

# Cost-effectiveness evaluation of andexanet alfa for life-threatening or uncontrolled bleeding associated with factor Xa inhibitors

Takashi Yoshioka<sup>1)</sup>, Ryo Iketani<sup>2)</sup>, Yoko Akune<sup>3)</sup>,  
Takeru Shiroiwa<sup>2)</sup>, Rei Goto<sup>3,4)</sup>, Takashi Fukuda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

<sup>2)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

<sup>3)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University

<sup>4)</sup> Graduate School of Business Administration, Keio University

# 第 Xa 因子阻害剤使用中の生命を脅かす又は止血困難な出血に対するアンデキサネット アルファの費用対効果評価

吉岡 貴史<sup>1)</sup>, 池谷 恵<sup>2)</sup>, 阿久根 陽子<sup>3)</sup>, 白岩 健<sup>2)</sup>,  
後藤 励<sup>3,4)</sup>, 福田 敬<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA 公的分析研究室

<sup>2)</sup> 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

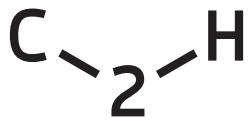
<sup>3)</sup> 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

<sup>4)</sup> 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

---

## 目次

Abstract .....	5
抄録.....	6
略語表.....	7
0. 分析枠組み .....	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 .....	9
1.1 評価結果の概要 .....	9
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 .....	12
1.3 公的分析における参考事項 .....	13
2. 追加的有用性の評価 .....	14
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	14
2.1.1 公的分析が設定したリサーチエスチョン .....	14
2.1.2 実施の流れ .....	14
2.1.3 臨床研究の組入れ基準や除外基準 .....	15
2.1.4 使用したデータベース .....	15
2.1.5 使用した検索式 .....	15
2.1.6 検索結果 .....	17
2.1.7 臨床試験の概要 .....	21
2.1.8 觀察研究の概要 .....	22
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 .....	27
【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】 .....	28
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 .....	28
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 .....	34
【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】 .....	36
3. 費用対効果の評価 .....	37
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 .....	37
3.1.1 標準的対症療法と比較した費用効果分析の概要 .....	37
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 .....	41
3.1.2.1 30 日死亡率の設定根拠について .....	41
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 .....	41
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	42



---

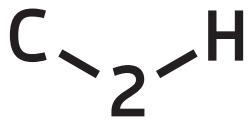
3.3 実施が必要な再分析の概要 .....	43
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（主要な【結果への影響が大きい】もの） .....	43
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（3.3.1 以外のもの） .....	43
3.4 主要な点（結果に与える影響が大きい点）についての再分析の内容 .....	43
3.4.1 30 日死亡率について .....	43
【具体的な再分析の内容】.....	43
4. 分析結果 .....	44
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	44
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	44
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 .....	46
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 .....	46
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	47
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	48
4.4 分析結果の解釈 .....	49
4.5 価格調整率の重み .....	51
4.5.1 製造販売業者の推計 .....	51
4.5.2 公的分析の推計 .....	52
5. 参考文献 .....	53
6. Appendix .....	55
6.1 交絡因子の調整を行わなかった観察研究の概要 .....	55
6.2 NDB の集計に関する補足 .....	71

---

## Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report on andexanet alfa's additional benefits and cost-effectiveness compared to standard of care (SoC) in patients with intracranial hemorrhage (ICH) or severe gastrointestinal (GI) bleeding due to factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban, or edoxaban) submitted by the manufacturer of andexanet alfa (AstraZeneca). This report summarizes the results of the review and re-analysis by the ATAG. When evaluating the additional benefits of andexanet alfa over SoC, the manufacturer noted that no randomized controlled trials or other clinical trials directly comparing andexanet alfa with SoC were identified. Given this, the manufacturer performed a matching-adjusted indirect comparison (MAIC) between the aggregated SoC data from the ORANGE study and individual participant data of andexanet alfa from the ANNEXA-4 extension study for 30-day mortality. The manufacturer determined that andexanet alfa demonstrated additional benefits over the comparator by demonstrating superiority in this endpoint compared with SoC in both ICH and severe GI bleeding populations. The ATAG systematic review found that there were no clinical trials directly comparing andexanet alfa with SoC. However, the ATAG identified three observational studies on ICH that were not identified by the manufacturer and one study on ICH and severe GI bleeding that was identified by the manufacturer. In all ICH studies, andexanet alfa was associated with a statistically significantly lower mortality rate or a trend toward lower mortality compared to SoC. In a study on severe GI bleeding, andexanet alfa showed a trend toward lower mortality than SoC. The ATAG judged that andexanet alfa had additional benefits compared with SoC at both bleeding sites. Thus, as a cost-effectiveness analysis was appropriate, the ATAG examined the manufacturer's analysis. The manufacturer performed a cost-effectiveness analysis consisting of a two-phase model covering both the acute and chronic phases. In the acute-phase model, a time horizon of up to 30 days after the onset of a bleeding event was modeled for each bleeding site (ICH/severe GI bleeding), with outcomes (survival or death) defined as endpoints in a decision tree model. In the chronic-phase model, a Markov cohort simulation analysis was performed, which consisted of two health states for each bleeding site: survival and death. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) were estimated for each combination of bleeding site (ICH/severe GI bleeding) and dose of andexanet alfa (low/high dose). The ATAG identified the following limitation of the manufacturer's analysis: The manufacturer's application of the transition probability for death derived from the MAIC was inappropriate due to uncertainty. The ATAG's re-analysis applied 30-day mortalities from observational studies that were adequately adjusted for confounding factors and provided more robust estimates of ICH and severe GI bleeding. As a result, the ATAG's base-case analysis showed that andexanet alfa incurred additional costs of JPY 1,932,795, 3,287,479, 1,693,355, and 3,048,039 and conferred additional 0.709, 0.709, 1.160, and 1.160 quality-adjusted life years (QALYs) compared to SoC in the low-dose andexanet alfa for ICH, high-dose for ICH, low-dose for severe GI bleeding, and high-dose for severe GI bleeding, respectively. This resulted in ICERs of JPY 2,724,603, 4,634,260, 1,460,215, and 2,628,387 per QALY, respectively. In conclusion, for patients with life-threatening or uncontrolled bleeding due to factor Xa inhibitors, the results of the ATAG's analysis suggested that the ICERs for andexanet alfa compared to SoC are likely to be less than JPY 2 million per QALY in the low-dose andexanet alfa population for severe GI bleeding and between JPY 2 and 5 million in other populations from the perspective of public healthcare payers in Japan.

**keywords:** andexanet alfa, hemorrhage, cost-effectiveness analysis, health technology assessment



---

## 抄録

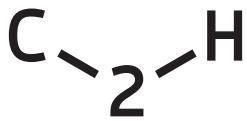
公的分析は、アンデキサネット アルファの製造販売業者（アストラゼネカ株式会社）より提出された、直接作用型第 Xa 因子阻害剤（アピキサバン、リバーロキサバン又はエドキサバン）使用中に頭蓋内出血（ICH）又は重度の消化管出血が認められた患者における、標準的対症療法（SoC）に対するアンデキサネット アルファの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書ではその結果と、公的分析が実施した再分析の内容を要約している。追加的有用性の評価に際して、製造販売業者は、アンデキサネット アルファと SoC を直接比較したランダム化比較試験やその他の臨床試験は同定されなかったことを説明した。このため製造販売業者は、ORANGE 研究における SoC 群の文献レベルデータと、ANNEXA-4 extension 試験のアンデキサネット アルファ群の個人レベルデータを用いて、30 日死亡率に関するマッチング調整された間接比較（MAIC）を実施した。その結果、ICH においても重度の消化管出血においても、本評価項目に対し、アンデキサネット アルファは SoC に対して優越性を示したことから、製造販売業者はアンデキサネット アルファが比較対照群に対して追加的有用性を有すると判断した。公的分析は、独自に実施したシステムティックレビューの結果、アンデキサネット アルファと SoC を直接比較した臨床試験等は同定されないことを確認した。一方、製造販売業者が同定していないかった ICH に関する観察研究を 3 文献、製造販売業者も同定していた ICH 及び重度の消化管出血に関する 1 文献を同定した。ICH のいずれの文献でもアンデキサネット アルファは比較対照群に対して統計的有意に低い死亡率または死亡率の低下傾向を示した。重度の消化管出血に関する文献では、アンデキサネット アルファは比較対照群に対して死亡率の低下傾向を示した。以上から、公的分析はアンデキサネット アルファが SoC と比較して追加的有用性を有すると判断した。したがって、費用効果分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された分析内容について精査した。製造販売業者の分析は、急性期と慢性期の 2 段階のモデルにより構成された。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、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コホートシミュレーション分析が行われた。増分費用効果比（ICER）は、出血部位（頭蓋内 / 重度の消化管）およびアンデキサネット アルファの用法用量（低用量の A 法 / 高用量の B 法）の組み合わせに応じて推計された。公的分析は、製造販売業者が MAIC から得た死亡の遷移確率を分析に適用していることについて、不確実性を伴うため課題があるとし、再分析を実施した。再分析では、交絡因子を適切に調整しより妥当な推定値を与えていたり観察研究の 30 日死亡率を、ICH と重度の消化管出血それぞれに対し適用した。その結果基本分析は、SoC に比較して、アンデキサネット アルファは ICH・A 法で 1,932,795 円の増分費用と 0.709 質調整生存年（QALYs）の増分効果、ICH・B 法で 3,287,479 円の増分費用と 0.709QALYs の増分効果、重度の消化管出血・A 法で 1,693,355 円の増分費用と 1,160QALYs の増分効果、重度の消化管出血・B 法で 3,048,039 円の増分費用と 1.160QALYs の増分効果が生じた。ICER はそれぞれ 2,724,603、4,634,260、1,460,215、2,628,387 円 / QALY であった。以上より公的分析の結果は、本邦における公的医療の立場において、SoC に対するアンデキサネット アルファの ICER が、重度の消化管出血・A 法の集団では 200 万円 / QALY 未満の区間に所属し、その他の集団では 200 万円 / QALY 以上かつ 500 万円 / QALY 未満の区間に所属する可能性が高いことを示唆した。

キーワード：アンデキサネット アルファ、出血、費用効果分析、医療技術評価

---

## 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

分析対象集団（複数可）	<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<sup>†</sup>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<sup>‡</sup>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<sup>†</sup>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<sup>‡</sup>で投与する重度の消化管出血患者</p> <p><sup>†</sup> 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。  <sup>‡</sup> 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>
分析対象集団を設定した理由（適宜記載）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
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: ) <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">無</span>
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	・左記同じ[1]
	SMC	・条件付き推奨	・左記同じ[2]
フランス	HAS	・なし	・左記同じ
ドイツ	IQWiG	・No additional benefit	・左記同じ[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	左記同じ
	SMC	評価中	左記同じ
フランス	HAS	なし	左記同じ
ドイツ	IQWiG	あり	左記同じ
カナダ	CADTH	なし	左記同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記同じ

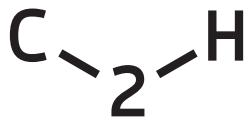


表1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	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	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta697">https://www.nice.org.uk/guidance/ta697</a>	
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"> <li>・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"> <li>◦消化管出血</li> <li>◦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</li> </ul> </li> <li>・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</li> </ul>	<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
使用方法(※)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アピキサバン投与歴のある患者、及びアンデキサネット アルファのボーラス投与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400mgのボーラス投与後に480mgの点滴投与を行う</li> <li>・アンデキサネット アルファのボーラス投与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のボーラス投与後に960mgの点滴投与を行う</li> </ul>	約30mg/分の目標速度で15分(低用量)又は30分(高用量)かけてボーラス静注し、その後4mg/分(低用量)又は8mg/分(高用量)を120分間持続点滴静注する
比較対照	プロトロンビン複合体製剤(PCC)	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
主要な 増分費用効果比の値	<p>&lt;製造販売業者によるベースケース&gt;</p> <p>全体集団: £12,489/QALY</p> <p>頭蓋内出血と重度の消化管出血: £18,663/QALY</p> <p>頭蓋内出血: £18,640/QALY</p> <p>重度の消化管出血: £19,568/QALY</p> <p>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。</p> <p>&lt;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]&gt;</p> <p>全体集団: £31,044/QALY</p> <p>頭蓋内出血と重度の消化管出血: £30,110/QALY</p> <p>頭蓋内出血: £34,933/QALY</p> <p>重度の消化管出血: £19,568/QALY</p> <p>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。</p>	<p>製造販売業者による基本分析</p> <p>全コホート: £12,489/QALY</p> <p>頭蓋内出血コホート: £18,640/QALY</p> <p>重度の消化管出血コホート: £19,568/QALY</p> <p>ERGによる基本分析</p> <p>全コホート: £12,489/QALY</p> <p>頭蓋内出血コホート: £34,933/QALY</p> <p>重度の消化管出血コホート: £19,568/QALY</p>

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	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/andexanet-alfa-ondexxa-full-smc2273/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/andexanet-alfa-ondexxa-full-smc2273/</a>	
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"> <li>・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 400mgのボーラス投与後に、2時間かけて480mgの点滴静脈投与を行う。</li> <li>・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のボーラス投与後に、2時間かけて960mgの点滴静脈投与を行う。</li> <li>・アンデキサネット アルファの使用は病院に限定される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アピキサバン<math>\leq</math> 5 mg又はリバーロキサバン<math>\leq</math> 10 mgを投与された患者、アピキサバン<math>&gt;</math> 5 mg又はリバーロキサバン<math>&gt;</math> 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。</li> <li>・アピキサバン<math>\geq</math> 5 mg又はリバーロキサバン<math>\geq</math> 10 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をボーラス静注(30 mg/分)した後、960 mgを2時間かけて点滴静注(8 mg/分)する。</li> <li>・アンデキサネット アルファは病院のみの使用とする。</li> </ul>
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"> <li>・全体集団: £11,196/QALY</li> <li>・頭蓋内出血及び重度の消化管出血: £17,356/QALY</li> </ul>	基本分析 全コホート: £11,196/QALY 頭蓋内出血コホート: £17,102/QALY 重度の消化管出血コホート: £19,427/QALY

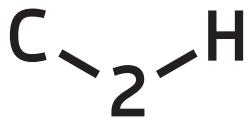


表1-1-3-2 ドイツ(IQWiG)における費用対効果評価結果の詳細

	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	IQWiG: <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a19-76.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a19-76.html</a> <a href="https://www.iqwig.de/en/projects/a20-02.html">https://www.iqwig.de/en/projects/a20-02.html</a> G-BA: <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/489/</a>																			
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"> <li>・アンデキサネット アルファは病院でのみ使用される</li> <li>・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</li> <li>・アンデキサネット アルファの投与後は、血栓症の徵候や症状について監視することが強く推奨される</li> </ul>	-																		
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コキサバン）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コキサバン)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"> <li>・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 のボーラス投与を行い、120 分間かけて 480mg の点滴静脈投与を行う</li> <li>・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 のボーラス投与を行い、2 時間かけて 960mg の点滴静脈投与を行う。</li> <li>・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</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">FXa阻害薬</th> <th rowspan="2">投与量</th> <th colspan="2">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</th> </tr> <tr> <th>8時間未満又は不明</th> <th>8時間以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">アピキサバン</td> <td>5mg以下</td> <td>低用量</td> <td rowspan="2">低用量</td> </tr> <tr> <td>5mg超/不明</td> <td>高用量</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">リバーコキサバン</td> <td>10mg以下</td> <td>低用量</td> <td rowspan="2">高用量</td> </tr> <tr> <td>10mg超/不明</td> <td>高用量</td> </tr> </tbody> </table>	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	リバーコキサバン	10mg以下	低用量	高用量	10mg超/不明	高用量	初回静脈内ボー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る
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																		
リバーコキサバン	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]

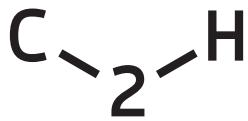
- 製造販売業者は頭蓋内出血の費用効果分析においてANNEXA-4の30日死亡率を使用した。しかしANNEXA-4では、余命1ヵ月未満、出血量が多い、GCS<7の患者を除外した。この除外基準によつて、ANNEXA-4は実臨床の患者集団と比較して30日死亡率が低くなると予想される。以上から、ANNEXA-4の頭蓋内出血30日死亡率は一般化可能性が低く、どの程度死亡率を低下させるかは不確実である。
- 英国脳卒中内科医協会(The British Association of Stroke Physicians)の意見を参考すると、アンデキサネット アルファが頭蓋内出血によって死亡する可能性がある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ANNEXA-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ムティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチエクエスチョン

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に示すリサーチエクエスチョンに基づくシステム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ム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ム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ムティックレビューのリサーチエクエスチョン(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ムティックレビューのリサーチエクエスチョン(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エ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

システム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ムティックレビューにおいて、各データベースの検索で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。

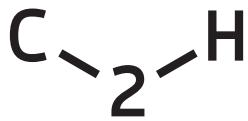


表2-1-5-1 MEDLINE(STN)に対して用いた検索式

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 RIVAROX-ABAN? OR DABIGATRAN?	21,264
#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 MET-ANAL? OR SYSTEMATIC?(2A)(REVIEW? OR OVERVIEW?) OR INTEGRATIVE?(1A)RESEARCH?(1A)RE-VIEW? OR RESEARCH?(1A)INTEGRATION?	464,440
#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 ON-DEXXYA? OR "R"(W)ANTIDOTE? OR 1262449-58-0	958
#2	S BLOOD CLOTTING FACTOR 10A INHIBITOR+PFT,NT/CT OR DABIGATRAN+PFT,NT/CT	112,352
#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?	52,246
#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 META-ANAL? OR METANAL? OR SYSTEMATIC?(2A)(REVIEW? OR OVERVIEW?) OR INTEGRATIVE?(1A)RE-SEARCH?(1A)REVIEW? OR RESEARCH?(1A)INTEGRATION?	707,708
#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 Idraparinix* OR Otamixaban* OR Razaxaban* OR Rivaroxaban*):ti,kw,ab	4,963
	#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 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	8,600
#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	システムティックレビュ-/TH or システマティックレビュ/AL or システマチックレビュ/AL or システマティック・レビュ/AL or システマチック・レビュ/AL or システマティックレヴュ/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/AL or 系統的にレビュ/AL or 系統的なレビュ/AL or 系統レビュ/AL or 系統的レビュ/AL or 系統的にレビュ/AL or 系統的なレビュ/AL or 系統レヴュ/AL or 体系的レビュ/AL or 体系的にレビュ/AL or 体系的なレビュ/AL or 体系的レビュ/AL or 体系的にレビュ/AL or 体系的なレビュ/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 META分析/AL or META研究/AL or 展望研究/AL or 展望的研究/AL	14,369
#7	#5 not #6	1

## 2.1.6 検索結果

システム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。

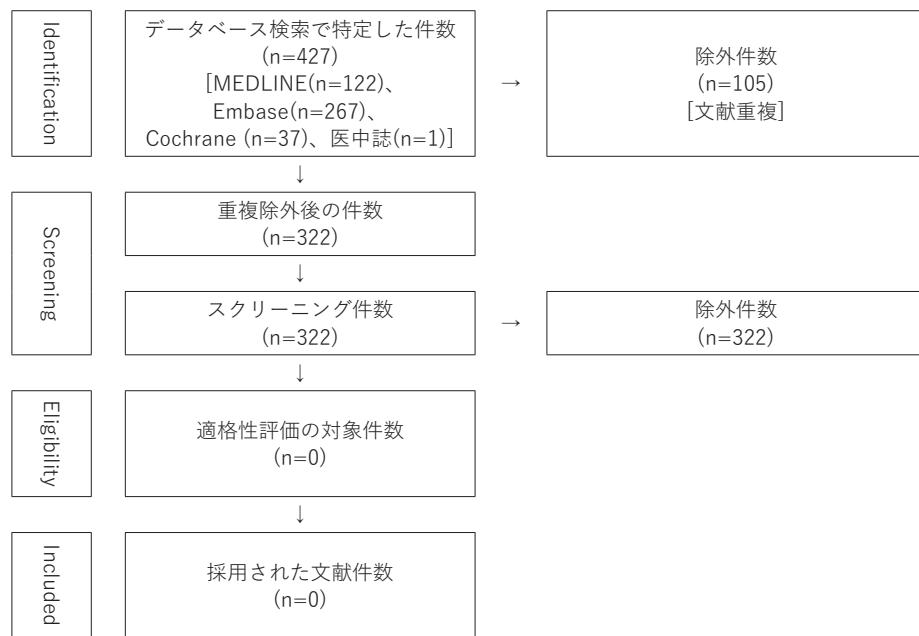
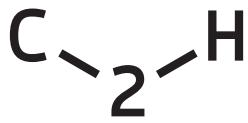


図 2-1-6-1 フローチャート(RCT)

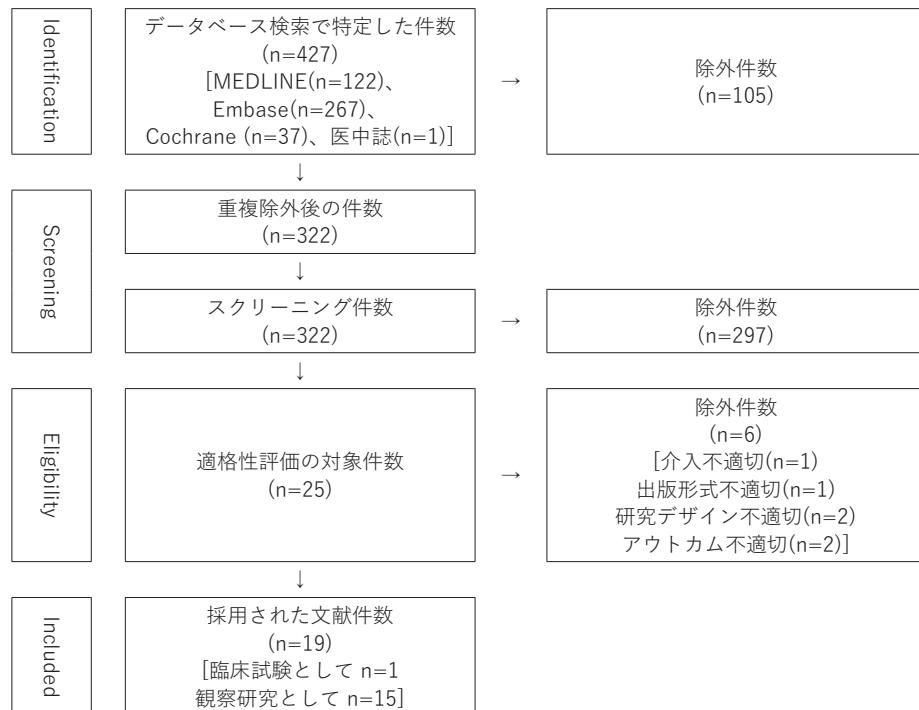


図 2-1-6-2 フローチャート(非RCT、観察研究)

---

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。公的分析のシステム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。

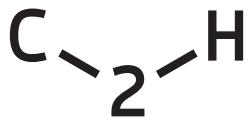
<公的分析のシステムティックレビューで特定された19文献のリスト>

**臨床試験**

- 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]
- 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]

**観察研究**

- 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]
- 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]
- 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]
- 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]
- 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, 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*. 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]

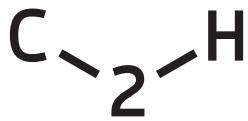
一連の文献のうち、交絡因子(患者背景因子や重症度など)の調整を行った上でアンデキサネット アルファと標準的対症療法の死亡率の比較を行ったのは文献7、9、10、14の4件のみであった。

## 2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステム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"> <li>• Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2016;375(12):1131-1141.[6]</li> <li>• Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2019;380(14):1326-1335.[7]</li> <li>• 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 <i>Stroke</i>. 2021 Aug;52(8):e525]. <i>Stroke</i>. 2021;52(6):2096-2105.[8]</li> <li>• Milling TJ Jr, Middeldorp S, Xu L, et al. Final Study Report of Andexanet Alfa for Major Bleeding With Factor Xa Inhibitors. <i>Circulation</i>. 2023;147(13):1026-1038.[9]</li> </ul>
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"> <li>• 18歳以上の患者</li> <li>• 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"> <li>◦ 生命を脅かす可能性のある急性出血</li> <li>◦ ヘモグロビンが2 g/dL以上の低下と関連する急性出血</li> <li>◦ 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</li> <li>◦ 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</li> </ul> </li> <li>• 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</li> <li>• 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、又はエノキサバ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</li> <li>• 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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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"> <li>◦ Glasgow coma scoreが7未満</li> <li>◦ CTやMRIによって評価され、60 cm<sup>3</sup>を超える脳内血腫</li> </ul> </li> <li>• 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</li> <li>• 期待余命が1か月未満の患者</li> <li>• 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"> <li>◦ 静脈血栓塞栓症</li> <li>◦ 心筋梗塞</li> <li>◦ 播種性血管内凝固症候群</li> <li>◦ 脳血管障害</li> <li>◦ 一過性脳虚血発作</li> <li>◦ 不安定狭心症による入院</li> <li>◦ 重度の末梢血管疾患</li> </ul> </li> <li>• 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</li> <li>• 妊婦又は授乳婦</li> <li>• 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"> <li>◦ ビタミンK拮抗薬</li> <li>◦ ダビガトラン</li> <li>◦ 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)</li> <li>◦ 全血、血漿分画製剤</li> </ul> </li> <li>• スクリーニング前30日以内に被験薬で治療された患者</li> <li>• 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</li> </ul>



介入方法の詳細	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	•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)
主な副次的評価項目	•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)
有効性	<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> 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) エノキサバリン(n=17): -62.5%(95% CI: -73.0 to -50.0)
	<u>止血効果(Good or Excellent)の達成者数(投与後12時間)</u> 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) エノキサバリン(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)
安全性	<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> Poor or None 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) エノキサバリン(n=2): -78.44%(95% CI: -82.46 to -74.42)
	•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%)  •30日以内の死亡 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

公的分析のシステム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	•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: エノキサバリン又は直接第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、又はエノキサバリン(1mg/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60cc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

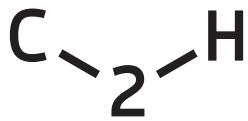


表 2-1-8-2 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>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]</li> </ul>
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	アピキサバソ又はリバーロキサバソ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"> <li>ANNEXA-4に米国で参加した患者</li> <li>18歳以上</li> <li>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ソ又はリバーロキサバソを内服した患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>入院時のGlasgow Coma Scale(GCS)&lt;7</li> <li>CT/MRIでの頭蓋内出血体積&gt;60 mL</li> <li>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</li> </ul>
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"> <li>傾向スコアオーバーラップウェイティングを用いて2群の背景因子を調整しアウトカムの比較を行った</li> <li>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&gt;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</li> <li>傾向スコアの予測性能は曲線下面積0.82(95% CI 0.75-0.88)</li> </ul>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>止血効果(excellent/good vs poor/none)</li> <li>30日全死亡</li> </ul>
主な副次的評価項目	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	<p><u>中和剤投与から5日以内の血栓イベント</u>  アンデキサネット アルファ 1.9%(2/107例)  4F-PCC 0% (0/95例)</p>

表2-1-8-3 観察研究の概要

書誌情報	•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]
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	•各試験の全患者
主な除外基準	ANNEXA-4 •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 RETRACE-II •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	•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	•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	•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)  <u>退院時の神経機能アウトカム(傾向スコア調整後)</u> アンデキサネット アルファ 64.3%(43.7/68例) 標準治療(PCC含む) 70.6%(67.1/95例) 調整後リスク比 0.910(95% CI 0.728-1.138)

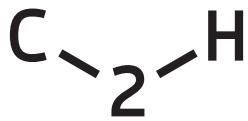


表2-1-8-4 観察研究の概要

書誌情報	• 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"> <li>• 18歳以上</li> <li>• 脳の画像評価を行なっている</li> <li>• 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</li> <li>• アンデキサネット アルファ又は4F-PCCを使用した</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18歳未満</li> <li>• アンデキサネット アルファと4F-PCCの両方を使用した</li> </ul>
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"> <li>• 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</li> <li>• 調整変数は年齢、頭蓋内出血スコア<math>\geq 4</math>、mass effect領域、正中偏位であった</li> </ul>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ISTHの基準に基づいてスコア化された良好な止血効果(Excellent)</li> <li>• 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</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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(非経口又は経口)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</li> </ul>
主要評価項目の結果	<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>
副次評価項目の結果	<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>

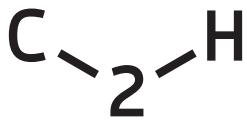
備考	<ul style="list-style-type: none"> <li>•退院時mRS アンデキサネット アルファ 0: 5.6% (1/18例) 1: 16.7%(3/18例) 2: 11.1%(2/18例) 3: 16.7%(3/18例) 4: 0%(0/18例) 5: 50.0%(9/18例)</li>   <li>4F-PCC 0: 10.0% (2/20例) 1: 5.0%(1/20例) 2: 0%(0/20例) 3: 10.0%(2/20例) 4: 35.0%(7/20例) 5: 40.0%(8/20例)</li> </ul>
----	---

## 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

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、システムティックレビューを実施した。このシステム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閑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、公的分析のシステム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ム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。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ム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ム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、文献検索終了時点を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ム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（システムティックレビュー）に対するレビュー結果】

システム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ム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]を参考し、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、システム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た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 cm<sup>3</sup>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)。

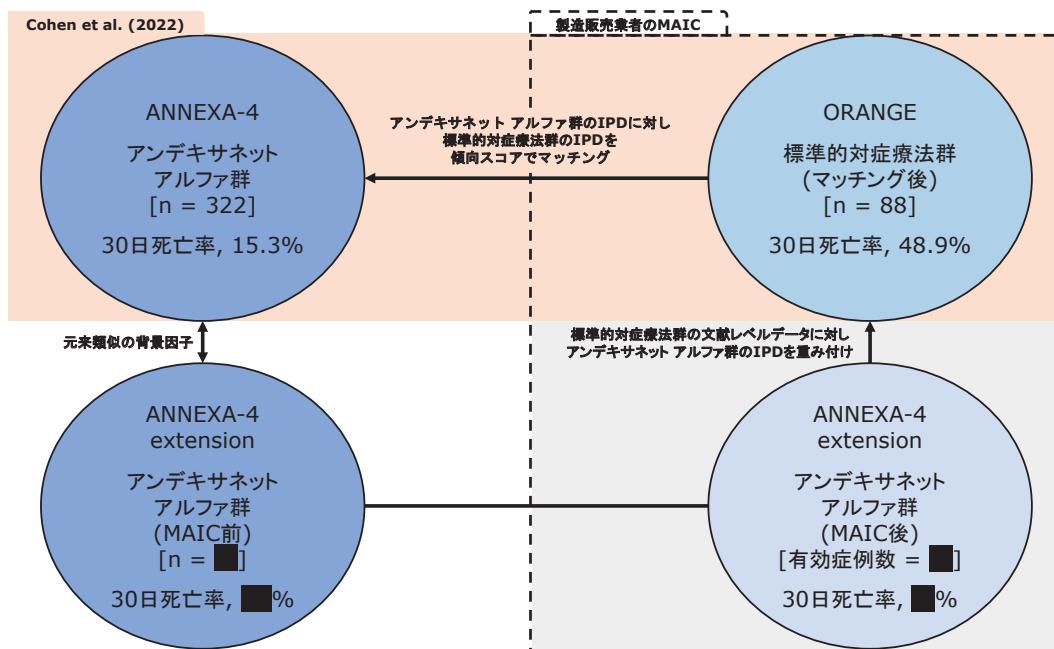


図2-3-1 製造販売業者が行った間接比較の手法の概念図

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[REDACTED] %から[REDACTED] %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。

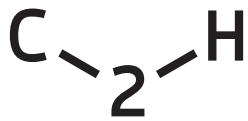
また製造販売業者は、MAICの実施理由を、分析ガイドライン[5]9.1「日本における現実の臨床成績を反映しているものを優先的に使用する」に従うために、日本人を含むANNEXA-4 extension試験のデータを活用した、と説明している(2023年4月27日付回答)。しかし、ANNEXA-4 extension試験の日本人の参加者は477名登録時点中17名[25]であり、分析ガイドライン[5]9.1「日本における現実の臨床成績を反映しているもの」には該当しないと考える。仮に国内外で治療成績に異質性が存在する場合においても、ANNEXA-4 extension試験全体のデータを用いていること、比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=[REDACTED])	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=[REDACTED])	Cohenらの報告(ORANGE)におけるマッチング後のPCC群 (n=88)
<b>年齢(平均±SD)</b>	77.4(10.8)	[REDACTED]	[REDACTED]	74.9(9.96)
<b>出血部位</b>				
頭蓋内出血	64.0%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	67.1%
脳出血	Not reported	[REDACTED] %	[REDACTED] %	28.9%
くも膜下出血	Not reported	[REDACTED] %	[REDACTED] %	21.7%
消化管出血	26.0%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	28.6%
その他の出血	10.0%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	4.4%
<b>併存疾患</b>				
心房細動	83.9%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	78.9%
高血圧	78.3%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	72.7%
糖尿病	30.4%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	26.7%
癌	26.7%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	17.7%
腎機能障害	23.3%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	24.5%
脳卒中	18.9%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	15.2%
冠動脈疾患	13.0%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	7.5%
一過性脳虚血発作	7.5%	[REDACTED] %	[REDACTED] %	7.1%
<b>30日死亡率</b>	15.3%	15.7%*	[REDACTED] %	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 $>160\text{mmHg}$ 、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 $10\text{mL}$ 以上(脳内/脳室)又は厚さ $10\text{mm}$ 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

---

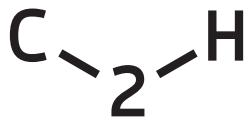
して統計的有意に死亡率が低い結果が示されたことを確認した。これら2文献は、統計的有意性を示さなかった文献と比較しても多くの交絡因子を調整しており、結果の妥当性が高いものであった。中でもCostaらの報告は、ANNEXA-4試験のIPDと米国のレジストリを用いてアンデキサネット アルファ群とPCC群の比較を行ったものである[14]。適格基準として各群とも米国の病院で治療を受けた患者群とし、組入れ期間をアンデキサネット アルファ群 2015年4月-2020年3月、PCC群 2016年12月-2020年8月と近似させた。また傾向スコアオーバーラッピング重み付けにより多くの交絡因子を調整した上でアンデキサネット 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、公的分析のシステムティックレビューにおいても製造販売業者が参考した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考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、システム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考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らの報告を参考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、システム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

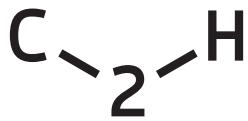
公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステムティックレビューに基づいて、分析対象集団(a)(b)(c)(d)における追加的有用性を評価した。結果を出血の部位毎、表2-4-1、表2-4-2に要約する。

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	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 (a)アンデキサネット アルファをA法 <sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> で投与する頭蓋内出血患者 <sup>†</sup> 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。 <sup>‡</sup> 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。
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"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>公的分析は、システム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。</li> </ul>

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	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リ酸塩水和物)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 (c)アンデキサネット アルファをA法 <sup>†</sup> 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 <sup>‡</sup> で投与する重度の消化管出血患者 <sup>†</sup> 400 mg を 30mg/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。 <sup>‡</sup> 800 mg を 30mg/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。
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"> <li>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、統計的有意に低い結果が示された。</li> <li>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。</li> <li>公的分析は、システム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。</li> </ul>



---

#### 【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。

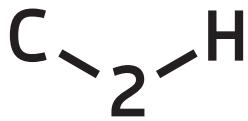
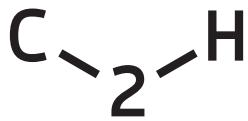


表3-1-1-1 製造販売業者の費用対効果評価の手法

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<sup>†</sup>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<sup>‡</sup>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<sup>†</sup>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<sup>‡</sup>で投与する重度の消化管出血患者</p> <p><sup>†</sup>400mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 480mg を 4mg/分の速度で 2 時間静脈内投与する。  <sup>‡</sup>800mgを30mg/分の速度で静脈内投与し、続いて 960mg を 8mg/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 [ ] %            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<sup>†</sup>(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<sup>†</sup>)</p> <p><sup>†</sup>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	分析の立場:公的医療の立場 費用の範囲:公的医療費のみ	10
効果指標	QALY	10
分析期間	生涯	10
割引	費用及び効果とともに年率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	<p>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</p> <p>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</p>	85
30日死亡率	<p>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。</p> <p>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%</p>	89
頭蓋内出血慢性期のmRS分布	<p>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。</p> <p>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。</p>	89

	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) 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]	
頭蓋内出血慢性期の確率分布関数		90
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"> <li>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</li> <li>標準的対症療法の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。</li> <li>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] のデータベースから引用した。 頭蓋内出血: [REDACTED] 円 重度の消化管出血: [REDACTED] 円</li> <li>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。</li> </ul>	91、92
QOL値	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。 mRS 0:0.89 mRS 1:0.80 mRS 2:0.65 mRS 3:0.59 mRS 4:0.36 mRS 5:0.09</li> <li>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。</li> </ul>	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

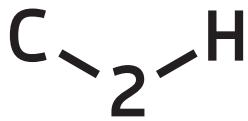
#### 3.1.2.1 30日死亡率の設定根拠について

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	[REDACTED]	70.7
性別(男性の割合)	[REDACTED] %	58.0%
抗凝固療法実施の有無	[REDACTED] %	Not reported
頭蓋内の出血部位*		
脳内出血	[REDACTED] %	100%
くも膜下出血	[REDACTED] %	0%
硬膜下/硬膜外血腫	[REDACTED] %	0%
既往症・併存症割合†		
心房細動	Not Reported([REDACTED] %)	Not reported
高血圧	Not Reported([REDACTED] %)	67.8%
糖尿病	Not Reported([REDACTED] %)	16.9%
がん	Not Reported([REDACTED] %)	8.2%
腎機能障害	Not reported([REDACTED] %)	6.7%
脳卒中	Not reported([REDACTED] %)	22.4%
冠動脈疾患	Not reported([REDACTED] %)	Not reported
一過性脳虚血発作	Not reported([REDACTED] %)	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

製造販売業者による報告書の該当部分		
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】

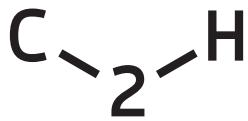
変数名	値	設定根拠
急性期		
頭蓋内出血 - アンデキサネット アルファ群の30日死亡率	[REDACTED] %	
頭蓋内出血 - 標準的対症療法群の30日死亡率	48.94%	ANNEXA-4 試験(長期追跡データ)[4]とCohen et al.(2022)[1](PCC投与群)との間の間接比較(MAIC)(3.7節参照)
消化管出血 - アンデキサネット アルファ群の30日死亡率	[REDACTED] %	
消化管出血 - 標準的対症療法群の30日死亡率	25.00%	

#### 【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)	[REDACTED] %	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)	[REDACTED] %	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

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

・重度の消化管出血に対して実施した分析

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- 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

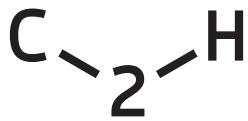
製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表4-1-1-7、表4-1-1-8に示す。再分析の結果、アンデキサネット アルファのICERは2,628,387円/QALYであり、500万円/QALYを下回った。

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)
	製造販売業者的基本分析の結果	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)
	製造販売業者的基本分析の結果	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)
	製造販売業者的基本分析の結果	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)
	製造販売業者的基本分析の結果	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法の一元論的感度分析の結果

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	¥ [REDACTED]	¥ [REDACTED]	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	¥ [REDACTED]	¥ [REDACTED]	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法の一元論的感度分析の結果

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	¥ [REDACTED]	¥ [REDACTED]	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	¥ [REDACTED]	¥ [REDACTED]	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

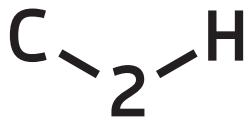


表4-2-3 重度の消化管出血・A法の一元論的感度分析の結果

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法の一元論的感度分析の結果

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

#### 4.4 分析結果の解釈

アンデキサネットアルファの費用対効果評価に関する分析結果の解釈を、表4-4-1~4-4-4の通り要約する。

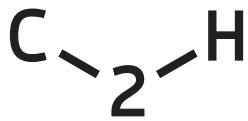


表4-4-1 頭蓋内出血・A法の分析結果の解釈

分析対象集団	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: アンデキサネット アルファをA法 <sup>†</sup> で投与する頭蓋内出血患者 <sup>†</sup> 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。
比較対照技術	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
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 <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2,724,603円/QALYであることが示された。

表4-4-2 頭蓋内出血・B法の分析結果の解釈

分析対象集団	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: アンデキサネット アルファをB法 <sup>‡</sup> で投与する頭蓋内出血患者 <sup>‡</sup> 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。
比較対照技術	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
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4,634,260円/QALYであることが示された。

表4-4-3 重度の消化管出血・A法の分析結果の解釈

分析対象集団	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: アンデキサネット アルファをA法 <sup>†</sup> で投与する重度の消化管出血患者 <sup>†</sup> 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。
比較対照技術	標準的対症療法 <sup>※</sup> (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 <sup>※</sup> ) <sup>※</sup> 保険適用外を除く輸血や輸液等
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 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	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: アンデキサネット アルファをB法 <sup>‡</sup> で投与する重度の消化管出血患者 <sup>‡</sup> 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。
比較対照技術	標準的対症療法 <sup>※</sup> (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 <sup>※</sup> ) <sup>※</sup> 保険適用外を除く輸血や輸液等
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 <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 [REDACTED] 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。

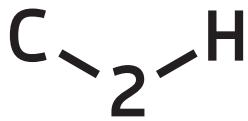


表4-5-1 製造販売業者による患者割合の推計結果

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

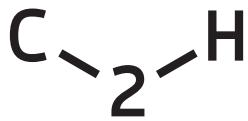
分析対象集団	患者割合
(a)頭蓋内出血・A法	69.0%
(b)頭蓋内出血・B法	22.2%
(c)重度の消化管出血・A法	7.9%
(d)重度の消化管出血・B法	0.9%

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.scottish-medicines.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):e01113.
- [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, 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](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](https://www.kegg.jp/medicus-bin/japic_med?japic_code=00066866)

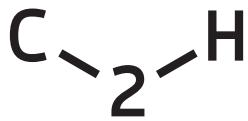
## 6. Appendix

### 6.1 交絡因子の調整を行わなかった観察研究の概要

公的分析のシステム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	•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	•記載なし
主な除外基準	•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	•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	•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

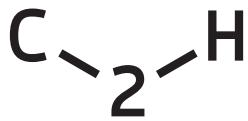


主要評価項目の結果	<u>投与後6時間のstable CT scan:</u> アンデキサネット アルファ 78%(21/27例) 4F-PCC 71%(10/14例)
	<u>投与後24時間のstable CT scan:</u> アンデキサネット アルファ 88%(15/17例) 4F-PCC 60%(6/10例)
	<u>良好な神経機能アウトカム(mRS 0-3点)</u> アンデキサネット アルファ 36% 4F-PCC 38%
	<u>中和療法後の血栓イベント</u> アンデキサネット アルファ 7% 4F-PCC 0%
	<u>院内死亡又はホスピスへの移行</u> アンデキサネット アルファ 39% 4F-PCC 38%
	<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
副次評価項目の結果	<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
	<u>退院先</u> リハビリ施設 アンデキサネット アルファ 18% 4F-PCC 6%
	<u>自宅</u> アンデキサネット アルファ 21% 4F-PCC 25%
	<u>高度看護施設</u> アンデキサネット アルファ 21% 4F-PCC 31%

表 6-1-2 観察研究の概要

書誌情報	•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	•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	•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	•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"> <li>•退院時の良好な神経機能(Glasgow Outcome Score[GOS]&gt;3)の発生</li> <li>•30日以内の血栓イベントの発生</li> <li>•直接医療費(薬剤費)</li> <li>•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</li> <li>•アピキサバン又はリバーオ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</li> <li>•院内死亡</li> </ul>
主要評価項目の結果	<p><u>中和効果</u>  <i>Excellent</i>          アンデキサネット アルファ 77.8%(14/18例)          4F-PCC 60.0%(6/10例)</p> <p><i>Good</i>          アンデキサネット アルファ 11.1%(2/18例)          4F-PCC 0%(0/10例)</p> <p><i>Poor</i>          アンデキサネット アルファ 11.1%(2/18例)          4F-PCC 40.0%(4/10例)</p>
副次評価項目の結果	<p><u>退院時GOS(中央値[四分位範囲])</u>          アンデキサネット アルファ 4[3-4]          4F-PCC 1[1-3]</p> <p><u>血栓イベントの発生</u>          アンデキサネット アルファ 16.7%(3/18例)          4F-PCC 9.1%(1/11)</p> <p><u>医療費(中央値[四分位範囲])</u>          アンデキサネット アルファ 29,970 USD[29970-29970]          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>          アンデキサネット アルファ 1.1 時間[0.8-1.3]          4F-PCC 0.5 時間[0.1-0.8]</p> <p><u>緊急脳神経外科手術</u>          アンデキサネット アルファ 16.7%(3/18例)          4F-PCC 27.3%(3/11例)</p> <p><u>院内死亡</u>          アンデキサネット アルファ 22.2%(4/18例)          4F-PCC 63.6%(7/11例)</p>



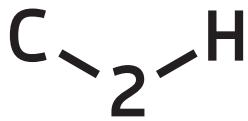
備考	Methodにはアウトカム指標として院内死亡は書かれていないが、Resultには院内死亡が記載してある アンデキサネット アルファと4F-PCCは投与前の血腫サイズが大きく異なるため、直接の臨床アウトカムの比較は不適切と考えられる  <u>中和前頭蓋内出血体積(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 20.6 mL[2.0-41.3] 4F-PCC 37.4 mL[22.6-88.2]  <u>中和後頭蓋内出血体積(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 22.6 mL[2.0-51.7] 4F-PCC 60.4 mL[33.2-106.7]
----	---

表6-1-3 観察研究の概要

書誌情報	•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	•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	<b>院内死亡</b>
	<u>全部位</u>
	アンデキサネット アルファ 4%(12/342例)
	4F-PCC 10%(74/733例)
	FFP 11%(105/925例)
	その他 8%(67/794)
	中和剤投与無し 8%(34/438)
	<b>消化管出血</b>
	アンデキサネット アルファ 1%(2/137例)
	4F-PCC 4%(12/303例)
	FFP 4%(20/466例)
	その他 4%(15/423例)
	中和剤投与無し 5%(12/228例)
	<b>頭蓋内出血</b>
	アンデキサネット アルファ 9%(6/67例)
	4F-PCC 25%(43/170例)
	FFP 27%(40/146例)
	その他 23%(25/111例)
	中和剤投与無し 23%(11/47例)
	<b>クリティカルコンパートメント</b>
	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)
	<b>外傷</b>
	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)
	<b>他部位</b>
	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)



副次評価項目の結果	<u>入院期間(日、中央値[四分位範囲])</u>
	<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]
	<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] 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]
	<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]
	<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]
	<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]

表6-1-4 観察研究の概要

書誌情報	•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. 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	•18歳以上の入院患者
主な除外基準	•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	•カテゴリー変数はカイ二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續変数はスチュードントt検定を行った •ノンパラメトリックな連續変数は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"> <li>• 12 時間後の血腫体積の変化</li> <li>• 退院時のModified Rankin Scale(mRS)</li> <li>• 退院時のGlasgow Outcome Scale(GOS)</li> <li>• 退院時のCerebral Performance Category(CPC)</li> <li>• 中和後の外科手術や追加止血剤の必要性</li> <li>• 28 日以内の新規血栓イベント</li> <li>• 28 日全死亡</li> <li>• 退院先</li> <li>• 病院と集中治療室の入院期間</li> </ul>
主要評価項目の結果	<p><u>投与後 12 時間時点の良好な止血効果</u>  アンデキサネット アルファ 75%(9/12例)  4F-PCC 66.7%(14/21例)</p>
	<p><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]</p> <p><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]</p> <p><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]</p> <p><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]</p> <p><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)</p> <p><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)</p> <p><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)</p> <p><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)  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	関連要因として統計的有意なものはなかった

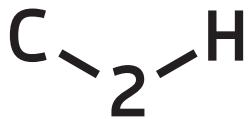


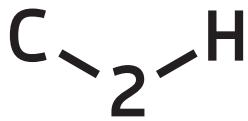
表6-1-5 観察研究の概要

書誌情報	•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	2016年1月1日~2019年8月15日 Premodification period : 2016年1月1日~2018年5月3日 Postmodification period : 2018年5月4日~2019年8月15日
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	•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) •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	•肝疾患の凝固異常による出血
曝露の詳細	アンデキサネット アルファの投与 <b>アピキサバン</b> <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 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  <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 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  <b>リバーロキサバン</b> <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 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  <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 Low dose法 最終投与時点が18時間以上の時 使用不可  Low dose法 : 400 mgを約30 mg/minでボーラス投与し、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でボーラス投与し、2分後に8 mg/minで最長120分間静注
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"> <li>•止血効果</li> <li>•投与から5日以内の血栓イベント</li> <li>•入院期間</li> <li>•退院先</li> <li>•死因</li> </ul>
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><u>入院期間(日、中央値[四分位範囲])</u> 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	•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"> <li>•18歳以上</li> <li>•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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>•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</li> <li>•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</li> <li>•推定血腫体積&gt;60 mLの患者</li> <li>•GCS&lt;7の患者</li> <li>•反復してCTが撮影されていない患者</li> </ul>
曝露の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>•アピキサバン&gt;5 mg又はリバーロキサバン&gt;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分かけてボーラス投与し、その後2時間かけて960 mgを静脈内投与した</li> <li>•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分かけてボーラス投与しその後2時間かけて480 mg静脈内投与した</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>•良好な止血効果(excellent又はgood)</li> <li>CTで評価した時ペ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)</li> </ul>



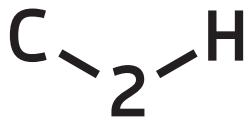
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>•30日死亡</li> <li>•退院までの生存</li> <li>•30日再入院</li> <li>•ICU滞在日数</li> <li>•入院日数</li> <li>•退院先</li> <li>•血栓イベント</li> </ul>
主要評価項目の結果	<p><u>良好な止血効果(excellent又はgood)</u> アンデキサネット アルファ 77.8%(7/9例) 4F-PCC 91.7%(11/12例)</p> <p><u>良好な止血効果(Excellentのみ)</u> アンデキサネット アルファ 55.6%(5/9例) 4F-PCC 91.7%(11/12例)</p> <p><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)</p>
	<p><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)</p> <p><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)</p> <p><u>30日再入院</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> <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>
副次評価項目の結果	<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><u>4F-PCC</u>   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	•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. <i>J Clin Med.</i> 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ポーラス及び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	•探索的な分析のみを行い、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(&gt;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) NIHSSスコア(中央値[四分位範囲]) 13.0[6.0-42.0]  <u>標準療法</u> 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]  <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)

表 6-1-8 観察研究の概要

書誌情報	•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]. <i>J Pharm Pract.</i> 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	•18歳以上



主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
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"> <li>記述及び単変量の比較のみ</li> </ul>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>補助血液製剤の使用状況</li> <li>中和剤投与の再施行率</li> <li>血栓症の発生率</li> <li>集中治療室入室期間及び入院期間</li> <li>院内死亡率</li> </ul>
主要評価項目の結果	<p><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)</p>
副次評価項目の結果	<p><u>補助血液製剤の使用</u>  濃厚赤血球製剤  アンデキサネット アルファ 36.4%(12/33例)  4F-PCC 48.1%(25/52例)</p> <p><u>新鮮凍結血漿</u>  アンデキサネット アルファ 27.3%(9/33例)  4F-PCC 19.2%(10/52例)</p> <p><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)</p> <p><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)</p> <p><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]</p> <p><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> <p><u>院内死亡</u>  アンデキサネット アルファ 18.1%(6/33例)  4F-PCC 17.3%(9/52例)</p>

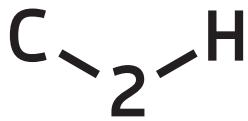
表6-1-9 観察研究の概要

書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stevens VM, Trujillo TC, Kiser TH, McLaren 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.</li> </ul>
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	•18歳以上
主な除外基準	•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をボーラス投与後、 960 mgを2時間で静注、 low dose法:400 mgをボーラス投与後、 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	•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	•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	良好な止血効果(Excellent又はgood) アンデキサネット アルファ 75.0%(12/16例) 4F-PCC 62.5%(10/16例) うち頭蓋内出血 アンデキサネット アルファ 57.1%(4/7例) 4F-PCC 70.0%(7/10例)
副次評価項目の結果	30日以内の1回以上の血栓イベント アンデキサネット アルファ 25.0%(4/16例) 4F-PCC 18.8%(3/16例)  30日全死亡 アンデキサネット アルファ 12.5%(2/16例) 4F-PCC 31.3%(5/16例)

表6-1-10 観察研究の概要

書誌情報	•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	•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	•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



	<p>アンデキサネット アルファの投与  <b>アピキサバン</b>  <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          最終投与時点が8時間以上のとき          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>          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          Low dose法</p> <p><b>リバーロキサバン</b>  <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          最終投与時点が8時間以上のとき          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          Low dose法</p> <p>Low dose法：400 mgをポーラス投与し、4 mg/minで最長120分間静注          High dose法：800 mgをポーラス投与し、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"> <li>・オーダーイントリーから治療実施までの時間</li> <li>・30日以内の血栓性イベント</li> <li>・退院時点の生存の有無</li> <li>・退院場所</li> </ul>
主要評価項目の結果	<p><b>止血効果</b></p> <p>アンデキサネット アルファ</p> <p>Excellent 51.6%(16/31例)          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>

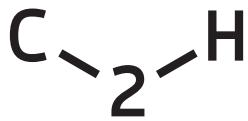
副次評価項目の結果	<b>退院時点での生存の有無(院内死亡)</b> アンデキサネット アルファ 12.9%(4/31例) 4F-PCC 33.3%(5/15例)
	<b>30日以内の血栓性イベント</b> アンデキサネット アルファ 6.5%(2/31例) 4F-PCC 0%(0/15例)

副次評価項目の結果	<b>退院場所</b> 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)
	<b>4F-PCC</b> 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)

表6-1-11 観察研究の概要

書誌情報	•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	•成人 •施設の電子データに登録された患者
主な除外基準	•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



	<p>アンデキサネット アルファの投与  <b>アピキサバン</b>  <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          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&gt;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          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&gt;40 ng/mLのとき、Low dose法</p>
曝露の詳細	<p><b>リバーロキサバン</b>  <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&gt;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&gt;0.04 μg/mLのとき、Low dose法</p>
	<p>Low dose法：400 mgを約30 mg/minでポーラス投与し、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でポーラス投与し、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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30日全死亡</li> <li>• 30日以内の血栓イベントの発生</li> <li>• アンデキサネット アルファ又は4F-PCCの投与までの時間</li> <li>• 入院期間</li> <li>• ICU入室期間</li> <li>• 30日以内の再入院</li> <li>• 退院先</li> </ul>
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>

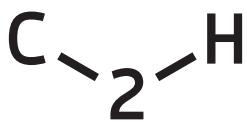
副次評価項目の結果	<u>30日全死亡</u> アンデキサネット アルファ 30.0%(6/20例) 4F-PCC 45.2%(14/31例)
	<u>30日以内の血栓性イベントの発生</u> アンデキサネット アルファ 14.3%(3/21例) 4F-PCC 31.4%(11/35例)
	<u>アンデキサネット アルファ又は4F-PCCの投与までの時間(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 2.67 時間[1.75-4.13] 4F-PCC 1.73 時間[1.21-3.55]
	<u>入院期間(中央値[四分位範囲])</u> アンデキサネット アルファ 7.75 日[4.64-15.87] 4F-PCC 5.02 日[2.72-8.56]
	<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 3.78 日[2.54-6.69] 4F-PCC 2.29 日[1.37-5.83]
	<u>30日以内の再入院</u> アンデキサネット アルファ 11.1%(2/18例) 4F-PCC 9.1%(2/22例)
	<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)
	<u>4F-PCC</u> 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	出血性內痔核
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	腹腔內出血
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	齒肉出血
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	被殼出血
頭蓋内出血	I610	8847680	尾狀核出血
頭蓋内出血	I611	8839257	皮質脳内出血
頭蓋内出血	I613	8845147	延髓出血
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

