

PIVLAZ[®] マネジメントガイド

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

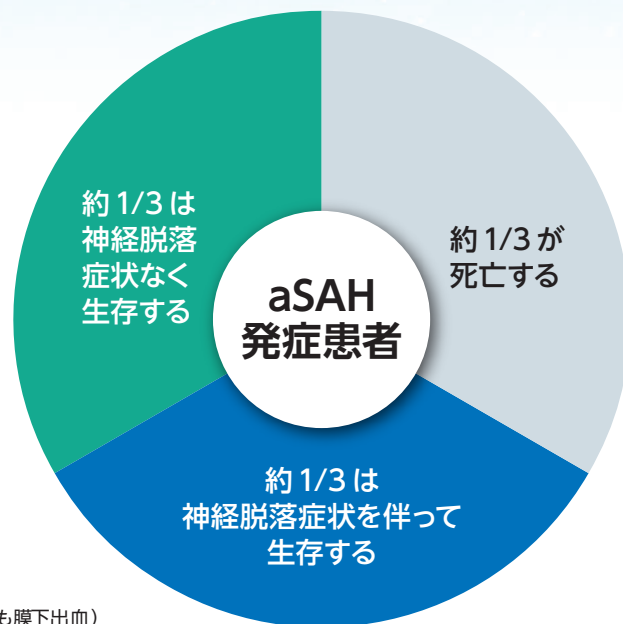
一般名 クラゾセンタンナトリウム

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]

くも膜下出血後の転帰

aSAH患者のうち、永続的な神経脱落症状が残ることなく生存するのは、全患者の約1/3です¹⁻³⁾。
生存した残りの2/3の患者ではしばしば合併症が発現し、その約半数には、脳動脈瘤処置後に発現する可能性があるさまざまな二次イベントのために、永続的な神経脱落症状が残ります²⁾。
治療を受けているaSAH患者でしばしば発現する主要な合併症の1つが、脳血管攣縮です²⁾。

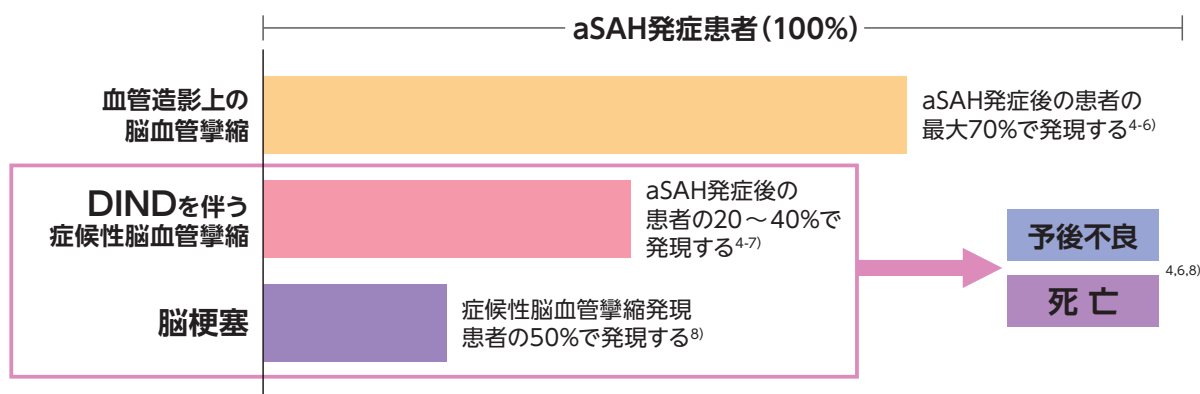


aSAH : aneurysmal subarachnoid hemorrhage (脳動脈瘤によるくも膜下出血)

- 1) van Gijn J, et al.: Lancet 2007; 369(9558): 306-318.
- 2) Connolly ES, Jr., et al.: Stroke 2012; 43(6): 1711-1737.
- 3) Stienen MN, et al.: Stroke 2018; 49(2): 333-340.

くも膜下出血後の脳血管攣縮

血管造影上の脳血管攣縮は、aSAH発症後の患者の最大70%で発現し、DINDを伴う症候性の脳血管攣縮や脳梗塞の原因となるとされています⁴⁻⁸⁾。



DIND: Delayed Ischemic Neurological Deficit(遅発性虚血性神経脱落症状)

- De Oliveira JG, et al: Neurosurg Rev. 2007; 30(1): 22-30.
- 4) Frontera JA, et al: Stroke 2009; 40(6): 1963-1968.
 - 5) Mijiti M, et al: PLoS One 2016; 11(12): e0168657.
 - 6) Daou BJ, et al: CNS Neurosci Ther. 2019; 25(10): 1096-1112.
 - 7) Dorsch N.: Acta Neurochir Suppl. 2011; 110(pt 1): 5-6.
 - 8) Mayberg MR, et al: Stroke 1944; 25(11): 2315-2328.

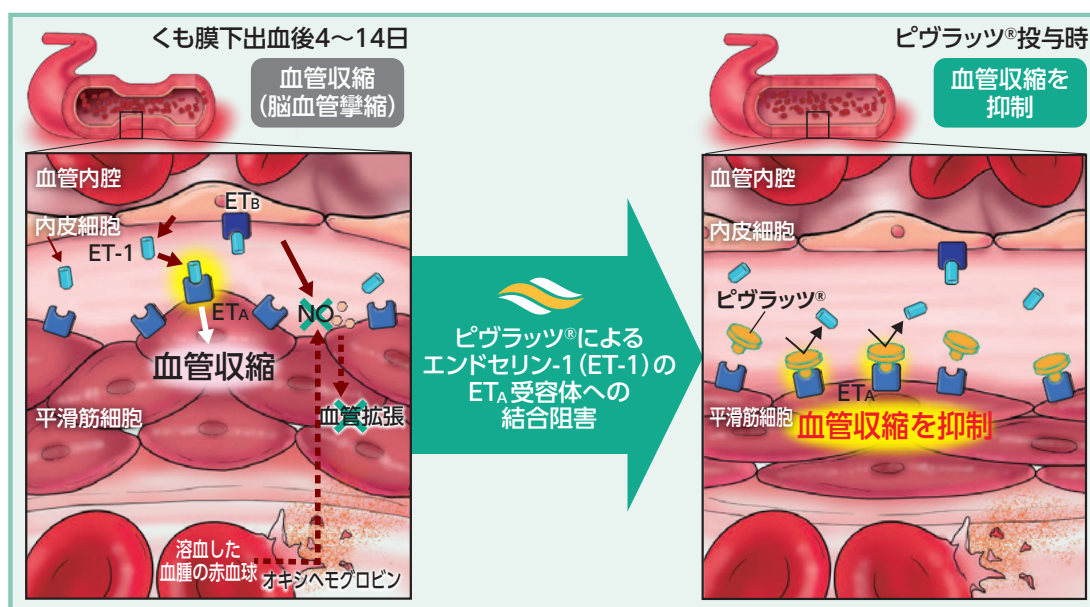
ピヴラッツ®について

ピヴラッツ®は、くも膜下出血の手術後の脳血管攣縮、それに伴う脳梗塞や脳虚血症状の発症を抑える薬です。



作用機序

脳血管攣縮の発現メカニズムは明らかにはされていませんが、血管内皮細胞で産生されたET-1は、主に血管平滑筋細胞膜上に発現しているET_A受容体に結合して強力な血管収縮作用を示します。この作用が脳血管攣縮の発現に関与していると考えられています。ピヴラッツ®は、ET_A受容体への選択的な結合阻害により血管の収縮を抑制し、脳血管攣縮の発現を抑制します。



9) Davenport AP, et al.: Pharmacol Rev. 2016; 68(2): 357-418.

投与開始前に

適応となる患者

■ 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

■ 効能又は効果に関連する注意

- 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
- 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。

ピヴラッツ®適正使用ガイドより

DI情報「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「10. 相互作用」も併せてご確認ください。

患者又は家族への説明

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

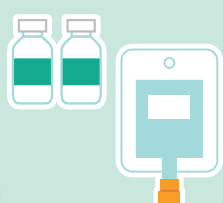
- ☐ 治療の方法、ピヴラッツ投与によるベネフィットとリスク、発現する可能性のある副作用について
- ☐ 副作用の早期発見のための検査（臨床検査、血圧モニタリング、心電図検査等）について
- ☐ 生殖能を有する患者では、妊娠していないことを確認するとともに、本剤の投与終了後一定期間は避妊すること
- ☐ 授乳中の患者では、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、医師の指示に従うこと



ピヴラッツ®適正使用ガイドより

用法及び用量

- 通常成人には、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、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**]
- くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、**発症日を1日目としてくも膜下出血発症15日目まで**投与する。(最大30バイアル)
- 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。
- 中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類クラスB)、リファンピシンと併用する場合は減量する。

対象	成人に投与する場合	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  生理食塩液 500mL	150mg (6mL) 6mLバイアル 1本  生理食塩液 500mL	150mg (6mL) 6mLバイアル 1本  生理食塩液 500mL
用量	通常用量 (10mg/時) 240mg/24時間	通常量の半量 (5mg/時) 120mg/24時間	通常量の1/4量 (2.5mg/時) 60mg/24時間
点滴速度	17mL/時	17mL/時	8.5mL/時

発症日からの投与日数の考え方の例

- 24時間毎に薬剤を交換し (↓)、残液は廃棄してください。

	発症日															最終投与日	
例	1日目 5/1日	2日目 5/2月	3日目 5/3火	4日目 5/4水	5日目 5/5木	6日目 5/6金	7日目 5/7土	8日目 5/8日	9日目 5/9月	10日目 5/10火	11日目 5/11水	12日目 5/12木	13日目 5/13金	14日目 5/14土	15日目 5/15日	16日目 5/16月	
発症1日目 19時 投与開始	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	合計 30バイアル
発症2日目 10時 投与開始		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	合計 28バイアル
発症3日目 12時 投与開始			↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	合計 26バイアル

最終投与分は翌日に
またがって24時間投与可

薬剤投与時の注意

- 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。
- **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・投与後の観察ポイント

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。	

ピヴラッツ®適正使用ガイドより

注意を要する副作用

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%）

初期症状 喀痰、咳嗽、息切れ、頻拍、頭痛、眩暈、視力低下等

ピヴラッツ®適正使用ガイドより

■投与開始から胸水／肺水腫発現までの日数（国内第Ⅲ相試験）

		AC-054-305試験（コイリング）		AC-054-306試験（クリッピング）	
		プラセボ群 (N=111)	ピヴラッツ® 10mg/時群 (N=109)	プラセボ群 (N=111)	ピヴラッツ® 10mg/時群 (N=109)
胸水/肺水腫 発現例数		7	29	10	25
発現日 (日)	平均値	4.0	6.1	4.4	5.2
	中央値	4.0	5.0	4.5	5.0

参考 静脈内輸液の管理

国内第Ⅲ相試験では、水分過負荷を避けるため正常血液量を保つよう以下の事項を推奨していました。

水分過負荷を避けるため正常血液量を保つよう、以下の事項を推奨する。

- 1) 生理食塩液、乳酸リンゲル液、又は輸液用電解質液を開始用量1.0～1.5mL/kg/時で投与する。この毎時注入量には、治験薬とあわせて投与する液量も含み、静脈投与する他の製剤に基づいて調節すること。
- 2) 正常血液量かどうかを評価する。下記を正常血液量の徴候とする。
 - a) 24時間の総水分排出量が水分摂取量とよく均衡がとれている（500mL/日以内）。
 - b) 人工呼吸器を外した自発呼吸の状態ではIVCに虚脱が認められない（径の変動が40%未満）。
 - c) 人工呼吸患者では、1回換気量10mL/kg、呼気終末陽圧（PEEP）が0cmH₂Oとして、吸気時のIVC径が15%以上増大
 - d) SVVが10%未満
 - e) 受動的下肢挙上で1回拍出量の増加が10%未満（循環モニタリング装置で測定）

承認時評価資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のコイリング術後患者を対象とした第Ⅲ相試験

承認時評価資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のクリッピング術後患者を対象とした第Ⅲ相試験

Endo H. et al.: J Neurosurg. 2022; 137(6): 1707-1717.

COI：本研究はIdorsia Pharmaceuticals Japanの資金により行われた。著者はIdorsia Pharmaceuticals Japanよりコンサルタント料等を受領している。

本項目は臨床試験における肺合併症の発現状況、静脈内輸液管理の基準を紹介するためのものです。特定の治療法などを推奨するものではありません。

脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2025〕

IV くも膜下出血

7 遅発性脳血管攣縮

7-1 遅発性脳血管攣縮の治療

推奨

1. 急性期破裂脳動脈瘤治療後には、腰椎ドレナージの留置が妥当である（**推奨度 B エビデンスレベル中**）。ただし、急性期外科治療（開頭術）例では、脳槽ドレナージの留置も妥当である（**推奨度 B エビデンスレベル中**）。
2. クラゾセンタン（**推奨度 B エビデンスレベル中**）や、ファスジル、オザグレルナトリウム（**推奨度 B エビデンスレベル低**）を静脈内投与することは妥当である。
3. 遅発性脳血管攣縮発症前のtriple H療法は科学的根拠がないので、行うべきではない（**推奨度 E エビデンスレベル低**）。
4. 遅発性脳血管攣縮と診断された場合、循環血液量を正常に保ち、心機能を増強させるhyperdynamic療法を考慮しても良い（**推奨度 C エビデンスレベル低**）。
5. 血管内治療として、血管拡張薬の選択的動注療法や経皮的血管形成術（PTA）などを考慮しても良い（**推奨度 C エビデンスレベル中**）。

■エビデンスレベル

エビデンスレベル	定義
高	良質な複数RCTによる一貫したエビデンス、もしくは観察研究などによる圧倒的なエビデンスがある。今後の研究により評価が変わることはまずない。
中	重要なlimitationのある（結果に一貫性がない、方法論に欠陥、非直接的である、不精確である）複数RCTによるエビデンス、もしくは観察研究などによる非常に強いエビデンスがある。もしさらなる研究が実施された場合、評価が変わる可能性が高い。
低	観察研究、体系化されていない臨床経験、もしくは重大な欠陥をもつ複数RCTによるエビデンス。あらゆる効果の推定値は不確実である。

〔引用文献〕 1) <https://www.uptodate.com/ja/home/grading-tutorial#>

2) Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141: 535-705.

■推奨度

推奨度	定義	内容
A	強い推奨	行うよう勧められる 行うべきである
B	中等度の推奨	行うことは妥当である
C	弱い推奨	考慮しても良い 有効性が確立していない
D	利益がない	勧められない 有効ではない
E	有害	行わないよう勧められる 行うべきではない

Q & A

Q 「48時間以内を目安に投与開始」と電子添文にありますが、48時間を過ぎた場合は投与できないのですか？

A 「目安」としていますので48時間以内に制限されるわけではありません。しかし、動脈瘤によるくも膜下出血発症後の病院への搬送、手術及び検査の実施等を考慮し、国内第Ⅲ相試験の基準に基づいて48時間以内を目安に本剤の投与を開始する必要があると考え設定していますので、可能な限り早めの投与開始をお願いします。
保険請求については、医療機関より中央社会保険医療協議会にご相談ください。

Q 高齢者へ投与する場合の用法・用量を教えてください。

A 電子添文では、高齢者の用法・用量についての規定はありません。
国内臨床試験において、肺水腫の発現割合は高齢者群で高くなりました。そのため、投与の際は状態を十分に観察しながら、慎重な投与をお願いします。
[出典：電子添文]

Q 腎障害患者へ投与する場合の用法・用量を教えてください。

A 電子添文では、腎機能障害のある患者さんへの投与は制限されていません。
[出典：電子添文]

Q 中心静脈からの投与は可能ですか？

A 中心静脈からの投与は可能です。なお、静脈内への持続投与であれば投与部位は規制されていません。
[出典：適正使用ガイド]

Q DPC包括評価の対象ですか？

A 2024年6月1日より包括評価の対象薬剤となりました。
詳細につきましては2024年3月21日に発出された厚生労働省の資料をご確認ください。
[出典：厚生労働省HP]

ネクセラファーマジャパン株式会社