日本標準商品分類番号 87219

医薬品リスク管理計画
(RMP)

適正使用ガイド

エンドセリン受容体拮抗薬

薬価基準収載

ピヴラッツ® 点滴静注液 150mg

劇薬、処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

PIVLAZ® I.V. Infusion liquid

一般名 クラゾセンタンナトリウム

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.5 参照]
2.3 重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスC) [9.3.1、16.6.2 参照]
2.4 頭蓋内出血が継続している患者[出血を助長する可能性がある。] [5.2、8.6、9.1.4 参照]

ネクセラファーマジャパン株式会社

はじめに

ピヴラッツ®点滴静注液150mg（以下、本剤）は、エンドセリン（Endothelin：ET）受容体拮抗薬であり、脳血管攣縮への関与が示唆されるET$_A$受容体に対し、ET$_B$受容体よりも約1,000倍の結合親和性を有し[1]、脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制を目的とした静脈内持続投与製剤です。

1) Roux S, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1997;283(3):1110-1118.

本冊子では、本剤を適正に使用していただくため、投与に際しての注意事項、注意を要する副作用の発現状況及び対処法などについて紹介しています。

本剤の使用に際しては、電子化された添付文書並びに本冊子をご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本冊子では、国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の有害事象及び副作用発現状況を紹介しています。
国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の対象を以下に示します。

試験	対象
国内第Ⅱ相臨床試験 AC-054-202試験 （日韓共同用量設定試験）	aSAH発症後、クリッピング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者のうち、次のいずれにも該当する患者とした。 • WFNS分類Ⅰ～Ⅳの患者（WFNS分類Vの患者は除外） • 脳血管攣縮発現リスクが高いとされるFisher分類3の患者 • くも膜下の血腫が長軸20mm以上又は両脳半球に広がる患者
国内第Ⅲ相臨床試験 AC-054-305試験	aSAH発症後、AC-054-305試験ではコイリング術、AC-054-306試験ではクリッピング術による破裂動脈瘤の処置を受けた患者のうち、次のいずれにも該当する患者とした。 • WFNS分類Ⅰ～Ⅳの患者（WFNS分類Vの患者は除外） • 脳血管攣縮発現リスクが高いとされるFisher分類3の患者 • 脳内や脳室内の血腫の有無は不問
国内第Ⅲ相臨床試験 AC-054-306試験	

WFNS分類：世界脳神経外科学会連合（World Federation of Neurosurgical Surgeons）分類
aSAH：脳動脈瘤によるくも膜下出血

一部承認外の用量の成績が含まれるデータですが、安全性情報のため紹介します。

	プラセボ	本剤		
	N	※5mg/時 N	10mg/時 N	全ての用量 N
AC-054-202　クリッピング（日本人）	35	35	35	70
AC-054-305　コイリング	111		109	109
AC-054-306　クリッピング	111		109	109
計	257	35	253	288

※承認外用量

6. 用法及び用量
通常成人には、クラゾセンタンとして300mg（12mL）を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する（クラゾセンタンとして10mg/時）。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

治療の流れ

適応患者の選択にあたっては、本剤の電子添文等を参照して十分に注意してください。

投与前

患者選択

適応となる患者 P.4
適応とならない患者 P.4
特に注意が必要な患者 P.5
相互作用 P.6

↓

患者・家族への説明

患者又はその家族への説明 P.6

↓

投与中

投与開始

投与方法（用法及び用量） P.7
投与開始時、投与中及び投与後の注意 P.9

↓

（抗血小板薬との併用）

抗血小板薬の併用有無別の有害事象発現状況 P.10

↓

経過観察・副作用対策

注意を要する副作用とその対策 P.11
- 体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫） P.11
- 頭蓋内出血 P.12
- 低血圧／血圧低下 P.13
- 貧血／ヘモグロビン減少 P.14
- 肝機能異常 P.15
- 頻脈性不整脈（QT延長を含む上室性及び心室性不整脈） P.16

付 録

くも膜下出血の重症度分類 ・世界脳神経外科学会連合（WFNS）分類 ・Glasgow Coma Scale（GCS） P.17
くも膜下出血の程度の分類 ・Fisher分類 P.17
肝機能障害の重症度分類 ・Child-Pugh score分類 P.18
第Ⅱ相臨床試験（AC-054-202試験）においてaSAH発症後12週間の治験期間に発現した副作用（日本人安全性解析対象集団） P.18
第Ⅲ相臨床試験（AC-054-305試験）において本剤投与開始から投与終了（中止）後30日までに治療下で発現した副作用（安全性解析対象集団） P.19
第Ⅲ相臨床試験（AC-054-306試験）において本剤投与開始から投与終了（中止）後30日までに治療下で発現した副作用（安全性解析対象集団） P.19

投与開始前の確認事項

適応となる患者

本剤の「効能又は効果」、「効能又は効果に関連する注意」は以下のとおりです。

4. 効能又は効果
脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 くも膜下出血の重症度、血腫量、脳梗塞の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の要否を判断すること。次の患者における有効性及び安全性は確立していない。
・World Federation of Neurosurgical Surgeons分類Vの患者
・脳梗塞が広範囲に及ぶ患者
・Fisher分類3以外の患者
5.2 破裂脳動脈瘤に対し、外科的治療又は血管内治療等により適切に止血が達成された患者に投与すること。

適応とならない患者

次の患者への投与は禁忌であり、投与できません。
本剤投与開始前に臨床検査や患者・家族からの聴取などにより、禁忌に該当しないことを確認してください。

禁忌（次の患者には投与しないこと）	
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	一般に、過去に本剤の成分に対し過敏症を発現した場合、本剤の再投与によりさらに重篤な過敏症状を発現する可能性があります。
妊婦又は妊娠している可能性のある患者	臨床試験において妊娠女性への投与経験はありません。 動物実験（ラット及びウサギ）において、エンドセリン受容体拮抗作用に基づく胚毒性及び催奇形性が認められました。
重度の肝機能障害を有する患者 （Child-Pugh分類クラスC）	肝機能障害を有する患者では、重症度が高いほどクラゾセンタンの血中半減期の延長、血漿中濃度の上昇が認められています。重度の肝機能障害を有する患者には投与しないでください。
頭蓋内出血が継続している患者	出血を助長する可能性があります。

特に注意が必要な患者

以下の背景を有する患者に対しては、患者の状態を勘案し、本剤を含む治療のベネフィット／リスク評価を行った上で、治療の可否をご判断ください。

特定の背景を有する患者	理由／注意事項
QT間隔延長のある患者、QT間隔延長のおそれ、又はその既往歴のある患者	QT間隔延長が起こるおそれ、又は悪化するおそれがあります。 本剤の投与開始前及び投与中に心電図を測定してください。
脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者	脳浮腫が発現又は悪化するおそれがあります。 本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討してください。
肺水腫又は胸水のある患者	本剤の投与により、肺水腫又は胸水が悪化する可能性があります。 本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討してください。
出血している患者 （硝子体出血、消化管出血等）	出血を助長する可能性があります。 患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
肝機能障害を有する患者 （重度の肝機能障害を有する患者 （Child-Pugh分類クラスC）を除く）	血漿中濃度が上昇するおそれがあります。 肝機能検査を行い、臨床的に顕著に肝酵素（AST、ALT）が上昇した場合、総ビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又は黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合は、本剤の投与を中止してください。
生殖能を有する者	妊娠可能な患者では、妊娠していないことを確認した後、本剤の投与を開始するとともに、本剤の投与終了後一定期間は避妊するよう指導してください。
授乳婦	本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性があります。 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。
高齢者	くも膜下出血術後患者を対象とした国内臨床試験において、肺水腫の発現割合が高率でした。 患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

相互作用

本剤はOATP1B1及びOATP1B3の基質です。
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	理由／注意事項
ファスジル塩酸塩水和物	本剤とともに血管拡張作用を有することから、血圧及び出血傾向に影響を及ぼす可能性があります。 血圧低下が増強される可能性があります。また、出血傾向の増強をきたすおそれがあります。 併用する場合には、血圧及び出血の徴候を観察するなど注意してください。
血管拡張薬 ニカルジピン塩酸塩等	本剤及びこれらの薬剤は血管拡張作用を有することから、血圧に影響を及ぼす可能性があります。 血圧低下が増強される可能性があるので、血圧を観察するなど注意してください。
オザグレルナトリウム	本剤は血管拡張作用を有することから、出血を助長する可能性があります。 出血傾向の増強をきたすおそれがあります。 併用する場合には、出血の徴候を観察するなど注意してください。
リファンピシン	OATP1B1/1B3の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があります。 OATP1B1/1B3の阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。
OATP1B1/1B3を阻害する薬剤 シクロスポリンA、ロピナビル、 リトナビル等	これらの薬剤のOATP1B1/1B3の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があります。 OATP1B1/1B3の阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。やむを得ず併用する際には、減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意してください。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン、モキシフロキサシン、 キニジン等	本剤及びこれらの薬剤は、いずれもQT間隔を延長させる可能性があるため、併用により作用が増強するおそれがあります。 QT間隔延長、心室性不整脈（Torsade de Pointes：TdPを含む）等の重篤な副作用を起こすおそれがあります。

ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウムとの併用時の有効性及び安全性は臨床試験において検討されていません。

患者又はその家族への説明

治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、治療の方法や本剤投与によるベネフィットとリスクを十分説明した上で本剤の投与を開始してください。
本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

主な指導内容

- 治療の方法、本剤投与によるベネフィットとリスク、発現する可能性のある副作用について
- 副作用の早期発見のための検査（臨床検査、血圧モニタリング、心電図検査等）について
- 生殖能を有する患者では、妊娠していないことを確認するとともに、本剤の投与終了後一定期間は避妊すること
- 授乳中の患者では、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、医師の指示に従うこと

投与にあたって

投与方法(用法及び用量)

本剤の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」は以下のとおりです。

6. 用法及び用量
通常成人には、クラゾセンタンとして300mg(12mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する(クラゾセンタンとして10mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
7.2 中等度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスB)に対する投与の可否は慎重に判断し、投与する場合には、通常の用量の半量(クラゾセンタンとして5mg/時)に減量すること。クラゾセンタンとして150mg(6mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。
7.3 治療上やむを得ない場合を除きリファンピシンとの併用を避け、併用する場合は、通常の用量の4分の1(クラゾセンタンとして2.5mg/時)に減量し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。クラゾセンタンとして150mg(6mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、8.5mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。

	成人	中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスB)に投与する場合	リファンピシンと併用する場合
クラゾセンタンとして	300mg(12mL) (6mLバイアル2本)	150mg(6mL) (6mLバイアル1本)	150mg(6mL) (6mLバイアル1本)
点滴速度	17mL/時	17mL/時	8.5mL/時
クラゾセンタン用量	10mg/時	5mg/時	2.5mg/時

① 成人に投与する場合

クラゾセンタンとして300mg(6mLバイアル**2本**)を生理食塩液500mLに加える。

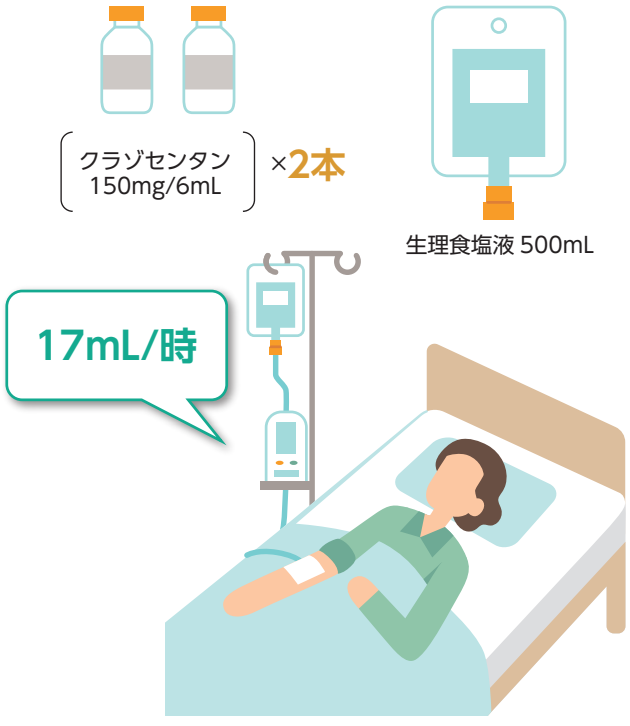
- 本剤は保存剤を含まないため、希釈後速やかに使用すること。また、バイアル中の残液は廃棄すること。

流量設定が可能な輸液ポンプ(容積制御方式又は滴下制御方式)を用いて**17mL/時**の速度で静脈内に持続投与する。
[クラゾセンタンとして**10mg**/時]

- 本剤を投与する場合は、0.2μmフィルターを通して投与すること。
- 本剤は、pHが7より低い場合や他の輸液剤と直接接触した場合に沈殿する可能性がある。本剤は、**「中心静脈」又は「末梢静脈」**から他の薬剤と混ざらないように、**単独で投与**すること。

くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。

- 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
- 24時間毎に薬剤を交換すること。残液は廃棄すること。



② 中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類クラスB）に投与する場合

通常の用量の半量（5mg/時）に減量すること。

クラゾセンタンとして150mg（6mLバイアル**1本**）を生理食塩液500mLに加える。

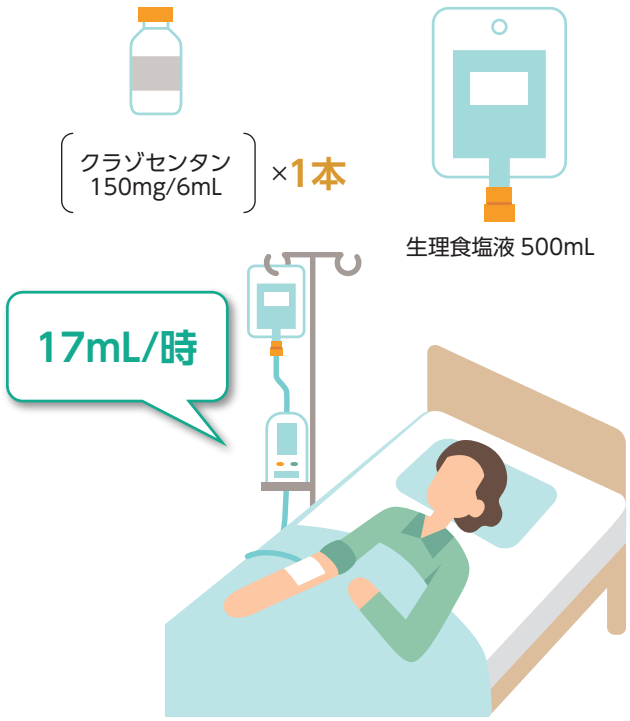
- 本剤は保存剤を含まないため、希釈後速やかに使用すること。また、バイアル中の残液は廃棄すること。

流量設定が可能な輸液ポンプ（容積制御方式又は滴下制御方式）を用いて**17mL/時**の速度で静脈内に持続投与する。
[クラゾセンタンとして**5mg**/時]

- 本剤を投与する場合は、0.2μmフィルターを通して投与すること。
- 本剤は、pHが7より低い場合や他の輸液剤と直接接触した場合に沈殿する可能性がある。本剤は、**「中心静脈」又は「末梢静脈」**から他の薬剤と混ざらないように、**単独で投与**すること。

くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。

- 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
- 24時間毎に薬剤を交換すること。残液は廃棄すること。



③ リファンピシンと併用する場合

通常の用量の4分の1（2.5mg/時）に減量すること。

クラゾセンタンとして150mg（6mLバイアル**1本**）を生理食塩液500mLに加える。

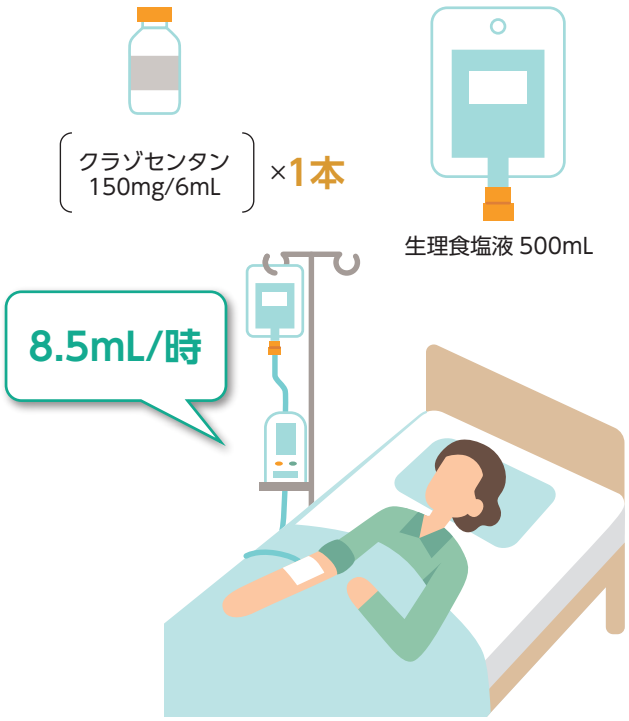
- 本剤は保存剤を含まないため、希釈後速やかに使用すること。また、バイアル中の残液は廃棄すること。

流量設定が可能な輸液ポンプ（容積制御方式又は滴下制御方式）を用いて**8.5mL/時**の速度で静脈内に持続投与する。
[クラゾセンタンとして**2.5mg**/時]

- 本剤を投与する場合は、0.2μmフィルターを通して投与すること。
- 本剤は、pHが7より低い場合や他の輸液剤と直接接触した場合に沈殿する可能性がある。本剤は、**「中心静脈」又は「末梢静脈」**から他の薬剤と混ざらないように、**単独で投与**すること。

くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。

- 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
- 24時間毎に薬剤を交換すること。残液は廃棄すること。



投与開始時、投与中及び投与後の注意

本剤の投与は、緊急時に十分な対応をとれる医療機関において、頭蓋内出血の診断及び治療に精通している医師のもとで行ってください。

	投与開始時	投与中/投与後	対処
体液コントロール 肺水腫、胸水、脳浮腫等の体液貯留が発現することがあります。		体液量の調節に留意してください。 体液貯留の初期症状を十分に観察してください。	特に、Triple H療法又はHyperdynamic療法が併用される場合は、体液貯留リスクが増強するおそれがあるため、慎重に体液量を管理してください。
血圧モニタリング 血圧低下が起こることがあります。	血圧が適切にコントロールされている状況下で投与を開始してください。	投与中は血圧を十分にモニタリングしてください。	
ヘモグロビン値測定 ヘモグロビン低下があらわれることがあります。	本剤の投与開始前にヘモグロビン値を測定してください。	必要に応じて本剤の投与中にヘモグロビン値を測定してください。	
心電図測定 QT間隔の延長があらわれるおそれがあります。	本剤の投与開始前に心電図を測定することが望ましいです。	本剤の投与中に心電図を測定することが望ましいです。	異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
臨床症状及びコンピューター断層撮影 頭蓋内出血があらわれることがあります。		臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行ってください。	頭蓋内出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。
肝機能障害を有する患者 血漿中濃度が上昇するおそれがあります。	肝機能検査を行ってください。		肝機能検査を行い、臨床的に顕著に肝酵素（AST、ALT）が上昇した場合、総ビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又は黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合は、本剤の投与を中止してください。
生殖能を有する者 （妊娠可能な患者）	本剤の投与開始前に妊娠していないことを確認してください。	本剤の投与終了後一定期間は避妊するよう指導してください。	
授乳婦		治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討してください。	

抗血小板薬との併用

抗血小板薬の併用有無別の有害事象発現状況

国内第Ⅲ相臨床試験（AC-054-305試験及びAC-054-306試験）において、抗血小板薬（アスピリン、クロピドグレル又はシロスタゾール）との併用例は、AC-054-305試験のプラセボ群49.5%（55/111例）、本剤投与群45.0%（49/109例）、AC-054-306試験のプラセボ群14.4%（16/111例）、本剤投与群3.7%（4/109例）に認められました。抗血小板薬併用有無別の有害事象の発現状況は以下のとおりでした。

	抗血小板薬の併用	AC-054-305試験		AC-054-306試験	
		プラセボ群	本剤投与群	プラセボ群	本剤投与群
有害事象	あり	90.9% (50/55例)	85.7% (42/49例)	100% (16/16例)	100% (4/4例)
	なし	94.6% (53/56例)	93.3% (56/60例)	95.8% (91/95例)	99.0% (104/105例)
頭蓋内出血関連の有害事象	あり	3.6% (2/55例)	0% (0/49例)	12.5% (2/16例)	0% (0/4例)
	なし	5.4% (3/56例)	6.7% (4/60例)	8.4% (8/95例)	2.9% (3/105例)
頭蓋内出血以外の出血関連の有害事象	あり	12.7% (7/55例)	6.1% (3/49例)	0% (0/16例)	0% (0/4例)
	なし	5.4% (3/56例)	11.7% (7/60例)	9.5% (9/95例)	1.9% (2/105例)

注意を要する副作用とその対策

一部承認外の用量の成績が含まれるデータですが、安全性情報のため紹介します。

体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）

■本剤の投与により体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫）が発現することがあります。

11. 副作用　11.1 重大な副作用
11.1.1 体液貯留：胸水（13.3%）、肺水腫（11.0%）、脳浮腫（0.5%）

発現状況

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での体液貯留関連の有害事象の発現割合は、本剤投与群で36.8%（106/288例）、プラセボ群で14.0%（36/257例）でした。主な体液貯留関連の有害事象は、胸水［本剤投与群15.6%（45/288例）、プラセボ群4.3%（11/257例）］、肺水腫［本剤投与群12.2%（35/288例）、プラセボ群4.3%（11/257例）］、及び脳浮腫［本剤投与群7.3%（21/288例）、プラセボ群2.3%（6/257例）］でした。

● 体液貯留に関連する有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ	本剤		
	N=257	※5mg/時 N=35	10mg/時 N=253	全ての用量 N=288
体液貯留に関連する有害事象	**36(14.0)**	**16(45.7)**	**90(35.6)**	**106(36.8)**
胸水	11(4.3)	4(11.4)	41(16.2)	45(15.6)
肺水腫	11(4.3)	7(20.0)	28(11.1)	35(12.2)
脳浮腫	6(2.3)	4(11.4)	17(6.7)	21(7.3)
眼瞼浮腫	0	1(2.9)	10(4.0)	11(3.8)
顔面浮腫	0	0	7(2.8)	7(2.4)
浮腫	1(0.4)	0	6(2.4)	6(2.1)
腹水	1(0.4)	0	4(1.6)	4(1.4)
全身性浮腫	0	1(2.9)	3(1.2)	4(1.4)
眼瞼腫脹	3(1.2)	1(2.9)	3(1.2)	4(1.4)
顔面腫脹	1(0.4)	0	3(1.2)	3(1.0)
注入部位腫脹	1(0.4)	1(2.9)	1(0.4)	2(0.7)
体液貯留	0	0	1(0.4)	1(0.3)
注射部位腫脹	0	0	1(0.4)	1(0.3)
末梢性浮腫	0	1(2.9)	0	1(0.3)
心嚢液貯留	0	0	1(0.4)	1(0.3)
腫脹	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.3)
滲出液	1(0.4)	0	0	0
注射部位浮腫	1(0.4)	0	0	0
関節滲出液	1(0.4)	0	0	0
皮膚浮腫	1(0.4)	0	0	0

MedDRA/J version 22.1　　n(%)

※承認外用量

初期症状

喀痰、咳嗽、息切れ、頻拍、頭痛、眩暈、視力低下等

対 処 法

本剤投与中は体液量の調節に留意し、体液貯留の初期症状を十分に観察してください。特に、Triple H療法又はHyperdynamic療法が併用される場合は、体液貯留リスクが増強するおそれがあるため、慎重に体液量を管理してください。

頭蓋内出血

■ **本剤の投与により頭蓋内出血（頭蓋内出血、硬膜外血腫）が発現することがあります。**

■ **本剤の投与は、緊急時に十分な対応をとれる医療機関において、頭蓋内出血の診断及び治療に精通している医師のもとで行ってください。**

11. 副作用　11.1 重大な副作用
11.1.2 頭蓋内出血（0.5%）、硬膜外血腫（頻度不明）

発現状況

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での頭蓋内出血関連の有害事象の発現割合は、本剤投与群で3.5%（10/288例）、プラセボ群で6.6%（17/257例）でした。主な有害事象は、脳出血［本剤投与群0.7%（2/288例）、プラセボ群1.2%（3/257例）］、くも膜下出血［本剤投与群0.3%（1/288例）、プラセボ群1.9%（5/257例）］、及び硬膜下血腫［本剤投与群0.3%（1/288例）、プラセボ群1.6%（4/257例）］でした。なお、本剤投与群で因果関係が否定されない重篤な頭蓋内出血が2例（頭蓋内出血、硬膜外血腫各1例）に認められました。

● 頭蓋内出血に関連する有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤 ※5mg/時 N=35	本剤 10mg/時 N=253	本剤 全ての用量 N=288
頭蓋内出血に関連する有害事象	**17(6.6)**	**2(5.7)**	**8(3.2)**	**10(3.5)**
脳出血	3(1.2)	1(2.9)	1(0.4)	2(0.7)
出血性脳梗塞	0	0	2(0.8)	2(0.7)
脳幹出血	0	0	1(0.4)	1(0.3)
硬膜外血腫	1(0.4)	1(2.9)	0	1(0.3)
頭蓋内出血	2(0.8)	0	1(0.4)	1(0.3)
破裂性脳動脈瘤	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.3)
くも膜下出血	5(1.9)	0	1(0.4)	1(0.3)
硬膜下血腫	4(1.6)	0	1(0.4)	1(0.3)
脳室内出血	1(0.4)	0	0	0

MedDRA/J version 22.1　　n(%)

※承認外用量

対 処 法

本剤の投与に際しては、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行ってください。頭蓋内出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

6. 用法及び用量
通常成人には、クラゾセンタンとして300mg(12mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する(クラゾセンタンとして10mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

低血圧／血圧低下

■ 本剤は血管拡張作用を有するため、血圧低下が起こることがあります。

■ 本剤の投与に際しては、血圧が適切にコントロールされている状況下で投与を開始し、投与中は血圧を十分にモニタリングしてください。

発現状況

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での低血圧関連の有害事象の発現割合は、本剤投与群で3.8%（11/288例）、プラセボ群で0.4%（1/257例）でした。また、顕著な血圧低値として、収縮期血圧90mmHg未満は、本剤投与群21.2%（61/288例）、プラセボ群8.2%（21/257例）、拡張期血圧60mmHg未満は、本剤投与群83.3%（240/288例）、プラセボ群62.3%（160/257例）に認められました。

● 低血圧に関連する有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤		
		※5mg/時 N=35	10mg/時 N=253	全ての用量 N=288
低血圧に関連する有害事象	**1(0.4)**	**2(5.7)**	**9(3.6)**	**11(3.8)**
低血圧	0	2(5.7)	8(3.2)	10(3.5)
血圧低下	1(0.4)	0	1(0.4)	1(0.3)
血液量減少性ショック	0	0	1(0.4)	1(0.3)

MedDRA/J version 22.1　　n(%)

● 血圧異常の発現割合（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤		
		※5mg/時 N=35	10mg/時 N=253	全ての用量 N=288
収縮期血圧（mmHg）				
<90	21(8.2)	4(11.4)	57(22.5)	61(21.2)
>140-180	250(97.3)	35(100.0)	228(90.1)	263(91.3)
>180	107(41.6)	11(31.4)	51(20.2)	62(21.5)
拡張期血圧（mmHg）				
<60	160(62.3)	30(85.7)	210(83.0)	240(83.3)
>90-120	216(84.0)	24(68.6)	162(64.0)	186(64.6)
>120	29(11.3)	2(5.7)	14(5.5)	16(5.6)

n(%)

※承認外用量

貧血／ヘモグロビン減少

■ ヘモグロビン低下があらわれることがあります。

■ 本剤の投与開始前及び必要に応じて本剤の投与中にヘモグロビン値を測定してください。

発現状況

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での貧血関連の有害事象の発現割合は、本剤投与群で17.0%（49/288例）、プラセボ群で10.5%（27/257例）でした。また、ヘモグロビン低値としてヘモグロビン値10g/dL未満は、本剤投与群59.7%（172/288例）、プラセボ群38.3%（98/256例）に認められました。

● 貧血に関連する有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤 ※5mg/時 N=35	本剤 10mg/時 N=253	本剤 全ての用量 N=288
貧血に関連する有害事象	**27(10.5)**	**4(11.4)**	**45(17.8)**	**49(17.0)**
貧血	24(9.3)	4(11.4)	44(17.4)	48(16.7)
ヘマトクリット減少	0	0	1(0.4)	1(0.3)
ヘモグロビン減少	0	0	1(0.4)	1(0.3)
赤血球数減少	0	0	1(0.4)	1(0.3)
術後貧血	1(0.4)	0	0	0
失血性貧血	1(0.4)	0	0	0
汎血球減少症	1(0.4)	0	0	0

MedDRA/J version 22.1　　n(%)

● ヘモグロビン低値の発現割合（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤 ※5mg/時 N=35	本剤 10mg/時 N=253	本剤 全ての用量 N=288
ヘモグロビン、n	256	35	253	288
LL　(<10g/dL)	98(38.3)	27(77.1)	145(57.3)	172(59.7)
LLL　(<8g/dL)	5(2.0)	4(11.4)	17(6.7)	21(7.3)
HH　(>ベースライン又は基準値上限+2g/dL)	26(10.2)	0	15(5.9)	15(5.2)
HHH(>ベースライン又は基準値上限+4g/dL)	3(1.2)	0	0	0

n(%)

※承認外用量

6. 用法及び用量
通常成人には、クラゾセンタンとして300mg(12mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する(クラゾセンタンとして10mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

肝機能異常

■ ALT、AST及びγ-GTP増加を含む肝機能異常の発現が報告されています。肝機能障害（Child-Pugh分類クラスA、B）を有する患者に本剤を投与する場合は、特に注意して観察してください。

発現状況

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での肝機能異常関連の有害事象の発現割合は、本剤投与群で38.9%（112/288例）、プラセボ群で37.0%（95/257例）でした。主な有害事象は、低アルブミン血症［本剤投与群14.6%（42/288例）、プラセボ群11.3%（29/257例）］、肝機能異常［本剤投与群8.7%（25/288例）、プラセボ群6.6%（17/257例）］でした。

● 肝機能異常に関連する有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤 ※5mg/時 N=35	本剤 10mg/時 N=253	本剤 全ての用量 N=288
肝機能異常に関連する有害事象	**95(37.0)**	**13(37.1)**	**99(39.1)**	**112(38.9)**
低アルブミン血症	29(11.3)	2(5.7)	40(15.8)	42(14.6)
肝機能異常	17(6.6)	6(17.1)	19(7.5)	25(8.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12(4.7)	3(8.6)	10(4.0)	13(4.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(1.9)	4(11.4)	9(3.6)	13(4.5)
肝酵素上昇	15(5.8)	0	12(4.7)	12(4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8(3.1)	3(8.6)	8(3.2)	11(3.8)
肝機能検査異常	10(3.9)	0	11(4.3)	11(3.8)
肝機能検査値上昇	18(7.0)	0	11(4.3)	11(3.8)
腹水	1(0.4)	0	4(1.6)	4(1.4)
薬物性肝障害	1(0.4)	1(2.9)	2(0.8)	3(1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.4)	1(2.9)	1(0.4)	2(0.7)
血中ビリルビン増加	0	0	1(0.4)	1(0.3)
肝嚢胞	0	1(2.9)	0	1(0.3)
肝障害	3(1.2)	0	0	0

MedDRA/J version 22.1　　n(%)

※承認外用量

対 処 法

肝機能検査を行い、臨床的に顕著に肝酵素（AST、ALT）が上昇した場合、総ビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又は黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合は、本剤の投与を中止してください。

頻脈性不整脈（QT延長を含む上室性及び心室性不整脈）

- **QT間隔の延長があらわれるおそれがあります。**
- **本剤の投与開始前及び投与中に心電図を測定することが望ましいです。**
- **QT延長を起こすことが知られている薬剤（アミオダロン、モキシフロキサシン、キニジン等）との併用には十分に注意してください。**

発現状況

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験での頻脈性不整脈関連の有害事象の発現割合は、本剤投与群で3.8%（11/288例）、プラセボ群で4.3%（11/257例）であり、プラセボ群の1例にトルサード　ド　ポアントが認められました。

● 頻脈性不整脈に関連する有害事象（日本人安全性解析対象集団）

	プラセボ N=257	本剤		
		※5mg/時 N=35	10mg/時 N=253	全ての用量 N=288
頻脈性不整脈に関連する有害事象	**11（4.3）**	**3（8.6）**	**8（3.2）**	**11（3.8）**
心房細動	6（2.3）	2（5.7）	5（2.0）	7（2.4）
上室性期外収縮	0	1（2.9）	1（0.4）	2（0.7）
心室性期外収縮	1（0.4）	0	2（0.8）	2（0.7）
洞性頻脈	0	1（2.9）	0	1（0.3）
上室性頻脈	2（0.8）	0	1（0.4）	1（0.3）
心電図QT延長	2（0.8）	0	0	0
トルサード　ド　ポアント	1（0.4）	0	0	0
心室細動	1（0.4）	0	0	0

MedDRA/J version 22.1　　n（%）

※承認外用量

健康成人35例を対象とした海外臨床試験において、本剤を高用量（20mg/時及び60mg/時を各3時間）静脈内持続投与し、QT間隔に及ぼす影響を検討した結果、QT間隔の延長が認められました。

対 処 法

心電図異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

6. 用法及び用量
通常成人には、クラゾセンタンとして300mg（12mL）を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する（クラゾセンタンとして10mg/時）。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

付録

くも膜下出血の重症度分類

本剤の臨床試験では、くも膜下出血の重症度の判定に世界脳神経外科学会連合（World Federation of Neurosurgical Surgeons：WFNS）分類を使用しました。
WFNS分類はGlasgow Coma Scale（GCS）及び主な局所神経症状の有無により決定されます。

●世界脳神経外科学会連合（World Federation of Neurosurgical Surgeons：WFNS）分類

Grade	GCS	主な局所神経症状 （失語又は片麻痺）
Ⅰ	15	有無は不問※
Ⅱ	14～13	無
Ⅲ	14～13	有
Ⅳ	12～7	有無は不問
Ⅴ	6～3	有無は不問

参考：Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. J Neurosurg 1988; 68: 985-986.
※：本剤の臨床試験では、稀ではあるが失語を合併している場合を鑑み、分類Ⅰの主な局所神経症状を「有無は不問」とした。

●Glasgow Coma Scale（GCS）

1. 開眼（eye opening、E）	E
自発的に開眼 呼びかけにより開眼 痛み刺激により開眼 なし	4 3 2 1
2. 最良言語反応（best verbal response、V）	V
見当識あり 混乱した会話 不適当な発語 理解不明の音声 なし	5 4 3 2 1
3. 最良運動反応（best motor response、M）	M
命令に応じて可 疼痛部へ 逃避反応として 異常な屈曲運動 伸展反応（除脳姿勢） なし	6 5 4 3 2 1

正常ではE、V、Mの合計が15点、深昏睡では3点となる。

参考：Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet 1974; 2: 81-84.
日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編：脳卒中治療ガイドライン2021. 協和企画; 2021: 293.

くも膜下出血の程度の分類

本剤の臨床試験では、くも膜下出血のコンピューター断層撮影（Computed Tomography：CT）分類として、Fisher分類を使用しました。

●Fisher分類

1	くも膜下腔に血液が認められない
2	びまん性又は薄い血液で、すべてのCT断面に垂直な層（半球間裂、島槽、迂回槽）において1mm未満
3	限局性凝結塊やCT断面に垂直な層において1mm以上の厚さの血液
4	びまん性又はくも膜下腔の血液がないが、脳内又は脳室内血腫がある

参考：Fisher CM, et al.: Neurosurgery. 1980; 6(1): 1-9.

肝機能障害の重症度分類

●Child-Pugh score分類

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度	時々昏睡あり
腹水	なし	少量	中等量
血清アルブミン値(g/dL)	3.5超	2.8～3.5	2.8未満
プロトロンビン時間(%)	70超	40～70	40未満
血清ビリルビン(mg/dL)	2.0未満	2.0～3.0	3.0超
PBCにおける血清ビリルビン(mg/dL)	4.0未満	4.0～10.0	10.0超

5～6点：A
7～9点：B
10～15点：C
参考：Pugh RN, et al.: Br J Surg. 1973: 60; 646-649.
日本肝臓学会 編「肝臓専門医テキスト 改訂第3版」2020年, P78, 南江堂

一部承認外の用量の成績が含まれるデータですが、安全性情報のため紹介します。

第Ⅱ相臨床試験(AC-054-202試験)においてaSAH後12週間の治験期間に発現した副作用(日本人安全性解析対象集団)

器官別大分類/基本語	本剤	
	※5mg/時 N=35	10mg/時 N=35
副作用	14(40.0)	15(42.9)
血液およびリンパ系障害	2(5.7)	2(5.7)
貧血	1(2.9)	1(2.9)
血小板減少症	0	1(2.9)
白血球減少症	1(2.9)	0
代謝および栄養障害	2(5.7)	0
低カリウム血症	1(2.9)	0
低ナトリウム血症	1(2.9)	0
神経系障害	3(8.6)	0
脳血管収縮	3(8.6)	0
脳浮腫	1(2.9)	0
眼障害	1(2.9)	1(2.9)
眼瞼浮腫	0	1(2.9)
斜視	1(2.9)	0
心臓障害	1(2.9)	2(5.7)
心房細動	0	1(2.9)
心不全	0	1(2.9)
洞性頻脈	1(2.9)	0
上室性期外収縮	1(2.9)	0
血管障害	1(2.9)	0
低血圧	1(2.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(20.0)	4(11.4)
肺水腫	4(11.4)	2(5.7)
胸水	2(5.7)	2(5.7)
鼻閉	1(2.9)	1(2.9)
肝胆道系障害	3(8.6)	2(5.7)
肝機能異常	2(5.7)	2(5.7)
肝障害	1(2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1(2.9)
そう痒症	0	1(2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(2.9)	0
全身性浮腫	1(2.9)	0
臨床検査	1(2.9)	6(17.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(2.9)	4(11.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(2.9)	4(11.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(2.9)	4(11.4)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.9)	0
硬膜外血腫	1(2.9)	0

MedDRA/J version 22.1　　n(%)
※承認外用量

第Ⅲ相臨床試験（AC-054-305試験）において本剤投与開始から投与終了（中止）後30日までに治療下で発現した副作用（安全性解析対象集団）

副作用の種類	本剤 10mg/時 N=109
副作用	40（36.7）
胸水	15（13.8）
肺水腫	13（11.9）
顔面浮腫	5（4.6）
鼻閉	5（4.6）
腹水	4（3.7）
遅発性虚血性神経脱落症状	4（3.7）
脳血管収縮	3（2.8）
貧血	2（1.8）
低ナトリウム血症	2（1.8）
浮腫	2（1.8）
肺うっ血	2（1.8）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.9）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.9）
心不全	1（0.9）

副作用の種類	本剤 10mg/時 N=109
脳梗塞	1（0.9）
便秘	1（0.9）
譫妄	1（0.9）
眼瞼浮腫	1（0.9）
全身性浮腫	1（0.9）
頭蓋内出血	1（0.9）
幻視	1（0.9）
肝酵素上昇	1（0.9）
肝機能異常	1（0.9）
低アルブミン血症	1（0.9）
低血圧	1（0.9）
中耳炎	1（0.9）
肺炎	1（0.9）
洞結節機能不全	1（0.9）

MedDRA/J version 22.1　　n（%）

第Ⅲ相臨床試験（AC-054-306試験）において本剤投与開始から投与終了（中止）後30日までに治療下で発現した副作用（安全性解析対象集団）

副作用の種類	本剤 10mg/時 N=109
副作用	37（33.9）
胸水	14（12.8）
肺水腫	11（10.1）
鼻閉	3（2.8）
肺うっ血	3（2.8）
貧血	2（1.8）
肝機能異常	2（1.8）
低血圧	2（1.8）
肝機能検査異常	2（1.8）
悪心	2（1.8）
眼瞼腫脹	2（1.8）
不整脈	1（0.9）
無気肺	1（0.9）
脳浮腫	1（0.9）
心拡大	1（0.9）
遅発性虚血性神経脱落症状	1（0.9）
眼瞼浮腫	1（0.9）

副作用の種類	本剤 10mg/時 N=109
顔面浮腫	1（0.9）
頭痛	1（0.9）
肝酵素上昇	1（0.9）
ほてり	1（0.9）
低アルブミン血症	1（0.9）
低ナトリウム血症	1（0.9）
血液量減少性ショック	1（0.9）
注射部位反応	1（0.9）
不眠症	1（0.9）
肝機能検査値上昇	1（0.9）
眼充血	1（0.9）
浮腫	1（0.9）
口腔咽頭腫脹	1（0.9）
肺炎	1（0.9）
硬膜下ヒグローマ	1（0.9）
頻脈	1（0.9）

MedDRA/J version 22.1　　n（%）

エンドセリン受容体拮抗薬　薬価基準収載

ピヴラッツ® 点滴静注液150mg

劇薬、処方箋医薬品　注意－医師等の処方箋により使用すること

PIVLAZ® I.V. Infusion liquid　一般名 クラゾセンタンナトリウム

日本標準商品分類番号	87219

承認番号	30400AMX00012000
薬価基準収載年月	2022年4月
販売開始年月	2022年4月
貯法	室温保存
有効期間	3年

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者[9.5 参照]
2.3 重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスC)[9.3.1、16.6.2 参照]
2.4 頭蓋内出血が継続している患者[出血を助長する可能性がある。][5.2、8.6、9.1.4 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名		ピヴラッツ点滴静注液150mg
有効成分	クラゾセンタンナトリウム	161.4mg(クラゾセンタンとして150mg)
添加剤	トロメタモール	60mg
	エデト酸ナトリウム水和物	0.6mg
	塩化ナトリウム	15mg
	塩酸(pH調節剤)	適量
	注射用水	適量

3.2 製剤の性状

1バイアル(6mL)中

販売名	ピヴラッツ点滴静注液150mg	pH	7.5～8.5
性状	無色の澄明な液	浸透圧比注)	約1(日局生理食塩液に対する比)

注) 2バイアルを500mLの生理食塩液で希釈した液(300mg/512mL)

4. 効能又は効果

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 くも膜下出血の重症度、血腫量、脳梗塞の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の要否を判断すること。次の患者における有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1、17.1.2 参照]
- World Federation of Neurosurgical Surgeons分類Vの患者
- 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者
- Fisher分類3以外の患者

5.2 破裂脳動脈瘤に対し、外科的治療又は血管内治療等により適切に止血が達成された患者に投与すること。[2.4、17.1.1、17.1.2 参照]

6. 用法及び用量

通常成人には、クラゾセンタンとして300mg(12mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する(クラゾセンタンとして10mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤はくも膜下出血発症から48時間以内を目安に投与を開始すること。
7.2 中等度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスB)に対する投与の可否は慎重に判断し、投与する場合には、通常の用量の半量(クラゾセンタンとして5mg/時)に減量すること。クラゾセンタンとして150mg(6mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。[9.3.2、16.6.2 参照]
7.3 治療上やむを得ない場合を除きリファンピシンとの併用を避け、併用する場合は、通常の用量の4分の1(クラゾセンタンとして2.5mg/時)に減量し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。クラゾセンタンとして150mg(6mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、8.5mL/時の速度で静脈内にくも膜下出血発症15日目まで投与する。[10.2、16.7.2 参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の投与は、緊急時に十分な対応をとれる医療機関において、頭蓋内出血の診断及び治療に精通している医師のもとで行うこと。
8.2 本剤投与により肺水腫、胸水、脳浮腫等の体液貯留が発現することがあるため、本剤投与中は体液量の調節に留意し、体液貯留の初期症状を十分に観察すること。特に、Triple H療法又はHyperdynamic療法が併用される場合は、体液貯留リスクが増強するおそれがあるため、慎重に体液量を管理すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.1 参照]
8.3 本剤は血管拡張作用を有するため、血圧低下が起こることがある。本剤投与に際しては、血圧が適切にコントロールされている状況下で投与を開始し、投与中は血圧を十分にモニタリングすること。
8.4 ヘモグロビン低下があらわれることがあるので、本剤の投与開始前、及び必要に応じて本剤の投与中にヘモグロビン値を測定すること。
8.5 QT間隔の延長があらわれるおそれがあるので、本剤の投与開始前及び投与中に心電図を測定することが望ましい。異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[9.1.1、10.2、17.3.1 参照]
8.6 本剤の投与に際しては、臨床症状及びコンピューター断層撮影による観察を十分に行い、頭蓋内出血が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.4、11.1.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT間隔延長のある患者、QT間隔延長のおそれ、又はその既往歴のある患者
本剤の投与開始前及び投与中に心電図を測定すること。QT間隔延長が起こるおそれ、又は悪化するおそれがある。[8.5、10.2、17.3.1 参照]

9.1.2 脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者
本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。脳浮腫が発現又は悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肺水腫又は胸水のある患者
本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。肺水腫又は胸水が悪化する可能性がある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.4 出血している患者(硝子体出血、消化管出血等)
患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。出血を助長する可能性がある。[2.4、11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスC)
投与しないこと。血漿中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、16.6.2 参照]

9.3.2 肝機能障害を有する患者(重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスC)を除く)
肝機能検査を行い、臨床的に顕著に肝酵素(AST、ALT)が上昇した場合、総ビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又は黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合は、本剤の投与を中止すること。血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な患者では、妊娠していないことを確認した後、本剤の投与を開始するとともに、本剤の投与終了後一定期間は避妊するよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対しては投与しないこと。動物実験(ラット及びウサギ)において、エンドセリン受容体拮抗作用に基づく胚毒性及び催奇形性が認められた。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。くも膜下出血術後患者を対象とした国内臨床試験において、肺水腫の発現割合が高かった。[11.1.1 参照]

10. 相互作用

クラゾセンタンはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ファスジル塩酸塩水和物	血圧低下が増強される可能性がある。また、出血傾向の増強をきたすおそれがある。併用する場合には、血圧及び出血の徴候を観察するなど注意すること。	ともに血管拡張作用を有することから、血圧及び出血傾向に影響を及ぼす可能性がある。
血管拡張薬 ニカルジピン塩酸塩等	血圧低下が増強される可能性があるので、血圧を観察するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は血管拡張作用を有することから、血圧に影響を及ぼす可能性がある。
オザグレルナトリウム	出血傾向の増強をきたすおそれがある。併用する場合には、出血の徴候を観察するなど注意すること。	本剤は血管拡張作用を有することから、出血を助長する可能性がある。
リファンピシン [7.3、16.7.2 参照]	OATP1B1/1B3の阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。	OATP1B1/1B3の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
OATP1B1/1B3を阻害する薬剤 シクロスポリンA、ロピナビル、リトナビル等	OATP1B1/1B3の阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。 やむを得ず併用する際には、減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤のOATP1B1/1B3の阻害作用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン、モキシフロキサシン、キニジン等[8.5、9.1.1、17.3.1 参照]	QT間隔延長、心室性不整脈(TdPを含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、いずれもQT間隔を延長させる可能性があるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 体液貯留：胸水(13.3%)、**肺水腫**(11.0%)、**脳浮腫**(0.5%) [8.2、9.1.2、9.1.3、9.8 参照]
11.1.2 頭蓋内出血(0.5%)、**硬膜外血腫**(頻度不明) [8.6、9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用
〔3 % 以 上〕呼吸器：鼻閉
〔1～3%未満〕血液：貧血、代謝：低ナトリウム血症、循環器：低血圧、呼吸器：肺うっ血、肝臓：肝機能異常、全身障害：顔面浮腫、浮腫、胃腸：腹水
〔頻 度 不 明〕感染症：肺炎、血液：出血(硝子体出血、網膜出血等)、循環器：心不全

13. 過量投与

13.1 症状
過量投与の最初の徴候は、急激に発現する頭痛であり、悪心及び嘔吐を伴うことがある。[16.1.1 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意
本剤は保存剤を含まないため、希釈後速やかに使用すること。また、バイアル中の残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 本剤を投与する場合は、0.2μmフィルターを通して投与すること。
14.2.2 本剤は、pHが7より低い場合や他の輸液剤と直接接触した場合に沈殿する可能性がある。本剤は、中心ラインの専用ルーメン、又は専用の注入ラインを用いて単独で投与すること。
14.2.3 24時間毎に薬剤を交換すること。残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報
ラット、イヌ及びミニブタを用いた4週間までの反復毒性試験では、エンドセリン受容体拮抗薬の薬理作用に起因する精細管拡張が認められた。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

6mLバイアル×10本

●詳細は電子添文等をご参照ください。また、電子添文等の改訂に十分ご留意ください。

2024年4月改訂(第3版)

製造販売元
ネクセラファーマジャパン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番2号

文献請求先及び問い合わせ先
ネクセラ DIセンター
フリーダイヤル **0120-664-553**
受付時間：月～金 9:00～17:00 (祝日・当社休業日を除く)
医療関係者向け 製品情報サイト https://www.pivlaz.jp/

JP-CL-00001
PVB0001E
2026年2月作成