

徹底解説

# クラゾセンタン投与法の 実践的手引き

開催日: 2025年12月4日[木]

会場: TKPガーデンシティ新大阪

エンドセリン受容体拮抗薬クラゾセンタンは「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」を効能又は効果として2022年1月に製造販売承認を世界で初めて取得し、脳血管攣縮管理に大きな変化をもたらした。クラゾセンタン投与時には、従来と異なる全身管理、特に水分管理に習熟する必要がある。そのため、SAH/スパズム・シンポジウムでは「クラゾセンタン投与法の実践的手引き」\*を作成した。本座談会では、本手引きの作成に携わったくも膜下出血診療のエキスパートに、クラゾセンタンの対象患者や投与中・投与後の管理などについてご解説いただく。



\*クラゾセンタン投与法の実践的手引き  
[https://www.spasm-sympo.org/medical\\_guide/index.html](https://www.spasm-sympo.org/medical_guide/index.html)

座長

**鈴木 秀謙** 先生

三重大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 教授

出席者

**堀江 信貴** 先生

広島大学大学院医学系科学研究科 脳神経外科学 教授

出席者

**中川 一郎** 先生

奈良県立医科大学 脳神経外科 教授

出席者

**遠藤 英徳** 先生

東北大学大学院医学系研究科 神経外科学分野 教授



※本文中の医師名は敬称を省略しております。

## くも膜下出血術後の血管攣縮管理における治療選択肢 クラゾセンタン



鈴木 秀謙 先生

**鈴木** エンドセリン(ET)受容体拮抗薬クラゾセンタンは「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」を適応として、世界に先駆け日本で承認され、2022年4月の発売から3年以上が経過しました。リアルワールドエビデンスが次々と報告され、実臨床で有効性を実感されている先生方も少

くないと思われます。一方で、クラゾセンタンの投与にあたっては注意すべき点があります。水分管理や合併症への対策が不十分な場合、期待される効果が得られないだけでなく、患者さんの予後に影響を及ぼす可能性もあります。こうした課題を踏まえ、SAH/スパズム・シンポジウムにて「クラゾセンタン投与方法の実践的引き」<sup>1)</sup>を作成し、公開することとなりました。本日は、この引きの作成に携わったくも膜下出血診療のエキスパートの先生方にお集まりいただきました。クラゾセンタンの効果を十分に得るためには、水分管理や合併症への対応を含めた適切な術後管理が必要です<sup>1)</sup>。一方で、施設や医師の経験に基づく使用では、適切な管理手順の確立までに一定の期間を要することも考えられます。そこで、これからクラゾセンタンの使用を検討される先生方や、

副作用対策などに課題を感じていらっしゃる先生方に向けて、本引きの意図を共有し、患者さんの転帰改善につなげていければと考えております。まずは、くも膜下出血診療の変遷とクラゾセンタンのエビデンスについて、遠藤先生からご説明いただきます。

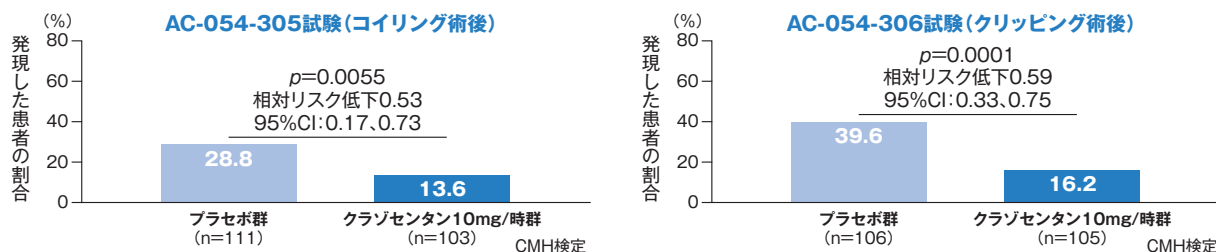
**遠藤** 脳動脈瘤によるくも膜下出血(aSAH)患者を対象として2000~2020年に公表されたRCTのコントロール群を解析し、遅発性脳虚血(DCI)の発症率の推移を検討した報告<sup>2)</sup>があります。それによると、DCIの全体有病率は29%で、過去20年間における年間あたりのDCI発症率の低下は0.25%にとどまり、有意な改善は認められていませんでした(ランダム効果モデルメタ回帰分析、 $p=0.819$ )。

このような状況の中、2022年にクラゾセンタンが導入されました。クラゾセンタンはRhoキナーゼ経路やCa<sup>2+</sup>依存性の経路よりもさらに上流に位置するET<sub>A</sub>受容体へ選択的に拮抗することで、血管平滑筋の収縮を抑制し脳血管攣縮を抑えます。国内第Ⅲ相試験において、aSAHのコイリング術後又はクリッピング術後にクラゾセンタンを投与した結果、脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合は、プラセボ群に比べて有意に低下することが検証されました(主要評価項目:305試験  $p=0.0055$ 、306試験  $p=0.0001$ 、CMH検定)(**図1**)<sup>3-5)</sup>。あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合は、両群間に有意差は認められず、クラゾセンタン群のプラセボ群に対する低下は検証されませんでした(主要評価項目:305試験  $p=0.1871$ 、306試験  $p=0.0880$ 、CMH検定)(**図2**)<sup>3-5)</sup>。

**図1** 国内第Ⅲ相試験: 脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント<sup>\*1</sup>を一つ以上発現した患者の割合(FAS) [主要評価項目]

aSAH発症後6週までに脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント<sup>\*1</sup>を一つ以上発現した患者の割合は、クラゾセンタン10mg/時群で有意に低下することが検証されました(vsプラセボ群:305試験  $p=0.0055$ 、306試験  $p=0.0001$ 、CMH検定)。

脳血管攣縮とMorbidity/Mortalityイベントの関連に関する評価は盲検下での中央判定で行った。



※1: 以下を「脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント」と定義した。

死亡(原因を問わない)、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、脳血管攣縮に関連した遅発性虚血性神経脱落症状(DIND)

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. 137(6): 1707-1717, 2022

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。

ビグラツの電子添文より

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

## クラゾセンタンの対象となる患者像は？

**鈴木** SAH後の脳血管攣縮管理において、クラゾセンタンは治療選択肢の一つです。まずは本手引きに基づき、対象患者について遠藤先生からご説明をお願いします。

**遠藤** 対象患者に関して議論となったのは、国内第Ⅲ相試験で除外されていた76歳以上の高齢者<sup>3,4)</sup>についてです。年齢のみで投与可否を判断するのではなく、心臓や腎臓などの臓器障害、フレイルの有無、既往歴などを総合的に評価した上で判断することが重要です。76歳以上の高齢者に投与する場合は、水分(in/out)バランスを含む全身管理をより厳重に行う必要があることを記載しています。

また、SAHの重症度分類である世界脳神経外科学会連合(WFNS)分類におけるGradeVの患者についても、実臨床では使用経験が蓄積されてきています。最近の報告<sup>6)</sup>に基づいて、重症例における肺水腫などの合併症リスクについても明記しました。

さらに、SAHの程度を示すFisher分類3以外の患者に対して、クラゾセンタンは実臨床で使用されています。Fisher分類3以外の患者を43.5%含む後ろ向き多施設共同研究において、脳血管攣縮や遅発性脳梗塞、退院時転帰を検討した報告もあります(表1)<sup>7)</sup>。一方で、脳梗塞が広範囲に及ぶ患者に対しては、脳浮腫悪化のリスクがあるため、投与の可否は慎重に検討すると記載しました(表2)。

**堀江** 年齢だけでクラゾセンタンの使用を判断すべきではないと考えます。以前、全国DPCデータを用いて未破裂脳動脈瘤を対象にフレイルの影響を調査したところ、フレイルを有する患者では術後アウトカムが悪化していました<sup>8)</sup>。侵襲性の高いSAH

では、フレイルの影響がより大きい可能性が考えられます。急性期では評価に限界があるものの、フレイルの有無に加え、腎機能障害や心疾患の有無を十分に確認することを、76歳以上の患者へのクラゾセンタン投与時には考慮すべきと考えます。

**中川** 当院ではWFNS分類Vの患者に対してもクラゾセンタンの使用経験が蓄積されてきています。今後、重症例に対するデータが蓄積され、その有効性がより明確になることが期待されます。一方で、WFNS分類Vの患者や高齢者ではより慎重な管理を求められる場合もあるため、肺水腫などの合併症に十分配慮し、適切な全身管理を行うことが重要です。

**鈴木** WFNS分類Vの患者では、神経原性肺水腫やたこつぼ型心筋症を合併している場合があり<sup>9)</sup>、クラゾセンタン投与時には副作用による影響か、基礎疾患に起因するものかを慎重に評価しながら使用することが重要と考えられます。

**遠藤** そのとおりですね。国内第Ⅲ相試験では発症後48時間以内にクラゾセンタンの投与が開始されており<sup>3,4)</sup>、電子添文上も48時間以内を目安に投与を開始することとされています<sup>10)</sup>。しかし、実臨床では投与開始が遅れることもあると思います。

## クラゾセンタンの実践的な投与方法と副作用について

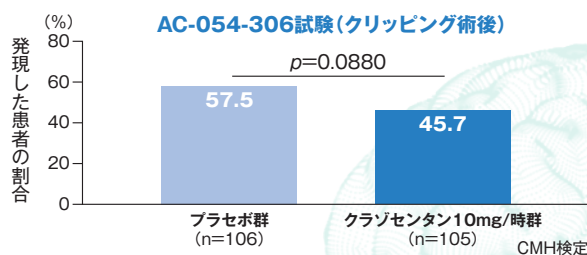
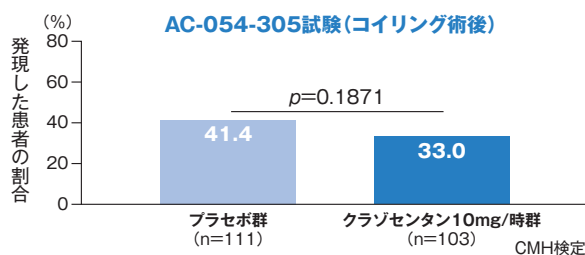
**中川** クラゾセンタン投与に際して確認すべき禁忌事項や注意点、術後管理における基本的な考え方を参照1に示します。クラゾセンタンの導入以前は、SAH術後の体液管理として、やや多めの輸液を行うことが一般的でした。しかし、導入後は体液貯留リスクを考慮し、水分制限を意識した管理へと方針が転換されています。本手引きでは、投与中の水分(in/out)バランスを+500mL/日

図2

### 国内第Ⅲ相試験:

#### あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント<sup>※2</sup>を一つ以上発現した患者の割合(FAS) [主要評価項目]

aSAH発症後6週までにあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント<sup>※2</sup>を一つ以上発現した患者の割合は、両群間に有意差は認められず、クラゾセンタン10mg/時群のプラセボ群に対する低下は検証されませんでした(vsプラセボ群:305試験 $p=0.1871$ 、306試験 $p=0.0880$ 、CMH検定)。



※2: 以下を「あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント」と定義した。  
死亡、新規脳梗塞、DIND

承認時評価資料:脳動脈瘤によるくも膜下出血のコイル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 137(6): 1707-1717, 2022

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。

国内第Ⅲ相試験(コイルング術後患者/クリッピング術後患者)(AC-054-305/AC-054-306試験)の詳細についてはP10~11をご覧ください。

以下を目安とし、必要に応じてループ利尿薬を使用して調整することを記載しました。維持輸液は1.0~1.5mL/kg/h程度に制限し、状況に応じてアルブミン製剤を使用することで、膠質浸透圧の維持を図るとしています(表3、参照2)。

クラゾセンタンの主な副作用である浮腫、胸水、肺水腫といった体液貯留は10~40%に認められ、特に高齢者や腎機能障害患者、ファスジルなどを併用している患者では発症リスクが高くなるという報告<sup>11,12)</sup>もあります。また、頻度は低いものの、可逆性の脳浮腫の報告<sup>13)</sup>もあります(表4、参照3)。体液貯留は投与開始数日以内に出現することが多いため<sup>14)</sup>、投与初期における水分管理は重要です。予防対策としては、厳格な輸液管理のもと体重をモニタリングし、心不全の徴候を早期に把握し適切に対応することが求められます。重症化が認められた場合には速やかな投与中止も検討が必要です。

**鈴木** 水分(in/out)バランスですが、inを輸液及び経口・経管からの水分摂取量、outを尿量及び髄液ドレナージ量として算出し、

不感蒸泄は考慮せず、+500mL/日以内を目安に管理するという理解でよろしいですか。

**中川** 不感蒸泄まで考慮したいところですが、季節差や個人差が大きく正確な評価が困難です。当院では不感蒸泄は加味せず管理しています。

**鈴木** クラゾセンタン投与開始後は、数日以内に肺水腫などの体液貯留が出現しやすいとされています<sup>15)</sup>。初期合併症を予防するために工夫されている点はありますか。

**遠藤** SAHの急性期には、カテコラミンサーージにより内皮障害と血管透過性亢進を介して、血管内脱水を呈している患者が少なくありません<sup>16,17)</sup>。したがって、アンギオグラフィ前は塞栓性合併症を予防する目的で十分な補液を行い、血管内水分容量の適正化が必要となります。しかし、術後のクラゾセンタン導入を考慮すると、術中輸液の過多には注意が必要です。術中輸液量が過多の場合には、必要に応じて術後早期から利尿薬を用いて調整しています。

**鈴木** 本手引きでは、クラゾセンタンは安全性の観点から単剤

表1 患者背景

Fisher分類	全体 (n=432)	IPTW調整前		p値*	IPTW調整後	
		ファスジル (n=237)	クラゾセンタン (n=161)		ファスジル	クラゾセンタン
1	8 (1.9)	1 (0.4)	6 (3.7)	0.054	0.5	3.5
2	75 (17.4)	40 (16.9)	32 (19.9)		17.9	18.0
3	244 (56.5)	134 (56.5)	90 (55.9)		56.8	55.6
4	105 (24.3)	62 (26.2)	33 (20.5)		24.8	22.9

IPTW: 逆確率重み付け

\*患者背景の比較には、Pearsonの $\chi^2$ 検定Fisherの正確確率検定又はWilcoxon順位和検定を用いた。

目的: クラゾセンタン及びファスジルを用いた周術期管理の有効性及び安全性を比較

試験デザイン: 多施設後向き観察コホート研究

対象: aSAH患者466例

評価項目: 退院時の修正ランキンスケール(主要評価項目)、血管撮影上の脳血管攣縮(副次評価項目)など

リミテーション: クラゾセンタンが投与可能となった後も、ファスジル、あるいはクラゾセンタンとファスジルの併用が少数の患者に継続されていた。このため、IPTWを用いて患者の背景要因を調整したが、サンプルサイズが限られていたため、プロベンシティスコアモデルにはWFNS分類と年齢のみを含めた。したがって、他の測定不能な交絡変数の潜在的影響を完全に排除することはできなかった。感度分析の一環として、主要アウトカムのE値を算出したところ、1.85(95%信頼区間1.37~該当なし)であり、因果関係を逆転させるには、未測定交絡因子が曝露と結果の両方に対して少なくとも1.85のリスク比を持つ必要があることを示唆している。本研究の頑健性を検証するには、大規模なランダム化比較試験が必要である。また、本研究では術後MRAで術前CTAと比較して血管径が25%以上減少した場合を脳血管攣縮と定義した。しかし、CTと3テスラMRIは異なる画像診断法であるため、解像度、コントラスト感度、その他の技術的要因の違いにより、血管攣縮が過大評価又は過小評価された可能性がある。しかしながら、クラゾセンタン群とファスジル群双方について、全施設で同一の評価基準が一貫して適用されたことから、この重症度分類システムは妥当かつ一貫性があると考えられる。さらに、最も重篤なくも膜下出血の患者の一部は、術後も呼吸状態が不良な場合があり、MRIを用いた評価が困難であった可能性がある。

Muraoka S, et al. J Neurosurg 143(3):624-633, 2025

表2 クラゾセンタンの対象患者(基本的な考え方)(抜粋)

対象患者	基本的な考え方
3. 76歳以上の高齢者	1) 76歳以上でもクラゾセンタンの投与は可能であるが、一般に若年者よりも肺水腫や低血圧などの合併症リスクは高い。 2) 心臓や腎臓などの臓器障害を考慮する。暦年齢にこだわらず、既往歴や生物学的年齢を考慮してクラゾセンタン投与の可否を判断する。 3) クラゾセンタンを投与する場合、in/outバランスなどの全身管理をより厳重に行う必要がある。
6. 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者	1) 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者では、脳浮腫が悪化するリスクがあるので、クラゾセンタン投与の可否は慎重に検討する。

参照1 2. クラゾセンタン投与前のチェックポイント(基本的な考え方)

- 1) クラゾセンタン投与の禁忌事項(本剤の成分に対し過敏症の既往、妊婦又は妊娠している可能性、重度の肝機能障害[Child-Pugh分類クラスC]、頭蓋内出血の継続)がないことを確認する。
- 2) 禁忌に相当する事項がなければ、クラゾセンタン投与は可能である\*。
- 3) クラゾセンタンを投与する場合、体重変化が水分貯留の目安となるため、入院時に体重を測定しておくことが望ましい。
- 4) クラゾセンタンによる水分貯留関連の合併症は、クラゾセンタンの投与開始後5日以内に出現することが多い[1]。そのため術中を含め輸液量が過剰にならないように気を付ける(目安はin/outバランス $\leq$ +500mL/日)。また、尿量が十分に保たれていない場合は、利尿薬(フロセミド10~20mg)の投与を考慮する。
- 5) 併発症として心不全や慢性腎臓病を認める患者、くも膜下出血によるカテコラミン心筋症や神経原性肺水腫を併発した患者、76歳以上の高齢者で特に心機能や腎機能障害を認める患者では、クラゾセンタンの副作用が出現しやすいため、副作用の対応が自施設で対処可能か慎重に検討する。
- 6) 心電図でQT延長を認める患者、脳浮腫または頭蓋内圧亢進を認める患者、肺水腫または胸水を認める患者、出血(硝子体出血、消化管出血など)している患者では、クラゾセンタン投与開始後にそれぞれの病態が悪化する恐れがあるため、クラゾセンタン投与の可否を慎重に検討する。
- 7) もやもや病などにより血行力学的脳虚血を有する患者においては、クラゾセンタン投与を慎重に判断する。
- 8) 自施設で共通に用いる術後管理プロトコルを作成して運用することが望ましい。

[1] Endo H, et al. J Neurosurg 137(6):1707-1717, 2022

クラゾセンタン投与法の実践的手引き作成委員会。くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183  
 ネクセラ注※クラゾセンタンの投与の可否については、電子添文の内容を参考に患者の状態を十分に観察し慎重に判断ください。

表3 1. クラゾセンタン投与時の基本セッティングとモニタリングの概要(オーバービュー)

モニタリングの基本セット

項目	頻度	備考
心電図、酸素飽和度(SpO <sub>2</sub> )モニター	常時	低酸素、不整脈やQT延長に注意
血圧(収縮期)	常時	120~160mmHgを目標、必要に応じ昇圧薬
尿量	1時間毎~:施設で事前に決めておく	In/outバランスが+500mL/日以上、入院時基準体重+2~3kg以上、などで血管内脱水がなければ利尿薬(フロセミドなど)の投与を検討
In/outバランス	毎日	+500mL/日以内を目安
体重測定	(毎日)	入院時基準体重+2~3kg以内を維持
神経モニタリング(意識レベルや楽症状の確認)	1時間毎~毎日(重症度に応じて;施設で事前に決めておく)	
血液検査(電解質、Alb、Hb)	毎日~隔日(施設で事前に決めておく)	Alb $\geq$ 2.5-3.0g/dL、Hb $\geq$ 9-10g/dLを維持
胸部X線	隔日(または症状に応じて)	肺水腫、胸水の早期発見目的
心臓超音波検査、(下大静脈径測定)	入院早期、適宜	心機能評価、(血管内脱水の評価)
脳血管攣縮や遅発性脳虚血のモニタリング(髄液ドレナージ)	施設で事前に決めておく	MRI、3D-CTA、脳血管撮影、脳血流SPECT、TCD(transcranial Doppler)、TC-CFI(transcranial color flow image)などの組み合わせ 髄液ドレナージの留置例では脳灌流圧60mmHg以上を維持

クラゾセンタン投与法の実践的手引き作成委員会。くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183

参照2 7. クラゾセンタンの投与法(基本的な投与法)(抜粋)

- 8) 肺水腫リスク軽減のため、クラゾセンタン投与中は水分(in/out)バランスを+500mL/日以下に抑えることを目標とし、必要に応じてループ利尿薬(フロセミドなど)を導入・調整する。加えて、維持輸液は1.0~1.5mL/kg/h程度に制限する(expert opinion)。さらに、輸液は等張~高張液を主体とし、状況に応じてアルブミン製剤を使用して膠質浸透圧を維持する。

クラゾセンタン投与法の実践的手引き作成委員会。くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183より作成

ピヴラツの電子添文より

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] 5. 効果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 参照]、[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 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋) 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及び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及び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] 9.8 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]

投与を推奨していますが、併用薬についての注意点はありますか。

**堀江** 併用薬に関するエビデンスは十分ではないため、現時点ではクラゾセentanの単剤投与を基本とすることが望ましいと考えます。特に、塩酸ファスジルとの併用については、電子添文上でも注意喚起されています<sup>10)</sup>。

## クラゾセentan投与時の全身管理

**堀江** 全身管理の中でも、特に重視すべき点が輸液管理です。脳血管攣縮の発症抑制においては、クラゾセentanの投与と適切な輸液管理を両輪として、正常循環血液量(normovolemia)を維持することが大切です。具体的には、絶食状態では0.9%生理

食塩水を含めた総輸液量1.0~1.5mL/kg/hを目安とします。経腸栄養を行っている患者では、(総輸液量+経腸栄養量)-(尿量+髄液排水量)≤500mL/日を目安に調整し、不要な輸液負荷を回避します。水分管理の指標として体重を活用し、入院時から+2~3kgを超える変動が認められた場合には過剰輸液を疑い、フロセmidなどの利尿薬を適宜検討します(参照4)。

モニタリングとしては血圧、尿量、心電図、SpO<sub>2</sub>モニターを基本とし、水分(in/out)バランスの算出と体重測定を行います。加えて、血液検査や胸部レントゲン検査も適宜行い、脱水や肺水腫の有無を評価します。体重は水分貯留関連合併症の指標となるため、入院時又は手術前にベースラインとして測定します。モニタリングは脳神経外科が管理することが多いものの、全身状態が不安定な症例については救急科や集中治療科、麻酔科、循環器内科など各専門科への管理依頼を検討しています(参照5)。

表4

### 1. クラゾセentan投与時の基本セッティングとモニタリングの概要(オーバービュー)

#### 重大合併症と対応

1. 肺水腫 / 胸水	頻度: 10~13% 対応: 酸素投与、利尿薬、陽圧換気 観察ポイント: 体重増加、SpO <sub>2</sub> 低下、胸部X線所見
2. 脳浮腫 / 頭蓋内圧亢進	対応: 髄液ドレナージ、頭蓋内圧(ICP)モニタ ICP≤20mmHg、脳灌流圧(CPP)≥60mmHgを目指す
3. 低血圧 (ショック)	対応: 昇圧薬(ノルエピネフリン→バゾプレシン) 頻脈を伴う場合は頻脈対策+フェニレフリンで昇圧 輸血、アルブミン製剤、(補液)
4. 出血傾向 (網膜・消化管など)	対応: 併用薬に注意
5. QT 延長、不整脈	対応: 電解質補正(K、Mg)、QT延長薬中止。重症例では心電図連続モニタ

クラゾセentan投与法の実践的引き作成委員会。くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183

参照3

### 8. クラゾセentanの副作用(基本的な考え方)(抜粋)

2) 特に体液貯留(浮腫、胸水、肺水腫)は10~40%程度にみられ、高齢者や腎機能障害例、塩酸ファスジルなど血管拡張薬\*の併用例ではリスクが高い[5,6]。また、稀ではあるが可逆性の脳浮腫(基底核病変など)を呈した症例も報告されている[7]。

[5] Ando-Matsuoka R, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 34(6):108296, 2025

[6] Muraoka S, et al. Neurosurg Rev 46(1):195, 2023

[7] Oishi H, et al. J Neurosurg Case Lessons 8(20):CASE24567, 2024

クラゾセentan投与法の実践的引き作成委員会。くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183より作成

参照4

### 9. 輸液管理(基本的な考え方)

- 1) 絶食状態での総輸液量は、クラゾセentan投与用の0.9%生理食塩水を含め1.0~1.5mL/kg/hを目安とする[1,2]。
- 2) 食事や水分の経口摂取ができない患者で経腸栄養を行う患者では、(総輸液量+経腸栄養量)-(尿量+髄液排水量)≤500mL/日を目安にする。不感蒸泄は考慮しない[1,3]。
- 3) 体重増加が入院時より+2~3kgを超える場合には、過剰輸液と考え、利尿薬(フロセmidなど)投与を検討する[4]。
- 4) 低アルブミン血症例ではアルブミン製剤投与を考慮する。
- 5) クラゾセentan終了時には、輸液量の再調整を考慮する。

[1] Endo H, et al. J Neurosurg 137(6):1707-1717, 2022

[2] Kondo H, et al. J Clin Med 14(10):3423, 2025

[3] Sakata H, et al. Front Neurol 15:1413632, 2024

[4] Maeda T, et al. World Neurosurg X 21:100253, 2023

クラゾセentan投与法の実践的引き作成委員会。くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183  
ネクセラ注※承認外の効能又は効果を含む



堀江 信貴 先生

クラゾセンタン投与中、肺水腫は注意が必要な合併症の一つです。特に高齢者では高率に認められますが、術後のクラゾセンタン投与下に発現した場合には、特別な対処法はなく、SpO<sub>2</sub>による酸素化のモニタリングを行いながら、酸素投与、利尿薬投与、必要に応じてアルブミン投与や陽圧呼吸を行います。症状が増悪した場合はクラゾセンタンの投与中止を検討します(参照6)。一方で、適切な全身管理により、15日間の投与を完遂できる患者もいます。

最後にクラゾセンタン投与完遂後(Day15以降)の管理についてです。投与終了後も脳血管攣縮が遷延する症例があるため<sup>1)</sup>、継続的な評価と対応が重要です。DCI症状を認めない場合でも、Day13~14にMRAを施行して脳血管攣縮の有無を確認し、Day15以降も脱水を回避した水分管理を継続します。無症候性の脳血管攣縮を認める場合は、降圧薬や利尿薬の使用を原則避け、血圧は高めに維持します。一方、DCI症状を認める場合は、意図的な昇圧に加え、ファスジル、オザグレール、シロスタゾールなど<sup>\*1</sup>のクラゾセンタン以外の脳血管攣縮対策薬の使用を検討します(参照7)。

**鈴木** やはりクラゾセンタンの投与を完遂することが重要であり、そのためには、血管内脱水を避けつつnormovolemiaを維持することが重要だと思いますが、いかがでしょうか。

参照5

14. モニタリング(基本的な考え方)(抜粋)

- 3) 血圧、尿量、心電図、酸素飽和度モニターを行う。水分貯留に関するモニタリングとして水分(in/out)バランスを算出し、体重測定を行う。血液検査や胸部レントゲン検査は適宜実施する。心臓超音波検査(および下大静脈径測定)も有用である。
- 4) 体重管理や水分(in/out)バランスに関して、クラゾセンタンによる水分貯留関連の合併症対策として体重が良い指標となることから、可能であれば入院時または手術前の体重を計測する。体重増加やプラスバランス管理目的で利尿薬を静脈注射し、効果がなければ持続投与することもある[1]。マイナスバランスが持続する場合は、採血で脱水を確認したり超音波検査にて下大静脈の虚脱を確認したりして、必要に応じて細胞外液の負荷を行う。
- 5) たこつぼ型心筋症や心原性肺水腫を合併した症例、水分管理が困難な症例では、心肺機能のモニタリングのため、救急科、集中治療科、麻酔科や循環器内科に管理を依頼する。

[1] Kajiwara S, et al. Neurol Med Chir 65(1):29-36, 2025

クラゾセンタン投与法の実践の手引き作成委員会. くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183より作成

参照6

15. 肺水腫・浮腫(基本的な考え方)

- 1) クラゾセンタン投与中の肺水腫は有意に発生する合併症の一つであり、特に高齢者で高率に認められる[1,2]。
- 2) 厳密な体液(水分:in/out)バランスの管理や積極的な利尿薬の投与は肺水腫の発生を減少させる[3,4]。
- 3) 術中、術後のクラゾセンタン投与下の肺水腫・浮腫に対する特別な対処法はなく、通常の肺水腫・浮腫と同様、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)で酸素化のモニタリングを行いながら、酸素投与、利尿薬投与、アルブミン投与、陽圧呼吸などで治療する。
- 4) 肺水腫・浮腫治療下で症状が増悪した場合はクラゾセンタンの中止を考慮するが、輸液・体重管理を行いつつ継続することも可能である。

[1] Endo H, et al. J Neurosurg 137(6):1707-1717, 2022  
 [2] 藤本 昇, 他. 新薬と臨床 61(6):359-377, 2024  
 [3] Itazu T, et al. Brain Hemorrhages 5(2):69-73, 2024  
 [4] Akamatsu Y, et al. Brain Hemorrhages 5(2):74-78, 2024

クラゾセンタン投与法の実践の手引き作成委員会. くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183

ビヴラツツの電子添文より

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ため、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。
オザグレールナトリウム	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、 キノジン等[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。



中川 一郎 先生

**中川** おっしゃるとおりです。単に水分量を制限するだけでなく、利尿薬を適正に併用することも大切です。また、血管内脱水が疑われる場合には、アルブミン投与で血管内浸透圧を保つという選択肢もあります<sup>18)</sup>。利尿を促しながら血圧を維持することを意識して管理することが大切だと思います。

**鈴木** 体重管理についてはいかがですか。毎日測定されていますか。

**中川** 毎日体重を測定している施設もあるようですが、当院では入院時にベースラインとして測定し、以降は増減を確認する補助的指標としています。基本的には水分(in/out)バランスを重視しています。

**鈴木** SAHは全身管理が必要で、他科との連携が欠かせませんが、実際にはどのように行っていますか。

**遠藤** 循環器内科には心機能評価、救急科には肺炎などの合併症評価、ICUには循環動態管理を依頼しています。これらの評価結果を踏まえ、脳神経外科が神経学的所見を含めて総合的に判断しています。

**鈴木** クラゾセンタン投与終了後に脳血管攣縮が残存している場合、どのように対応されていますか。

**中川** 投与中止後に新たに脳血管攣縮を認める場合や、もともと存在していた脳血管攣縮が悪化する場合があります。クラゾセンタン投与中に行っていた厳格な輸液管理をそのまま継続してしまうことが、一因となっている可能性も考えられます。そのため投与終了時には補液を追加し、血圧を維持しながら、脱水状態のまま移行しないよう注意しています。MRAやCTAで脳血管攣縮が確認された場合にはファスジルの投与を検討します。

**遠藤** さらに、必要に応じて腰椎ドレナージを再挿入し、ニカル

ジピンの髄腔内投与<sup>※2</sup>を行うこともあります。

**鈴木** 脳血管攣縮は3週間程度持続することもあるため<sup>19)</sup>、クラゾセンタン投与を中止・終了した後も少なくとも1週間程度は注意深い管理が必要と考えられます。

※1 承認外の効能又は効果を含む

※2 承認外の用法及び用量を含む

## クラゾセンタン術後管理プロトコルの運用

**鈴木** 本手引きを概説していただき、各施設で術後管理プロトコルを作成し、チーム全体で確認しながら運用していくことの重要性を改めて感じました。堀江先生は論文でもプロトコルの有用性(図3)について強調されていましたが<sup>20)</sup>、その意義について改めてお聞かせください。

**堀江** 私が特に重視したのは、コメディカルと共有できるプロトコルを作成し、運用することです。SAH術後の全身管理で注意すべきポイントを看護師などの多職種と共有することで、全身状態の変化や合併症発症の早期発見、適切な水分管理につながります。もう一つ重要なのは、他診療科との共通理解です。当院では術後数日間を救急科で管理しますが、当初は肺水腫の発現を懸念し、クラゾセンタン使用に慎重な意見もありました。そこで、安全に使用するための具体的な管理プロトコルを提示したことで、有用性についての理解が得られました。このような場面でもプロトコルは有効でした。

**鈴木** プロトコル導入によって、転帰や合併症の発現に変化はありましたか。

**堀江** クラゾセンタン導入初期はプロトコルが整備されておらず、従来どおりの過多な水分管理でクラゾセンタンを使用したため、合併症が多く認められました。しかし、プロトコルを整備し水分管理を厳密に行うようになってからは、転帰も改善しました<sup>20)</sup>。

### 参照7

#### 17. Day 15以降(クラゾセンタン投与完遂後)の管理法(基本的な考え方)

- 1) 遅発性脳虚血症状を認めない場合でも、クラゾセンタン終了前のday 13-14にMRAなどを撮影し、脳血管攣縮の有無を確認することが肝要である[1]。適時、胸部レントゲンやCT、心エコーなどにより血管内脱水の状態も評価しておくことが望ましい。
- 2) Day 15以降も少なくともday 21頃までは脱水を避け、遅発性脳虚血症状の出現に注意しながら離床・社会復帰を進める。
- 3) 無症候性脳血管攣縮を認める場合、降圧薬や利尿薬の使用は避け、血圧を高めに維持する。
- 4) 遅発性脳虚血症状を認める場合は、水分(in/out)バランスや尿量測定を継続して、血管内脱水を避ける。意図的昇圧に加え、必要に応じ、クラゾセンタン以外の脳血管攣縮対策薬(塩酸ファスジル、オザグレル、シロスタゾール<sup>※</sup>)を投与する。

[1] Kondo H, et al. J Clin Med 14(10): 3423, 2025

クラゾセンタン投与方法の実践的手引き作成委員会. くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183  
ネクセラ注※承認外の効能又は効果を含む

#### ニカルジピン(注射液)の電子添文より

**6. 用法及び用量 (手術時の異常高血圧の救急処置)** 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02%(1mL当たり0.1~0.2mg)溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり2~10 $\mu$ gの点滴速度で投与を開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。なお、急速に血圧を下げる必要がある場合には、本剤をそのまま体重1kg当たりニカルジピン塩酸塩として10~30 $\mu$ gを静脈内投与する。(高血圧性緊急症) 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02%(1mL当たり0.1~0.2mg)溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり0.5~6 $\mu$ gの点滴速度で投与する。なお、投与に際しては1分間に、体重1kg当たり0.5 $\mu$ gより開始し、目的値まで血圧を下げ、以後血圧をモニターしながら点滴速度を調節する。(急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)) 本剤は、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02%(1mL当たり0.1~0.2mg)溶液を点滴静注する。この場合1分間に、体重1kg当たり1 $\mu$ gの点滴速度で投与する。なお、患者の病態に応じて1分間に、体重1kg当たり0.5~2 $\mu$ gの範囲で点滴速度を調節する。

**鈴木** プロトコルを共有することで、職種を超えて共通認識が生まれ、逸脱があれば誰かが気づけます。その結果、適切な治療提供につながるわけですね。

**中川** 当院ではクラゾセンタン導入以前から、術後管理の均質化を目的にプロトコルを作成し、主治医の管理内容を病棟主任が確認する体制を取ってきました。新薬導入時には、必ず新たな課題が生じますので、クラゾセンタン導入時も早期にプロトコルを切り替え、医師だけではなくメディカルを含めて共有しました。

**鈴木** 遠藤先生は国内第Ⅲ相試験に関われ、プロトコルのプロトタイプ作成にも携わってこられました。その変遷について教えてくださいいただけますか。

**遠藤** プロトコル作成により、東北大学単独ではなく関連施設を含めたグループ全体で意思統一が図れた点は大きかったと思います。それまでは術後管理は施設ごとに異なっていました。クラゾセンタン導入を契機に、脳血管攣縮や術後管理について改めて議論する機会が生まれました。

さらに、鈴木先生により本手引きが作成されたことで、日本国内において共通の基準が共有されるようになったことも大きな意義があると考えています。東北大学プロトコルはワーキンググループを立ち上げて議論を重ね、何度も



遠藤 英徳 先生

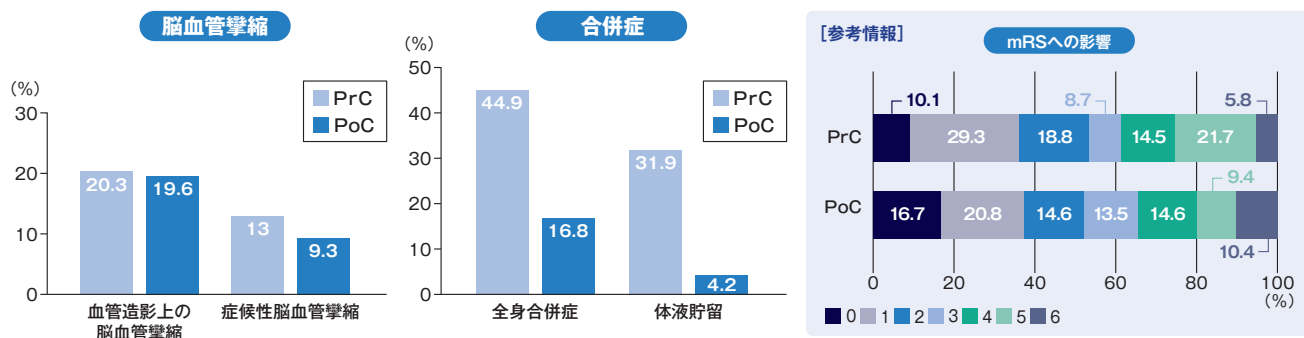
改訂してきましたが、特に利尿薬の使用可否について活発な議論が行われました。

**中川** 当院でもプロトコルは毎年改訂していますが、治療成績が示されると自然と順守されるようになります。関連施設には厳密な統一を求めず、基本的な考え方を共有した上で、各施設の工夫に委ねています。

**鈴木** プロトコルは作成して終わりではなく、成績を踏まえて更新していくものですね。本手引きが、よりよいプロトコル作成の出発点となり、クラゾセンタンによる治療を必要とする患者さんに適切に届ける一助となれば幸いです。

- 1) クラゾセンタン投与法の実践的手引き作成委員会. くも膜下出血と脳血管攣縮 2025; 41:162-183
- 2) Rigante L, et al. Neurosurg Focus 52(3): E2, 2022
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Endo H, et al. J Neurosurg 137(6):1707-1717, 2022
- 6) Mochizuki T, et al. Neurosurg Rev 47(1):113, 2024
- 7) Muraoka S, et al. J Neurosurg 143(3): 624-633, 2025
- 8) Ikawa F, et al. Neuro Med Chir(Tokyo) 65(12):541-550, 2025
- 9) Inamasu J, et al. Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52:49-55.
- 10) ビヴラツツ電子添文 2024年4月改訂 (第3版)
- 11) Ando-Matsuoka R, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 34(6):108296, 2025
- 12) Muraoka S, et al. Neurosurg Rev 46(1):195, 2023
- 13) Oishi H, et al. J Neurosurg Case Lessons 8(20):CASE24567, 2024
- 14) Maeda T, et al. World Neurosurg X 21:100253, 2023
- 15) 藤本 昇, 他. 新薬と臨床 61(6): 359-377, 2024
- 16) Nalliah S, et al. Acute Crit Care 40(4):513-520, 2025
- 17) Yoneda H, et al. Stroke 44(8):2155-2161, 2013
- 18) 厚生労働省「血液製剤の使用指針」(改定版)
- 19) Tsuchiya T, et al. J Neurosurg Case Lessons 9(18):CASE25138, 2025
- 20) Kondo H, et al. J Clin Med 14(10): 3423, 2025

図3 プロトコル導入前後の転帰について



PrC:プロトコル導入前クラゾセンタン投与群,PoC:プロトコル導入後クラゾセンタン投与群,mRS:修正ランキンスケール

**目的:** aSAH管理において、クラゾセンタンを第一選択とする統一治療プロトコルを導入した実臨床での治療成績及び安全性を検討

**試験デザイン:** 多施設共同の観察研究(プロトコル導入前後の実臨床データ解析)

**対象:** 2022年4月~2024年3月までに、広島大学病院及び関連施設において治療されたaSAH患者322例

**評価項目:** 血管造影上の脳血管攣縮、症候性脳血管攣縮、全身合併症、体液貯留、退院時の修正ランキンスケール(mRS)

**リミテーション:** 標準化プロトコルに沿って治療を行ったものの最終判断は各施設・担当医に委ねられており、選択バイアスの可能性がある。また、脳血管攣縮、全身合併症、体液貯留の診断は担当医評価であり、評価の標準化が十分ではない。さらに、本プロトコルは術後の水分バランス管理に焦点を当てており、術前・術中の管理は対象外である。施設ごとのクラゾセンタン導入時期の違いにより移行期間が生じ、群分類が複雑となった。長期追跡データが不足しているため、長期転帰への有益性は不明である。

Kondo H, et al. J Clin Med 14(10): 3423, 2025

ビヴラツツの電子添文より

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

## 国内第Ⅲ相試験(コイリング術後患者) [AC-054-305試験] 1.3)

## 国内第Ⅲ相試験(クリッピング術後患者) [AC-054-306試験] 2.3)

	AC-054-305試験	AC-054-306試験
目的	脳動脈瘤によるくも膜下出血(aSAH)のコイリング術後患者に対して、ピヴラッツ®投与時の脳血管攣縮関連事象及び原因を問わない死亡発現割合がプラセボに比べて低下することを検証した。	脳動脈瘤によるくも膜下出血(aSAH)のクリッピング術後患者に対して、ピヴラッツ®投与時の脳血管攣縮関連事象及び原因を問わない死亡発現割合がプラセボに比べて低下することを検証した。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、第Ⅲ相試験	
対象	aSAHのコイリング術後患者221例 術前のWFNS分類I~IV及びFisher分類3の患者を対象とし、術後に脳血管領域の1/3以上を侵す広範囲な脳梗塞を認めた患者は除外した。 プラセボ群111例、ピヴラッツ®10mg/時群109例(10mg/時群の未投与の1例を除外)	aSAHのクリッピング術後患者221例 術前のWFNS分類I~IV及びFisher分類3の患者を対象とし、術後に脳血管領域の1/3以上を侵す広範囲な脳梗塞を認めた患者は除外した。 プラセボ群111例、ピヴラッツ®10mg/時群109例(プラセボ群の未投与の1例を除外)
試験方法	対象患者を、重症度(WFNS分類I~IV)を割付因子として、プラセボ群又はピヴラッツ®10mg/時群に1:1の比で最小化法の動的割付けを行った。aSAH発症後48時間以内に投与を開始し、aSAH発症日を0日として14日目まで(最大15日間)静脈内持続投与した。 DSA及びCT画像は、各医療機関で匿名化され、画像中央判定委員会が脳血管攣縮の有無、新規脳梗塞の発現及び脳血管攣縮と新規脳梗塞との関連性を評価した。何らかの理由でDSA又はCTの画像が得られず、MRA、3D-CTA、TCD等の画像が提出された場合は、イベント評価委員会が、これらの画像に基づいて脳血管攣縮の有無、新規脳梗塞に該当するか否かの評価、脳血管攣縮と新規脳梗塞との因果関係を評価した。イベント評価委員会は、実施医療機関から提出された内容を鑑み、DIND発現の有無及び救済療法の開始の適切性を確認した。また、死亡、新規脳梗塞(上記、何らかの理由でDSA又はCTの画像が得られない場合)、DIND、救済療法の開始の4項目に対して脳血管攣縮との関係を評価した。いずれの評価も盲検下で行われている。	
評価項目	<p><b>主要評価項目</b></p> <p>(1) 治験薬投与開始からaSAH発症後6週までに、以下のイベント(以下、「脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント」と表記)を一つ以上発現した患者の割合(検証的な解析項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 死亡(原因を問わない) ● 脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞</li> <li>● 脳血管攣縮に関連した遅発性虚血性神経脱落症状(DIND)</li> </ul> <p>(2) 上記(1)が検証された場合に、階層型閉検定手順を用いて、治験薬投与開始からaSAH発症後6週までに、以下のあらゆる理由によるイベント(以下、「あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント」と表記)を一つ以上発現した患者の割合(検証的な解析項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 死亡 ● 新規脳梗塞 ● DIND</li> </ul> <p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● aSAH発症後6週までの脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを構成する個々の項目を発現した患者の割合</li> <li>● aSAH発症後6週までに発現したあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを構成する個々の項目を発現した患者の割合</li> <li>● aSAH発症後12週の予後(GOSE, mRS)及び認知機能(MMSE)、及び予後(GOSE, mRSスコア)不良の割合</li> <li>● aSAH発症後14日までに発現した中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合</li> </ul> <p><b>探索的評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● aSAH発症後14日までに発現した近位血管での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合</li> <li>● aSAH発症後14日までに発現した遠位血管での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 など</li> </ul> <p><b>安全性評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● aSAH発症後12週までに発現した死亡</li> <li>● 治療下で発現した、治験薬投与終了(中止)後30日までの有害事象及び重篤な有害事象</li> <li>● 治験薬投与中止に至った有害事象 など</li> </ul>	
解析計画	<p><b>主要評価項目</b></p> <p>帰無仮説H<sub>01</sub>及びH<sub>02</sub>を設定し、階層型閉検定手順を用いて、まずH<sub>01</sub>を検定し、H<sub>01</sub>が棄却された場合、H<sub>02</sub>を検定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● H<sub>01</sub>: 脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityの複合イベントを発現した患者の割合は、ピヴラッツ®群とプラセボ群で差がない</li> <li>● H<sub>02</sub>: あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityの複合イベントを発現した患者の割合は、ピヴラッツ®群とプラセボ群で差がない</li> </ul> <p>二つの主要評価項目の解析にはmodified Intension To TreatであるFASを用いた。 各検定の有意水準は両側5%とした。主要評価項目である「脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントもしくはあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント」は、効果/効果不十分に起因する欠測はなく、偶発的な同意撤回など欠測が主に発生するMissing Completely At Random(MCAR)を仮定できると想定し、欠測の補完は行わないこととし、不整なデータは欠測とみなした。 割付因子である術前のWFNS分類(4区分)を共変量として脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントもしくはあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した割合についてCochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を行った。</p>	

	AC-054-305試験	AC-054-306試験																																				
解析計画	<p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントもしくはあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを構成する個々の項目を発現した患者の割合は、術前のWFNS分類(4区分)を共変量としてCMH検定を行った。</li> <li>●aSAH発症後12週のGOSE、mRS、MMSEは、術前のWFNS分類(4区分)を共変量としてCMH検定を行った。</li> <li>●aSAH発症後12週のGOSEスコア不良(4以下)、mRSスコア不良(3以上)の割合についてFisherの正確率検定を行った。</li> <li>●aSAH発症後14日までに発現した中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合についてCMH検定を行った。</li> </ul> <p><b>サブグループ解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●術前WFNS重症度の各分類や血腫の大きさなどをサブグループとして脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを発現した患者の割合を推定した。</li> </ul> <p><b>探索的評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●主要評価項目、副次評価項目の解析方法に従って解析を行った。</li> </ul> <p><b>併合解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●補足的なデータとして各項目の併合解析を行った。</li> </ul>	<p><b>副次評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントもしくはあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを構成する個々の項目を発現した患者の割合は、術前のWFNS分類(4区分)を共変量としてCMH検定を行った。</li> <li>●aSAH発症後12週のGOSE、mRS、MMSEは、術前のWFNS分類(4区分)を共変量としてCMH検定を行った。</li> <li>●aSAH発症後12週のGOSEスコア不良(4以下)、mRSスコア不良(3以上)の割合についてFisherの正確率検定を行った。</li> <li>●aSAH発症後14日までに発現した中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合についてCMH検定を行った。</li> </ul> <p><b>サブグループ解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●術前WFNS重症度の各分類や血腫の大きさなどをサブグループとして脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを発現した患者の割合を推定した。</li> </ul> <p><b>探索的評価項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●主要評価項目、副次評価項目の解析方法に従って解析を行った。</li> </ul> <p><b>併合解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●補足的なデータとして各項目の併合解析を行った。</li> </ul>																																				
結果(有効性)	<p><b>脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合[主要評価項目]</b></p> <p>aSAH発症後6週までに脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合は、プラセボ群が28.8%(32/111例)及びピヴラツツ10mg/時群が13.6%(14/103例)であり、ピヴラツツ10mg/時群で有意に低下することが検証されました(vs プラセボ群:p=0.0055、CMH検定)。</p> <p><b>あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合[主要評価項目]</b></p> <p>最初の主要評価項目を達成したことから、あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合を評価したところ、プラセボ群が41.4%(46/111例)及びピヴラツツ10mg/時群が33.0%(34/103例)であり、有意差は認められず、プラセボ群に対する低下は検証されませんでした(vs プラセボ群:p=0.1871、CMH検定)。</p>	<p><b>脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合[主要評価項目]</b></p> <p>aSAH発症後6週までに脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合は、プラセボ群が39.6%(42/106例)及びピヴラツツ10mg/時群が16.2%(17/105例)であり、ピヴラツツ10mg/時群で有意に低下することが検証されました(vs プラセボ群:p=0.0001、CMH検定)。</p> <p><b>あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合[主要評価項目]</b></p> <p>最初の主要評価項目を達成したことから、あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベントを一つ以上発現した患者の割合を評価したところ、プラセボ群が57.5%(61/106例)及びピヴラツツ10mg/時群が45.7%(48/105例)であり、有意差は認められず、プラセボ群に対する低下は検証されませんでした(vs プラセボ群:p=0.0880、CMH検定)。</p>																																				
結果(安全性)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ピヴラツツ10mg/時群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>36.7%(40/109例)</td> <td>18.0%(20/111)</td> </tr> <tr> <td>主な副作用</td> <td>胸水13.8%(15/109例)、肺水腫11.9%(13/109例)、顔面浮腫及び鼻閉各4.6%(5/109例)</td> <td>肺水腫4.5%(5/111例)、胸水、遅発性虚血性神経脱落症状、脳血管収縮、肝酵素上昇、肝機能異常各1.8%(2/111例)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>頭蓋内出血1例</td> <td>脳血管収縮1例</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った副作用</td> <td>腹水と胸水の併発1例、胸水と肺水腫の併発1例、頭蓋内出血1例</td> <td></td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>血圧低下1例、脳梗塞1例</td> <td>脳血管収縮及び脳梗塞の併発1例、脳梗塞1例、くも膜下出血1例</td> </tr> </tbody> </table>		ピヴラツツ10mg/時群	プラセボ群	副作用	36.7%(40/109例)	18.0%(20/111)	主な副作用	胸水13.8%(15/109例)、肺水腫11.9%(13/109例)、顔面浮腫及び鼻閉各4.6%(5/109例)	肺水腫4.5%(5/111例)、胸水、遅発性虚血性神経脱落症状、脳血管収縮、肝酵素上昇、肝機能異常各1.8%(2/111例)	重篤な副作用	頭蓋内出血1例	脳血管収縮1例	投与中止に至った副作用	腹水と胸水の併発1例、胸水と肺水腫の併発1例、頭蓋内出血1例		死亡に至った有害事象	血圧低下1例、脳梗塞1例	脳血管収縮及び脳梗塞の併発1例、脳梗塞1例、くも膜下出血1例	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ピヴラツツ10mg/時群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用</td> <td>33.9%(37/109例)</td> <td>12.6%(14/111例)</td> </tr> <tr> <td>主な副作用</td> <td>胸水12.8%(14/109例)、肺水腫10.1%(11/109例)、鼻閉及び肺うっ血各2.8%(3/109例)</td> <td>胸水2.7%(3/111例)、貧血及び肝機能異常各1.8%(2/111例)</td> </tr> <tr> <td>重篤な副作用</td> <td>肺水腫、肺炎、脳浮腫各1例</td> <td>脳浮腫1例</td> </tr> <tr> <td>投与中止に至った副作用</td> <td>肺水腫及び脳浮腫の併発1例、胸水及び肺水腫の併発1例、肺水腫2例、肺炎1例</td> <td>脳浮腫1例</td> </tr> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>くも膜下出血1例</td> <td>くも膜下出血、急性呼吸不全各1例</td> </tr> </tbody> </table>		ピヴラツツ10mg/時群	プラセボ群	副作用	33.9%(37/109例)	12.6%(14/111例)	主な副作用	胸水12.8%(14/109例)、肺水腫10.1%(11/109例)、鼻閉及び肺うっ血各2.8%(3/109例)	胸水2.7%(3/111例)、貧血及び肝機能異常各1.8%(2/111例)	重篤な副作用	肺水腫、肺炎、脳浮腫各1例	脳浮腫1例	投与中止に至った副作用	肺水腫及び脳浮腫の併発1例、胸水及び肺水腫の併発1例、肺水腫2例、肺炎1例	脳浮腫1例	死亡に至った有害事象	くも膜下出血1例	くも膜下出血、急性呼吸不全各1例
	ピヴラツツ10mg/時群	プラセボ群																																				
副作用	36.7%(40/109例)	18.0%(20/111)																																				
主な副作用	胸水13.8%(15/109例)、肺水腫11.9%(13/109例)、顔面浮腫及び鼻閉各4.6%(5/109例)	肺水腫4.5%(5/111例)、胸水、遅発性虚血性神経脱落症状、脳血管収縮、肝酵素上昇、肝機能異常各1.8%(2/111例)																																				
重篤な副作用	頭蓋内出血1例	脳血管収縮1例																																				
投与中止に至った副作用	腹水と胸水の併発1例、胸水と肺水腫の併発1例、頭蓋内出血1例																																					
死亡に至った有害事象	血圧低下1例、脳梗塞1例	脳血管収縮及び脳梗塞の併発1例、脳梗塞1例、くも膜下出血1例																																				
	ピヴラツツ10mg/時群	プラセボ群																																				
副作用	33.9%(37/109例)	12.6%(14/111例)																																				
主な副作用	胸水12.8%(14/109例)、肺水腫10.1%(11/109例)、鼻閉及び肺うっ血各2.8%(3/109例)	胸水2.7%(3/111例)、貧血及び肝機能異常各1.8%(2/111例)																																				
重篤な副作用	肺水腫、肺炎、脳浮腫各1例	脳浮腫1例																																				
投与中止に至った副作用	肺水腫及び脳浮腫の併発1例、胸水及び肺水腫の併発1例、肺水腫2例、肺炎1例	脳浮腫1例																																				
死亡に至った有害事象	くも膜下出血1例	くも膜下出血、急性呼吸不全各1例																																				

DIND : Delayed Ischemic Neurological Deficit (遅発性虚血性神経脱落症状)  
 GOSE : Glasgow Outcome Scale Extended version (グラスゴー・アウトカム・スケール拡張版)  
 mRS : modified Rankin Scale (修正ランキン・スケール)  
 MMSE : Mini-Mental State Examination (精神状態短時間検査-日本版)  
 WFNS : World Federation of Neurosurgical Surgeons (世界脳神経外科学会連合)

1) 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  
 2) 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  
 3) 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。

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	クラゾセンタナトリウム	161.4mg(クラゾセンタナとして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 <sup>注)</sup>	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痙攣、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、本剤投与の可否を判断すること。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以上の患者
- 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、クラゾセンタナとして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(クラゾセンタナとして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(クラゾセンタナとして5mg/時)に減量すること。クラゾセンタナとして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(クラゾセンタナとして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。クラゾセンタナとして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ため、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及び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及び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

クラゾセンタナは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ため、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。
オザグレリナトリウム	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(TOP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した際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血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

ネクセラファーマージャパン株式会社

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

ネクセラファーマージャパン株式会社 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.door.nxera.life



JP-CL-2600006  
PVM0097A  
2026年3月作成