関数を当てはめた。確率分布関数の選択には AIC、BIC 及び視覚的な当てはまりを使用した。重度の消化管出血は日本人の生命表に基づく一般人口の死亡率と日本の心房細動患者のレジストリ研究から示された DOAC 服用患者の死亡率のうち、サイクル毎の死亡率が大きい方を死亡率として用いた。開始年齢は頭蓋内出血及び重度の消化管出血のそれぞれの ANNEXA-4 試験の平均年齢 (■■■■ 歳、■■■■ 歳) を用い、患者が 100 歳になるまで(頭蓋内出血 ■■■■ 歳、重度の消化管出血 ■■■■ 歳)を分析期間としている。

費用は、急性期と慢性期に分けた直接医療費が推計された。急性期医療費としてアンデキサネット アルファの薬剤費と入院治療管理費用が含まれた。慢性期医療費として、頭蓋内出血は mRS ごとの費用が含まれた。重度の消化管出血は臨床専門家の意見聴取により、フォローアップによる治療が実施されないという仮定を置き、費用を 0 として推計した。入院費用は製造販売業者の所有する■■■■の 2015 年 4 月から 2020 年 8 月の■■■■より推計された。

QOL 値も費用同様、急性期と慢性期に分けた推計が行われた。急性期の頭蓋内出血の QOL 値は、日本の心房細動患者で抗凝固療法を行われている患者の血栓性/出血性イベントをモデル化した費用効果分析の文献中の値を使用した。急性期の重度の消化管出血の QOL 値は、上記の文献値のうち心房細動に対し DOAC(リバーロキサバン)を使用しており安定している状態(ベースライン)の QOL 値から、他文献の消化管出血の QOL 値低下量の差が用いられた。慢性期の頭蓋内出血の QOL 値は、日本の大学病院に入院した脳卒中患者の発症後 1 年で介護者から聴取した QOL 値が用いられた。慢性期の重度の消化管出血は QOL 値の低下がない仮定のもと、ベースラインの QOL 値を使用した。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-1-1 に示した。

表 3-1-1-1 製造販売業者の費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
分析対象とする集団	<p>直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた以下の患者</p> <p>(a)アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する頭蓋内出血患者</p> <p>(b)アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する頭蓋内出血患者</p> <p>(c)アンデキサネット アルファを A 法[†]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>(d)アンデキサネット アルファを B 法[‡]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>[†]400 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480 mg を 4 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。</p> <p>[‡]800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で2時間静脈内投与する。</p>	10
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	<p>ANNEXA-4 extension試験の頭蓋内出血、重度の消化管出血それぞれの年齢と性別を使用した。</p> <p>頭蓋内出血: ■■■ 歳、男性■■■ %</p> <p>重度の消化管出血: ■■■ 歳、男性■■■ %</p>	88
比較対照	<p>分析対象集団(a)、(b)、(c)、(d)のすべてに対し、標準的対症療法[†](評価対象技術:アンデキサネット アルファ+標準的対症療法[†])</p> <p>[†]保険適用外を除く輸血や輸液等</p>	10
分析の立場と費用の範囲	<p>分析の立場:公的医療の立場</p> <p>費用の範囲:公的医療費のみ</p>	10
効果指標	QALY	10

分析期間	生涯	10
割引	費用及び効果ともに年率 2%	10
使用ソフトウェア	Microsoft Excel	126
シミュレーションの種類	決定樹モデルとマルコフモデルによるコホートシミュレーション	86
モデルで検討した健康状態	決定樹モデル:頭蓋内出血と重度の消化管出血のそれぞれに対して、アンデキサネット アルファの使用又は標準的対症療法の使用及び生存又は死亡 マルコフモデル:頭蓋内出血と重度の消化管出血のそれぞれに対して生存及び死亡の健康状態	85
30 日死亡率	製造販売業者が行った間接比較(MAIC)により算出された以下の数値を使用した。 頭蓋内出血: アンデキサネット アルファ ■■■ % 標準的対症療法 48.94% 重度の消化管出血: アンデキサネット アルファ ■■■ % 標準的対症療法 25.00%	89
頭蓋内出血慢性期の mRS 分布	アンデキサネット アルファ:ANNEXA-4 extension 試験の退院時 mRS 分布のうち mRS 6(死亡)を除き、全体が 100%になるよう分布を再計算した。 標準的対症療法:脳卒中データバンク 2021「全脳出血患者の退院時 mRS」のうち mRS 6(死亡)を除き、全体が 100%になるよう分布を再計算した。	89
頭蓋内出血慢性期の確率分布関数	ギリシャの研究における脳卒中後 mRS 別に死亡率を記述した Kaplan-Meier 曲線に確率分布関数を当てはめ、AIC、BIC、視覚的な当てはまりのいずれかに基づいて最適な確率分布関数を決定した。各確率分布は以下の通り。 mRS 0(ゴンペルツ分布)	90

	Rate: [REDACTED] Shape: [REDACTED] mRS 1(ゴンペルツ分布) Rate: [REDACTED] Shape: [REDACTED] mRS 2(ゴンペルツ分布) Rate: [REDACTED] Shape: [REDACTED] mRS 3(ゴンペルツ分布) Rate: [REDACTED] Shape: [REDACTED] mRS 4(ワイブル分布) Scale: [REDACTED] Shape: [REDACTED] mRS 5(対数ロジスティック分布) Scale: [REDACTED] Shape: [REDACTED]	
重度の消化管出血 生存者の死亡率	頭蓋内出血:生命表に基づく日本人一般人口の死亡率と、日本の心房細動レジストリ研究によるDOACを内服する患者の死亡率(1 サイクルあたり 0.14%)のうち、大きい値を消化管出血の死亡率とした。	90
費用	<ul style="list-style-type: none"> アンデキサネット アルファの薬剤費は A 法、B 法のそれぞれで残薬廃棄を考慮した費用を計算し使用した。 A 法:1,693,355 円 B 法:3,048,039 円 標準的対症療法に薬剤費及び手技料は入院費用に含まれているとして 0 の仮定を置いた。 頭蓋内出血、重度の消化管出血それぞれの治療管理費用と、頭蓋内出血生存者の健康状態関連費用はそれぞれ [REDACTED] 	91、92

	<p>■■■■■のデータベースから引用した。</p> <p>頭蓋内出血: ■■■■ 円</p> <p>重度の消化管出血: ■■■■ 円</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重度の消化管出血生存者の健康状態関連費用は先行研究と臨床専門家の意見聴取をふまえ、0の仮定を置いた。 	
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> ● 急性期の頭蓋内出血の QOL 値は、日本の心房細動患者で抗凝固療法が行われている患者を対象とした費用効果分析の文献値(0.68)を使用した。 ● 急性期の重度の消化管出血の QOL 値は、同文献値のうち心房細動に対し DOAC を使用しているベースラインの QOL 値と、日本の一般人口に対する消化管出血の QOL 値低下量の差(0.68)を使用した。 ● 慢性期の頭蓋内出血の QOL 値は、日本の大学病院に入院した脳卒中患者の発症後 1 年で介護者から聴取した QOL 値を使用した。 <p>mRS 0:0.89</p> <p>mRS 1:0.80</p> <p>mRS 2:0.65</p> <p>mRS 3:0.59</p> <p>mRS 4:0.36</p> <p>mRS 5:0.09</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 慢性期の重度の消化管出血は QOL 値の低下がない仮定のもと、ベースラインの QOL 値(0.83)を使用した。 	97、98

<分析結果>

製造販売業者が行った基本分析の結果を表 3-1-1-2~3-1-1-5 に示した。いずれの分析対象集団においてもアンデキサネット アルファは標準的対症療法と比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER は以下の通りであった。

- 頭蓋内出血・A法 1,832,170円/QALY
- 頭蓋内出血・B法 2,757,984円/QALY
- 重度の消化管出血・A法 1,041,848円/QALY
- 重度の消化管出血・B法 1,875,326円/QALY

一元感度分析の結果、ICERに最も大きな影響を及ぼすパラメータは、頭蓋内出血はA法、B法とも慢性期のmRS 0のQOL値、重度の消化管出血はA法、B法とも標準的対症療法群の30日死亡率であった。また確率的感度分析によると、費用対効果評価の基準値が500万円/QALYの場合、それぞれアンデキサネット アルファの費用対効果が良好と判断される確率は、以下の通りであった。

- 頭蓋内出血・A法 100%
- 頭蓋内出血・B法 99.46%
- 重度の消化管出血・A法 99.82%
- 重度の消化管出血・B法 98.83%

表 3-1-1-2 製造販売業者による頭蓋内出血・A 法の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	2.766	1.463	5,880,368	2,680,897	1,832,170
標準的対症療法	1.303		3,199,471		

表 3-1-1-3 製造販売業者による頭蓋内出血・B 法の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	2.766	1.463	7,235,052	4,035,581	2,757,984
標準的対症療法	1.303		3,199,471		

表 3-1-1-4 製造販売業者による重度の消化管出血・A 法の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	8.420	1.625	2,368,960	1,693,355	1,041,848
標準的対症療法	6.795		675,605		

表 3-1-1-5 製造販売業者による重度の消化管出血・B 法の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	8.420	1.625	3,723,644	3,048,039	1,875,326
標準的対症療法	6.795		675,605		

3.1.2 標準的対症療法と比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1 30 日死亡率の設定根拠について

製造販売業者は、追加的有用性の評価結果を費用効果分析における 30 日死亡率の設定に対しても使用していた。しかし 2.3 節における議論の通り、MAIC の適用による製造販売業者の評価結果には課題があり、費用効果分析に用いることも妥当でないと考えた。

3.1.2.2 頭蓋内出血におけるアンデキサネット アルファと標準的対症療法の mRS 分布の相違について

頭蓋内出血に関する製造販売業者のモデルでは、退院時の mRS 毎に慢性期の死亡率を仮定した。mRS の分布はアンデキサネット アルファと標準的対症療法で異なる仮定を置き、アンデキサネット アルファ群は製造販売業者の持つ ANNEXA-4 extension 試験から、標準的対症療法群は脳卒中データバンク 2021[26]の「全脳出血患者」から分布を設定した。しかし、公的分析では以下の理由から、製造販売業者の mRS の分布の設定には課題があると考えた。

- mRS は身体障害の指標であり、頭蓋内出血後の治療法によって変動することが想定される。しかし、アンデキサネット アルファと標準的対症療法の間で差が生じることを支持するデータ、根拠は製造販売業者から示されていない。
- ANNEXA-4 extension 試験と脳卒中データバンク 2021 の相違を表 3-1-2-2 に示す。下記の通り頭蓋内出血タイプと背景因子及び登録期間の相違によって、製造販売業者の標準的対症療法の mRS 分布の仮定は、アンデキサネット アルファと比較可能な標準的対症療法治療群の mRS の分布と相違が生じることが予想される。したがって、身体障害の程度に差が生じる場合でも、脳卒中データバンク 2021 を用いることには大きい不確実性が伴うと考えられる。
 - ANNEXA-4 extension 試験の参加者は全員が DOAC による抗凝固療法中の患者である一方、脳卒中データバンク 2021 の登録患者の発症前の状態は様々であること。

- ANNEXA-4 extension 試験には頭蓋内出血の中にも膜下出血、脳内出血、その他の頭蓋内出血が含まれる。一方、脳卒中データバンク 2021 の「全脳出血患者」は脳内出血患者のみしか含まれない。同データバンクの情報を参照すると、脳内出血とくも膜下出血は退院時 mRS の分布が大きく異なること。
- ANNEXA-4 extension 試験の参加者と脳卒中データバンク 2021 の登録者の間には性別、年齢構成、既往歴・併存症等が異なる。
- ANNEXA-4 extension 試験は 2015 年～2020 年にかけて行われた臨床試験であるが、脳卒中データバンク 2021 は 2000 年～2018 年にかけて登録された患者を対象に集計が行われている。同データバンクの情報を参照すると、脳出血患者のうち mRS 6(死亡)の分布は、2000-2006 年は 16.3%、2007-2010 年は 13.9%、2011-2014 年は 13.8%、2015-2018 年は 13.8%であり、2006 年前後で死亡率が異なる。

しかし、mRS を指標としてアンデキサネット アルファと標準的対症療法を比較した頑健な研究データはなく、修正は困難であると判断した。

表 3-1-2-2 ANNEXA-4 extension 試験と脳卒中データバンク 2021 の相違

	ANNEXA-4 extension 試験の頭蓋内出血患者 (n=319)*	脳卒中データバンク 2021 (全脳出血患者) (n=3,907)
平均年齢	■■■	70.7
性別(男性の割合)	■■■%	58.0%
抗凝固療法実施の有無	■■■%	Not reported
頭蓋内の出血部位*		
脳内出血	■■■%	100%
くも膜下出血	■■■%	0%
硬膜下/硬膜外血腫	■■■%	0%
既往症・併存症割合†		
心房細動	Not Reported(■■■%)	Not reported
高血圧	Not Reported(■■■%)	67.8%
糖尿病	Not Reported(■■■%)	16.9%
がん	Not Reported(■■■%)	8.2%
腎機能障害	Not reported(■■■%)	6.7%
脳卒中	Not reported(■■■%)	22.4%
冠動脈疾患	Not reported(■■■%)	Not reported

一過性脳虚血発作	Not reported(■%)	Not reported
参加登録時期	2015年~2020年	2000年~2018年

*製造販売業者の報告書[27]中の数値から算出した

†ANNEXA-4 extension 試験の頭蓋内出血患者に限定された値は報告されていなかったため、頭蓋内出血患者以外を含む全患者の割合を括弧内に示す

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

a) 30日死亡率について

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

該当なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 30日死亡率について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.	89	表 21

【報告書等の記述】		
変数名	値	設定根拠
急性期		
頭蓋内出血 - アンデキサネット アルファ群の30日死亡率	■%	ANNEXA-4試験(長期追跡データ)[4]とCohen et al.(2022)[1](PCC投与群)との間の間接比較 (MAIC)(3.7節参照)
頭蓋内出血 - 標準的対症療法群の30日死亡率	48.94%	
消化管出血 - アンデキサネット アルファ群の30日死亡率	■%	
消化管出血 - 標準的対症療法群の30日死亡率	25.00%	

【具体的な再分析の内容】

2.3節における議論の通り、MAICの適用による製造販売業者の評価結果には課題がある。公的分析では、頭蓋内出血においてCostaらの報告を、重度の消化管出血ではCohenらの報告を用いることが妥当と判断しており、費用効果分析でもこれらの結果を用いた。再分析で用いた30日死亡率を表3-4-1-2に示す。

表 3-4-1-2 再分析で用いた30日死亡率

30日死亡率	アンデキサネット アルファ	PCC
頭蓋内出血(変更前)	■%	48.94%

頭蓋内出血(再分析)	7.90%	19.60%
重度の消化管出血(変更前)	■%	25.00%
重度の消化管出血(再分析)	12.20%	25.00%

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・ 頭蓋内出血に対して実施した分析

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他() |

・ 重度の消化管出血に対して実施した分析

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> その他() |

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団毎の基本分析の結果を示す。

分析対象集団(a) アンデキサネット アルファを A 法で投与する頭蓋内出血患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、アンデキサネット アルファの ICER は 2,724,603 円/QALY であり、500 万円/QALY を下回った。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	2.766	1.463	5,880,368	2,680,897	1,832,170
標準的対症療法	1.303		3,199,471		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	2.761	0.709	5,876,164	1,932,795	2,724,603

標準的対症療法	2.052		3,943,368		
---------	-------	--	-----------	--	--

分析対象集団(b) アンデキサネット アルファを B 法で投与する頭蓋内出血患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-3、表 4-1-1-4 に示す。再分析の結果、アンデキサネット アルファの ICER は 4,634,260 円/QALY であり、500 万円/QALY を下回った。

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	2.766	1.463	7,235,052	4,035,581	2,757,984
標準的対症療法	1.303		3,199,471		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	2.761	0.709	7,230,848	3,287,479	4,634,260
標準的対症療法	2.052		3,943,368		

分析対象集団(c) アンデキサネット アルファを A 法で投与する重度の消化管出血患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-5、表 4-1-1-6 に示す。再分析の結果、アンデキサネット アルファの ICER は 1,460,215 円/QALY であり、200 万円/QALY を下回った。

表 4-1-1-5 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	8.420	1.625	2,368,960	1,693,355	1,041,848
標準的対症療法	6.795		675,605		

表 4-1-1-6 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	7.955	1.160	2,368,960	1,693,355	1,460,215
標準的対症療法	6.795		675,605		

分析対象集団(d) アンデキサネット アルファを B 法で投与する重度の消化管出血患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-7、表 4-1-1-8 に示す。再分析の結果、アンデキサネット アルファの ICER は 2,628,387 円/QALY であり、500 万円/QALY を下回った。

表 4-1-1-7 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	8.420	1.625	3,723,644	3,048,039	1,875,326
標準的対症療法	6.795		675,605		

表 4-1-1-8 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アンデキサネット アルファ	7.955	1.160	3,723,644	3,048,039	2,628,387
標準的対症療法	6.795		675,605		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

費用効果分析の再分析における修正内容と ICER に対する影響を表 4-1-2-1~4-1-2-4 に要約する。

表 4-1-2-1 再分析における頭蓋内出血・A 法の増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	1.463	2,680,897	1,832,170
a	30日死亡率の変更	0.709	1,932,795	2,724,603

表 4-1-2-2 再分析における頭蓋内出血・B法の増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	1.463	4,035,581	2,757,984
a	30日死亡率の変更	0.709	3,287,479	4,634,260

表 4-1-2-3 再分析における重度の消化管出血・A法の増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	1.625	1,693,355	1,041,848
a	30日死亡率の変更	1.160	1,693,355	1,460,215

表 4-1-2-4 再分析における重度の消化管出血・B法の増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
--------	--	----------------	---------	------------------

	製造販売業者の基本分析の結果	1.625	3,048,039	1,875,326
a	30日死亡率の変更	1.160	3,048,039	2,628,387

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える要因

<頭蓋内出血患者における標準的対症療法群の mRS 分布>

- アンデキサネット アルファ群と標準的対症療法群の mRS を比較した妥当性の高い研究はなく、製造販売業者が使用した脳卒中データバンク 2021「全脳出血患者」の mRS の分布は、出血部位、患者背景因子、登録期間の違いから、アンデキサネット アルファ群と条件を揃えた場合の mRS の分布としては適切ではない可能性がある。NICE の ERG が指定した再分析では、アンデキサネット アルファ群と標準的対症療法群ともに ANNEXA-4 試験の mRS 分布を使用した時、ICER が製造販売業者の基本分析よりも高い値を示した。このことは、mRS の群間差が減じるほど ICER が高くなることを示しており、本邦の分析においても同様の変動が想定される。本要因は、現在進行中の ANNEXA-1 試験の結果を用いることで不確実性を低減できると期待される。

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、一元感度分析を実施した。再分析で変更した1項目のパラメータ、影響の大きい上位2から3項目のパラメータ、及び割引率に関して分析対象集団毎に表4-2-1~4-2-4に示した。

表 4-2-1 頭蓋内出血・A法の一元的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲	
	下限	上限		パラメータ下限値 外挿時	パラメータ上限値 外挿時
頭蓋内出血 - 標準的対症療法群の 30日死亡率	12.51%	27.82%	ベータ分布から推定した95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥3,316,773.94	¥2,329,604.14
頭蓋内出血 - アンデキサネット ア ルファ群の30日死亡率	5.09%	11.26%	ベータ分布から推定した95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥2,522,857.48	¥3,038,934.07
慢性期におけるmRS 0のQOL値	0.34	1.00	ベータ分布から推定した95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥5,690,584.00	¥2,465,877.72
慢性期におけるmRS 4の標準的対 症療法の費用	¥ XXXXXXXXXX	¥ XXXXXXXXXX	ガンマ分布から推定した95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥3,058,231.92	¥2,319,539.05
慢性期におけるmRS 4のアンデキ サネット アルファの費用	¥ XXXXXXXXXX	¥ XXXXXXXXXX	ガンマ分布から推定した95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥2,414,902.91	¥3,100,614.66
アウトカム・費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン	¥2,464,858.54	¥2,990,320.65
アウトカムの割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥2,429,136.95	¥3,027,013.88
費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥2,764,669.58	¥2,691,575.58

表 4-2-2 頭蓋内出血・B 法の一元的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		パラメータ下限値 外挿時	パラメータ上限値 外挿時
頭蓋内出血 - 標準的対症療法群の 30 日死亡率	12.51%	27.82%	ベータ分布から推定した 95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥5,879,686.60	¥3,803,516.54
頭蓋内出血 - アンデキサネット ア ルファ群の 30 日死亡率	5.09%	11.26%	ベータ分布から推定した 95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥4,229,702.90	¥5,264,583.01
慢性期における mRS 0 の QOL 値	0.34	1.00	ベータ分布から推定した 95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥9,679,078.22	¥4,194,195.76
慢性期における mRS 4 の標準的対 症療法の費用	¥	¥	ガンマ分布から推定した 95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥4,967,888.89	¥4,229,196.01
慢性期における mRS 4 のアンデキ サネット アルファの費用	¥	¥	ガンマ分布から推定した 95%信頼区 間(製造販売業者設定)	¥4,324,559.88	¥5,010,271.63
アウトカム・費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン	¥4,167,425.21	¥5,111,935.47
アウトカムの割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥4,131,703.62	¥5,148,628.71
費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥4,674,326.55	¥4,601,232.55

表 4-2-3 重度の消化管出血・A 法の一元的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲	設定の根拠	ICER の範囲
-------	----------	-------	----------

	下限	上限		パラメータ下限値 外挿時	パラメータ上限値 外挿時
重度の消化管出血 - 標準的対症療法群の 30 日死亡率	15.88%	35.40%	ベータ分布から推定した 95%信頼区間(製造販売業者設定)	¥5,074,315.53	¥805,788.66
重度の消化管出血 - アンデキサネット アルファ群の 30 日死亡率	7.84%	17.36%	ベータ分布から推定した 95%信頼区間製造販売業者設定)	¥1,088,895.48	¥2,447,640.08
重度の消化管出血生存者の QOL 値 (慢性期)	0.40	1.00	ベータ分布から推定した 95%信頼区間製造販売業者設定)	¥3,021,105.38	¥1,215,597.60
重度の消化管出血生存者の QOL 値 (急性期)	0.39	0.91	ベータ分布から推定した 95%信頼区間製造販売業者設定)	¥1,464,119.43	¥1,457,165.71
アウトカム・費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン	¥1,257,222.61	¥1,673,109.11
アウトカムの割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥1,257,222.61	¥1,673,109.11
費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥1,460,215.03	¥1,460,215.03

表 4-2-4 重度の消化管出血・B 法の一元的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		パラメータ下限値 外挿時	パラメータ上限値 外挿時
重度の消化管出血 - 標準的対症療法群の 30 日死亡率	15.88%	35.40%	ベータ分布から推定した 95%信頼区間(製造販売業者設定)	¥9,133,767.95	¥1,450,419.60
重度の消化管出血 - アンデキサネット アルファ群の 30 日死亡率	7.84%	17.36%	ベータ分布から推定した 95%信頼区間製造販売業者設定)	¥1,960,011.86	¥4,405,752.14

重度の消化管出血生存者の QOL 値 (慢性期)	0.40	1.00	ベータ分布から推定した 95%信頼区 間製造販売業者設定)	¥5,437,989.68	¥2,188,075.68
重度の消化管出血生存者の QOL 値 (急性期)	0.39	0.91	ベータ分布から推定した 95%信頼区 間製造販売業者設定)	¥2,635,414.98	¥2,622,898.28
アウトカム・費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン	¥2,263,000.69	¥3,011,596.39
アウトカムの割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥2,263,000.69	¥3,011,596.39
費用の割引率	0.0%	4.0%	分析ガイドライン(製造販売業者設定)	¥2,628,387.06	¥2,628,387.06

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

専門組織で決定されたシナリオ分析に関する再分析の結果を表 4-3-1~4-3-4 に示す。製造販売業者は標準的対症療法の薬剤費用として「ケイセントラ静注用 1000 1,000 国際単位(溶解液付)」[28]を使用しており、再分析でも同様の設定で、30 日死亡率を修正することで ICER を推計した。アンデキサネット アルファの ICER は、頭蓋内出血・A 法、頭蓋内出血・B 法、重度の消化管出血・A 法、重度の消化管出血・B 法でそれぞれ 2,724,603、4,634,260、1,460,215、2,628,387 円/QALY であり、いずれも 500 万円未満/QALY の値を示した。

表 4-3-1 頭蓋内出血・A 法のシナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
標準的対症療法群の費用	標準的対症療法の費用を 0	標準的対症療法の費用としてケイセントラの費用を使用	2,724,603	0.709	1,932,795	2,724,603

表 4-3-2 頭蓋内出血・B 法のシナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
標準的対症療法群の費用	標準的対症療法の費用を 0	標準的対症療法の費用としてケイセントラの費用を使用	4,634,260	0.709	3,287,479	4,634,260

表 4-3-3 重度の消化管出血・A 法のシナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
標準的対症療法群の費用	標準的対症療法の費用を0	標準的対症療法の費用としてケイセントラの費用を使用	1,460,215	1.160	1,693,355	1,460,215

表 4-3-4 重度の消化管出血・B 法のシナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
標準的対症療法群の費用	標準的対症療法の費用を0	標準的対症療法の費用としてケイセントラの費用を使用	2,628,387	1.160	3,048,039	2,628,387

ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	再分析の結果、アンデキサネット アルファは標準的対症療法と比較して ICER が 1,460,215 円/QALY であることが示された。

表 4-4-4 重度の消化管出血・B 法の分析結果の解釈

分析対象集団	<p>直接作用型第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバントシル酸塩水和物)投与中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血が認められた以下の患者:</p> <p>アンデキサネット アルファを B 法[*]で投与する重度の消化管出血患者</p> <p>[*]800 mg を 30 mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960 mg を 8 mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。</p>
比較対照技術	<p>標準的対症療法^{**}(評価対象技術:アンデキサネット アルファ+標準的対症療法^{**})</p> <p>^{**}保険適用外を除く輸血や輸液等</p>
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い

	□ その他()
そのように判断した理由	再分析の結果、アンデキサネット アルファは標準的対症療法と比較して ICER が 2,628,387 円/QALY であることが示された。

4.5 価格調整率の重み

4.5.1 製造販売業者の推計

患者割合について、製造販売業者は [] のデータを用いて推計した。具体的には、2022年5月～10月の期間にアンデキサネット アルファの投与が記録された入院症例を特定し、傷病名から出血部位を特定、アンデキサネットアルファの投与量の合計が1,000 mg 以下だった場合をA法、それ以外をB法と分類することで、各集団の割合を算出していた。結果を表4-5-1に示す。

表 4-5-1 製造販売業者による患者割合の推計結果

分析対象集団	患者割合
(a)頭蓋内出血・A法	66.70%
(b)頭蓋内出血・B法	25.90%
(c)重度の消化管出血・A法	5.60%
(d)重度の消化管出血・B法	1.90%

4.5.2 公的分析の推計

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いて各分析対象集団の患者割合を以下の通り推計した。

- 用いたデータ

2022年5月～2023年2月にアンデキサネットアルファ(レセプト電算処理システム用コード: 629916201)の処方があった患者の、一連の入院における薬剤および傷病名データ

- 集計方法

- ① 製造販売業者が集計に用いた対象傷病名の一覧(表6-2)から、頭蓋内出血患者と消化管出血患者を識別する。一連の入院において双方の傷病名が認められた患者は除外する。

- ② 残った患者集団の薬剤データから、一連の入院におけるアンデキサネット アルファの投与量の合計が 1,000 mg 以下であった場合を A 法、それ以外を B 法に分類する。
- ③ ①②の情報から、各分析対象集団の相対割合を算出する。

- 集計結果

NDB から算出された各集団の割合は下表 4-5-2 の通りであった。

表 4-5-2 NDB を用いたアンデキサネット アルファの患者割合

分析対象集団	患者割合
(a)頭蓋内出血・A 法	69.0%
(b)頭蓋内出血・B 法	22.2%
(c)重度の消化管出血・A 法	7.9%
(d)重度の消化管出血・B 法	0.9%

NDB の集計結果は、製造販売業者の集計結果に比較して両出血部位とも A 法でアンデキサネット アルファを投与する患者が多い傾向にあった。NDB の集計結果はより外的妥当性の高い値を示していると考えられ、これらの値を価格調整の重みとして用いることが妥当であると考えられた。

5. 参考文献

1. NICE. Overview | Andexanet alfa for reversing anticoagulation from apixaban or rivaroxaban | Guidance Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta697>
2. Scottish Medicines Consortium. andexanet alfa (Ondexxya). Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/andexanet-alfa-ondexxya-full-smc2273/>
3. IQWiG. [A19-76] Andexanet alfa (acute major bleeding) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-76.html>
4. Øie LR, Madsbu MA, Solheim O, Jakola AS, Giannadakis C, Vorhaug A, et al. Functional outcome and survival following spontaneous intracerebral hemorrhage: A retrospective population-based study. *Brain Behav.* 2018;8(10):e011113.
5. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版 2022.
6. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet Alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375(12):1131-41.
7. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet Alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1326-35.
8. Demchuk AM, Yue P, Zotova E, Nakamya J, Xu L, Milling TJ Jr, et al. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with Andexanet Alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy. *Stroke.* 2021;52(6):2096-105.
9. Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, Koch B, Demchuk A, Eikelboom JW, et al. Final study report of Andexanet Alfa for major bleeding with Factor Xa Inhibitors. *Circulation.* 2023;147(13):1026-38.

10. Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, Brown SC, Kaddouh F, Elsamadicy AA, et al. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2021;35(1):255–61.
11. Barra ME, Das AS, Hayes BD, Rosenthal ES, Rosovsky RP, Fuh L, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1637–47.
12. Cohen AT, Lewis M, Connor A, Connolly SJ, Yue P, Curnutte J, et al. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2022;3(2):e12655.
13. Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, Ulloa J, Lovelace B. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. *Future Cardiol*. 2021;17(1):127–35.
14. Costa OS, Connolly SJ, Sharma M, Beyer-Westendorf J, Christoph MJ, Lovelace B, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhage: a propensity score-overlap weighted analysis. *Crit Care*. 2022;26(1):180.
15. Huttner HB, Gerner ST, Kuramatsu JB, Connolly SJ, Beyer-Westendorf J, Demchuk AM, et al. Hematoma expansion and clinical outcomes in patients with factor-Xa inhibitor-related atraumatic intracerebral hemorrhage treated within the ANNEXA-4 trial versus real-world usual care. *Stroke*. 2022;53(2):532–43. Available from:
16. Lipski M, Pasciolla S, Wojcik K, Jankowitz B, A Igneri L. Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(3):519–26.

17. Milioglou L, Liao K, Traeger J, McKenzie C, Burrelli C, Khunayfir AKB, et al. Reversal of factor Xa inhibitors associated intracranial haemorrhage at a tertiary medical centre. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2022;33(5):261–5.
18. Oh ES, Schulze P, Diaz F, Shah K, Rios J, Silverman ME. The use of andexanet alfa and 4-factor prothrombin complex concentrate in intracranial hemorrhage. *Am J Emerg Med*. 2023;64:74–7.
19. Pham H, Medford WG, Horst S, Levesque M, Ragoonanan D, Price C, et al. Andexanet alfa versus four-factor prothrombin complex concentrate for the reversal of apixaban- or rivaroxaban-associated intracranial hemorrhages. *Am J Emerg Med*. 2022;55:38–44.
20. Rauch S, Müller HP, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Kassubek J, Althaus K. Andexanet Alfa for reversal of factor Xa inhibitors in intracranial hemorrhage: Observational cohort study. *J Clin Med*. 2022;11(12):3399.
21. Schmidt LE, Hinton MS, Martin ND. Real-world reversal of factor Xa inhibition in the setting of major life-threatening bleeding or urgent surgery. *J Pharm Pract [Internet]*. 2022;8971900221125516.
22. Stevens VM, Trujillo TC, Kiser TH, MacLaren R, Reynolds PM, Mueller SW. Retrospective Comparison of Andexanet Alfa and 4-Factor Prothrombin Complex for Reversal of Factor Xa-Inhibitor Related Bleeding. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211039020.
23. Troyer C, Nguyen W, Xie A, Wimer D. Retrospective review of Andexanet Alfa versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for reversal of DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2023;55(1):149–55.
24. Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, James ML, Ortel TL, Fuller M, et al. Andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53(1):167–75.
25. 医薬品医療機器総合機構(PMDA). オンデキサ静注用 200mg 審査報告書. Available from:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220401001/870056000_30400AMX00178000_A100_1.pdf

26. 国循脳卒中データバンク 2021 編集委員会. 脳卒中データバンク 2021. 中山書店; 2021 年 3 月.
27. アレクシオンファーマ合同会社. オンデキサ静注用 200mg (アンデキサネット アルファ) に関する費用対効果評価 [第 1.0 版]. 2023 年 2 月 10 日.
28. 医療用医薬品 : ケイセントラ. Available from: https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066866

6. Appendix

6.1 交絡因子の調整を行わなかった観察研究の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された観察研究のうち、交絡因子の調整を行わなかった文献の概要を表 6-1-1 から表 6-1-11 に示す。

表 6-1-1 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Ammar AA, Ammar MA, Owusu KA, Brown SC, Kaddouh F, Elsamadicy AA, Acosta JN, Falcone GJ. Andexanet Alfa Versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage. <i>Neurocrit Care.</i> 2021;35(1):255-261
研究を実施した場所	米国単施設(Yale New Haven Health System)
研究の登録期間	2018年7月~2019年4月
対象集団	経口第 Xa 因子阻害剤(アピキサバン又はリバーロキサバン)を内服しており、生命を脅かす外傷性又は自然発生の脳実質内出血、くも膜下出血、硬膜下血腫及びその他の頭蓋内出血の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 記載なし
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 一度の入院でアンデキサネット アルファと 4F-PCC の両方を使用した患者
曝露の詳細	アンデキサネット アルファで経口第 Xa 因子阻害剤の中和を行った患者(28 例)
比較対照の詳細	4F-PCC で経口第 Xa 因子阻害剤の中和を行った患者(16 例)
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● ロジスティック回帰モデルで年齢と性別を調整(結果の記載なし)
主要評価項目	アンデキサネット アルファ又は 4F-PCC 投与後 6 時間、24 時間それぞれの、出血が落ち着いた CT 画像(stable CT scan)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 良好な神経機能アウトカム(mRS 0-3 点) ● 中和療法後の血栓イベント ● 短期予後(院内死亡又はホスピスへの移行) ● 入院期間(病院及び ICU) ● 退院先

<p>主要評価項目の結果</p>	<p><u>投与後 6 時間の stable CT scan:</u> アンデキサネット アルファ 78%(21/27 例) 4F-PCC 71%(10/14 例)</p> <p><u>投与後 24 時間の stable CT scan:</u> アンデキサネット アルファ 88%(15/17 例) 4F-PCC 60%(6/10 例)</p>
<p>副次評価項目の結果</p>	<p><u>良好な神経機能アウトカム(mRS 0-3 点)</u> アンデキサネット アルファ 36% 4F-PCC 38%</p> <p><u>中和療法後の血栓イベント</u> アンデキサネット アルファ 7% 4F-PCC 0%</p> <p><u>院内死亡又はホスピスへの移行</u> アンデキサネット アルファ 39% 4F-PCC 38%</p> <p><u>病院入院期間中央値[四分位範囲]</u> アンデキサネット アルファ 7[4-15]日 4F-PCC 6[2-11]日</p> <p><u>ICU 入院期間中央値[四分位範囲]</u> アンデキサネット アルファ 2[1-4]日 4F-PCC 4[1-8]日</p> <p><u>退院先</u> <u>リハビリ施設</u> アンデキサネット アルファ 18% 4F-PCC 6%</p> <p><u>自宅</u> アンデキサネット アルファ 21%</p>

	<p>4F-PCC 25%</p> <p>高度看護施設</p> <p>アンデキサネット アルファ 21%</p> <p>4F-PCC 31%</p>
--	--

表 6-1-2 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Barra ME, Das AS, Hayes BD, et al. Evaluation of andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) for reversal of rivaroxaban- and apixaban-associated intracranial hemorrhages. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1637-1647.
研究を実施した場所	米国のレベル 1 外傷センター
研究の登録期間	2016 年 4 月 1 日~2019 年 4 月 30 日
対象集団	リバーロキサバン又はアピキサバンに関連する外傷性又は自然発生の頭蓋内出血の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上の患者 ● ベースラインでリバーロキサバン又はアピキサバンを内服しており、アンデキサネット アルファ又は 4F-PCC の投与を受けた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● リバーロキサバン、アピキサバンの中和以外の理由でアンデキサネット アルファ又は 4F-PCC の投与を受けた患者
曝露の詳細	ANNEXA-4 の基準に準じて、アピキサバン又はリバーロキサバン投与 18 時間以内に起きた頭蓋内出血に対して投与されたアンデキサネット アルファ
比較対照の詳細	治療者が血液内科専門医へコンサルトし、血腫の重症度と患者の安全性を考慮の上投与された 4F-PCC
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 2 群の記述のみで、統計的な比較は行わなかった
主要評価項目	中和療法後 24 時間以内の画像評価で止血が良好(good 又は excellent)と評価された患者の割合(中和効果)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 退院時の良好な神経機能(Glasgow Outcome Score[GOS]>3)の発生

	<ul style="list-style-type: none"> ● 30日以内の血栓イベントの発生 ● 直接医療費(薬剤費) ● オーダー入力から薬剤投与までの時間などの業務プロセスの比較 ● アピキサバン又はリバーロキサバンによる投与 24 時間以内に緊急脳神経外科手術となった患者の発生 ● 院内死亡
<p>主要評価項目の結果</p>	<p><u>中和効果</u></p> <p><i>Excellent</i></p> <p>アンデキサネット アルファ 77.8%(14/18 例)</p> <p>4F-PCC 60.0%(6/10 例)</p> <p><i>Good</i></p> <p>アンデキサネット アルファ 11.1%(2/18 例)</p> <p>4F-PCC 0%(0/10 例)</p> <p><i>Poor</i></p> <p>アンデキサネット アルファ 11.1%(2/18 例)</p> <p>4F-PCC 40.0%(4/10 例)</p>
<p>副次評価項目の結果</p>	<p><u>退院時 GOS(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 4[3-4]</p> <p>4F-PCC 1[1-3]</p> <p><u>血栓イベントの発生</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 16.7%(3/18 例)</p> <p>4F-PCC 9.1%(1/11)</p> <p><u>医療費(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 29,970 USD[29970-29970]</p> <p>4F-PCC 6,925 USD[6548-8950]</p> <p><u>オーダー入力から薬剤投与までの時間(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 1.1 時間[0.8-1.3]</p> <p>4F-PCC 0.5 時間[0.1-0.8]</p>

	<p><u>緊急脳神経外科手術</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 16.7%(3/18 例)</p> <p>4F-PCC 27.3%(3/11 例)</p> <p><u>院内死亡</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 22.2%(4/18 例)</p> <p>4F-PCC 63.6%(7/11 例)</p>
備考	<ul style="list-style-type: none"> ● Method にはアウトカム指標として院内死亡は書かれていないが、Result には院内死亡が記載してある ● アンデキサネット アルファと 4F-PCC は投与前の血腫サイズが大きく異なるため、直接の臨床アウトカムの比較は不適切と考えられる <p><u>中和前頭蓋内出血体積(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 20.6 mL[2.0-41.3]</p> <p>4F-PCC 37.4 mL[22.6-88.2]</p> <p><u>中和後頭蓋内出血体積(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 22.6 mL[2.0-51.7]</p> <p>4F-PCC 60.4 mL[33.2-106.7]</p>

表 6-1-3 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Coleman CI, Dobesh PP, Danese S, Ulloa J, Lovelace B. Real-world management of oral factor Xa inhibitor-related bleeds with reversal or replacement agents including andexanet alfa and four-factor prothrombin complex concentrate: a multicenter study. Future Cardiol. 2021;17(1):127-135.
研究を実施した場所	米国 45 病院
研究の登録期間	2016 年 1 月~2019 年 9 月

対象集団	電子カルテデータ上で ICD-10 コード D68.32x, T45.515x or T45.525x(外的要因[抗凝固薬や抗血栓薬]による出血)を入院契機病名あるいは入院期間病名として登録した入院患者
適格基準	● 入院前に第 Xa 因子阻害剤の処方を受けている患者
主な除外基準	● なし
曝露の詳細	アンデキサネット アルファの投与
比較対照の詳細	4F-PCC、新鮮凍結血漿(FFP)、その他の中和薬(3F-PCC、遺伝子組み替え第 VIIa 因子製剤、活性化 4F-PCC、トラネキサム酸、ビタミン K)
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 各群の記述のみで、統計的な比較は行わなかった ● 全出血部位と、消化管出血、頭蓋内出血、クリティカルコンパートメント(胸腔、腹腔、後腹膜又は骨盤)、外傷、他部位のサブグループで結果を記述した
主要評価項目	院内死亡
主な副次的評価項目	● 入院日数
主要評価項目の結果	<p>院内死亡</p> <p><u>全部位</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 4%(12/342 例)</p> <p>4F-PCC 10%(74/733 例)</p> <p>FFP 11%(105/925 例)</p> <p>その他 8%(67/794)</p> <p>中和剤投与無し 8%(34/438)</p> <p><u>消化管出血</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 1%(2/137 例)</p> <p>4F-PCC 4%(12/303 例)</p> <p>FFP 4%(20/466 例)</p> <p>その他 4%(15/423 例)</p> <p>中和剤投与無し 5%(12/228 例)</p> <p><u>頭蓋内出血</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 9%(6/67 例)</p> <p>4F-PCC 25%(43/170 例)</p>

	<p>FFP 27%(40/146 例) その他 23%(25/111 例) 中和剤投与無し 23%(11/47 例)</p> <p><u>クリティカルコンパートメント</u> アンデキサネット アルファ 0%(0/11 例) 4F-PCC 4%(1/26 例) FFP 11%(4/36 例) その他 21%(7/34 例) 中和剤投与無し 14%(2/14 例)</p> <p><u>外傷</u> アンデキサネット アルファ 4%(4/105 例) 4F-PCC 7%(16/214 例) FFP 16%(40/250 例) その他 10%(18/180 例) 中和剤投与無し 7%(6/82 例)</p> <p><u>他部位</u> アンデキサネット アルファ 0%(0/22 例) 4F-PCC 10%(2/20 例) FFP 4%(1/27 例) その他 4%(2/46 例) 中和剤投与無し 4%(3/67 例)</p>
副次評価項目の結果	<p><u>入院期間(日、中央値[四分位範囲])</u></p> <p><u>全部位</u> アンデキサネット アルファ 5.0[3.0-6.0] 4F-PCC 5.0[4.0-7.0] FFP 5.0[4.0-8.0] その他 5.0[4.0-8.0] 中和剤投与無し 3.0[1.8-5.0]</p> <p><u>消化管出血</u> アンデキサネット アルファ 4.0[3.0-5.0]</p>

	<p>4F-PCC 4.0[3.0-5.0] FFP 5.0[3.0-6.0] その他 5.0[4.0-7.0] 中和剤投与無し 3.0[2.0-4.0]</p> <p><u>頭蓋内出血</u> アンデキサネット アルファ 7.0[6.0-8.0] 4F-PCC 7.0[4.0-9.0] FFP 8.0[6.0-10.0] その他 8.0[4.0-10.0] 中和剤投与無し 4.0[2.0-5.0]</p> <p><u>クリティカルコンパートメント</u> アンデキサネット アルファ 7.0[6.0-9.0] 4F-PCC 5.5[4.0-8.8] FFP 8.5[5.0-10.0] その他 6.0[5.0-9.0] 中和剤投与無し 3.0[1.0-5.0]</p> <p><u>外傷</u> アンデキサネット アルファ 5.0[3.0-6.0] 4F-PCC 6.0[4.0-8.0] FFP 5.0[4.0-9.0] その他 6.0[4.0-9.0] 中和剤投与無し 3.0[1.0-5.0]</p>
--	--

表 6-1-4 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Lipski M, Pasciolla S, Wojcik K, Jankowitz B, A Ignieri L. Comparison of 4-factor prothrombin complex concentrate and andexanet alfa for reversal of apixaban and rivaroxaban in the setting of intracranial hemorrhage. J Thromb Thrombolysis. 2022 Dec 25.
研究を実施した場所	米国レベル 1 外傷センターと三次病院

研究の登録期間	2015年1月1日~2021年2月28日
対象集団	CTで診断された、アピキサバン又はリバーロキサバンに関連する頭蓋内出血に対し4F-PCCもしくはアンデキサネット アルファを投与された入院患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上の入院患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● エドキサバン又はベトリキサバンに関連する頭蓋内出血 ● 非頭蓋内出血でDOAC中和適応になった患者 ● 薬剤投与前に手術が行われた患者
曝露の詳細	添付文書通りに使用したアンデキサネット アルファ
比較対照の詳細	50 mg/kg(最大投与量 5,000 単位)で投与を行なった4F-PCC
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● カテゴリ変数はカイニ乗検定もしくはフィッシャーの正確検定を行った ● パラメトリックな連続変数はスチューデント t 検定を行った ● ノンパラメトリックな連続変数は Mann-Whitney U 検定を行った ● 要因探索のため、主要評価項目(良好な止血効果)を従属変数として独立変数をいくつか組み込んだ二項ロジスティック回帰分析を行なった
主要評価項目	中和後 12 時間の良好な止血効果(excellent/good): 12 時間後の CT 画像がベースライン時と比較して、血腫体積の増加が 20%未満、又は 20%以上 35%未満
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 12 時間後の血腫体積の変化 ● 退院時の Modified Rankin Scale(mRS) ● 退院時の Glasgow Outcome Scale(GOS) ● 退院時の Cerebral Performance Category(CPC) ● 中和後の外科手術や追加止血剤の必要性 ● 28 日以内の新規血栓イベント ● 28 日全死亡 ● 退院先 ● 病院と集中治療室の入院期間
主要評価項目の結果	投与後 12 時間時点の良好な止血効果 アンデキサネット アルファ 75%(9/12 例)

	4F-PCC 66.7%(14/21 例)
副次評価項目の結果	<u>12 時間後の血腫体積の変化(平均[標準偏差])</u> アンデキサネット アルファ -0.5 mL[5.5] 4F-PCC 1.0 mL[11.8]
	<u>mRS(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 5[4-6] 4F-PCC 5[3-6]
	<u>GOS(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 3[1-3] 4F-PCC 3[1-4]
	<u>CPC(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 3[3-5] 4F-PCC 3[3-5]
	<u>中和後の手術</u> アンデキサネット アルファ 30.4%(7/23 例) 4F-PCC 17.0%(8/47 例)
	<u>28 日以内の新規血栓イベント</u> アンデキサネット アルファ 21.7%(5/23 例) 4F-PCC 17.0%(8/47 例)
	<u>28 日全死亡</u> アンデキサネット アルファ 39.1%(9/23 例) 4F-PCC 40.4%(19/47 例)
	<u>退院先</u> アンデキサネット アルファ 自宅 4.3%(1/23 例) リハビリテーション施設 8.7%(2/23 例) 長期療養施設/高度看護施設 43.5%(10/23 例)

	<p>ホスピス 13.0%(3/23 例) 追跡不能 30.4%(7/23 例)</p> <p>4F-PCC 自宅 14.9%(7/47 例) リハビリテーション施設 36.2%(17/47 例) 長期療養施設/高度看護施設 6.4%(3/47 例) ホスピス 14.9%(7/47 例) 追跡不能 27.7%(13/47 例)</p> <p><u>入院期間(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 7 日[4-12] 4F-PCC 7 日[3-11]</p> <p><u>ICU 入室期間(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 3.5 日[1-10] 4F-PCC 3 日[1-8]</p>
備考	<ul style="list-style-type: none"> ● 関連要因として統計的有意なものはない

表 6-1-5 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Milioglou L, Liao K, Traeger J, et al. Reversal of factor Xa inhibitors associated intracranial haemorrhage at a tertiary medical centre. Blood Coagul Fibrinolysis. 2022;33(5):261-265.
研究を実施した場所	米国レベル 1 外傷センターと包括的脳卒中センター
研究の登録期間	<p>2016 年 1 月 1 日~2019 年 8 月 15 日</p> <p>Premodification period: 2016 年 1 月 1 日~2018 年 5 月 3 日</p> <p>Postmodification period: 2018 年 5 月 4 日~2019 年 8 月 15 日</p>
対象集団	直接的第 Xa 因子に関連する頭蓋内出血の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● 外傷又は自然発生の頭蓋内出血(出血箇所は問わない)

	<ul style="list-style-type: none"> ● アンデキサネット アルファ又は PCC の投与を受けた ● リバーロキサバン又はアピキサバンを内服していた
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝疾患の凝固異常による出血
曝露の詳細	<p>アンデキサネット アルファの投与</p> <p>アピキサバン</p> <p><u>最終投与量 5 mg 以下のとき:</u> 最終投与時点が 8 時間未満又は不明のとき Low dose 法</p> <p>最終投与時点が 8 時間以上のとき Low dose 法 最終投与時点が 18 時間以上の時 使用不可</p> <p><u>最終投与量 5 mg より多い、又は不明のとき:</u> 最終投与時点が 8 時間未満又は不明のとき High dose 法</p> <p>最終投与時点が 8 時間以上のとき Low dose 法 最終投与時点が 18 時間以上の時 使用不可</p> <p>リバーロキサバン</p> <p><u>最終投与量 10 mg 以下のとき:</u> 最終投与時点が 8 時間未満又は不明のとき Low dose 法</p> <p>最終投与時点が 8 時間以上のとき Low dose 法 最終投与時点が 18 時間以上の時 使用不可</p> <p><u>最終投与量 10 mg より多い、又は不明のとき:</u> 最終投与時点が 8 時間未満又は不明のとき High dose 法 最終投与時点が 8 時間以上のとき</p>

	<p>Low dose 法 最終投与時点が18 時間以上の時 使用不可</p> <p>Low dose 法:400 mg を約 30 mg/min でボース投与し、 2 分後に 4 mg/min で最長 120 分間静注 High dose 法:800 mg を約 30 mg/min でボース投与し、 2 分後に 8 mg/min で最長 120 分間静注</p>
比較対照の詳細	公的なガイドラインが整備される前(premodification period)は施設のガイドラインに、公的なガイドライン後は当該ガイドラインに沿った 4F-PCC の投与(25-50 mg/kg)
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	● 単変量の統計的な比較検定のみ
主要評価項目	● 院内死亡
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 止血効果 ● 投与から 5 日以内の血栓イベント ● 入院期間 ● 退院先 ● 死因
主要評価項目の結果	<p><u>死亡又はホスピスへの移行</u> アンデキサネット アルファ 47%(11/23 例:うち死亡が 9 例) 4F-PCC 45%(10/22 例:うち死亡が 5 例)</p> <p><u>原発の神経症状に起因する死亡</u> アンデキサネット アルファ 21%(5/23 例) 4F-PCC 14%(3/22 例)</p>
副次評価項目の結果	<p><u>止血効果(血腫縮小%change[range])</u> アンデキサネット アルファ 12%[7-38] 4F-PCC 12%[-19~35]</p> <p>入院期間(日、中央値[四分位範囲]) アンデキサネット アルファ 5.2[1.8-11.9] 4F-PCC 3.8[1.63-6.82]</p>

表 6-1-6 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Oh ES, Schulze P, Diaz F, Shah K, Rios J, Silverman ME. The use of andexanet alfa and 4-factor prothrombin complex concentrate in intracranial hemorrhage. Am J Emerg Med. 2023;64:74-77.
研究を実施した場所	米国ニュージャージー州の 5 病院(1 施設は一次脳卒中センター+レベル 1 外傷センター、残りの病院は包括的脳卒中センター)
研究の登録期間	2018 年 6 月~2019 年 10 月 2018 年 6 月~2018 年 11 月:4F-PCC 2019 年 5 月~2019 年 10 月:アンデキサネット アルファ
対象集団	アピキサバン又はリバーロキサバンを内服している頭蓋内出血患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● 18 時間以内にアピキサバン又はリバーロキサバンを内服した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● アンデキサネット アルファ投与前に 4F-PCC を投与された患者 ● ヘパリン誘導性血小板減少症又は播種性血管内凝固の既往がある患者 ● 推定血腫体積>60 mL の患者 ● GCS<7 の患者 ● 反復して CT が撮影されていない患者
曝露の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● アピキサバン>5 mg 又はリバーロキサバン>10 mg を頭蓋内出血診断後 8 時間以内にアピキサバン又はリバーロキサバンを最終投与した患者の場合、アンデキサネット アルファ 800 mg を 30 分かけてボラス投与し、その後 2 時間かけて 960 mg を静脈内投与した ● アピキサバン≤5 mg、リバーロキサバン≤10 mg 又は頭蓋内出血診断前 8 時間以上 18 時間未満にアピキサバン又はリバーロキサバンを最終投与した患者は、推奨用量はアンデキサネット アルファ 400 mg を 15 分かけてボラス投与しその後 2 時間かけて 480 mg 静脈内投与した
比較対照の詳細	4F-PCC 50 単位/kg 単回投与

試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	● 記述的研究であり、2群の比較は行なっていない
主要評価項目	● 良好な止血効果(excellent 又は good) CTで評価した時ベースラインと比較して、血腫体積又は厚さがそれぞれ20%以下(excellent)、20%より大きく35%以下(good)
主な副次的評価項目	● 30日死亡 ● 退院までの生存 ● 30日再入院 ● ICU滞在日数 ● 入院日数 ● 退院先 ● 血栓イベント
主要評価項目の結果	<u>良好な止血効果(excellent 又は good)</u> アンデキサネット アルファ 77.8%(7/9例) 4F-PCC 91.7%(11/12例) <u>良好な止血効果(Excellentのみ)</u> アンデキサネット アルファ 55.6%(5/9例) 4F-PCC 91.7%(11/12例) <u>良好な止血効果(Goodのみ)</u> アンデキサネット アルファ 22.2%(2/9例) 4F-PCC 0%(0/12例)
副次評価項目の結果	<u>30日死亡</u> アンデキサネット アルファ 0%(0/9例) 4F-PCC 13.3%(2/15例) <u>退院までの生存</u> アンデキサネット アルファ 100%(9/9例) 4F-PCC 86.7%(13/15例) <u>30日再入院</u> アンデキサネット アルファ 0%(0/9例)

	<p>4F-PCC 13.3%(2/15 例)</p> <p><u>ICU 滞在日数(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 3 日[3-7] 4F-PCC 2 日[2-4]</p> <p><u>入院日数(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 8 日[5-10] 4F-PCC 6 日[5-8]</p> <p><u>退院先</u> アンデキサネット アルファ 自宅又は生活支援 22.2%(2/9 例) 急性期リハビリ 44.4%(4/9 例) 準急性期リハビリ 33.3%(3/9 例) 高度看護施設 0%(0/9 例) ホスピス 0%(0/9 例) 入院リハビリ 0%(0/9 例)</p> <p>4F-PCC 自宅又は生活支援 42.9%(6/13 例) 急性期リハビリ 7%(1/13 例) 準急性期リハビリ 14.3%(2/13 例) 高度看護施設 21.4%(3/13 例) ホスピス 7%(1/13 例) 入院リハビリ 7%(1/13 例)</p> <p><u>血栓イベント</u> アンデキサネット アルファ 0%(0/9 例) 4F-PCC 13.3%(2/15 例)</p>
--	---

表 6-1-7 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Rauch S, Müller HP, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Kassubek J, Althaus K. Andexanet Alfa for
------	--

	Reversal of Factor Xa Inhibitors in Intracranial Hemorrhage: Observational Cohort Study. J Clin Med. 2022;11(12):3399.
研究を実施した場所	ドイツ Ulm 大学(病院)神経内科の 1 施設
研究の登録期間	2016 年 1 月~2021 年 12 月
対象集団	急性の第 Xa 因子阻害剤に関連する非外傷性頭蓋内出血患者
適格基準	● 記載無し(連続サンプリングなので、恐らく全例)
主な除外基準	● 緩和ケアの患者
曝露の詳細	12 時間以内のアンデキサネット アルファのボラス及び 2 時間後の経静脈投与
比較対照の詳細	標準療法(PCC/PCC+ビタミン K/中和剤使用なし)
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	● 探索的な分析のみ行い、共変量を調整した比較は行わなかった
主要評価項目	<u>有効性</u> >33%の血腫増大 <u>安全性</u> 血栓イベントの発生
主な副次的評価項目	<u>有効性</u> 退院時の神経機能 <u>安全性</u> 院内死亡又は緩和ケアへの移行
主要評価項目の結果	<u>有効性(>33%の血腫増大)</u> アンデキサネット アルファ 0%(0/19 例) 標準療法 31.6%(6/19 例) <u>安全性(血栓イベントの発生)</u> アンデキサネット アルファ 30.4%(7/23 例) 標準療法 4.3%(1/23 例)
副次評価項目の結果	<u>有効性(退院時の神経機能)</u> アンデキサネット アルファ mRS≤3 の割合 8.7%(2/23 例)

	<p>NIHSS スコア(中央値[四分位範囲]) 13.0[6.0-42.0]</p> <p>標準療法 mRS<=3 の割合 39.1%(9/23 例) NIHSS スコア(中央値[四分位範囲]) 4.0[2.0-42.0]</p> <p><u>安全性(院内死亡又は緩和ケアへの移行)</u> アンデキサネット アルファ 43.5%(10/23 例) 標準療法 26.1%(6/23 例)</p>
--	---

表 6-1-8 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Schmidt LE, Hinton MS, Martin ND. Real-World Reversal of Factor Xa Inhibition in the Setting of Major Life-Threatening Bleeding or Urgent Surgery [published online ahead of print, 2022 Sep 9]. J Pharm Pract. 2022;08971900221125516.
研究を実施した場所	米国都市部、大学ベースの二施設(レベル 1 外傷センターと包括的脳卒中センター)
研究の登録期間	2018 年 10 月~2020 年 6 月
対象集団	第 Xa 因子阻害剤の中和適応となった患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 第 Xa 因子阻害剤以外の理由でアンデキサネット アルファ又は 4F-PCC 投与となった患者 ● 中和剤を投与した後に Xa 因子阻害剤に関連する凝固異常ではないと診断された患者
曝露の詳細	アンデキサネット アルファの投与
比較対照の詳細	4F-PCC の投与
試験デザイン	後ろ向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 記述及び単変量の比較のみ
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● ISTH の基準に基づく止血効果(初回治療から 48 時間後のヘモグロビン値の安定、12 時間以内の血腫量の安定又はベースラインと比較して 35%未満の増加(コンピュータ断層撮影による評価)、さらなる血腫又は血液製剤の輸血が

	ないこと、退院時の神経機能障害又は四肢欠損がないことなどの客観的基準に基づく)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 補助血液製剤の使用状況 ● 中和剤投与の再施行率 ● 血栓症の発生率 ● 集中治療室入室期間及び入院期間 ● 院内死亡率
主要評価項目の結果	<u>良好な止血効果の達成</u> アンデキサネット アルファ 84.8%(28/33 例) 4F-PCC 76.9%(40/52 例)
副次評価項目の結果	<u>補助血液製剤の使用</u> <i>濃厚赤血球製剤</i> アンデキサネット アルファ 36.4%(12/33 例) 4F-PCC 48.1%(25/52 例) <i>新鮮凍結血漿</i> アンデキサネット アルファ 27.3%(9/33 例) 4F-PCC 19.2%(10/52 例) <u>中和剤の再投与</u> アンデキサネット アルファ 3%(1/33 例) 4F-PCC 9.6%(5/52 例) <u>血栓イベントの発生</u> アンデキサネット アルファ 18%(6/33 例) 4F-PCC 3.8%(2/52 例) <u>ICU 入室期間(日数、中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 2.5 日[0.8-5.5] 4F-PCC 2.5 日[0.9-4.4] <u>入院期間(日数、中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 6.2 日[4.6-14.8] 4F-PCC 5.4 日[3.6-10.9]

	<p><u>院内死亡</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 18.1%(6/33 例)</p> <p>4F-PCC 17.3%(9/52 例)</p>
--	---

表 6-1-9 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Stevens VM, Trujillo TC, Kiser TH, MacLaren R, Reynolds PM, Mueller SW. Retrospective Comparison of Andexanet Alfa and 4-Factor Prothrombin Complex for Reversal of Factor Xa-Inhibitor Related Bleeding. Clin Appl Thromb Hemost. 2021;27:10760296211039020.
研究を実施した場所	米国単施設(コロラド大学ヘルスシステム病院)
研究の登録期間	2018年6月~2020年8月
対象集団	アピキサバン又はリバーロキサバンに関連する大出血患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 記載なし
曝露の詳細	施設基準に則ったアンデキサネット アルファの投与(high dose 法:800 mg をボース投与後、960 mg を2時間で静注、low dose 法:400 mg をボース投与後、480 mg を2時間で静注)
比較対照の詳細	4F-PCC の投与
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	<ul style="list-style-type: none"> ● 単変量の比較のみ行った
主要評価項目	中和剤投与から12時間以内の良好な止血効果(ANNEXA-4と同じ基準)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 30日以内の1回以上の血栓イベント ● 30日全死亡
主要評価項目の結果	<p><u>良好な止血効果(Excellent 又は good)</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 75.0%(12/16 例)</p> <p>4F-PCC 62.5%(10/16 例)</p> <p>うち頭蓋内出血</p> <p>アンデキサネット アルファ 57.1%(4/7 例)</p> <p>4F-PCC 70.0%(7/10 例)</p>

副次評価項目の結果	<p><u>30日以内の1回以上の血栓イベント</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 25.0%(4/16例)</p> <p>4F-PCC 18.8%(3/16例)</p> <p><u>30日全死亡</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 12.5%(2/16例)</p> <p>4F-PCC 31.3%(5/16例)</p>
-----------	--

表 6-1-10 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Troyer C, Nguyen W, Xie A, Wimer D. Retrospective review of Andexanet Alfa versus 4-Factor Prothrombin Complex Concentrate for reversal of DOAC-Associated Intracranial Hemorrhage. J Thromb Thrombolysis. 2023;55(1):149-155.
研究を実施した場所	米国単施設(UCSF Medical Center)
研究の登録期間	2017年9月~2021年3月
対象集団	DOAC 関連の頭蓋内出血患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18歳以上 ● 頭蓋内出血の診断を受けた患者 ● アピキサバン又はリバーロキサバンの中和目的でアンデキサネット アルファ又は4F-PCCの投与を受けた患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 頭蓋内出血以外の適応でアンデキサネット アルファ又は4F-PCCの投与を受けた患者
曝露の詳細	<p>アンデキサネット アルファの投与</p> <p>アピキサバン</p> <p><u>最終投与量 5 mg 以下のとき:</u></p> <p>最終投与時点が8時間未満又は不明のとき</p> <p>Low dose 法</p> <p>最終投与時点が8時間以上のとき</p> <p>Low dose 法</p> <p><u>最終投与量 5 mg より多い、又は不明のとき:</u></p> <p>最終投与時点が8時間未満又は不明のとき</p>

	<p>High dose 法 最終投与時点が8 時間以上のとき</p> <p>Low dose 法</p> <p>リバーロキサバン 最終投与量 10 mg 以下のとき: 最終投与時点が8 時間未満又は不明のとき</p> <p>Low dose 法 最終投与時点が8 時間以上のとき</p> <p>Low dose 法</p> <p>最終投与量 10 mg より多い、又は不明のとき: 最終投与時点が8 時間未満又は不明のとき</p> <p>High dose 法 最終投与時点が8 時間以上のとき</p> <p>Low dose 法</p> <p>Low dose 法: 400 mg をボラス投与し、4 mg/min で最長120 分間静注</p> <p>High dose 法: 800 mg をボラス投与し、8 mg/min で最長120 分間静注</p>
比較対照の詳細	50 単位/kg、最大投与量 5000 単位を最大 8.4 ml/mL のスピードで静脈内投与した
試験デザイン	後ろ向きコホート研究
統計解析	● サンプルサイズが小さく統計的な比較は行っていない
主要評価項目	ANNEXA-4 試験に合わせた止血効果 (Excellent/Good/Poor)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● オーダーエントリーから治療実施までの時間 ● 30 日以内の血栓性イベント ● 退院時点の生存の有無 ● 退院場所
主要評価項目の結果	<p><u>止血効果</u></p> <p>アンデキサネット アルファ</p> <p>Excellent 51.6%(16/31 例)</p>

	<p>Good 22.6%(7/31 例) Poor 16.1%(5/31 例) Not reported 6.5%(2/31 例)</p> <p>4F-PCC</p> <p>Excellent 60.0%(9/15 例) Good 13.3%(2/15 例) Poor 6.7%(1/15 例) Not reported 13.3%(2/15 例)</p>
副次評価項目の結果	<p><u>退院時点で生存の有無(院内死亡)</u> アンデキサネット アルファ 12.9%(4/31 例) 4F-PCC 33.3%(5/15 例)</p> <p><u>30日以内の血栓性イベント</u> アンデキサネット アルファ 6.5%(2/31 例) 4F-PCC 0%(0/15 例)</p> <p><u>退院場所</u> アンデキサネット アルファ 介護なし自宅 9.7%(3/31 例) 介護付き自宅 3.2%(1/31 例) 高度看護施設 22.6%(7/31 例) 回復期リハビリ施設 9.7%(3/31 例) その他 12.9%(4/31 例)</p> <p>4F-PCC 介護なし自宅 13.3%(2/15 例) 介護付き自宅 26.7%(4/15 例) 高度看護施設 0%(0/15 例) 回復期リハビリ施設 6.7%(1/15 例) その他 13.3%(2/15 例)</p>

表 6-1-11 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Vestal ML, Hodulik K, Mando-Vandrick J, et al. Andexanet alfa and four-factor prothrombin
------	--

	complex concentrate for reversal of apixaban and rivaroxaban in patients diagnosed with intracranial hemorrhage. J Thromb Thrombolysis. 2022;53(1):167-175.
研究を実施した場所	米国単施設(Duke University Hospital Emergency Department or Neuroscience Intensive Care Unit)
研究の登録期間	2013年7月1日~2019年9月1日 ただしアンデキサネット アルファの投与が行われた期間は 2018年7月1日~2019年9月1日
対象集団	頭蓋内出血と診断され、発症前にアピキサバン又はリバーロキサバンの抗凝固療法を受けた患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 成人 ● 施設の電子データに登録された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 頭蓋内出血以外の理由でアンデキサネット アルファ又は4F-PCCの投与を受けた患者 ● アピキサバン又はリバーロキサバン以外の抗凝固療法を受けている患者 ● アンデキサネット アルファと4F-PCCの両方を投与されている患者 ● 4F-PCCの投与量が標準投与量と異なる患者
曝露の詳細	<p>アンデキサネット アルファの投与</p> <p>アピキサバン</p> <p><u>最終投与量 5 mg 以下のとき:</u> 最終投与時点が8時間未満のとき Low dose 法</p> <p>最終投与時点が8時間以上18時間未満のとき Low dose 法</p> <p>最終投与時点が18時間以上の時 アピキサバンアッセイの結果が>40 ng/mL のとき、Low dose 法</p> <p><u>最終投与量 5 mg より多いとき:</u> 最終投与時点が8時間未満のとき High dose 法</p>

	<p>最終投与時点が8 時間以上 18 時間未満のとき Low dose 法 最終投与時点が18 時間以上の時 アピキサバンアッセイの結果が>40 ng/mL のとき、Low dose 法</p> <p>リバーロキサバン <u>最終投与量 10 mg 以下のとき:</u> 最終投与時点が8 時間未満のとき Low dose 法 最終投与時点が8 時間以上 18 時間未満のとき Low dose 法 最終投与時点が18 時間以上の時 リバーロキサバンアッセイの結果が>0.04 μg/mL のとき、 Low dose 法</p> <p><u>最終投与量 10 mg より多い、又は不明のとき:</u> 最終投与時点が8 時間未満のとき High dose 法 最終投与時点が8 時間以上 18 時間未満のとき Low dose 法 最終投与時点が18 時間以上の時 リバーロキサバンアッセイの結果が>0.04 μg/mL のとき、 Low dose 法</p> <p>Low dose 法: 400 mg を約 30 mg/min でボラス投与し、 2 分後に 4 mg/min で最長 120 分間静注 High dose 法: 800 mg を約 30 mg/min でボラス投与し、 2 分後に 8 mg/min で最長 120 分間静注</p>
比較対照の詳細	4F-PCC 50 単位/kg、最大投与量 5,000 単位の投与
試験デザイン	後向きコホート研究
統計解析	● 統計的な比較は行なっていない
主要評価項目	止血効果
主な副次的評価項目	● 30 日全死亡

	<ul style="list-style-type: none"> ● 30日以内の血栓イベントの発生 ● アンデキサネット アルファ又は 4F-PCC の投与までの時間 ● 入院期間 ● ICU 入室期間 ● 30日以内の再入院 ● 退院先
主要評価項目の結果	<p><u>血腫の増大がなかった患者の割合</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 64.7%(11/17 例) 4F-PCC 54.8%(17/31 例)</p>
副次評価項目の結果	<p><u>30日全死亡</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 30.0%(6/20 例) 4F-PCC 45.2%(14/31 例)</p> <p><u>30日以内の血栓性イベントの発生</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 14.3%(3/21 例) 4F-PCC 31.4%(11/35 例)</p> <p><u>アンデキサネット アルファ又は 4F-PCC の投与までの時間(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 2.67 時間[1.75-4.13] 4F-PCC 1.73 時間[1.21-3.55]</p> <p><u>入院期間(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 7.75 日[4.64-15.87] 4F-PCC 5.02 日[2.72-8.56]</p> <p><u>ICU 入室期間(中央値[四分位範囲])</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 3.78 日[2.54-6.69] 4F-PCC 2.29 日[1.37-5.83]</p> <p><u>30日以内の再入院</u></p> <p>アンデキサネット アルファ 11.1%(2/18 例) 4F-PCC 9.1%(2/22 例)</p>

	<u>退院先</u> アンデキサネット アルファ 死亡 14.3%(3/21 例) ホスピス 14.3%(3/21 例) 高度看護施設 38.1%(8/21 例) 自宅 33.3%(7/21 例) 4F-PCC 死亡 37.1%(13/35 例) ホスピス 2.9%(1/35 例) 高度看護施設 34.3%(12/35 例) 自宅 25.7%(9/35 例)
--	--

6.2 NDB の集計に関する補足

NDB を用いた患者割合の集計において、製造販売業者が使用した下表の一覧を用いて出血部位を特定した。

表 6-2 対象傷病名一覧

出血部位のカテゴリ	ICD-10 コード	傷病名コード	標準傷病名
消化管出血	K571	8845800	十二指腸憩室出血
消化管出血	I850	4560002	食道静脈瘤出血
消化管出血	K228	5308005	食道出血
消化管出血	K250	5319011	急性出血性胃潰瘍
消化管出血	K922	5789001	胃出血
消化管出血	I864	8845850	胃静脈瘤出血
消化管出血	K922	5789008	上部消化管出血
消化管出血	K838	8849657	胆道出血
消化管出血	K573	8845742	S 状結腸憩室出血
消化管出血	K573	8845749	横行結腸憩室出血
消化管出血	K573	8845763	下行結腸憩室出血
消化管出血	K573	8845806	上行結腸憩室出血
消化管出血	K573	8845814	大腸憩室出血
消化管出血	K625	8833703	肛門出血

消化管出血	K625	5693001	直腸出血
消化管出血	K922	8848141	小腸出血
消化管出血	K625	5789011	排便後出血
消化管出血	K649	8834636	出血性外痔核
消化管出血	K649	8834640	出血性痔核
消化管出血	K649	8834643	出血性内痔核
消化管出血	K922	5781002	下部消化管出血
消化管出血	K922	8837732	腸出血
消化管出血	K661	8839651	腹腔内出血
消化管出血	K661	8839763	腹膜出血
消化管出血	K768	8831551	肝出血
消化管出血	K922	5789007	消化管出血
消化管出血	K068	8834466	歯肉出血
頭蓋内出血	I610	4310038	視床出血
頭蓋内出血	I610	4319027	脳皮質下出血
頭蓋内出血	I610	4319030	被殻出血
頭蓋内出血	I610	8847680	尾状核出血
頭蓋内出血	I611	8839257	皮質脳内出血
頭蓋内出血	I613	8845147	延髄出血
頭蓋内出血	I613	8841358	橋出血
頭蓋内出血	I613	4319013	脳幹部出血
頭蓋内出血	I614	4319006	小脳出血
頭蓋内出血	I615	4319018	脳室内出血
頭蓋内出血	I616	8836998	多発限局性脳内出血
頭蓋内出血	I619	4319003	高血圧性脳内出血
頭蓋内出血	I619	4319009	特発性脳内出血
頭蓋内出血	I619	4319020	脳出血
頭蓋内出血	I619	8847897	脳動静脈奇形破裂による脳出血
頭蓋内出血	S0680	8843266	外傷性脳室内出血・頭蓋内に達する開放創合併なし
頭蓋内出血	S0681	8843157	開放性外傷性脳室内出血
頭蓋内出血	S0681	8843265	外傷性脳室内出血・頭蓋内に達する開放創合併あり
頭蓋内出血	S068	4310040	外傷性脳室内出血

頭蓋内出血	S0680	8843534	閉鎖性外傷性脳室内出血
頭蓋内出血	I600	8847449	IC-PC 動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I600	8847541	内頸動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I600	8849043	破裂性内頸動脈解離によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I601	8847527	中大脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I602	8847505	前交通動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I603	8847468	後交通動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I604	8847545	脳底動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I605	8847531	椎骨動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I605	8849042	破裂性椎骨動脈解離によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I606	8847469	後大脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I606	8847506	前大脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I607	8847536	頭蓋内動脈瘤破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I608	8847896	脳動静脈奇形破裂によるくも膜下出血
頭蓋内出血	I609	4309001	くも膜下出血
頭蓋内出血	I609	4309005	特発性くも膜下出血
頭蓋内出血	S0660	8843243	外傷性くも膜下出血・頭蓋内に達する開放創合併なし
頭蓋内出血	S0661	8843146	開放性外傷性くも膜下出血
頭蓋内出血	S0661	8843242	外傷性くも膜下出血・頭蓋内に達する開放創合併あり

頭蓋内出血	S066	8520001	外傷性くも膜下出血
頭蓋内出血	S0660	8843523	閉鎖性外傷性くも膜下出血
頭蓋内出血	I620	8843499	非外傷性急性硬膜下血腫
頭蓋内出血	I621	8843500	非外傷性急性硬膜外血腫
頭蓋内出血	S0651	8843165	開放性急性硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0651	8843175	開放性硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0651	8843217	開放性半球間硬膜下血腫
頭蓋内出血	S065	8520015	急性硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0651	8843287	急性硬膜下血腫・頭蓋内に達する開放創合併あり
頭蓋内出血	S0650	8843288	急性硬膜下血腫・頭蓋内に達する開放創合併なし
頭蓋内出血	S065	8520013	硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0651	8843328	硬膜下血腫・頭蓋内に達する開放創合併あり
頭蓋内出血	S0650	8843329	硬膜下血腫・頭蓋内に達する開放創合併なし
頭蓋内出血	S065	4321013	半球間硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0651	8843495	半球間硬膜下血腫・頭蓋内に達する開放創合併あり
頭蓋内出血	S0650	8843496	半球間硬膜下血腫・頭蓋内に達する開放創合併なし
頭蓋内出血	S0650	8843543	閉鎖性急性硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0650	8843553	閉鎖性硬膜下血腫
頭蓋内出血	S0650	8843597	閉鎖性半球間硬膜下血腫
頭蓋内出血	I608	8835797	髄膜出血
頭蓋内出血	I629	8839202	非外傷性頭蓋内出血
頭蓋内出血	S068	8831759	外傷性頭蓋内出血