

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

エンドセリン受容体拮抗薬

ピヴラッツ[®] 点滴静注液150mgPIVLAZ[®] I.V. Infusion liquid

剤形	注射剤（バイアル）
製剤の規制区分	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
規格・含量	1バイアル（6mL）中クラゾセンタンナトリウムとして161.4mg（クラゾセンタンとして150mg）を含有
一般名	和名：クラゾセンタンナトリウム（JAN） 洋名：Clazosentan Sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年1月20日 薬価基準収載年月日：2022年4月20日 販売開始年月日：2022年4月20日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ネクセラファーマジャパン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ネクセラファーマジャパン株式会社 メディカルアフェアーズ本部 DIセンター TEL：0120-664-553（フリーダイヤル） 受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.pivlaz.jp/

本IFは2024年4月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	10
2. 製品の治療学的特性	2	10. 容器・包装	10
3. 製品の製剤学的特性	2	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	(2) 包装	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(3) 予備容量	10
(1) 承認条件	3	(4) 容器の材質	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	11. 別途提供される資材類	11
6. RMPの概要	3	12. その他	11
II. 名称に関する項目	4	V. 治療に関する項目	12
1. 販売名	4	1. 効能又は効果	12
(1) 和名	4	2. 効能又は効果に関連する注意	12
(2) 洋名	4	3. 用法及び用量	13
(3) 名称の由来	4	(1) 用法及び用量の解説	13
2. 一般名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	13
(1) 和名（命名法）	4	4. 用法及び用量に関連する注意	15
(2) 洋名（命名法）	4	5. 臨床成績	16
(3) ステム（stem）	4	(1) 臨床データパッケージ	16
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床薬理試験	25
4. 分子式及び分子量	4	(3) 用量反応探索試験	26
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(5) 患者・病態別試験	41
III. 有効成分に関する項目	6	(6) 治療的使用	41
1. 物理化学的性質	6	(7) その他	41
(1) 外観・性状	6	VI. 薬効薬理に関する項目	42
(2) 溶解性	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
(3) 吸湿性	6	2. 薬理作用	42
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(1) 作用部位・作用機序	42
(5) 酸塩基解離定数	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	43
(6) 分配係数	7	(3) 作用発現時間・持続時間	46
(7) その他の主な示性値	7	VII. 薬物動態に関する項目	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	1. 血中濃度の推移	47
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8	(1) 治療上有効な血中濃度	47
IV. 製剤に関する項目	9	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	47
1. 剤形	9	(3) 中毒域	48
(1) 剤形の区別	9	(4) 食事・併用薬の影響	48
(2) 製剤の外観及び性状	9	2. 薬物速度論的パラメータ	50
(3) 識別コード	9	(1) 解析方法	50
(4) 製剤の物性	9	(2) 吸収速度定数	50
(5) その他	9	(3) 消失速度定数	50
2. 製剤の組成	9	(4) クリアランス	50
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	9	(5) 分布容積	50
(2) 電解質等の濃度	9	(6) その他	50
(3) 熱量	9	3. 母集団（ポピュレーション）解析	50
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	(1) 解析方法	50
4. 力価	9	(2) パラメータ変動要因	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	4. 吸収	50
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	5. 分布	51
7. 調製法及び溶解後の安定性	10		

(1) 血液－脳関門通過性	51	2. 毒性試験	68
(2) 血液－胎盤関門通過性	51	(1) 単回投与毒性試験	68
(3) 乳汁への移行性	51	(2) 反復投与毒性試験	68
(4) 髄液への移行性	51	(3) 遺伝毒性試験	72
(5) その他の組織への移行性	51	(4) がん原性試験	72
(6) 血漿蛋白結合率	51	(5) 生殖発生毒性試験	72
6. 代謝	52	(6) 局所刺激性試験	73
(1) 代謝部位及び代謝経路	52	(7) その他の特殊毒性	73
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、 寄与率	52	X. 管理的事項に関する項目	74
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	52	1. 規制区分	74
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	52	2. 有効期間	74
7. 排泄	52	3. 包装状態での貯法	74
8. トランスポーターに関する情報	52	4. 取扱い上の注意	74
9. 透析等による除去率	52	5. 患者向け資材	74
10. 特定の背景を有する患者	53	6. 同一成分・同効薬	74
11. その他	54	7. 国際誕生年月日	74
VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	55	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	74
1. 警告内容とその理由	55	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	74
2. 禁忌内容とその理由	55	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	75
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	56	11. 再審査期間	75
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	56	12. 投薬期間制限に関する情報	75
5. 重要な基本的注意とその理由	56	13. 各種コード	75
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	57	14. 保険給付上の注意	75
(1) 合併症・既往歴等のある患者	57	XI. 文献	76
(2) 腎機能障害患者	58	1. 引用文献	76
(3) 肝機能障害患者	58	2. その他の参考文献	77
(4) 生殖能を有する者	58	XII. 参考資料	78
(5) 妊婦	59	1. 主な外国での発売状況	78
(6) 授乳婦	59	2. 海外における臨床支援情報	78
(7) 小児等	59	XIII. 備考	79
(8) 高齢者	59	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	79
7. 相互作用	60	2. その他の関連資料	79
(1) 併用禁忌とその理由	60		
(2) 併用注意とその理由	60		
8. 副作用	61		
(1) 重大な副作用と初期症状	61		
(2) その他の副作用	63		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	63		
10. 過量投与	64		
11. 適用上の注意	64		
12. その他の注意	64		
(1) 臨床使用に基づく情報	64		
(2) 非臨床試験に基づく情報	64		
VIII. 非臨床試験に関する項目	65		
1. 薬理試験	65		
(1) 薬効薬理試験	65		
(2) 安全性薬理試験	65		
(3) その他の薬理試験	67		

略語表

略語	英語表記	略語内容
ACA	Anterior cerebral artery	前大脳動脈
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aSAH	Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	脳動脈瘤によるくも膜下出血
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-∞}	Area under the curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BA	Basilar artery	脳底動脈
BCRP	Breast Cancer Resistant Protein	乳癌耐性蛋白
BMI	Body mass index	ボディマス指数
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核シート
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Total Clearance	全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{ss}	Plasma concentration at steady state	定常状態の血漿中濃度
CT	Computed Tomography	コンピューター断層撮影
DIND	Delayed Ischemic Neurological Deficit	遅発性虚血性神経脱落症状
DSA	Digital Subtraction Angiography	デジタル・サブトラクション・アンギオグラフィ法
ET	Endothelin	エンドセリン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団 治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者集団
GCS	Glasgow Coma Scale	グラスゴー・コーマ・スケール
GOSE	Glasgow Outcome Scale (Extended version);	グラスゴー・アウトカム・スケール (拡張版)
ICA	Internal carotid artery	内頸動脈
MCA	Middle cerebral artery	中大脳動脈
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
MMSE	Mini-Mental State Examination	精神状態短時間検査・日本版
mRS	modified Rankin Scale	修正ランキン・スケール
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	米国国立衛生研究所脳卒中スケール
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン性輸送ポリペプチド
PCA	Posterior cerebral artery	後大脳動脈
PcomA	Posterior communicating artery	後交通動脈
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
t _{1/2}	Terminal half-life	消失相の半減期
VA	Vertebral artery	椎骨動脈
V _{ss}	distribution volume under the steady state	定常状態の分布容積
WFNS	World Federation of Neurosurgical Surgeons	世界脳神経外科学会連合

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ピヴラッツ®点滴静注液150mg (以下、ピヴラッツ®:一般名 クラゾセンタンナトリウム)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」を効能又は効果とするエンドセリン (ET) 受容体拮抗薬である。ET_B受容体よりもET_A受容体に約1,000倍の結合親和性を有することが示されている¹⁾。

脳動脈瘤によるくも膜下出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage: aSAH) はくも膜下出血の85%を占め²⁾、日本人の発症ピークは50歳代と報告されている³⁾。また、aSAH発症4~14日後には40%~70%の頻度で脳血管攣縮が発現すると報告されており⁴⁾、脳血管攣縮を発現すると、17%~40%で遅発性虚血性神経脱落症状 (Delayed Ischemic Neurological Deficit: DIND) を呈し、そのうち約半数の患者が脳梗塞に至ると報告されている⁵⁾。脳血管攣縮の発現メカニズムは未だ十分明らかにされていないが、aSAH発症後に酸化ヘモグロビン誘発性のエンドセリン産生及び赤血球からのエンドセリン放出の双方により、強力かつ持続的な血管収縮物質であるエンドセリンの濃度が上昇し、ET_A受容体を介して脳血管攣縮を発症すると考えられている。

Idorsia Pharmaceuticals Ltd (スイス) は、選択的ET_A受容体拮抗薬であるピヴラッツ®の脳血管攣縮の予防効果を期待して、1997年より開発に着手した。第I相試験は海外で11試験を実施し、健康成人や重度腎機能障害患者、軽度~重度肝機能障害患者を対象に、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を検討した。aSAH患者を対象とした第II相試験は、日韓共同で1試験、海外では4試験を実施し、脳血管攣縮の発現割合を減少させることを確認した。第I相、第II相試験の結果を踏まえ、国内第III相試験の二つの試験では、臨床的アウトカムに基づく検証とするために、脳血管攣縮の抑制だけでなく、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞やDINDの発現及び原因を問わない死亡を主要評価項目として設定し、aSAHのコイリング術後患者及びクリッピング術後患者を対象に検証試験を実施した。その結果、主要評価項目において、ピヴラッツ®10mg/時投与によりプラセボと比較して有意な発症抑制が検証された。

以上より、効能又は効果を「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」として申請を行い、2022年1月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

① ピヴラッツ®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する、静脈内に持続投与する世界で初めてのエンドセリン(ET)受容体拮抗薬である。

(「V-1. 効能又は効果」の項参照) (P.12～)

② ピヴラッツ®は、血管の収縮を誘発するETA受容体に対して選択的な拮抗作用を示し、その結果、血管収縮を抑制し、脳血管攣縮を抑える。また、その選択性はETB受容体に対する値と比較して約1,000倍であった (*in vitro*)。

(「VI-2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照) (P.43～)

③ 国内で総計442例のコイリング術後患者又はクリッピング術後患者を対象に実施された二つの第Ⅲ相試験において、脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント*1を一つ以上発現した患者割合をプラセボに比べ有意に低下させた。

※1: 第Ⅲ相試験では以下を「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)

(「V-5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照) (P.29～)

④ 重大な副作用として、体液貯留[胸水(13.3%)、肺水腫(11.0%)、脳浮腫(0.5%)]、頭蓋内出血(0.5%)、硬膜外血腫(頻度不明)があらわれることがある。主な副作用として、鼻閉、貧血、低ナトリウム血症、低血圧、肺うっ血、肝機能異常、顔面浮腫、浮腫、腹水等が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照) (P.61～)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画(RMP)	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料 『ピヴラッツ®適正使用ガイド』 (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2024年4月1日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(「I-6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】 ・体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫） ・頭蓋内出血 ・催奇形性	【重要な潜在的リスク】 ・低血圧／血圧低下 ・貧血／ヘモグロビン減少 ・肝機能異常 ・頻脈性不整脈（QT延長を含む上室性及び心室性不整脈） ・OATP1B1/1B3を阻害する薬剤との併用	【重要な不足情報】 ・75歳以上の高齢者における安全性 ・肝機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u> ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期観察）
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u> ・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
<u>追加のリスク最小化活動</u> ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成と提供

※：最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピヴラッツ®点滴静注液150mg

(2) 洋名

PIVLAZ® I.V. Infusion liquid

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

クラゾセンタンナトリウム (JAN)

(2) 洋名(命名法)

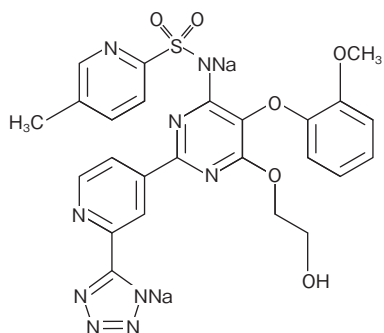
Clazosentan Sodium (JAN)

clazosentan (INN)

(3) ステム (stem)

エンドセリン受容体拮抗薬: -entan

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{25}H_{21}N_9Na_2O_6S$

分子量: 621.54

5. 化学名 (命名法) 又は本質

Disodium {6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-[2-(1*H*-tetrazol-1-id-5-yl)pyridine-4-yl]pyrimidin-4-yl}(5-methylpyridine-2-ylsulfonyl)azanide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: ACT-108475、AXV-034343、VML 588、Ro61-1790

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

有機溶媒への本品の溶解度測定は、室温、48時間で行った。

クラゾセタンナトリウムはアセトニトリル及びエタノール (≥99.8%) に極めて溶けやすく、テトラヒドロフラン及びトルエンにはほとんど溶けない。また*N,N*-ジメチルホルムアミド及びメタノールにやや溶けやすく、エチレングリコールに溶けやすい。

クラゾセタンナトリウムの有機溶媒への溶解性

溶媒	溶解度 [mg/mL]	日本薬局方の溶解度表記
エチレングリコール	185 (5.4mL/g)	溶けやすい
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	26 (38mL/g)	やや溶けにくい
メタノール	15 (67mL/g)	やや溶けにくい
アセトニトリル	0.17 (5,882mL/g)	極めて溶けにくい
エタノール (≥ 99.8%)	0.15 (6,667mL/g)	極めて溶けにくい
テトラヒドロフラン	0.01 (100,000mL/g)	ほとんど溶けない
トルエン	< 0.01 (100,000mL/g 以上)	ほとんど溶けない

水溶液への本品の溶解度測定は、室温、48時間で行った。

クラゾセタンナトリウムは水にやや溶けやすく、0.1mol/L塩酸及びクエン酸緩衝液 (pH4.6) にはほとんど溶けない。

クラゾセタンナトリウムの溶解性

溶媒	溶解度 [mg/mL]	日本薬局方の溶解度表記
水	61.4	やや溶けやすい
クエン酸塩緩衝液 (pH4.6)	0.0016	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸 (pH1.2)	0.000024	ほとんど溶けない

クラゾセタンナトリウムの溶解度はpHに依存した。

(3) 吸湿性

クラゾセタンナトリウム (A型) は吸湿性である (2%以上、15%未満)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

約250°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=3.3、pKa2=4.6

(6) 分配係数

pH8.0 (*n*-オクタノール/水系) : logP = -2.34

pH4.0 (*n*-オクタノール/水系) : logP = 2.65

pH1.0 (*n*-オクタノール/水系) : logP = 2.92

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
苛酷試験	温度、湿度 60°C-85%RH	気密ガラス容器	24時間	規格内
			168時間	水分:12.5% 性状/類縁物質/ 定量:規格内
		開放ガラス容器	24時間	水分:12.1% 性状/類縁物質/ 定量:規格内
			168時間	水分:12.8% 性状/類縁物質/ 定量:規格内
	100°C	気密ガラス容器	1、48時間	水分/性状/類縁物質/ 定量:規格内
		開放ガラス容器		48時間定量:102.1%
	光SuntestCPS+		24時間照射	24時間照射後、HPLC 主ピークの相対保持時 間(RRT)1.13に定量 限界(LOQ)レベルの 不純物を検出
水溶液中	pH7、pH9、pH11の緩衝液を用いて0.1%クラゾセンタン溶液を調製 4°C、37°C、100°C		1時間	類縁物質/定量:規格内
水溶液 SuntestCPS+下	1%クラゾセンタン水溶液を調製	無色透明な ガラスバイアル 対照:アルミホイル遮光	2、8、24時間	定量:規格内 〔対照2時間:102.7% 8時間:規格内 24時間:97.7%〕
室内散光下	1%クラゾセンタン水溶液を調製	無色透明な ガラスバイアル 対照:アルミホイル遮光	24時間	定量:規格内 (対照102.2%) 類縁物質:規格内
酸素下	1%クラゾセンタン水溶液を調製し、30%過酸化水素1mLを加えた後、酸素ガスを24時間水溶液中に導入	無色透明な ガラスバイアル	24時間	酸素導入時のRRT/ 類縁物質:規格内
加速試験	40°C-75%RH	二重のポリエチレン袋に入れて結束し、アルミニウム袋に入れヒートシールし、金属ドラムに入れて保管	3、6ヵ月	性状/水分/類縁物質/ 定量:規格内
長期保存試験	25°C-60%RH	二重のポリエチレン袋に入れて結束し、アルミニウム袋に入れヒートシールし、金属ドラムに入れて保管	60ヵ月	性状/水分/類縁物質/ 定量:規格内
	30°C-65%RH		36ヵ月 (60ヵ月まで 継続中)	性状/水分/類縁物質/ 定量:規格内

〔規格〕性状:白色～淡黄色の粉末、水分:5%以下、類縁物質:物質毎に設定及び類縁物質総量2.0%以下、定量:98.0～102.0%

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル

定量法：

(1) ナトリウム

本品約0.2gを精密に量り、水50mLに加温して溶かす。冷後、0.1mol/L塩酸で滴定する（電位差滴定）。同様の方法で空試験を行い、補正する。

0.1mol/L塩酸1mL=2.999mgNa

(2) クラゾセンタンナトリウム

本品約25mgを精密に量り、希釈液80mLを加えてよく振り混ぜ、1分間超音波処理した後、希釈液で正確に100mLとし試料溶液とする。別にクラゾセンタンナトリウム標準物質約25mgを精密に量り、試料溶液と同様に処理して標準溶液とする。同様に製してコントロール溶液とする。試料溶液及び標準溶液5 μ Lにつき、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のクラゾセンタンのピーク面積 A_T 及び A_S を測定する。

クラゾセンタンナトリウム (C₂₅H₂₁N₉Na₂O₆S) の量 (mg)

$=A_T/A_S \times W_S / W_T \times 100 / (100 - \text{水分}(\%) - \text{残留溶媒}(\%)) \times P_S$

W_S : クラゾセンタンナトリウム標準物質の採取量 (mg)

W_T : 試料の採取量 (mg)

P_S : クラゾセンタンナトリウム標準物質の力価

水分: 試料中の水分 (w/w%)

残留溶媒: 試料中の残留溶媒の総量 (w/w%)

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：240nm）

カラム：内径3.0mm、長さ15cmのステンレス管に3.5 μ mの液体クロマトグラフィー用シリカゲルを充てんする（例：X Bridge C18）。

カラム温度：50°C付近の一定温度

移動相 A：3.7mmol/Lホウ酸緩衝液（pH9.0）／アセトニトリル／テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液混液（70：30：0.35）

移動相 B：3.7mmol/Lホウ酸緩衝液（pH9.0）／アセトニトリル／テトラブチルアンモニウムヒドロキシド溶液混液（40：60：0.35）

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0	100	0
6	60	40
8	0	100
8.1	100	0
15	100	0

流量：毎分1mL

面積測定範囲：溶媒のピークの後から15分間

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤 (溶液)

(2) 製剤の外観及び性状

無色の澄明な液 (無色のガラスバイアルに封入)

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH: 7.5~8.5

浸透圧比 (日局生理食塩液に対する比) : 約1 (2バイアル=300mg/512mL生理食塩液)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

1バイアル (6mL) 中

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 エデト酸ナトリウム水和物 塩化ナトリウム 塩酸 (pH調節剤) 注射用水	60mg 0.6mg 15mg 適量 適量

本剤は表示量の6mLを採取できるように5%過量充填されている。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質: ACT-113516 (中間体)、ACT-113517 (中間体)、ACT-509373 (ダイマー)、
ACT-050828 (副生成物)、ACT-119210 (副生成物)、ACT-121936 (分解物)

6. 製剤の各種条件下における安定性⁶⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
加速試験	40℃/75%RH	バイアル	6ヵ月	規格内
長期保存試験	25℃/60%RH 30℃/75%RH		24ヵ月*	規格内

測定項目: 性状、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、類縁物質、定量、エンドトキシン^a、無菌^a

a: 加速試験では未実施

※: 長期保存試験では24ヵ月までの保存で規格内であり、36ヵ月までの安定性が予測されたことから、貯法は室温保存とし、有効期間は3年とした。

7. 調製法及び溶解後の安定性

安定性試験において生理食塩液で希釈後、室温で26時間安定であった。また、適合性試験において室温で30時間安定であった。

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

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。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ピヴラツツ[®]点滴静注液150mg: 6mLバイアル×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル: 無色透明のガラス (中性ホウケイ酸ガラス)

栓: ゴム栓 (フッ素樹脂でコーティングされたゴム栓)

キャップ: フリップオフキャップ (フリップオフアルミシールで密封)

箱: 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

0.2 μ mフィルターを通して投与すること。

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。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

【解説】

本剤の脳動脈瘤によるくも膜下出血（aSAH）のコイリング術後及びクリッピング術後患者を対象とした二つの国内第Ⅲ相試験（AC-054-305試験^{7,8)}及びAC-054-306試験^{8,9)}）において中等度以上の脳血管攣縮の発現割合はプラセボ群に比べ低下し、脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント^{※1}を一つ以上発現した患者割合、並びにその構成要素である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DINDの発現割合を低下させた。以上より、効能又は効果を「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」と設定した。

※1: 国内第Ⅲ相試験における「脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント」の定義

・ 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DIND

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

【解説】

5.1 国内臨床試験において、対象患者はWFNS分類I～IVとFisher分類3の患者に限られており、また、脳梗塞が広範囲に及ぶ患者（脳血管領域の1/3以上を侵す脳梗塞等）は除外されていた。当該患者に対する有効性及び安全性の評価は実施されていないため、患者選択や治療選択に関する注意事項として設定した。

5.2 破裂脳動脈瘤に対し、外科治療又は血管内治療等により適切に止血が達成されていることを確認した上で投与する必要があることから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

『なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。』という記載の「併用薬」とは、「リファンピシン」及び「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)」を指す。
(「Ⅷ-7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由」の項参照)

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅱ相試験 (用量設定試験)

日韓共同第Ⅱ相試験 (AC-054-202試験)^{10,11)} では、日本人及び韓国人の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を対象にaSAH発症から56時間以内にプラセボ、クラゾセンタン5mg/時又は10mg/時の投与を開始し、最大15日間静脈内持続投与した。

その結果、クラゾセンタン5mg/時群及び10mg/時群ともにプラセボ群と比べ中等度以上の脳血管攣縮の発現割合の有意な低下が認められ、10mg/時群では脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント^{※1)}の発現割合の低下が認められた。クラゾセンタン両群の安全性、忍容性に問題は認められなかった。以上より、クラゾセンタンの用量は10mg/時が適切と考え、国内第Ⅲ相試験ではプラセボを対照にクラゾセンタン10mg/時の有効性及び安全性を検討した。

※1: 日韓共同第Ⅱ相試験における「脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント」の定義
・ 死亡 (原因を問わない) ・ 脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現及び脳梗塞の増悪
・ 脳血管攣縮に関連したDIND ・ 脳血管攣縮に対する救済療法の開始

第Ⅲ相試験 (検証試験)

国内第Ⅲ相試験として、コイリング術後のaSAH患者を対象としたAC-054-305試験^{7,8)} 及びクリッピング術後のaSAH患者を対象としたAC-054-306試験^{8,9)} の2試験を実施した。いずれもプラセボ対照の検証試験として実施し、脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント^{※2)}並びにあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント^{※3)}の発現割合を主要評価項目としてクラゾセンタン10mg/時投与の有効性及び安全性を検討した。aSAH発症から48時間以内にプラセボ又はクラゾセンタン10mg/時の投与を開始し、最大15日間静脈内持続投与した。

その結果、両試験において、一つ目の主要評価項目である脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントの発現割合は、プラセボ群に対してクラゾセンタン10mg/時群では有意に低下し、クラゾセンタン10mg/時の臨床的有効性が検証された。また、クラゾセンタン10mg/時群の忍容性に大きな問題は認められなかった。

※2: 第Ⅲ相試験における「脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント」の定義
・ 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DIND

※3: 第Ⅲ相試験における「あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント」の定義
・ 死亡 ・ 新規脳梗塞 ・ DIND

投与期間

脳血管攣縮の好発時期を考慮して、上記の臨床試験においてaSAH発症から15日目まで投与したことから同様に設定した。

以上より、本剤の用量は10mg/時が適切であると考え、用法はくも膜下出血術後早期に投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与することが適切であると考えた。

希釈液

生理食塩液で希釈した際の安定性試験成績に基づいて、生理食塩液を希釈液とした。

投与ルート

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ため、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とし、また、水和物による結晶析出の可能性を考慮して0.2 μ mフィルターを通して投与することとした。

(「V-5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験及び (4) 検証的試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

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 (クラゾセタンとして5mg/時) に減量すること。クラゾセタンとして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]

【解説】

- 7.1 aSAH発症後から本剤の投与開始までの時間については、aSAH発症後可能な限り早期から投与を開始する必要があると考え、aSAH発症後の病院への搬送、手術及び検査の実施等を考慮し、検証試験である国内第Ⅲ相試験の投与基準に基づいて、aSAH発症から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た。
- 7.2 海外第Ⅰ相試験 (AC-054-104試験)¹²⁾ では、Child-Pugh分類に基づく肝硬変による軽度、中等度及び重度の肝機能障害患者及び健康成人を対象に、本剤の薬物動態を検討した。その結果、肝機能障害の重症度が高いほどクラゾセタンの曝露量が増大し、中等度肝機能障害患者のAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康成人の2.37倍、定常状態の血漿中濃度は2.10倍であった。中等度の肝機能障害を有する患者への投与可否は慎重に判断することとし、投与する場合には肝機能異常を有しない患者と同程度の曝露量となるよう用量調節を行う必要があることから、中等度の肝機能障害を有する患者の投与量は、臨床推奨用量の半量となる5mg/時にすべきと考え設定した。
- (「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者 肝機能障害患者」及び「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照)
- 7.3 海外第Ⅰ相試験 (ID-054-106試験)¹³⁾ では、健康成人を対象に本剤とリファンピシン併用時の薬物相互作用試験を実施した。その結果、生理食塩液を静脈内持続投与した後に本剤を投与した場合に比べ、リファンピシンを静脈内持続投与した後に本剤を静脈内持続投与した時のクラゾセタンの曝露量は3.88倍、定常状態の分布容積は0.42倍、全身クリアランスは0.26倍であった。併用時の本剤の曝露量の増加の程度を考慮し、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は避けることとし、やむを得ず併用する場合は、臨床推奨用量の1/4量となる2.5mg/時にすべきと考え設定した。
- (「Ⅶ-1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照)

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号 地域、相	試験デザイン	目的	対象・例数	薬剤 (クラゾセンタン)、 用法及び用量	評価/ 参考
VML 588-1001 海外、第I相	単施設 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	忍容性 安全性 血漿中ET-1の PK及びPD 血漿中クラゾセン タンのPK	健康成人男性 各群8例 クラゾセンタン： 6例 プラセボ：2例 6群、計48例	グループ1：3mg/時、3時間静脈内 持続投与 グループ2：10mg/時、3時間静脈 内持続投与 グループ3：30mg/時、3時間静脈 内持続投与 グループ4：60mg/時、3時間静脈 内持続投与 グループ5：60mg/時、6時間静脈 内持続投与 グループ6：30mg/時、12時間静 脈内持続投与	参考
VML 588-1002 海外、第I相	2施設、 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	忍容性 安全性 血漿中ET-1の PK及びPD 血漿中クラゾセン タンのPK	健康成人男女 各群10例 クラゾセンタン： 8例 プラセボ：2例 2群、計20例	グループ1 (男性)： 0.1mg/kg/時を72時間静脈内持 続投与 グループ2 (女性)： 0.05mg/kg/時を72時間静脈内持 続投与	参考
VML 588-1003 海外、第I相	プラセボ対照 2期クロスオー バー及び4期クロ スオーバー	安全性 ET-1動脈内投与 に対するクラゾ センタンの影響、 PK及びPD	健康成人男性 パートA (2期クロ スオーバー)： 6例 パートB (4期クロ スオーバー)： 8例	パートA：クラゾセンタン又はプラ セボ0.05mg/kg/時を225分間静 脈内持続投与。 並行して、FBFモデルにおけるク ラゾセンタンの効果を評価するた めに、クラゾセンタン又はプラセ ボの投与開始から60分後に他方 の腕の上腕動脈から生理食塩液 を30分間、その後ET-1を2、5及び 10pmol/分で各45分間 (計135分 間) 持続投与 パートB：クラゾセンタン又はプラ セボ0.01mg/kg/時、0.05mg/kg/ 時及び0.20mg/kg/時を225分間 静脈内持続投与。並行して、FBF モデルにおけるクラゾセンタン効 果を評価するために、投与開始か ら60分後に他方の腕の上腕動脈 から生理食塩液を30分間、その 後ET-1を2、5及び10pmol/分で各 45分間 (計135分間) 持続投与	参考
VML 588-1005 海外、第I相	無作為化 プラセボ対照 3期クロスオー バー及び4期クロ スオーバー	安全性 ET-1静脈内投与 に対するクラゾセ ンタンのPK及び PD (心・腎・全 身血行動態)	健康成人男性 パートA (3期クロ スオーバー)： 12例 パートB (4期クロ スオーバー)： 14例	パラアミノ馬尿酸 (PAH) 及びシ ニストリンを静脈内に10分間持続 投与、その後維持用量を治験薬投 与終了まで360分間継続。 クラゾセンタン又はプラセボの静 脈内持続投与は、PAH及びシニス トリン投与開始から160分後の時 点で開始し210分間継続。 ET-1の静脈内持続投与は、PAH 及びシニストリン投与開始から 250分後の時点で開始し120分間 継続。 パートA：プラセボ、0.05mg/kg/ 時及び0.20mg/kg/時を210分間 静脈内持続投与 パートB：プラセボ、0.05mg/kg/ 時、0.20mg/kg/時及び0.4mg/kg/ 時を210分間静脈内持続投与	参考

試験番号 地域、相	試験デザイン	目的	対象・例数	薬剤（クラゾセンタン）、 用法及び用量	評価/ 参考
VML 588-1006 海外、第I相	非盲検	安全性 ¹⁴ C-クラゾセンタン持続投与時の分布、代謝、排泄	健康成人男性 4例	¹⁴ C-クラゾセンタンを含む0.2%クラゾセンタン溶液を0.2mg/kg/時で3時間静脈内持続投与	参考
VML 588-1007 海外、第I相	単施設 無作為化 プラセボ対照 単盲検 2期クロスオーバー	安全性 ニモジピンのPD に対するクラゾセンタンの影響、 PK	健康成人男性 クラゾセンタン： 10例 プラセボ：12例	ニモジピン60mgを4時間ごとに48時間経口投与した直後に、クラゾセンタン0.2mg/kg/時又はプラセボを6時間静脈内持続投与	参考
AC-054-101 海外、第I相	単施設 非盲検 並行群間 用量漸増	忍容性、安全性、 PK	健康成人男女 日本人：12例 白人：12例	1mg/時を4時間、5mg/時を4時間、15mg/時を4時間の順に静脈内持続投与	評価
AC-054-103 海外、第I相	単施設 非盲検 並行群間	重度腎機能障害患者における忍容性、安全性、 PK	重度腎機能障害患者：9例 健康成人：8例	1mg/時を6時間静脈内持続投与	評価
AC-054-104 海外、第I相	単施設 非盲検 並行群間	軽度～重度肝機能障害患者における忍容性、安全性、PK	軽度、中等度、重度肝機能障害患者、健康成人 各8例、計32例	軽度、中等度、健康成人は1mg/時、重度は0.5mg/時を6時間静脈内持続投与	評価
ID-054-106 海外、第I相	単施設 無作為化 二重盲検 2期クロスオーバー	リファンピシンとの薬物相互作用、忍容性、安全性、PK	健康成人男性 登録：14例 完了：13例	Treatment Period A 生理食塩液100mLを30分間静脈内投与し、その直後に、クラゾセンタン15mg/時を3時間静脈内持続投与 Treatment Period B リファンピシン600mg (100mL)を30分間静脈内投与し、その直後に、クラゾセンタン15mg/時を3時間静脈内持続投与	評価
ID-054-107 海外、第I相	単施設 無作為化 プラセボ及びモキシフロキサシン対照二重盲検 3期クロスオーバー	QTc間隔に及ぼす影響 安全性、PK	健康成人男女 登録：36例 完了：35例	Treatment A ：クラゾセンタン20mg/時を3時間静脈内持続投与。続いて、クラゾセンタンを60mg/時で3時間静脈内持続投与 Treatment B ：プラセボを6時間静脈内持続投与 Treatment C (陽性対照) ：モキシフロキサシン400mgを単回経口投与し、その直後に、プラセボを6時間静脈内持続投与	評価
VML588-2R03 海外、第II相	単施設 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	安全性、PK 血漿中ET-1のPK 心行動態に及ぼすクラゾセンタンの影響	冠動脈疾患患者 コホート1 プラセボ：2例 クラゾセンタン： 8例 コホート2 プラセボ：2例 クラゾセンタン： 8例	コホート1：プラセボ又はクラゾセンタン0.1mg/kg/時を6時間静脈内持続投与 コホート2：プラセボ又はクラゾセンタン0.2mg/kg/時を6時間静脈内持続投与	参考

試験番号 地域、相	試験デザイン	目的	対象・例数	薬剤（クラゾセンタン）、 用法及び用量	評価/ 参考
AXV-034-2S01 海外、第IIa相	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	有効性 安全性 PK	クリッピング術後 aSAH患者 プラセボ：18例 クラゾセンタン： 16例	パートA：aSAH発症後48時間以 内にプラセボ又はクラゾセンタン 0.2mg/kg/時の静脈内持続投与 を開始し、aSAH発症後14日目ま で継続投与 パートB：aSAH発症後9日目ま でに脳血管攣縮を発症した場合、ク ラゾセンタン0.4mg/kg/時を12時 間静脈内持続投与し、その後クラ ゾセンタン0.2mg/kg/時又はそれ 以下の速度でaSAH発症後14日目 まで継続投与	参考
AC-054-201 CONSCIOUS-1 海外、第IIb相	国際（欧米） 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 用量設定	有効性 安全性	クリッピング術後 又はコイリング術 後aSAH患者 プラセボ：96例 クラゾセンタン 1mg/時：107例 クラゾセンタン 5mg/時：110例 クラゾセンタン 15mg/時：96例	aSAH発症後56時間以内にプラ セボ、クラゾセンタン1mg/時、ク ラゾセンタン5mg/時又はクラゾセ ンタン15mg/時の静脈内持続投 与を開始し、aSAH発症後14日ま で継続投与	評価
AC-054-202 日本、韓国、第II b相	国際（日韓） 多施設共同 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 用量設定	有効性 安全性 PK	日本人・韓国人の クリッピング術後 aSAH患者 プラセボ：59例 （うち日本人35例） クラゾセンタン 5mg/時：61例 （うち日本人35例） クラゾセンタン 10mg/時：59例 （うち日本人35例）	aSAH発症後56時間以内にプラ セボ、クラゾセンタン5mg/時又は クラゾセンタン10mg/時の静脈内 持続投与を開始し、aSAH発症後 14日目まで継続投与	評価
AC-054-203 REVERSE 海外、第II相	Proof of concept 多施設共同 非盲検 単群	脳血管攣縮に対 する早期改善効 果の検討 安全性	クリッピング術又 はコイリング術後 aSAH患者 登録：14例 評価可能例： 11例	クラゾセンタン15mg/時の用量 で、累積投与期間として最長10日 間静脈内持続投与	参考
AC-054-301 CONSCIOUS-2 海外、第III相	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	有効性 安全性 PK	クリッピング術後 aSAH患者 プラセボ：383例 クラゾセンタン 5mg/時：764例	aSAH発症後56時間以内にプラ セボ又はクラゾセンタン5mg/時の 静脈内持続投与を開始し、aSAH 発症後14日まで継続投与又は aSAH発症後14日以前に退院する 患者では少なくともaSAH発症後 10日まで継続投与	参考
AC-054-302 CONSCIOUS-3 海外、第III相	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	有効性 安全性 PK	コイリング術後 aSAH患者 プラセボ：189例 クラゾセンタン 5mg/時：194例 クラゾセンタン 15mg/時：188例	aSAH発症後56時間以内にプラ セボ、クラゾセンタン5mg/時又は クラゾセンタン15mg/時の静脈内 持続投与を開始し、aSAH発症後 14日まで継続投与又はaSAH発症 後14日以前に退院する患者では少 なくともaSAH発症後10日まで継 続投与	参考
AC-054-305 国内、第III相	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	有効性 安全性	コイリング術後 aSAH患者 プラセボ：111例 クラゾセンタン 10mg/時：109例	aSAH発症後48時間以内にプラ セボ又はクラゾセンタン10mg/ 時の静脈内持続投与を開始し、 aSAH発症から最大15日間継続 投与	評価

試験番号 地域、相	試験デザイン	目的	対象・例数	薬剤（クラゾセンタン）、 用法及び用量	評価/ 参考
AC-054-306 国内、第Ⅲ相	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	有効性 安全性	クリッピング術後 aSAH患者 プラセボ:111例 クラゾセンタン 10mg/時:109例	aSAH発症後48時間以内にプラ セボ又はクラゾセンタン10mg/ 時の静脈内持続投与を開始し、 aSAH発症から最大15日間継続 投与	評価

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

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。

臨床試験で使用した分類

【くも膜下出血の重症度分類】

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) 分類を使用した。WFNS分類はグラスゴー・コーマ・スケール (Glasgow Coma Scale: GCS) スコア及び主要な局所神経症状の有無により決定される。

■World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS) 分類

Grade	GCS スコア	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の主要な局所神経症状を「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	4
呼びかけにより開眼	3
痛み刺激により開眼	2
なし	1
2. 最良言語反応 (best verbal response, V)	V
見当識あり	5
混乱した会話	4
不適切な発語	3
理解不明の音声	2
なし	1
3. 最良運動反応 (best moter response, M)	M
命令に応じて可	6
疼痛部へ	5
逃避反応として	4
異常な屈曲運動	3
伸展反応 (除脳姿勢)	2
なし	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, Jannett 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】

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分類を使用した。AC-054-202試験、AC-054-305試験及びAC-054-306試験では、脳血管攣縮及び予後に対するリスクが高いと判断されるFisher分類3の患者を対象とした。

■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.

【血腫の大きさ】

日韓共同第Ⅱ相試験 (AC-054-202試験) では、対象を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とした。国内第Ⅲ相試験 (AC-054-305試験及びAC-054-306試験) では、血腫の大きさは規定しなかった。

■血腫の大きさの分類

血液塊なし (Not clot)	短軸<1mm	
局在性で薄い (Local thin)	長軸<20mm	1mm≤短軸<4mm
局在性で厚い (Local thick)		短軸≥4mm
びまん性で薄い (Diffuse thin)	長軸≥20mm又は 両脳半球に広がる	1mm≤短軸<4mm
びまん性で厚い (Diffuse thick)		短軸≥4mm

【脳血管攣縮の重症度】

脳血管攣縮の重症度は、デジタル・サブトラクション・アンギオグラフィ法 (Digital Subtraction Angiography: DSA) で評価し、ベースライン (スクリーニング時) のDSA画像と比べた動脈内径の減少率が0~33%を「なし又は軽度」、34~65%を「中等度」、66~100%を「重度」と定義した。評価者間のばらつきを回避するため、画像中央判定委員会で評価した。

【GOSEスコア】

グラスゴー・アウトカム・スケール拡張版 (Glasgow Outcome Scale Extended: GOSE) スコア

■身体機能に関する予後評価スコア

1	死亡 (Death)
2	植物状態 (Vegetative State)
3	下位の重度の障害 (Lower Severe Disability)
4	上位の重度の障害 (Upper Severe Disability)
5	下位の中等度の障害 (Lower Moderate Disability)
6	上位の中等度の障害 (Upper Moderate Disability)
7	下位の良好な回復 (Lower Good Recovery)
8	上位の良好な回復 (Upper Good Recovery)

参考: Wilson JT, et al.: J Neurotrauma. 1998; 15 (8): 573-585.

【mRSスコア】

身体的障害の評価スコアとしてmRSを使用した。

■日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書 (mRS信頼性研究グループ)

	modified Rankin Scale	参考にすべき点
0	まったく症状がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である。
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える。	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える。	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である。
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える。	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である。
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である。	通常歩行 [†] 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である。
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。	常に誰かの介助*を必要とする状態である。
6	死亡	

*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。

[†]歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具(杖、歩行器)の使用は介助には含まない。

篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘, 大橋靖雄: mRS信頼性研究グループ. Modified Rankin Scaleの信頼性に関する研究-日本語版判定基準書および問診表の紹介. 脳卒中 2007; 29: 6-13.

【簡易NIHSS】

顔面麻痺
声かけ又は身振り手振りで、歯を見せるようにさせる、額にしわを寄せる、また目を硬く閉じるように促す。 反応の乏しい被験者又は判断が難しい被験者については、眼窩上を圧迫したり僧帽筋をつねるなどの疼痛刺激を加え、それに対する“しかめ面”の左右対称性を評価する。顔面の外傷/絆創膏、口～気管チューブ、テープ又はその他物理的に顔面が見えない場合、可能な限り取り除いて評価する。
0=正常な左右対称の動き 1=わずかな麻痺（鼻唇に平らなしわ、笑いが左右非対称） 2=部分麻痺（顔面下部の完全又は完全に近い麻痺） 3=完全麻痺（顔面上部及び下部に動きが認められない）
上肢及び下肢の運動能
四肢を適当な位置に置く。 上肢は手のひらを下にして座位の場合90度まで、仰臥位の場合45度まで上げる。下肢は仰臥位で30度上げる。 上肢が10秒以内、下肢が5秒以内に落ちる場合は、落下の程度を評価する。失語症の被験者には声かけと身振り手振り等で促すが、不快な刺激を与えない。麻痺のない上肢から開始し、各肢を順番に評価する。切断肢や肩あるいは股関節の癒合のときのみ9点とし、治験責任医師又は治験分担医師はスコアを“9”とした理由を記録する。
<p><上肢></p> <p>5a 左上肢 5b 右上肢</p> <p>0=落下なし。上肢を10秒間90（又は45）度に保持できる。 1=落下あり。上肢を90（又は45）度に保持できるが、10秒未満で落下する。：ベッドやその他の支えにはぶつからない。 2=重力にある程度抗することができる：上肢を90（又は45）度に上げられない、又は上げられた場合保持することができない。ベッドまで落下するが、ある程度は重力に抗することができる。 3=重力に抗することができず、上肢が落下する。 4=動きがみられない。 9=切断、関節癒合：理由の記載が必要</p>
<p><下肢></p> <p>6a 左下肢 6b 右下肢</p> <p>0=落下なし。下肢を5秒間30度に保持できる。 1=落下あり。下肢が5秒未満に落下するが、ベッドにはぶつからない。 2=重力にある程度抗することができる。下肢が5秒未満でベッドまで落下するが、ある程度は重力に抗することができる。 3=重力に抗することができず、下肢が落下する。 4=動きがみられない。 9=切断、関節癒合：理由の記載が必要</p>

社内資料：臨床的有効性 試験デザインの概観

【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 (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

用語の定義

【Morbidity/Mortalityイベントの定義】

日韓共同第Ⅱ相試験における定義	国内第Ⅲ相試験における定義
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ・死亡（原因を問わない） ・脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現及び脳梗塞の増悪 ・脳血管攣縮に関連したDIND ・脳血管攣縮に対する救済療法の開始	脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ・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DIND あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント ・死亡 ・新規脳梗塞 ・DIND

【DINDの定義（国内第Ⅲ相試験における定義）】

- ・神経学的スコア（mGCS、簡易NIHSS）評価が可能な被験者の場合
2時間以上継続するmGCSスコアの2ポイント以上の低下、又は簡易NIHSSスコアの2ポイント以上の上昇を認めたもの。
- ・神経学的スコア評価が不可能な被験者の場合
脳血管攣縮を示唆する臨床所見（例：傾眠、発熱等）の有無に係らず、実施したDSA検査で脳血管攣縮を認め、救済療法を開始するもの。
また、上記定義に加え、イベント評価委員会において治験責任医師からの報告を考慮してDINDに該当すると判断された場合についても、DINDとして採用された。

【救済療法】

日韓共同第Ⅱ相試験（AC-054-202試験）及び国内第Ⅲ相試験（AC-054-305試験、AC-054-306試験）の脳血管攣縮に対する救済療法の概要を以下に示す。

救済療法	日韓共同第Ⅱ相試験 （AC-054-202試験）	国内第Ⅲ相試験 （AC-054-305試験） （AC-054-306試験）
併用可能な救済療法		
全身循環療法	○	○
Hyperdynamic療法 （ドブタミン塩酸塩の投与開始/増量）	—	○
経皮的血管形成術	○	○
ニカルジピン塩酸塩の髄腔内/脳槽内投与	—	○
血管拡張薬のi.a.投与	○ ^a	○ ^b
治験薬の投与を中止する救済療法		
血管拡張薬及び抗血小板薬等のi.v.投与	○	○
マグネシウムのi.v.持続投与	○	—
スタチン製剤の投与	○	—

a：ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウム、パパペリン塩酸塩、抗血小板薬、ベラパミル塩酸塩等）

b：15分以内の血管拡張薬のi.a.投与（ファスジル塩酸塩水和物、パパペリン塩酸塩、ミルリノン、オザグレルナトリウム等）

—：未設定

mGCS：modified Glasgow Coma Scale（修正グラスゴー・コーマ・スケール）

NIHSS：National Institutes of Health Stroke Scale（米国国立衛生研究所脳卒中スケール）

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

(2) 臨床薬理試験

1) 海外第I相試験 (VML588-1001試験)¹⁴⁾

健康成人男性1群8例に、クラゾセンタン (6例) 又はプラセボ (2例) を静脈内持続投与した (全6群48例)。クラゾセンタンの用量と投与時間を変えた6群 (3mg/時を3時間、10mg/時を3時間、30mg/時を3時間、60mg/時を3時間、60mg/時を6時間、30mg/時を12時間) で、クラゾセンタン持続投与開始から24時間後までに評価スケジュールに従って血圧、脈拍数、心拍出量、12誘導心電図 (ECG) 及び第2誘導ECGを測定し、有害事象の発現の有無を調査した。

その結果、健康成人男性では、クラゾセンタン60mg/時までの用量で6時間静脈内持続投与した際の忍容性は概ね良好であったが、30mg/時を12時間持続投与した6例中3例に投与中止に至る有害事象が発現し忍容性は良好とは言えなかった。発現割合が高かった有害事象は頭痛であり、クラゾセンタンの曝露量に比例して増える傾向にあった。

本試験では、血漿中ET-1濃度は個体内変動が大きく、個々の患者でPK/PDパラメータを推定できなかった。ベースライン時の血漿中ET-1濃度 (E_0) は6.00~12.69pg/mLであり、クラゾセンタン投与開始後の血漿中ET-1濃度は、クラゾセンタンの用量に比例した増加が示唆された。心臓の血行動態の評価では、クラゾセンタン群又はプラセボ群とも、心拍出量、心係数及び全末梢血管抵抗係数の変動は正常範囲内であり、臨床的に意味のある影響は認められなかった。平均収縮期血圧及び拡張期血圧は、投与開始後3~4時間までにそれぞれ約10及び5mmHg低下し、平均脈拍数も同時間帯に約5bpm減少した。

2) 海外第I相試験 (VML588-1002試験)¹⁵⁾

健康成人男女1群10例に、クラゾセンタン (8例) 又はプラセボ (2例) を静脈内持続投与した (全2群20例)。クラゾセンタンの用量は、男性に0.1mg/kg/時を72時間、女性には0.05mg/kg/時を72時間とし、安全性及び忍容性を評価した。

その結果、健康成人女性では、クラゾセンタン0.05mg/kg/時を72時間まで静脈内持続投与した際の安全性及び忍容性は良好であったが、健康成人男性にクラゾセンタン0.1mg/kg/時を72時間まで持続投与した場合、安全ではあるが忍容性は良好とは言えず、減量を要する頭痛が発現した。クラゾセンタン0.1mg/kg/時群の拡張期血圧及び平均血圧は投与中にわずかに減少したが、収縮期血圧及び脈拍数に明らかな変化は認められなかった。また、クラゾセンタン0.05mg/kg/時群及びプラセボ群では、これらのバイタルサインに明らかな変化は認められなかった。

3) QTc評価試験

海外第I相試験 (ID-054-107試験)¹⁶⁾

健康成人35例にクラゾセンタンを20mg/時で3時間静脈内持続投与した後、続いてクラゾセンタンを60mg/時で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。

その結果、QTcFのベースラインからの変化量に対するプラセボ投与時との差の90%CIの上限は20mg/時の静脈内持続投与開始後の1時点及び60mg/時の静脈内持続投与開始後の複数時点で、QT延長につながる可能性が懸念される規制値レベルの10m秒を上回ることが示された。

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。

(3) 用量反応探索試験

日韓共同第Ⅱ相試験(クリッピング術後患者)(AC-054-202試験)^{10,11)}

目的	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の脳血管攣縮発現に対するクラゾセンタンの抑制作用を検証する。
試験デザイン	国際(日本及び韓国)、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量設定、並行群間、第Ⅱ相試験
対象	aSAHのクリッピング術後患者181例 術前のFisher分類3及び術後のWFNS分類Ⅰ～Ⅳ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59例、クラゾセンタン5mg/時群61例*、クラゾセンタン10mg/時群59例 (無作為化例から治験薬未投与の2例を除外した。) *クラゾセンタン5mg/時群に割付けられた患者1例にプラセボが投与され、安全性解析対象集団ではプラセボ群として解析された。
主な登録基準	(1) 年齢20歳以上75歳以下の日本人・韓国人患者 (2) 入院患者 (3) 動脈瘤が破裂した日時が明らかであるか、又は推測可能な患者 クリッピング術前のCT検査でFisher分類3の患者(脳内や脳室内の血腫の有無は不問)で、くも膜下の血腫が長軸20mm以上又は両脳半球に及んでいる患者 (4) クリッピング術後のWFNS分類がⅠ～Ⅳの患者 (5) DSA検査で囊状動脈瘤が確認され、クリッピング術が成功した患者 (6) 治験手順及び無作為化の前に、治験参加への同意を本人又は代諾者から文書で取得している患者
主な除外基準	(1) 囊状動脈瘤以外の原因によるaSAHの患者(外傷性動脈瘤、紡錘状破裂動脈瘤又は真菌性動脈瘤など) (2) クリッピング術前のCT検査で、Fisher分類1、2又は4(くも膜下腔に血腫なし)の患者 (3) クリッピング術前のDSA検査で脳血管攣縮が認められている患者 (4) 重大な術中合併症(大量出血、主幹動脈の閉塞又は脳血管領域の1/3以上を侵す広範囲の脳梗塞など)を認めた患者 (5) クリッピング術後に発現した新たな重大な神経学的障害(片麻痺又は意識障害、失語症など)が術後12時間以上継続している患者 (6) 治験薬投与開始が、aSAH発症後56時間以内に実施不可能な患者 (7) コイル塞栓術のみで動脈瘤処置を行った患者 (8) 治験実施計画書で規定された画像診断及びその他の検査が実施不可能な患者 (9) 治療抵抗性低血圧(スクリーニング検査で収縮期血圧が90mmHg未満)の患者 (10) 誤嚥性肺炎又は肺水腫の患者 (11) 重度心不全で強心療法を要する患者 など
試験方法	対象患者を、国及び重症度(WFNS分類Ⅰ～Ⅳ)を層別因子として、プラセボ群、クラゾセンタン5mg/時群又は10mg/時群に1:1:1の比で無作為に割付けた。aSAH発症後56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検査及びCT検査の判定結果については、実施医療機関間の評価のばらつきを排除するため、中央判定委員会で実施した。欠測値の影響を検討する感度分析として、中央判定によって脳血管攣縮の有無が判断できなかった症例は、「重度」の脳血管攣縮があったものとして補完した。ただし、以下のすべてに該当する場合は、脳血管攣縮はなかったものと仮定した。 ・ 治験薬の投与が完了した。 ・ 最終観察(転帰)が生存である。 ・ CT画像にて脳血管攣縮に関連する所見が認められない、又は神経学的増悪を示す臨床所見がない。 ・ 治験薬の投与開始前のDSA画像において脳血管攣縮がない。
評価項目	主要評価項目 ・ 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 副次評価項目 ・ aSAH発症後6週までに発現した脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪 ・ aSAH発症後12週の予後[GOSスコア(1～8)、mRSスコア(0～6)、MMSEスコア(0～30)]及び予後(GOSE、mRSスコア)不良の割合 安全性及び忍容性評価項目 ・ aSAH発症後12週までに発現した死亡 ・ 治験薬投与中止・終了後24時間までに発現した有害事象 ・ aSAH発症後6週までに発現した注目すべき有害事象(肺合併症、低血圧、貧血、脳出血、角膜所見、心疾患・心血管疾患) ・ 治験薬の早期投与中止につながる有害事象 ・ aSAH発症後6週までに発現した重篤な有害事象 など

解析計画	<p>主要評価項目 帰無仮説を以下のとおり設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • H_{01}: クラゾセンタン5mg/時群の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、プラセボ群と差がない。 • H_{02}: クラゾセンタン10mg/時群の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、プラセボ群と差がない。 <p>対立仮説は、クラゾセンタン5mg/時群又はクラゾセンタン10mg/時群のどちらかがプラセボ群と脳血管攣縮を発現した患者の割合に差があるというものである。Bonferroni-Holm法で検定多重性を調整し、試験あたりの第1種の過誤を両側5%と設定した。主要評価項目の解析は、Fisherの正確確率検定を行った。</p> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • 脳血管攣縮を発現した患者の割合はクラゾセンタン両群とも有意差が得られた場合に5mg/時群と10mg/時群の有効性についての群間比較を、Fisherの正確確率検定を用いて行った。 • aSAH発症後6週までに発現した脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞又は脳梗塞の増悪、aSAH発症後12週のGOSE、mRSは、Cochran-Armitage傾向性検定を用いて用量-反応関係の評価した。 • aSAH発症後12週のMMSEはJonckheere-Terpstra傾向性検定を用いて用量-反応関係の評価した。 																																																																																																													
結果	<p><患者背景></p> <table border="1" data-bbox="301 696 1457 1608"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>プラセボ群 n=59</th> <th>クラゾセンタン 5mg/時群 n=61</th> <th>クラゾセンタン 10mg/時群 n=59</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">性別、n (%)</td> <td>男性</td> <td>29 (49.2)</td> <td>19 (31.1)</td> <td>19 (32.2)</td> </tr> <tr> <td>女性</td> <td>30 (50.8)</td> <td>42 (68.9)</td> <td>40 (67.8)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">年齢 (歳)</td> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>54.2 (11.3)</td> <td>56.3 (11.1)</td> <td>53.0 (13.7)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>55</td> <td>58</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>[最小値、最大値]</td> <td>[27, 74]</td> <td>[26, 74]</td> <td>[27, 75]</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">国別、n (%)</td> <td>日本人</td> <td>35 (59.3)</td> <td>35 (57.4)</td> <td>35 (59.3)</td> </tr> <tr> <td>韓国人</td> <td>24 (40.7)</td> <td>26 (42.6)</td> <td>24 (40.7)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">WFNS分類、n (%)</td> <td>I</td> <td>26 (44.1)</td> <td>23 (37.7)</td> <td>26 (44.1)</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>20 (33.9)</td> <td>30 (49.2)</td> <td>19 (32.2)</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>2 (3.4)</td> <td>2 (3.3)</td> <td>4 (6.8)</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>11 (18.6)</td> <td>6 (9.8)</td> <td>10 (16.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">運動障害、n (%)</td> <td>なし</td> <td>53 (89.8)</td> <td>53 (86.9)</td> <td>52 (88.1)</td> </tr> <tr> <td>あり</td> <td>6 (10.2)</td> <td>8 (13.1)</td> <td>7 (11.9)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">GCSスコア、n (%)</td> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>13.5 (2.1)</td> <td>13.7 (1.9)</td> <td>13.5 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>14</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>[最小値、最大値]</td> <td>[7, 15]</td> <td>[7, 15]</td> <td>[7, 15]</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">血腫の大きさ*、n (%)</td> <td>血液塊なし</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>局在性で薄い</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>0 (0.0)</td> </tr> <tr> <td>局在性で厚い</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (1.6)</td> <td>1 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>びまん性で薄い</td> <td>5 (8.5)</td> <td>2 (3.3)</td> <td>4 (6.8)</td> </tr> <tr> <td>びまん性で厚い</td> <td>54 (91.5)</td> <td>58 (95.1)</td> <td>54 (91.5)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">aSAH発症から治験薬投与開始までの時間 (時間)</td> <td>平均値 (標準偏差)</td> <td>41.8 (9.0)</td> <td>43.6 (9.0)</td> <td>41.2 (10.1)</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>43.3</td> <td>46.0</td> <td>43.0</td> </tr> <tr> <td>[最小値、最大値]</td> <td>[19.7, 55.9]</td> <td>[21.7, 55.5]</td> <td>[20.0, 56.0]</td> </tr> </tbody> </table> <p>WFNS: World Federation of Neurosurgical Surgeons (世界脳神経外科学会連合) GCS: Glasgow Coma Scale (グラスゴー・コーマ・スケール) aSAH: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (脳動脈瘤によるくも膜下出血) ※: 血腫の大きさ…血液塊なし: 短軸<1mm 局在性で薄い: 長軸<20mm、1mm≤短軸<4mm 局在性で厚い: 長軸<20mm、短軸≥4mm びまん性で薄い: 長軸≥20mm又は両脳半球に広がる、1mm≤短軸<4mm びまん性で厚い: 長軸≥20mm又は両脳半球に広がる、短軸≥4mm</p> <p><有効性> 主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 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は、プラセボ群が80.0% (44/55例)、クラゾセンタン5mg/時群が38.5% (20/52例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が35.3% (18/51例) であり、クラゾセンタン両群ともにプラセボ群と比べ有意に低下することが検証された (vs プラセボ群: 5mg/時群 $p<0.0001$、10mg/時群 $p<0.0001$、Fisherの正確確率検定)。 			プラセボ群 n=59	クラゾセンタン 5mg/時群 n=61	クラゾセンタン 10mg/時群 n=59	性別、n (%)	男性	29 (49.2)	19 (31.1)	19 (32.2)	女性	30 (50.8)	42 (68.9)	40 (67.8)	年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	54.2 (11.3)	56.3 (11.1)	53.0 (13.7)	中央値	55	58	57	[最小値、最大値]	[27, 74]	[26, 74]	[27, 75]	国別、n (%)	日本人	35 (59.3)	35 (57.4)	35 (59.3)	韓国人	24 (40.7)	26 (42.6)	24 (40.7)	WFNS分類、n (%)	I	26 (44.1)	23 (37.7)	26 (44.1)	II	20 (33.9)	30 (49.2)	19 (32.2)	III	2 (3.4)	2 (3.3)	4 (6.8)	IV	11 (18.6)	6 (9.8)	10 (16.9)	運動障害、n (%)	なし	53 (89.8)	53 (86.9)	52 (88.1)	あり	6 (10.2)	8 (13.1)	7 (11.9)	GCSスコア、n (%)	平均値 (標準偏差)	13.5 (2.1)	13.7 (1.9)	13.5 (2.2)	中央値	14	14	14	[最小値、最大値]	[7, 15]	[7, 15]	[7, 15]	血腫の大きさ*、n (%)	血液塊なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	局在性で薄い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	局在性で厚い	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.7)	びまん性で薄い	5 (8.5)	2 (3.3)	4 (6.8)	びまん性で厚い	54 (91.5)	58 (95.1)	54 (91.5)	aSAH発症から治験薬投与開始までの時間 (時間)	平均値 (標準偏差)	41.8 (9.0)	43.6 (9.0)	41.2 (10.1)	中央値	43.3	46.0	43.0	[最小値、最大値]	[19.7, 55.9]	[21.7, 55.5]	[20.0, 56.0]
		プラセボ群 n=59	クラゾセンタン 5mg/時群 n=61	クラゾセンタン 10mg/時群 n=59																																																																																																										
性別、n (%)	男性	29 (49.2)	19 (31.1)	19 (32.2)																																																																																																										
	女性	30 (50.8)	42 (68.9)	40 (67.8)																																																																																																										
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	54.2 (11.3)	56.3 (11.1)	53.0 (13.7)																																																																																																										
	中央値	55	58	57																																																																																																										
	[最小値、最大値]	[27, 74]	[26, 74]	[27, 75]																																																																																																										
国別、n (%)	日本人	35 (59.3)	35 (57.4)	35 (59.3)																																																																																																										
	韓国人	24 (40.7)	26 (42.6)	24 (40.7)																																																																																																										
WFNS分類、n (%)	I	26 (44.1)	23 (37.7)	26 (44.1)																																																																																																										
	II	20 (33.9)	30 (49.2)	19 (32.2)																																																																																																										
	III	2 (3.4)	2 (3.3)	4 (6.8)																																																																																																										
	IV	11 (18.6)	6 (9.8)	10 (16.9)																																																																																																										
運動障害、n (%)	なし	53 (89.8)	53 (86.9)	52 (88.1)																																																																																																										
	あり	6 (10.2)	8 (13.1)	7 (11.9)																																																																																																										
GCSスコア、n (%)	平均値 (標準偏差)	13.5 (2.1)	13.7 (1.9)	13.5 (2.2)																																																																																																										
	中央値	14	14	14																																																																																																										
	[最小値、最大値]	[7, 15]	[7, 15]	[7, 15]																																																																																																										
血腫の大きさ*、n (%)	血液塊なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																																																										
	局在性で薄い	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)																																																																																																										
	局在性で厚い	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.7)																																																																																																										
	びまん性で薄い	5 (8.5)	2 (3.3)	4 (6.8)																																																																																																										
	びまん性で厚い	54 (91.5)	58 (95.1)	54 (91.5)																																																																																																										
aSAH発症から治験薬投与開始までの時間 (時間)	平均値 (標準偏差)	41.8 (9.0)	43.6 (9.0)	41.2 (10.1)																																																																																																										
	中央値	43.3	46.0	43.0																																																																																																										
	[最小値、最大値]	[19.7, 55.9]	[21.7, 55.5]	[20.0, 56.0]																																																																																																										

	プラセボ群	クラゾセンタン 5mg/時群	クラゾセンタン 10mg/時群
中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)、正確95%CI	80.0 (44/55) (67.0, 89.6)	38.5 (20/52) (25.3, 53.0)	35.3 (18/51) (22.4, 49.9)
vs プラセボ群 p値 (Fisherの正確確率検定) ^a		<0.0001 (有意水準: 0.05)	<0.0001 (有意水準: 0.025)
a: Bonferroni-Holm法により検定多重性を調整			
副次評価項目			
<ul style="list-style-type: none"> 脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪 aSAH発症後6週までに発現した脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪を発現した患者の割合は、プラセボ群が20.8% (11/53例)、クラゾセンタン5mg/時群が3.8% (2/52例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が4.2% (2/48例) であった。 			
	プラセボ群 n=55	クラゾセンタン 5mg/時群 n=52	クラゾセンタン 10mg/時群 n=51
脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳梗塞の増悪を発現した患者の割合、% (n/N)	20.8 (11/53)	3.8 (2/52)	4.2 (2/48)
vs プラセボ群 p値 (Fisherの正確確率検定)		0.0151	0.0165
<ul style="list-style-type: none"> 予後 (GOSE、mRS) 及び認知機能 (MMSE) [参考情報] aSAH発症後12週のGOSEスコア不良 (GOSEスコア4以下)、mRSスコア不良 (mRSスコア3以上) の割合は以下のとおりであった。また、MMSEスコア平均値は以下のとおりであった。 			
	プラセボ群 n=55	クラゾセンタン 5mg/時群 n=52	クラゾセンタン 10mg/時群 n=51
GOSEスコア不良 (4以下)、% (n/N)	22.2 (12/54)	16.7 (8/48)	20.0 (10/50)
p値 (Cochran-Armitage傾向性検定)	0.7654		
mRSスコア不良 (3以上)、% (n/N)	22.2 (12/54)	16.7 (8/48)	18.0 (9/50)
p値 (Cochran-Armitage傾向性検定)	0.5765		
MMSEスコア平均値	26.4	26.4	25.7
p値 (Jonckheere-Terpstra傾向性検定)	0.4159		
<安全性>			
<ul style="list-style-type: none"> 副作用の発現頻度は、プラセボ群が21.7% (13/60例)、クラゾセンタン5mg/時群が30.0% (18/60例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が33.9% (20/59例) であった。主な副作用は、クラゾセンタン5mg/時群では、肺水腫が8.3% (5/60例)、胸水、脳血管収縮が各5.0% (3/60例) に、クラゾセンタン10mg/時群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各8.5% (5/59例) に、プラセボ群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、低カリウム血症が各5.0% (3/60例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各3.3% (2/60例) に認められた。 重篤な副作用は、クラゾセンタン5mg/時群で硬膜外血腫、脳浮腫が各1例に、クラゾセンタン10mg/時群で心不全、血小板減少症が各1例に認められた。プラセボ群では重篤な副作用は認められなかった。 投与中止に至った副作用は、クラゾセンタン5mg/時群で脳血管収縮、胸水、脳浮腫が各1例に、クラゾセンタン10mg/時群で胸水、心不全が各1例に認められた。プラセボ群では投与中止に至った副作用は認められなかった。 本試験におけるクラゾセンタン群のaSAH発症後12週までの死亡例は3例であり、その内訳は5mg/時群で脳梗塞が1例及び10mg/時群で脳梗塞が2例であった。いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。 			

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国内第Ⅲ相試験 (コイリング術後患者) (AC-054-305試験)^{7,8)}

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、クラゾセンタン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、クラゾセンタン10mg/時群109例 (10mg/時群の未投与の1例を除外)
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 年齢20歳以上75歳以下の日本人患者 (2) DSA検査で嚢状動脈瘤が確認され、コイリング術が成功した患者 (3) 動脈瘤が破裂した日時が明らかであるか、又は推測可能な患者 (4) 術前のCT検査でFisher分類3の患者 (脳内や脳室内の血腫の有無は不問) (5) 術前のWFNS分類がⅠ～Ⅳの患者 (水頭症等により脳室ドレナージが必要な場合はその後の評価) (6) 術後のWFNS分類がⅠ～Ⅳの患者 [鎮静等により術後WFNS分類が評価できない場合、術後から無作為化前までに実施するCT検査で、手術による広範囲な脳梗塞 (脳血管領域の1/3以上を侵す脳梗塞等) がない] (7) 患者管理ガイドラインに沿った血圧及び輸液管理が可能な患者 (8) 治験手順及び無作為化の前に、治験参加への同意を本人又は代諾者から文書で取得している患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 嚢状動脈瘤以外の原因によるaSAHの患者 (外傷性動脈瘤、紡錘状破裂動脈瘤、真菌性動脈瘤、又は動静脈奇形など) (2) 術前のDSA検査で中等度以上の脳血管攣縮を認めた患者 (3) 重大な術中合併症 (大量出血、主幹動脈の閉塞、血管解離、血管損傷、又は脳血管領域の1/3以上を侵す広範囲の脳梗塞等) を認めた患者 (4) 術後新たに発現した重大な神経学的障害 (片麻痺、意識障害、又は失語症等) が術後12時間以上継続した患者 (5) aSAH発症後48時間以内に治験薬の投与を開始できなかった患者 (6) 治験実施計画書で規定した画像診断及びその他の検査が実施不可能な患者 (7) 予防的又は治療的な血管拡張薬 (ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウム、ミルリノン、パパベリン塩酸塩) の動脈内投与を実施した患者又は経皮的血管形成術を実施予定であった患者 (8) 治験薬投与開始前までに頭蓋内主幹動脈に対しステント治療を実施した患者 (9) 治療抵抗性低血圧 (スクリーニング検査で収縮期血圧が90mmHg未満) の患者 (10) 肺水腫又は重度の肺炎の患者 (11) 重度の心不全で強心療法を要した患者 (12) 人工呼吸器管理下にある患者で重度の低酸素状態 [動脈血酸素分圧 (PaO₂) /吸入気酸素濃度 (FiO₂) < 250mmHg] にある患者 など
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、プラセボ群又はクラゾセンタン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の評価した。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性を評価した。いずれの評価も盲検下で行われている。

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目</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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 新規脳梗塞 ・ DIND <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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 <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 ・ 脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントに「救済療法の開始」を加えた場合のイベントを発現した患者の割合 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ aSAH 発症後12週までに発現した死亡 ・ 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 ・ 治験薬投与中止に至った有害事象 など
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目</p> <p>帰無仮説H₀₁及びH₀₂を設定し、階層型閉検定手順を用いて、まずH₀₁を検定し、H₀₁が棄却された場合、H₀₂を検定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ H₀₁：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、クラゾセンタン群とプラセボ群で差がない ・ H₀₂：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、クラゾセンタン群とプラセボ群で差がない <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、偶然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> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ 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の正確確率検定を行った。 ・ 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。 <p>サブグループ解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 術後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。 <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

結 果		＜患者背景＞				
		プラセボ群 n=111		クラブセンタン 10mg/時群 n=109		
性別、n (%)	男性	29 (26.1)		36 (33.0)		
	女性	82 (73.9)		73 (67.0)		
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	57.6 (10.4)		56.8 (10.3)		
	中央値	58		56		
	[最小値、最大値]	[36、75]		[35、75]		
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	159.6 (9.1)		160.4 (8.5)		
	中央値	157		160		
	[最小値、最大値]	[143、181]		[143、189]		
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	59.0 (12.5)		60.4 (12.6)		
	中央値	56.6		58.1		
	[最小値、最大値]	[35.0、96.0]		[36.0、100.0]		
BMI、n (%)	18.5未満	6 (5.4)		4 (3.7)		
	18.5以上25.0未満	77 (69.4)		75 (68.8)		
	25.0以上30.0未満	23 (20.7)		25 (22.9)		
	30.0以上	5 (4.5)		5 (4.6)		
mRSスコア	平均値 (標準偏差)	0.1 (0.4)		0.0 (0.2)		
mGCSスコア	n	89		88		
	平均値 (標準偏差)	13.9 (2.2)		13.7 (2.2)		
簡易NIHSSスコア	n	88		86		
	平均値 (標準偏差)	1.7 (4.0)		1.7 (3.7)		
破裂動脈瘤部位、 n (%)	内頸動脈	51 (45.9)		48 (44.0)		
	前大脳動脈	43 (38.7)		37 (33.9)		
	中大脳動脈	7 (6.3)		14 (12.8)		
	後大脳動脈	0 (-)		3 (2.8)		
	椎骨動脈	5 (4.5)		2 (1.8)		
	脳底動脈	6 (5.4)		6 (5.5)		
	術前のWFNS分類、 n (%)	I	47 (42.3)		45 (41.3)	
II	35 (31.5)		36 (33.0)			
III	4 (3.6)		4 (3.7)			
IV	25 (22.5)		24 (22.0)			
術前の運動障害、 n (%)	なし	100 (90.1)		100 (91.7)		
	あり	11 (9.9)		9 (8.3)		
術前の血腫の大きさ*、 n (%)	血液塊なし	6 (5.4)		6 (5.5)		
	局在性で薄い	15 (13.5)		56 (50.5)	16 (14.7)	
	局在性で厚い	12 (10.8)			5 (4.6)	
	びまん性で薄い	23 (20.7)			31 (28.4)	
	びまん性で厚い	55 (49.5)		50 (45.9)		
	欠損	0 (-)		1 (0.9)		
	aSAH発症から治験薬 投与開始までの時間 (時間)	平均値 (標準偏差)	35.7 (9.9)		35.6 (8.9)	
中央値	37.7		36.4			
[最小値、最大値]	[6.3、47.9]		[14.4、48.0]			
※：血腫の大きさ…血液塊なし：短軸<1mm 局在性で薄い：長軸<20mm、1mm≤短軸<4mm 局在性で厚い：長軸<20mm、短軸≥4mm びまん性で薄い：長軸≥20mm又は両脳半球に広がる、1mm≤短軸<4mm びまん性で厚い：長軸≥20mm又は両脳半球に広がる、短軸≥4mm						

<有効性>

主要評価項目

- (1) 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 (FAS)
 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^{*1}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) 及びクラゾセンタン10mg/時群が13.6% (14/103例) であり、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た (vs プラセボ群: $p=0.0055$, CMH検定)。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{*1} を一つ以上発現した患者の割合、% (n/N)	28.8 (32/111)	13.6 (14/103)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0055

- (2) 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 (FAS)
 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^{*2}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) 及びクラゾセンタン10mg/時群が33.0% (34/103例) と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なかった (vs プラセボ群: $p=0.1871$, CMH検定)。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント ^{*2} を一つ以上発現した患者の割合、% (n/N)	41.4 (46/111)	33.0 (34/103)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.1871

※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DIND

※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

副次評価項目

- ・ 主要評価項目を構成する個々の項目を発現した患者の割合 (FAS)

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^{*1}を構成する個々の項目を発現した患者の割合は以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
死亡、% (n/N)	2.7 (3/111)	1.8 (2/109)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.6778
脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、% (n/N)	21.6 (24/111)	12.4 (13/105)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0659
脳血管攣縮に関連したDIND、% (n/N)	18.0 (20/111)	7.5 (8/107)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0183

aSAH発症後6週までのあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント^{*2}を構成する個々の項目を発現した患者の割合は以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
死亡、% (n/N)	2.7 (3/111)	1.8 (2/109)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.6778
あらゆる理由による新規脳梗塞、% (n/N)	31.5 (35/111)	26.7 (28/105)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.4269
あらゆる理由によるDIND、% (n/N)	23.4 (26/111)	15.9 (17/107)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.1432

※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DIND

※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

- ・ 予後 (GOSE、mRS) 及び認知機能 (MMSE) (FAS) [参考情報]
aSAH発症後12週のGOSEスコア、mRSスコア及びMMSEスコアの平均値は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
GOSEスコア平均値	(n=103) 6.7	(n=103) 6.8
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.5426
mRSスコア平均値	(n=103) 1.1	(n=103) 1.0
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.3884
MMSEスコア平均値	(n=100) 27.1	(n=99) 28.0
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.6030

- ・ GOSEスコア不良、mRSスコア不良の割合 (FAS) [参考情報]
aSAH発症後12週のGOSEスコア不良 (GOSEスコア4以下)、mRSスコア不良 (mRSスコア3以上) の割合は以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
GOSEスコア不良 (4以下)、% (n/N)	16.5 (17/103)	10.7 (11/103)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (Fisherの正確確率検定)		0.3094
mRSスコア不良 (3以上)、% (n/N)	19.4 (20/103)	10.7 (11/103)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (Fisherの正確確率検定)		0.1180

- ・ 中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 (FAS)
aSAH発症後14日までの中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、プラセボ群が49.5% (55/111例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が28.4% (31/109例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)	49.5 (55/111)	28.4 (31/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.0012

探索的評価項目

- ・ 近位血管^{*1}での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 (FAS)
aSAH発症後14日までの近位血管における中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、プラセボ群が41.4% (46/111例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が25.7% (28/109例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
近位血管 ^{*1} での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)	41.4 (46/111)	25.7 (28/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.0121

※1 近位血管：ICA、ACAA1、MCA M1、VA、BA、PCA P1、PcomAを指す

- ・ 遠位血管^{*2}での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 (FAS)
aSAH発症後14日までの遠位血管における中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
遠位血管 ^{*2} での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)	36.9 (41/111)	11.9 (13/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		<0.0001

※2 遠位血管：ACAA2+、MCA M2+、PCA P2+を指す

- ・ 救済療法の開始を含む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 (FAS)
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントに救済療法の開始を含めた患者の割合は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントに救済療法を含めた患者の割合、% (n/N)	30.6 (34/111)	16.5 (18/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.0119

サブグループ解析

・ WFNS分類による層別解析 (FAS)

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^{※1}を一つ以上発現した患者の割合をWFNS分類によって層別解析したところ、WFNS分類Ⅰ、Ⅱ患者では、プラセボ群が23.2% (19/82例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が10.4% (8/77例)、WFNS分類Ⅲ、Ⅳ患者では、プラセボ群が44.8% (13/29例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が23.1% (6/26例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合Ⅰ、Ⅱ患者、% (n/N)	23.2 (19/82)	10.4 (8/77)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.0261
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合Ⅲ、Ⅳ患者、% (n/N)	44.8 (13/29)	23.1 (6/26)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.0977

・ 血腫の大きさによる層別解析 (FAS)

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^{※1}を一つ以上発現した患者の割合をスクリーニング時の血腫の大きさに層別解析したところ、「びまん性で厚い」^{※2}の患者では、プラセボ群が38.2% (21/55例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が26.1% (12/46例)、
「びまん性で厚い」以外の患者では、プラセボ群が19.6% (11/56例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が3.5% (2/57例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合「びまん性で厚い」 ^{※2} 、% (n/N)	38.2 (21/55)	26.1 (12/46)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.1950
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合「びまん性で厚い」 ^{※2} 以外、% (n/N)	19.6 (11/56)	3.5 (2/57)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.0047

※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 DIND

※2：「びまん性で厚い」は、長軸 \geq 20mm 又は両脳半球に広がる、短軸 \geq 4mm の血腫

<安全性>

- 副作用の発現頻度は、プラセボ群が18.0% (20/111例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が36.7% (40/109例) であった。クラゾセンタン10mg/時群の主な副作用は、胸水が13.8% (15/109例)、肺水腫が11.9% (13/109例)、顔面浮腫、鼻閉が各4.6% (5/109例) であった。プラセボ群の主な副作用は、肺水腫が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、肝機能異常が各1.8% (2/111例) であった。
- 重篤な副作用は、クラゾセンタン10mg/時群では頭蓋内出血が1例に、プラセボ群では脳血管収縮が1例に認められた。
- 投与中止に至った副作用は、クラゾセンタン10mg/時群で腹水と胸水の併発が1例、胸水と肺水腫の併発が1例、頭蓋内出血が1例に認められた。プラセボ群では投与中止に至った副作用は認められなかった。
- 本試験におけるaSAH発症後12週までの死亡に至った有害事象は5例に認められ、その内訳はクラゾセンタン10mg/時群が2例 (血圧低下1例、脳梗塞1例)、プラセボ群が3例 (脳血管収縮及び脳梗塞の併発が1例、脳梗塞が1例、くも膜下出血が1例) であった。いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

国内第Ⅲ相試験（クリッピング術後患者）（AC-054-306試験）^{8,9)}

目的	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、クラゾセンタン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、クラゾセンタン10mg/時群109例（プラセボ群の未投与の1例を除外）
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 年齢20歳以上75歳以下の日本人患者 (2) DSA検査で嚢状動脈瘤が確認され、クリッピング術が成功した患者 (3) 動脈瘤が破裂した日時が明らかであるか、又は推測可能な患者 (4) 術前のCT検査でFisher分類3の患者（脳内や脳室内の血腫の有無は不問） (5) 術前のWFNS分類がⅠ～Ⅳの患者（水頭症等により脳室ドレナージが必要な場合はその後の評価） (6) 術後のWFNS分類がⅠ～Ⅳの患者〔鎮静等により術後WFNS分類が評価できない場合、術後から無作為化前までに実施するCT検査で、手術による広範囲な脳梗塞（脳血管領域の1/3以上を侵す脳梗塞等）がない〕 (7) 患者管理ガイドラインに沿った血圧及び輸液管理が可能な患者 (8) 治験手順及び無作為化の前に、治験参加への同意を本人又は代諾者から文書で取得している患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 嚢状動脈瘤以外の原因によるaSAHの患者（外傷性動脈瘤、紡錘状破裂動脈瘤、真菌性動脈瘤、又は動静脈奇形など） (2) 術前のDSA検査で中等度以上の脳血管攣縮を認めた患者 (3) 重大な術中合併症（大量出血、主幹動脈の閉塞、血管解離、血管損傷又は脳血管領域の1/3以上を侵す広範囲の脳梗塞等）を認めた患者 (4) 術後新たに発現した重大な神経学的障害（片麻痺、意識障害、又は失語症等）が術後12時間以上継続した患者 (5) aSAH発症後48時間以内に治験薬の投与を開始できなかった患者 (6) 治験実施計画書で規定した画像診断及びその他の検査が実施不可能な患者 (7) 予防的又は治療的な血管拡張薬（ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウム、ミルリノン、パパベリン塩酸塩）の動脈内投与を実施した患者又は経皮的血管形成術を実施予定であった患者 (8) 治験薬投与開始前までに頭蓋内主幹動脈に対しステント治療を実施した患者 (9) 治療抵抗性低血圧（スクリーニング検査で収縮期血圧が90mmHg未満）の患者 (10) 肺水腫又は重度の肺炎の患者 (11) 重度の心不全で強心療法を要した患者 (12) 人工呼吸器管理下にある患者で重度の低酸素状態〔動脈血酸素分圧（PaO₂）/吸入気酸素濃度（FiO₂）<250mmHg〕にある患者 など
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、プラセボ群又はクラゾセンタン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の評価した。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性を評価した。いずれの評価も盲検下で行われている。

<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目</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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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） <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</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 ・ 新規脳梗塞 ・ DIND <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 ・ 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 ・ 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 <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ 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 ・ 脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントに「救済療法の開始」を加えた場合のイベントを発現した患者の割合 <p>安全性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ aSAH 発症後12 週までに発現した死亡 ・ 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 ・ 治験薬投与中止に至った有害事象 など
<p>解析方法</p>	<p>主要評価項目</p> <p>帰無仮説H₀₁及びH₀₂を設定し、階層型閉検定手順を用いて、まずH₀₁を検定し、H₀₁が棄却された場合、H₀₂を検定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ H₀₁：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、クラブゼンタン群とプラセボ群で差がない ・ H₀₂：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、クラブゼンタン群とプラセボ群で差がない <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、偶然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> <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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。 ・ 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の正確確率検定を行った。 ・ 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。 <p>サブグループ解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 術後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。 <p>探索的評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。

結 果		〈患者背景〉	
		プラセボ群 n=111	クラゾセentan 10mg/時群 n=109
性別、n (%)	男性	45 (40.5)	35 (32.1)
	女性	66 (59.5)	74 (67.9)
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	59.6 (9.5)	57.1 (11.5)
	中央値	60	58
	[最小値、最大値]	[37、75]	[29、76]
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	160.9 (8.0)	159.1 (9.3)
	中央値	160	158
	[最小値、最大値]	[143、181]	[133、180]
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	61.6 (13.2)	57.6 (11.8)
	中央値	60.0	56.0
	[最小値、最大値]	[40.0、120.0]	[33.0、90.0]
BMI、n (%)	18.5未満	8 (7.2)	10 (9.2)
	18.5以上25.0未満	67 (60.4)	76 (69.7)
	25.0以上30.0未満	29 (26.1)	20 (18.3)
	30.0以上	7 (6.3)	3 (2.8)
mRS	平均値 (標準偏差)	0.0 (0.2)	0.1 (0.3)
mGCSスコア	n	99	102
	平均値 (標準偏差)	12.9 (2.7)	13.1 (2.2)
簡易NIHSSスコア	n	88	93
	平均値 (標準偏差)	2.4 (4.4)	2.6 (4.6)
破裂動脈瘤部位、 n (%)	内頸動脈	25 (22.5)	31 (28.4)
	前大脳動脈	41 (36.9)	36 (33.0)
	中大脳動脈	44 (39.6)	39 (35.8)
	後大脳動脈	0 (-)	1 (0.9)
	椎骨動脈	0 (-)	2 (1.8)
	脳底動脈	0 (-)	0 (-)
術前のWFNS分類、 n (%)	I	41 (36.9)	41 (37.6)
	II	42 (37.8)	41 (37.6)
	III	6 (5.4)	5 (4.6)
	IV	22 (19.8)	22 (20.2)
術前の運動障害、 n (%)	なし	93 (83.8)	92 (84.4)
	あり	18 (16.2)	17 (15.6)
術前の血腫の大きさ*、 n (%)	血液塊なし	2 (1.8)	5 (4.6)
	局在性で薄い	15 (13.5)	15 (13.8)
	局在性で厚い	7 (6.3)	15 (13.8)
	びまん性で薄い	20 (18.0)	23 (21.1)
	びまん性で厚い	67 (60.4)	51 (46.8)
aSAH発症から治験薬 投与開始までの時間 (時間)	平均値 (標準偏差)	37.5 (8.1)	38.9 (7.6)
	中央値	37.2	40.5
	[最小値、最大値]	[20.8、48.0]	[18.0、48.0]

※：血腫の大きさ…血液塊なし：短軸<1mm
局在性で薄い：長軸<20mm、1mm≤短軸<4mm
局在性で厚い：長軸<20mm、短軸≥4mm
びまん性で薄い：長軸≥20mm又は両脳半球に広がる、1mm≤短軸<4mm
びまん性で厚い：長軸≥20mm又は両脳半球に広がる、短軸≥4mm

<有効性>

主要評価項目

- (1) 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 (FAS)
 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^{※1}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) 及びクラゾセンタン10mg/時群が16.2% (17/105例) であり、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た (vs プラセボ群: $p=0.0001$, CMH検定)。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を一つ以上発現した患者の割合、% (n/N)	39.6 (42/106)	16.2 (17/105)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0001

- (2) 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 (FAS)
 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^{※2}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) 及びクラゾセンタン10mg/時群が45.7% (48/105例) と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なかった (vs プラセボ群: $p=0.0880$, CMH検定)。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
あらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント ^{※2} を一つ以上発現した患者の割合、% (n/N)	57.5 (61/106)	45.7 (48/105)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0880

※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DIND

※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

副次評価項目

- ・ 主要評価項目を構成する個々の項目を発現した患者の割合 (FAS)

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^{※1}を構成する個々の項目を発現した患者の割合は以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
死亡、% (n/N)	1.8 (2/111)	0.9 (1/109)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.5606
脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、% (n/N)	33.3 (36/108)	12.3 (13/106)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0002
脳血管攣縮に関連したDIND、% (n/N)	21.3 (23/108)	8.4 (9/107)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0072

aSAH発症後6週までのあらゆる理由によるMorbidity/Mortalityイベント^{※2}を構成する個々の項目を発現した患者の割合は以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
死亡、% (n/N)	1.8 (2/111)	0.9 (1/109)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.5606
あらゆる理由による新規脳梗塞、% (n/N)	50.0 (54/108)	37.7 (40/106)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.0714
あらゆる理由によるDIND、% (n/N)	30.6 (33/108)	23.4 (25/107)
vs プラセボ群 p 値 (CMH検定)		0.2369

※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DIND

※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

- ・ 予後 (GOSE、mRS) 及び認知機能 (MMSE) (FAS) [参考情報]
aSAH発症後12週のGOSEスコア、mRSスコア及びMMSEスコアの平均値は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
GOSEスコア平均値	(n=106) 6.1	(n=102) 6.4
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.5583
mRSスコア平均値	(n=106) 1.6	(n=102) 1.4
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.6228
MMSEスコア平均値	(n=102) 25.7	(n=101) 26.9
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.1118

- ・ GOSEスコア不良、mRSスコア不良の割合 (FAS) [参考情報]
aSAH発症後12週のGOSEスコア不良 (GOSEスコア4以下)、mRSスコア不良 (mRSスコア3以上) の割合は以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
GOSEスコア不良 (4以下)、% (n/N)	26.4 (28/106)	18.6 (19/102)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (Fisherの正確確率検定)		0.1893
mRSスコア不良 (3以上)、% (n/N)	27.4 (29/106)	20.6 (21/102)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (Fisherの正確確率検定)		0.2617

- ・ 中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 (FAS)
aSAH発症後14日までの中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、プラセボ群が55.0% (61/111例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が24.8% (27/109例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)	55.0 (61/111)	24.8 (27/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		<0.0001

探索的評価項目

- ・ 近位血管^{*1}での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 (FAS)
aSAH発症後14日までの近位血管における中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
近位血管 ^{*1} での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)	42.3 (47/111)	24.8 (27/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		0.0060

※1 近位血管：ICA、ACAA1、MCA M1、VA、BA、PCA P1、PcomAを指す

- ・ 遠位血管^{*2}での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合 (FAS)
aSAH発症後14日までの遠位血管における中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
遠位血管 ^{*2} での中等度以上の脳血管攣縮を発現した患者の割合、% (n/N)	47.7 (53/111)	11.9 (13/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		<0.0001

※2 遠位血管：ACAA2+、MCA M2+、PCA P2+を指す

- ・ 救済療法の開始を含む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 (FAS)
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントに救済療法の開始を含めた患者の割合は、以下のとおりであった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベントに救済療法を含めた患者の割合、% (n/N)	42.3 (47/111)	16.5 (18/109)
vs プラセボ群 <i>p</i> 値 (CMH検定)		<0.0001

サブグループ解析

・ WFNS分類による層別解析 (FAS)

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^{※1}を一つ以上発現した患者の割合をWFNS分類によって層別解析したところ、WFNS分類I、II患者では、プラセボ群が35.0% (28/80例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が11.3% (9/80例)、WFNS分類III、IV患者では、プラセボ群が53.8% (14/26例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が32.0% (8/25例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合I、II患者、% (n/N)	35.0 (28/80)	11.3 (9/80)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.0004
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合III、IV患者、% (n/N)	53.8 (14/26)	32.0 (8/25)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.1214

・ 血腫の大きさによる層別解析 (FAS)

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^{※1}を一つ以上発現した患者の割合をスクリーニング時の血腫の大きさで層別解析したところ、「びまん性で厚い」^{※2}の患者では、プラセボ群が51.6% (33/64例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が29.2% (14/48例)、
「びまん性で厚い」以外の患者では、プラセボ群が21.4% (9/42例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が5.3% (3/57例) であった。

	プラセボ群	クラゾセンタン 10mg/時群
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合「びまん性で厚い」 ^{※2} 、% (n/N)	51.6 (33/64)	29.2 (14/48)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.0131
脳血管攣縮に関連したMorbidity/Mortalityイベント ^{※1} を 発現した患者の割合「びまん性で厚い」 ^{※2} 以外、% (n/N)	21.4 (9/42)	5.3 (3/57)
vs プラセボ群 p値 (CMH検定)		0.0227

※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DIND

※2: 「びまん性で厚い」は、長軸 \geq 20mm又は両脳半球に広がる、短軸 \geq 4mmの血腫

< 安全性 >

- 副作用の発現頻度は、プラセボ群が12.6% (14/111例) 及びクラゾセンタン10mg/時群が33.9% (37/109例) であった。クラゾセンタン10mg/時群の主な副作用は、胸水が12.8% (14/109例)、肺水腫が10.1% (11/109例)、鼻閉、肺うっ血が各2.8% (3/109例) であった。プラセボ群の主な副作用は、胸水が2.7% (3/111例)、貧血、肝機能異常が各1.8% (2/111例) であった。
- 重篤な副作用は、クラゾセンタン10mg/時群で3例 (肺水腫、肺炎、脳浮腫が各1例)、プラセボ群では1例に脳浮腫が認められた。
- 投与中止に至った副作用は、クラゾセンタン10mg/時群で肺水腫及び脳浮腫の併発が1例、胸水及び肺水腫の併発が1例、肺水腫が2例、肺炎が1例に、プラセボ群では脳浮腫が1例に認められた。
- 本試験におけるaSAH発症後12週までの死亡に至った有害事象は3例に認められ、その内訳はクラゾセンタン10mg/時群でくも膜下出血が1例、プラセボ群でくも膜下出血、急性呼吸不全が各1例であった。いずれも治験薬投与との因果関係は否定された。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査

追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

エンドセリン受容体拮抗薬

一般名: ボセンタン、アンブリセentan、マシテンタン

注意: 関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

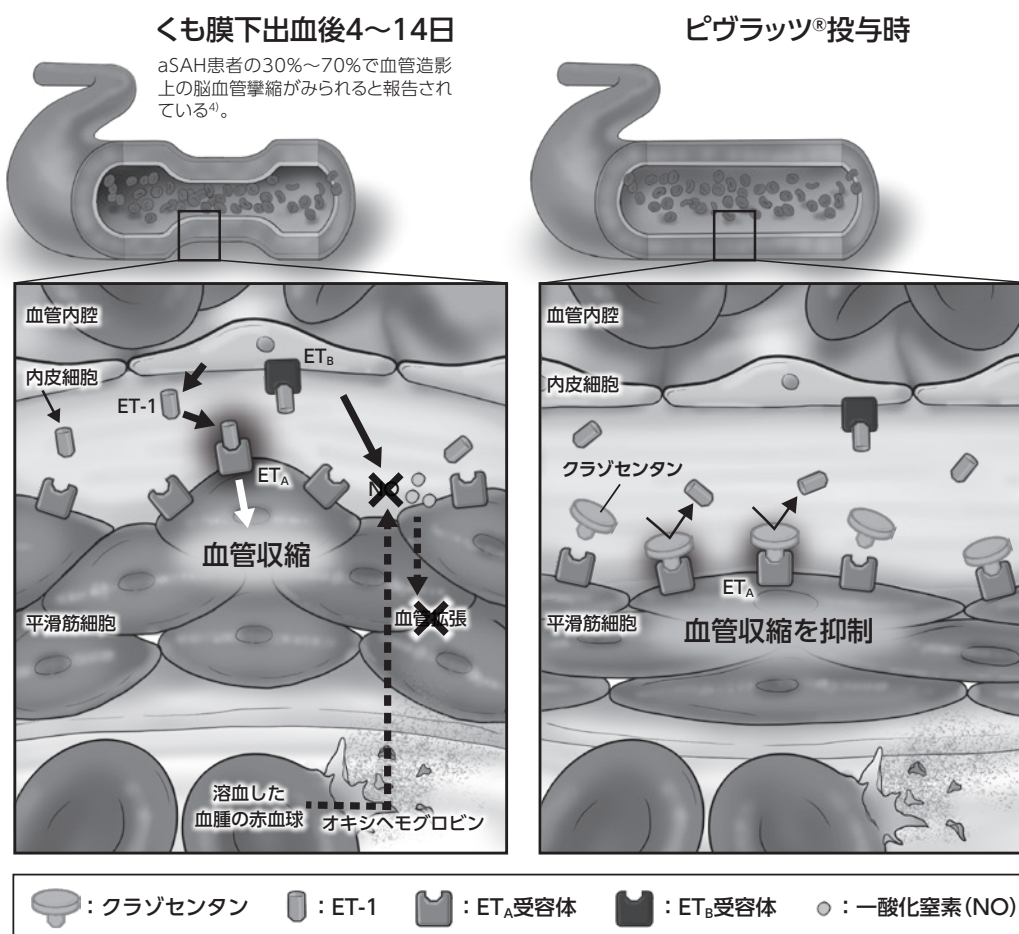
エンドセリン (ET) は、主に内皮細胞から産生される21のアミノ酸残基からなるペプチド¹⁷⁾で、ET-1、ET-2、ET-3の三つのアイソフォームが知られている¹⁸⁾。ET-1は、強力な血管収縮物質で、その受容体にはA型 (ET_A) 受容体とB型 (ET_B) 受容体があり、それらに結合するとGタンパク質をはじめとする細胞内シグナル伝達分子を活性化して細胞応答を引き起こす。

ET_A受容体は、主に血管平滑筋細胞膜上に発現しており、ET-1が結合するとジアシルグリセロール及びイノシトール1,4,5-三リン酸 (IP₃) が産生され、これが直接又はプロテインキナーゼCを介して血管平滑筋細胞の細胞内カルシウム濃度を上昇させることにより血管収縮を誘発する¹⁹⁾。

一方、ET_B受容体は、主に血管内皮細胞膜上に発現しており、ET-1が結合すると一酸化窒素 (NO) の産生を促して血管拡張を誘発する。しかし、くも膜下出血後では溶血した赤血球由来のオキシヘモグロビンがNOと結合するため、この作用は阻害される。

このようにET-1は、脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の脳血管攣縮の病態生理に関与している。

クラゾセentanはET_A受容体に対して選択的な拮抗作用を示し、血管収縮を抑制し、脳血管攣縮を抑える。¹²⁵I-ET-1結合に対するK_i値は0.13~1.7nmol/Lであった¹⁾。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ET_A及びET_B受容体へのET-1結合に対する作用 (*in vitro*)^{1,20)}

ヒトET_A及びET_B受容体の相補的DNA (cDNA) を安定的に過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、アフリカミドリザル腎 (COS) 細胞、バキュロウイルス感染昆虫 (Sf9) 細胞から単離したミクロソーム膜のほか、ヒト胎盤、ラット内皮細胞並びにラット及びブタの気管から採取した細胞膜に対する放射性ヨウ素標識 (¹²⁵I-) ヒトET-1、ET-3及びサラフォトキシシン (SRTX) S6cの結合アッセイを実施した。

クラゾセンタンはこれらの細胞及び組織のET_A受容体への¹²⁵I-ET-1の特異的結合を強力に阻害し、阻害定数 (Ki値) は0.13~1.7nmol/Lであった。ET_B受容体リガンドである¹²⁵I-ET-1、¹²⁵I-ET-3又は¹²⁵I-SRTX S6cのET_B受容体への特異的結合に対するクラゾセンタンの阻害作用は弱く、クラゾセンタンはET_A受容体に対して最大で約1,000倍の選択性を示すと考えられた。各受容体サブタイプに対応するHill係数はいずれも1に近かったことから、競合的阻害と考えられた。

*In vitro*におけるエンドセリン受容体に対するクラゾセンタンの結合活性

受容体サブタイプ	細胞又は組織	放射性ヨウ素標識リガンド	Ki値 (nmol/L)	Hill係数
ET _A	Rec. Sf9	ET-1	1.7 ± 0.3	1.1
	Rec. COS-1	ET-1	0.6 ± 0.3	1.1
	Rec. CHO	ET-1	0.13 ± 0.03	1.2
ET _B	Rec. COS-1	ET-1	1,930 ± 340	0.9
	胎盤 (ヒト)	ET-1	175 ± 56	0.8
	内皮細胞 (ラット)	ET-3	36 ± 14	0.7
	気管SMC (ラット)	ET-3	98 ± 67	0.9
	気管 (ブタ)	SRTX S6c	215 ± 68	1.1

ET: エンドセリン、Rec.: 遺伝子組換え、Sf9: バキュロウイルス感染昆虫細胞、
 COS: アフリカミドリザル腎細胞、CHO: チャイニーズハムスター卵巣細胞、SMC: 平滑筋細胞、
 SRTX: サラフォトキシシン、Ki値: 阻害定数 (平均値±標準誤差)、
 Hill係数: 酵素反応の協同性を示す指標

2) ET-1を介したイノシトール三リン酸及びカルシウムシグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)^{1,20)}

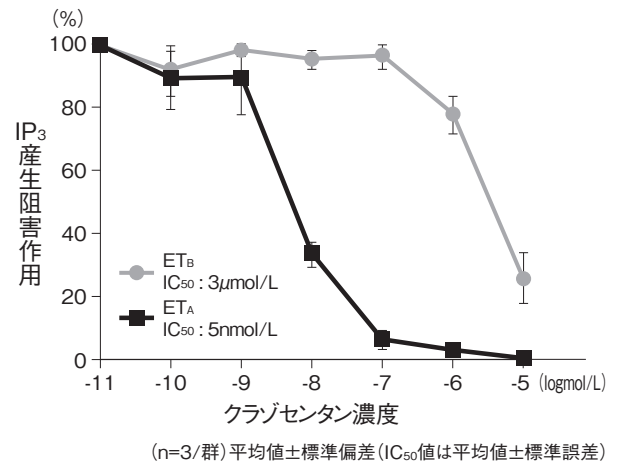
ヒトET_A又はET_B受容体を強制発現させたCOS-1細胞を用いて、クラゾセンタンによるET_A及びET_B受容体の機能阻害作用を評価した。

その結果、クラゾセンタンはET-1を介したイノシトール1,4,5-三リン酸 (IP₃) の産生を阻害し、その50%阻害濃度 (IC₅₀値) はET_A受容体に対し5nmol/L、ET_B受容体に対し3μmol/Lであり、ET_B受容体と比較してET_A受容体に約600倍の選択性を示した。

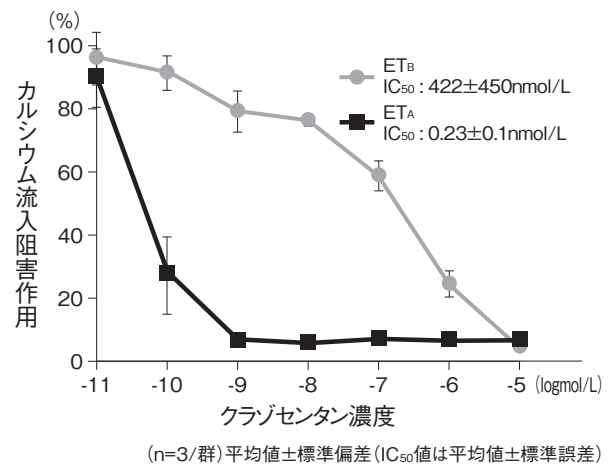
クラゾセンタンのET_A受容体への高い選択性は、ET_A又はET_B受容体を一過性に発現させたヒト胎児腎 (HEK) 293細胞におけるET-1誘発細胞内カルシウム流入に対する阻害作用からも確認された。

クラゾセンタンはカルシウム流入を濃度依存的に阻害し、IC₅₀値 (平均値±標準誤差) はET_A受容体に対して0.23±0.1nmol/L、ET_B受容体に対して422±450nmol/Lであった。

ET-1を介したIP₃産生に対する作用 (COS-1細胞)



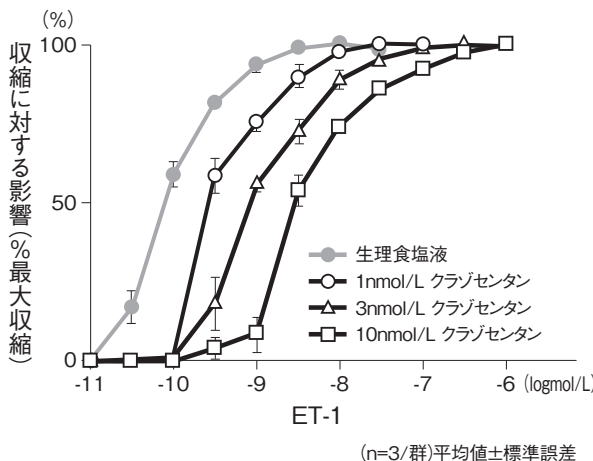
ET-1を介した細胞内カルシウム流入に対する作用 (HEK293細胞)



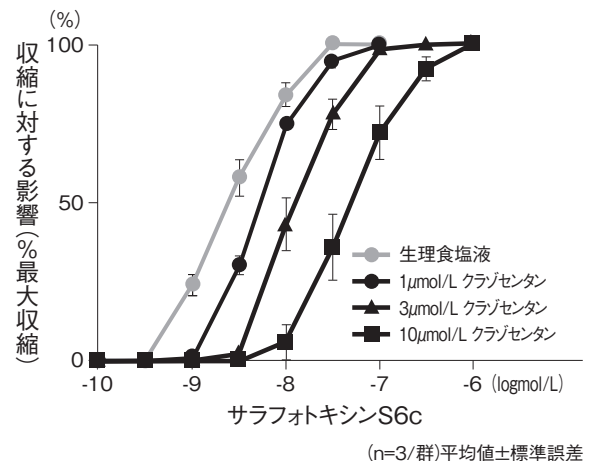
3) 摘出組織におけるET-1誘発収縮に対する作用 (*in vitro*)^{1,20)}

クラゾセンタンはラットから摘出した内皮剥離大動脈のET-1誘発収縮 (ET_A受容体介在性) 及び上皮剥離気管のサラフトキシンS6c刺激誘発収縮 (ET_B受容体介在性) を阻害し、そのpA₂値はそれぞれ9.5及び6.4であり、ET_B受容体と比較してET_A受容体に対して約1,000倍の選択性を示した。

ET-1 (10⁻¹¹~10⁻⁶mol/L) 誘発収縮に対するクラゾセンタンの影響



サラフトキシンS6c (10⁻¹⁰~10⁻⁶mol/L) 誘発収縮に対するクラゾセンタンの影響

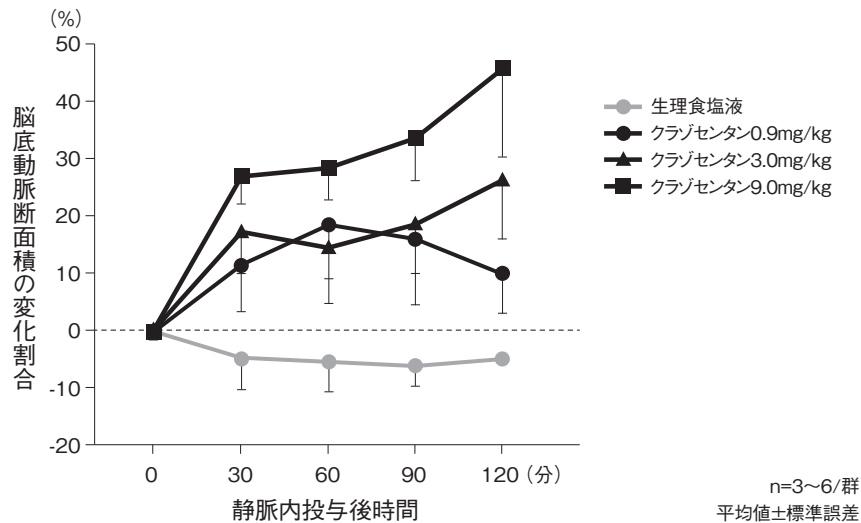


4) 脳血管攣縮に対する作用 (イヌ及びウサギ) ²¹⁾

クラゾセタンはイヌ及びウサギのくも膜下出血モデルにおいて脳血管攣縮を抑制した。

- イヌの大槽に自家血を2日連続で注入することによりSAHに関連する脳血管攣縮を誘発し、麻酔下で媒体 (生理食塩液) 又はクラゾセタン (0.3、1、3mg/kg) を静脈内急速投与後、1時間あたりの用量が急速投与時と同じになるように2時間の静脈内投与を行った (総投与量は0.9、3、9mg/kg)。その結果、クラゾセタンの静脈内急速投与後30分において、脳底動脈は用量依存的に拡張した。2時間の持続投与後には、9mg/kgのクラゾセタンにより脳底動脈断面積が投与前と比較して47±16%増加した。

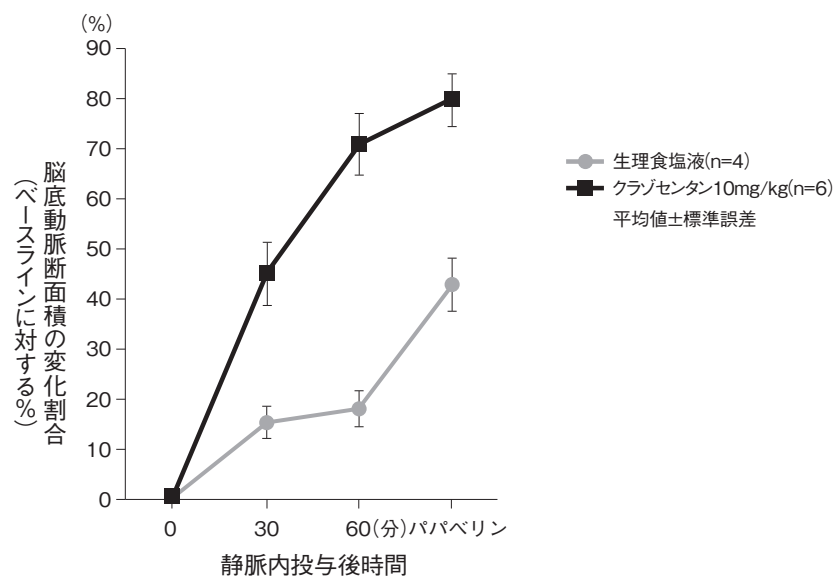
クラゾセタンを静脈内投与した時の脳底動脈断面積の変化 (イヌ)



クラゾセタンの用量は、急速投与と持続投与を合わせた総投与量を表す。

- ウサギの大槽に自家血を注入することによりSAHに関連する脳血管攣縮を誘発し、48時間後に媒体 (生理食塩液) 又はクラゾセタン10mg/kgを静脈内急速投与し、脳底動脈の血管造影を投与前、投与後30及び60分後に実施後、パパベリンを椎骨動脈内に投与して脳底動脈を最大限に拡張させ脳底動脈の血管造影を実施した。クラゾセタンにより脳底動脈断面積はパパベリンによる最大反応の89%まで増加した (媒体群: 42%増加)。

クラゾセタンを静脈内投与した時の脳底動脈断面積の変化 (ウサギ)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

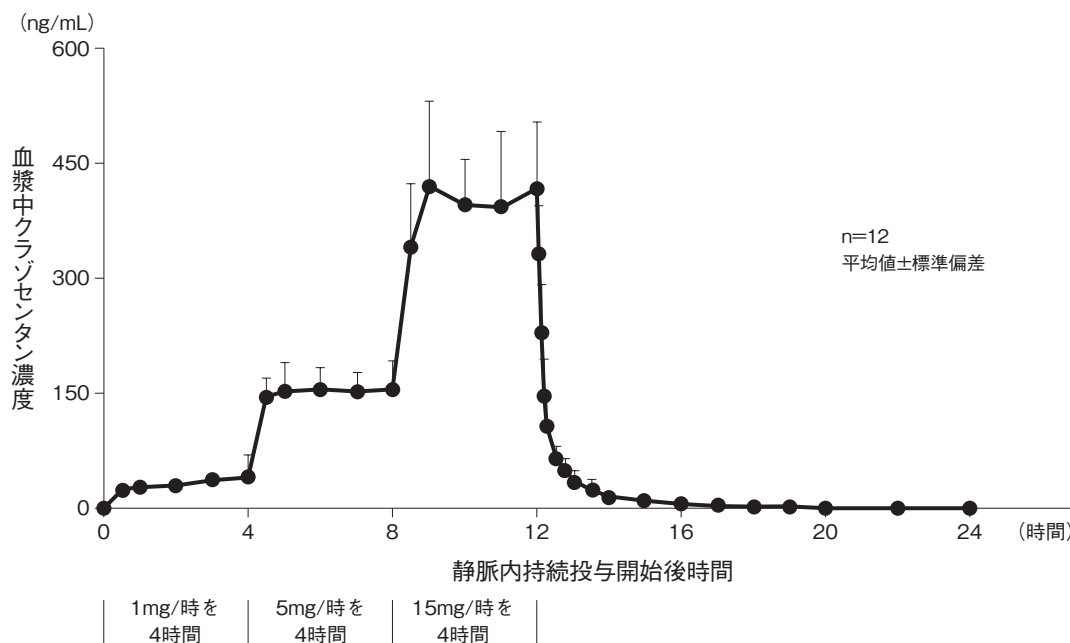
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験²²⁾

健康成人にクラゾセンタン1mg/時を4時間、5mg/時を4時間、15mg/時を4時間の順に静脈内持続投与した時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

静脈内持続投与後の血漿中クラゾセンタン濃度推移



静脈内持続投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日本人健康成人 (n=12)
AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	115 (104, 128)
AUC ₄₋₈ (ng·h/mL)	580 (528, 638)
AUC ₈₋₁₂ (ng·h/mL)	1507 (1345, 1689)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	2366 (2133, 2623)
t _{1/2} (h)	2.4 (2.2, 2.6)
CL (L/h)	35.5 (32.0, 39.4)
V _{ss} (L)	9.9 (7.5, 13.0)

幾何平均値 (95%CI)

対象：20～50歳の日本人健康成人12例（男女各6例）
 方法：クラゾセンタン1mg/時を4時間、5mg/時を4時間、15mg/時を4時間の順に静脈内持続投与した。
 クラゾセンタンの持続投与終了又は中止から12時間後まで、血漿中濃度測定用に採血した。

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。

2) くも膜下出血患者¹⁰⁾

脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血のクリッピング術後患者に、クラゾセンタンを5mg/時及び10mg/時で静脈内持続投与した時の、くも膜下出血発症後9±2日目の血漿中クラゾセンタン濃度の幾何平均値は、5mg/時で148.2ng/mL、10mg/時で317.0ng/mLであった。

静脈内持続投与した時の血漿中クラゾセンタン濃度

	5mg/時 (n=30)	10mg/時 (n=33)
aSAH発症後9±2日目の 血漿中クラゾセンタン濃度 (ng/mL)	148.2 (21.8、287.0)	317.0 (148.0、9,700.0)

幾何平均値 (最小値、最大値)

〔対象：日本人のaSAHのクリッピング術後患者70例
方法：aSAH発症後56時間以内にクラゾセンタン5mg/時又は10mg/時の投与を開始し、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。血漿中クラゾセンタン濃度が定常状態と予測されるaSAH発症後9±2日目に血漿中濃度測定用に採血した。〕

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

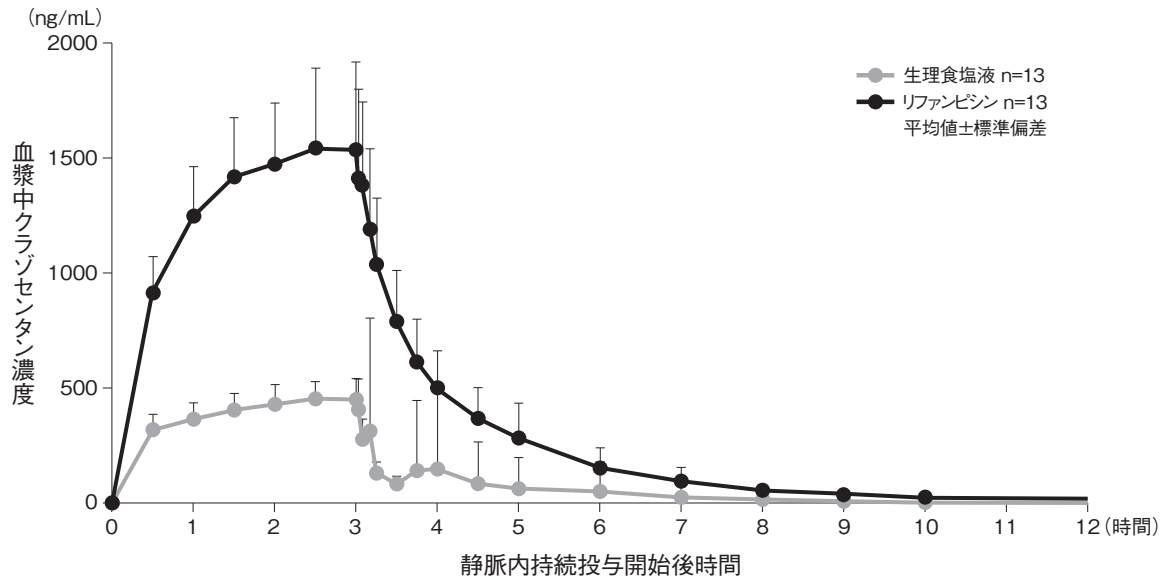
該当しない

2) 併用薬の影響

健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (外国人データ)¹³⁾

健康成人男性13例にリファンピシン600mgを30分かけて静脈内持続投与し、その直後にクラゾセentanを15mg/時で3時間静脈内持続投与した時、クラゾセentan単独投与時に対する併用投与時のクラゾセentanのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比は3.13及び3.88倍であった。

リファンピシン又は生理食塩液投与後にクラゾセentanを静脈内持続投与した時の血漿中クラゾセentan濃度推移



クラゾセentanの薬物動態パラメータ (n=13)

パラメータ	生理食塩液 幾何平均値 (95%CI)	リファンピシン 幾何平均値 (95%CI)	幾何平均値の比 (90%CI)
C _{max} (ng/mL)	518.69 (400.09, 672.45)	1613.33 (1444.66, 1801.69)	3.13 (2.53, 3.88)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1394.88 (1105.82, 1759.49)	5375.89 (4755.04, 6077.79)	3.88 (3.24, 4.65)
t _{1/2} (h)	1.36 (1.16, 1.61)	1.51 (1.40, 1.64)	1.09 (0.96, 1.24)
CL (L/h)	32.26 (25.58, 40.69)	8.37 (7.40, 9.46)	0.26 (0.21, 0.31)
V _{ss} (L)	23.48 (20.06, 27.50)	9.90 (8.68, 11.28)	0.42 (0.36, 0.49)

幾何平均値 (95%CI)

対象: 健康成人男性13例

方法: リファンピシン投与先行群又は生理食塩液先行群 (各7例) に無作為化し、クロスオーバー法によりクラゾセentanの薬物動態に対するリファンピシンの影響を検討した。

リファンピシン投与先行群では、リファンピシン600mg (100mL) を30分かけて静脈内持続投与し、その直後にクラゾセentanを15mg/時で3時間静脈内持続投与し、5~7日後に生理食塩液100mLを30分かけて静脈内持続投与し、その直後にクラゾセentanを同様に投与した。

生理食塩液先行群では、生理食塩液、クラゾセentanを同様に投与し、5~7日後にリファンピシン、クラゾセentanを同様に投与した。

(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

6. 用法及び用量

通常成人には、クラゾセentan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entan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(抜粋)

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entan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entan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]

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメントモデル解析

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1. 血中濃度の推移 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

定常状態の分布容積 (15~24L) は細胞外液量に近い値であった²³⁾。

(6) その他

該当しない

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析²⁴⁾

クリッピング術後及びコイリング術後のaSAH患者を対象とした海外第Ⅲ相試験2試験 (AC-054-301試験^{25,26)} : CONSCIOUS-2及びAC-054-302試験^{27,28)} : CONSCIOUS-3) の血漿中クラゾセンタン濃度データについて、母集団薬物動態 (Population Pharmacokinetics : PPK) 解析を実施した。患者の選択及び使用したクラゾセンタンの用量以外は、2試験のデザインは同じであった。AC-054-301試験のデータを用いてPPKモデルを開発し、AC-054-302試験にも適用した。

クラゾセンタンを静脈内持続投与後の血漿中クラゾセンタン濃度データから得られたファイナルモデルは、この集団において適切なクラゾセンタンのPKを表すと判断された。このモデルでは、典型的な患者の1日目の全身クリアランス (CL) は34.4L/時と推定され、14日目に増加した。また、1日目のCLは、ベースライン時にアジア人、高齢者、WFNS分類スコアが2を超える患者では、ベースライン時に非アジア人、若年者、WFNS分類スコアが2以下の患者よりも低かった。クラゾセンタンの曝露量と有効性評価項目、対象となる有害事象、ALT及び/又はAST、カルシウムチャネル阻害薬 (ニモジピン) のPKとの間に関連性は認められなかった。

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデルを用いたPPK

(2) パラメータ変動要因

AC-054-301試験における曝露量に及ぼす要因は、年齢、アジア人、WFNS分類等であった²⁴⁾。

4. 吸収

該当しない

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考:ラット、ウサギ>

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²⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:ラット>

ラットを用いた全身オートラジオグラフィ試験で、クラゾセentanは全身に分布したが、クラゾセentanの排泄に関係する臓器である肝臓や腎臓、消化管を除いて、ほとんどの臓器及び組織中の総放射能濃度は血液中濃度と同等又はそれ以下であった。静脈内持続投与終了直後の放射能濃度は、肝臓、血液、肺、腎臓及び心臓で高く、脳及び脊髄の放射能濃度は検出限界未満であった。白色ラット及び有色ラットの間で組織分布に差は認められず、クラゾセentanはメラニンに結合しないことが示された³⁰⁾。

(6) 血漿蛋白結合率²³⁾

クラゾセentanのヒト血漿タンパク結合率は97.6%であり、主にアルブミンに結合した(*in vitro*)。

6. 用法及び用量

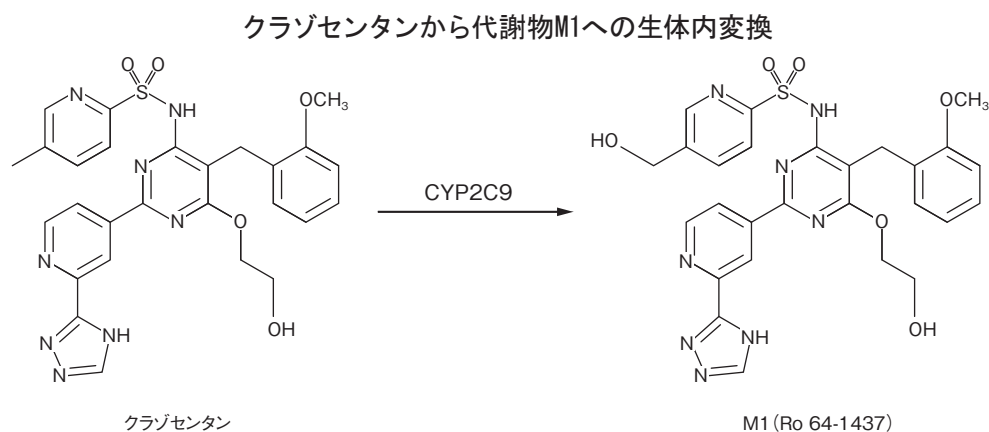
通常成人には、クラゾセentanとして300mg(12mL)を生理食塩液500mLに加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17mL/時の速度で静脈内に持続投与する(クラゾセentanとして10mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症15日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 (外国人データ)

健康成人男性4例に¹⁴C-クラゾセンタンを0.2mg/kg/時で3時間静脈内持続投与した時、血漿中放射能の93.4%が未変化体であった。尿及び糞中に排泄された放射能の大部分が未変化体であり、投与放射能の5%を超える代謝物は認められなかった³¹⁾。

ヒトにおけるクラゾセンタンの主な代謝経路はCYP2C9によるピリジン環のメチル基の水酸化であった^{32,33)} (*in vitro*)。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

クラゾセンタンは主に未変化体として排泄され、P450酵素を阻害又は誘導する併用薬が、クラゾセンタンの薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた³⁴⁾。

クラゾセンタンはCYP2C9への親和性が低く、ヒトにおけるCYP2C9代謝の寄与は限定的であった³⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄 (外国人データ)

健康成人男性4例に¹⁴C-クラゾセンタンを0.2mg/kg/時で3時間静脈内持続投与した時、投与終了後5日以内にほとんどが未変化体として排泄され、投与した放射能の80.9%が糞中に、15.0%が尿中に排泄された³¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

トランスポーターに関する試験 (*in vitro*)

クラゾセンタンは有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1及びOATP1B3、並びにBCRP (breast cancer resistance protein: 乳癌耐性蛋白) の基質であった³⁶⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

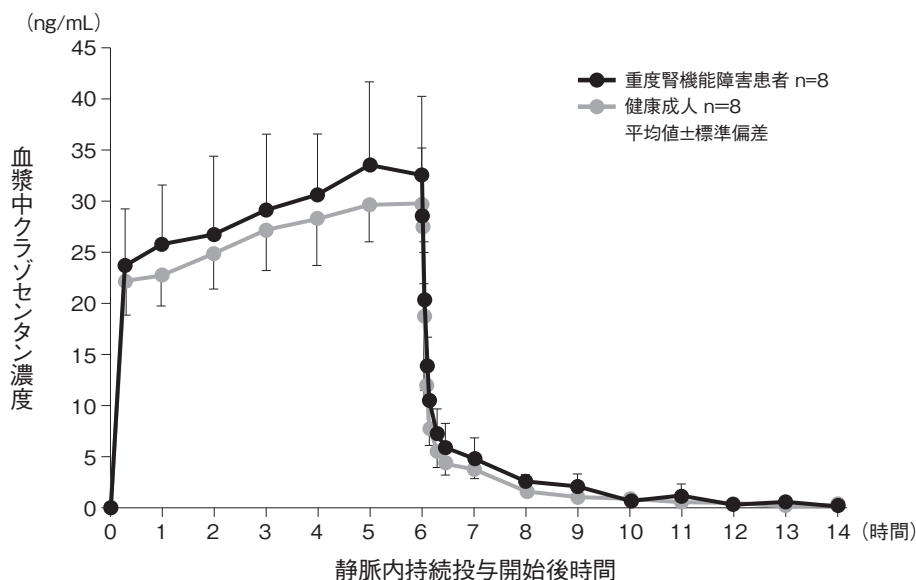
10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

＜外国人データ、静脈内持続投与＞³⁷⁾

健康成人8例及び重度腎機能障害患者8例にクラゾセンタンを1mg/時で6時間静脈内持続投与した時、健康成人に対する重度腎障害患者におけるクラゾセンタンのC_{ss}及びAUC_{0-∞}の幾何平均値の比はそれぞれ1.08及び1.08倍であった。

重度腎機能障害患者及び健康成人の静脈内持続投与後の血漿中クラゾセンタン濃度推移



【対象：健康成人8例及び重度腎機能障害患者8例
方法：クラゾセンタン1mg/時を6時間静脈内持続投与した。クラゾセンタンの投与開始から48時間後まで、血漿中濃度測定用に採血した。】

(「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者」の項参照)

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(抜粋)

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]

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)

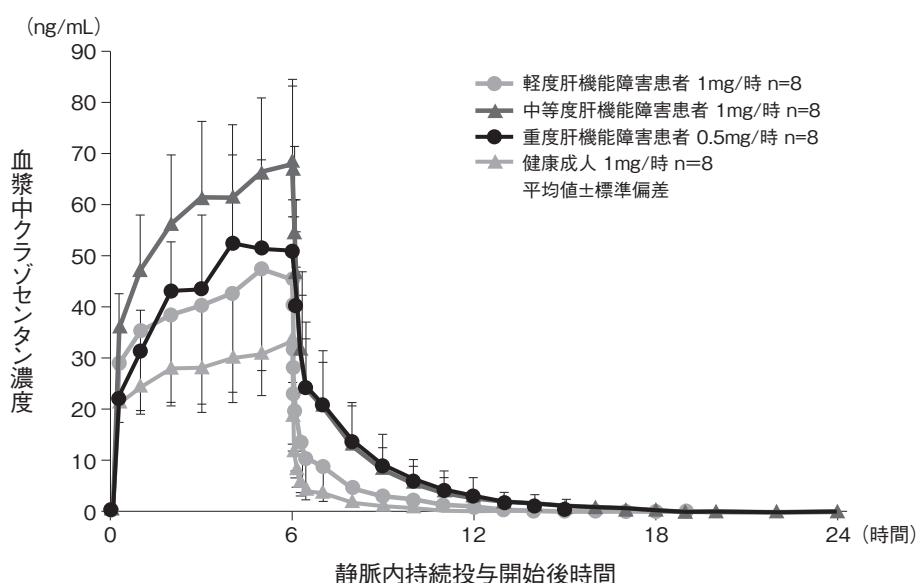
肝機能検査を行い、臨床的に顕著に肝酵素(AST、ALT)が上昇した場合、総ビリルビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又は黄疸などの肝障害の徴候を伴う場合は、本剤の投与を中止すること。血漿中濃度が上昇するおそれがある。[7.2、16.6.2 参照]

肝機能障害患者

<外国人データ、静脈内持続投与>¹²⁾

健康成人8例及び軽度肝機能障害患者8例 (Child-Pugh分類クラスA: A群)、中等度肝機能障害患者8例 (Child-Pugh分類クラスB: B群) にクラゾセンタンを1mg/時で、重度肝機能障害患者8例 (Child-Pugh分類クラスC: C群) に0.5mg/時で6時間静脈内持続投与した時、健康成人に対するA群、B群及びC群におけるクラゾセンタンのC_{ss}の幾何平均値の比はそれぞれ1.35、2.10及び3.20倍であり、AUC_{0-∞}の幾何平均値の比はそれぞれ1.41、2.37及び3.79倍であった。したがって、中等度肝機能障害患者では、健康成人と同程度の曝露量となるよう用量調節を行う必要がある。また、重度肝機能障害患者には投与禁忌である。

肝機能障害患者及び健康成人の静脈内持続投与後の血漿中クラゾセンタン濃度推移



静脈内持続投与後の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度 パラメータ	健康成人 (正常) (n=8)	A群 (軽度) (n=8)	B群 (中等度) (n=8)	C群 (重度) (n=8)
C _{ss} (ng/mL)	30.4 (24.8, 37.3)	41.1 (29.3, 57.6)	63.8 (52.5, 77.5)	97.2 (69.9, 135.2)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	174 (144, 211)	245 (169, 356)	412 (331, 513)	660 (464, 938)
t _{1/2} (h)	2.0 (1.5, 2.6)	2.9 (1.7, 5.1)	4.9 (3.4, 6.9)	14.7 (7.4, 29.1)
CL (L/h)	34.5 (28.4, 41.9)	24.5 (16.8, 35.5)	14.5 (11.7, 18.1)	9.1 (6.4, 12.9)
V _{ss} (L)	19.6 (15.3, 25.2)	22.4 (15.7, 31.8)	22.4 (18.8, 26.6)	28.3 (20.3, 39.5)

※: C群の投与量は0.5mg/時のため、C_{ss}、AUC_{0-∞}の値は2倍して示した。

幾何平均値(95%CI)

対象: 健康成人及び肝硬変による軽度、中等度及び重度肝機能障害患者各8例
方法: クラゾセンタン1mg/時を6時間静脈内持続投与した。なお、重度肝機能障害患者への投与量は半量の0.5mg/時とした。クラゾセンタンの投与開始から48時間後まで、血漿中濃度測定用に採血した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (3) 肝機能障害患者」の項参照)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

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]

【解説】

2.1 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ることから設定した。本剤には以下の成分が含まれている。

主成分：クラゾセンタンナトリウム

添加剤：トロメタモール、エデト酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム、塩酸、注射用水

2.2 臨床試験において妊娠女性への投与経験はない。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。他のエンドセリン受容体拮抗薬においても動物実験で催奇形性が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には禁忌とした。

2.3 海外第I相試験 (AC-054-104試験)¹²⁾ では、Child-Pugh分類に基づく肝硬変による軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者及び健康成人を対象に、本剤の薬物動態を検討した。重度肝機能障害を有する患者にクラゾセンタン0.5mg/時を6時間静脈内持続投与し、他の3群にはクラゾセンタン1mg/時を6時間静脈内持続投与した。

その結果、肝機能障害の重症度が高いほどクラゾセンタンの曝露量が増え、投与後無限大時間の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-∞}) の幾何平均値は、健康成人と比較して軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する患者で、それぞれ1.41倍、2.37倍及び3.79倍であった (定常状態の血漿中濃度は1.35倍、2.10倍及び3.20倍であった)。定常状態の分布容積に投与群間の明確な違いはなかったが、肝機能障害の重症度が高いほど全身クリアランスは減少し、消失相半減期は延長した。以上のことから、重度肝機能障害を有する患者における曝露量増加は臨床的に重要と考え、安全性の観点から重度の肝機能障害を有する患者には禁忌とした。

2.4 本剤は血管拡張作用を有するため、脳動脈瘤破裂後、かつ観血的処置が実施された後の血管に障害を有する患者では、出血を助長する可能性があることと推定されたことから、頭蓋内出血が継続している患者には禁忌とした。

(「VII-10. 特定の背景を有する患者 肝機能障害患者」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

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]

【解説】

- 8.1 本剤は、くも膜下出血術後に投与する薬剤であること、本剤の投与期間であるくも膜下出血発症後約2週間以内は、患者の容体が急変する可能性を考慮して設定した。
- 8.2 海外第Ⅱ相AC-054-201試験及びAXV-034-2S01試験、日韓共同第Ⅱ相AC-054-202試験、海外第Ⅲ相AC-054-301試験及びAC-054-302試験、国内第Ⅲ相AC-054-305試験及びAC-054-306試験の計7試験（全2,780例、うち日本人545例）について実施した安全性評価の併合解析（Integrated Summary of Safety: ISS）³⁸⁾の日本人集団において、体液貯留に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与群（全用量の合計）が36.8%（106/288例）、プラセボ群が14.0%（36/257例）であった。主な体液貯留に関連する有害事象は、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）〕であり、いずれも本剤投与群で多く発現した。
国内第Ⅲ相試験（AC-054-305試験^{7,8)}及びAC-054-306試験^{8,9)}における全身循環療法（Triple H療法）又はHyperdynamic療法との併用時の安全性を検討したところ、胸水/肺水腫、脳浮腫関連の有害事象又は心不全関連の有害事象の発現割合は、全身循環療法の併用例では、305試験の本剤投与群3/4例、プラセボ群3/12例、306試験の本剤投与群4/5例、プラセボ群5/12例、Hyperdynamic療法併用例では、305試験の本剤投与群1/1例、プラセボ群2/4例、306試験の本剤投与群3/3例、プラセボ群1/5例であり、併用例は少ないもののプラセボ群と比べ本剤投与群で多く発現した。以上から、本項を設定した。

（「Ⅷ-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

- 8.3 ISS³⁸⁾の日本人集団において、低血圧に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与群が3.8% (11/288例)、プラセボ群が0.4% (1/257例)であった。また、本剤は、エンドセリン受容体拮抗薬であり、血管拡張作用を有し、収縮期血圧が低下する可能性が示された。以上を考慮して設定した。
- 8.4 ISS³⁸⁾の日本人集団において、貧血に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与群が17.0% (49/288例)、プラセボ群が10.5% (27/257例)であり、本剤群で多く発現したため設定した。
- 8.5 ISS³⁸⁾の日本人集団において、頻脈性不整脈に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与群が3.8% (11/288例)、プラセボ群が4.3% (11/257例)であった。海外第I相試験 (ID-054-107試験、Thorough QT試験)¹⁶⁾では、外国人健康成人を対象に本剤の補正QT (QTc) 間隔に及ぼす影響を検討した結果、規制上懸念されるQT延長につながる可能性が示された。以上を考慮して設定した。
(「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照)
- 8.6 本剤は血管拡張作用を有するため、脳動脈瘤破裂後、かつ観血的処置が実施された後の血管に障害を有する患者では、出血を助長する可能性があることと推定されたことから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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]

【解説】

- 9.1.1 本剤はQT間隔を延長する懸念があり、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では、本剤の投与によりQT間隔延長を引き起こすリスク又はQT間隔延長を悪化させるリスクがあると考えられたため設定した。
(「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照)
- 9.1.2 脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者では、本剤の投与により脳浮腫の発現又は悪化させるリスクがあると考えられたため設定した。
- 9.1.3 肺水腫又は胸水のある患者では、本剤の投与により肺水腫又は胸水を悪化させるリスクがあると考えられたため設定した。
- 9.1.4 出血している患者では、本剤の投与により出血を助長する可能性があると考えられたため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(「VII-10. 特定の背景を有する患者 腎機能障害患者」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

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]

【解説】

9.3.1 海外第I相試験 (AC-054-104試験)¹²⁾ では、Child-Pugh分類に基づく肝硬変による軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者及び健康成人を対象に、本剤の薬物動態を検討した。重度肝機能障害を有する患者にクラゾセンタン0.5mg/時を6時間静脈内持続投与し、他の3群にはクラゾセンタン1mg/時を6時間静脈内持続投与した。

その結果、肝機能障害の重症度が高いほどクラゾセンタンの曝露量が増え、重度の肝機能障害を有する患者のAUC_{0-∞}の幾何平均値は健康成人の3.79倍、定常状態の血漿中濃度は3.20倍であった。肝機能障害の重症度が高いほど全身クリアランスは減少し、消失相半減期は延長した。以上、安全性の観点から、重度の肝機能障害を有する患者には禁忌とした。

(「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)

9.3.2 ISS³⁸⁾ の日本人集団において、肝障害に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与群 (全用量の合計) で38.9% (112/288例)、プラセボ群で37.0% (95/257例) であった。他のエンドセリン受容体拮抗薬で有害事象として肝機能障害が報告されていることを考慮し、肝機能障害を有する患者では、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を設定した。

(「VII-10. 特定の背景を有する患者 肝機能障害患者」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

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]

【解説】

ヒトにおけるデータはない。本剤は動物実験 (ラット及びウサギ) の結果²⁸⁾ から、催奇形性のリスクが否定できないこと、他のエンドセリン受容体拮抗薬においても動物実験で催奇形性が報告されていることから設定した。

(「IX-2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

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]

【解説】

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅸ-2. 毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

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。

【解説】

臨床試験において本剤の乳汁移行に関する検討は実施していない。本剤がヒトの乳汁中に移行するかどうかは不明であり、授乳中の子供へのリスクを排除することはできないことから、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が望ましいと考え設定した。

(7) 小児等

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。

【解説】

小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

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]

【解説】

くも膜下出血術後患者を対象とした国内臨床試験の本剤投与群において、肺水腫の発現割合は65歳以上の患者で18.5%、65歳未満の患者で8.7%であったことから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

クラゾセンタンはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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。

【解説】

[ファスジル塩酸塩水和物]

本剤とファスジル塩酸塩水和物の静脈内投与による併用に関するデータは限られており、本剤及びファスジル塩酸塩水和物は、ともに血管拡張作用を有すること、ファスジル塩酸塩水和物は、電子添文の重要な基本的注意において、出血関連の注意喚起がなされており、出血傾向の増強をきたす可能性があることから設定した。

[血管拡張薬]

本剤とニカルジピン塩酸塩及びその他の血管拡張薬の静脈内投与による併用に関するデータは限られており、本剤は血管拡張作用を有すること、併用された場合に血圧に影響を及ぼす可能性があることから設定した。

【オザグレルナトリウム】

本剤とオザグレルナトリウムの静脈内投与による併用に関するデータは限られており、オザグレルナトリウムは、電子添文の重要な基本的注意において、出血関連の注意喚起がなされており、出血傾向の増強をきたす可能性があることから設定した。

【リファンピシン】

海外第Ⅰ相試験 (ID-054-106試験)¹³⁾ では、健康成人を対象に本剤とリファンピシン併用時の薬物相互作用試験を実施した。その結果、生理食塩液を静脈内持続投与した後に本剤を投与した場合に比べ、リファンピシンを静脈内持続投与した後に本剤を静脈内持続投与した時のクラゾセンタンの曝露量は3.88倍、定常状態の分布容積は0.42倍、全身クリアランスは0.26倍であった。

併用時の本剤の曝露量の増加の程度を考慮し、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は避けることとし、やむを得ず併用する場合は、臨床推奨用量の1/4量となる2.5mg/時にすべきと考へ設定した。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照)

【OATP1B1/1B3を阻害する薬剤】

本剤は有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1及びOATP1B3の基質であり、OATP阻害薬であるリファンピシンとの併用試験の結果から、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性が考えられる。治療上やむを得ないと判断された場合を除き、OATP阻害薬との併用は避け、併用が避けられない場合は、医師の判断により減量を考慮し、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を注意喚起するため設定した。

【QT延長を起こすことが知られている薬剤】

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ことから設定した。

(「V-5. 臨床成績 (2) 臨床薬理試験」の項参照)

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

【解説】

国内第Ⅲ相試験 (AC-054-305試験^{7,8)} 及びAC-054-306試験^{8,9)}) において、重篤な有害事象として本剤投与群で肺水腫3例、脳浮腫4例が認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象として本剤投与群で肺水腫5例、胸水3例及び脳浮腫3例が認められたため、本項を設定し、両試験の本剤投与群における治療下で発現した副作用の発現割合を記載した。なお、AC-054-305試験において胸水は15/109例 (13.8%)、肺水腫は13/109例 (11.9%)、脳浮腫は0/109例に認められ、AC-054-306試験においては、胸水は14/109例 (12.8%)、肺水腫は11/109例 (10.1%)、脳浮腫は1/109例 (0.9%) に認められた。

<国内臨床試験における体液貯留関連の有害事象の発現状況>

日韓共同第Ⅱ相及び国内第Ⅲ相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)であった。主な有害事象は、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)]であった。

■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 N=257	本剤		
		5mg N=35	10mg 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 (%)

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) [8.6、9.1.4 参照]

【解説】

国内第Ⅲ相試験 (AC-054-305試験^{7,8)} 及びAC-054-306試験^{8,9)} において報告された頭蓋内出血関連の有害事象のうち、副作用 (治験薬と関連あり) は、頭蓋内出血0.5% (1/218例) で、この1例は重篤であった。また、日韓共同第Ⅱ相試験 (AC-054-202試験^{10,11)} においても重篤で治験薬と関連ありと判断された硬膜外血腫1例が報告されたため、本項を設定した。

AC-054-305試験及びAC-054-306試験の本剤投与群における治療下で発現した副作用の発現割合を記載し、AC-054-202試験のみで報告され、重要と判断した事象は頻度不明として記載した。

<国内臨床試験における頭蓋内出血関連の有害事象の発現状況>

日韓共同第Ⅱ相及び国内第Ⅲ相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)であった。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)]であった。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 N=35	10mg N=253	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 (%)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	3%以上	1~3%未満	頻度不明
感染症			肺炎
血液		貧血	出血 (硝子体出血、網膜出血等)
代謝		低ナトリウム血症	
循環器		低血圧	心不全
呼吸器	鼻閉	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	

【解説】

国内第Ⅲ相試験 (AC-054-305試験^{7,8)} 及びAC-054-306試験^{8,9)} の本剤投与群における治療下で発現した副作用の発現割合が1%以上の事象を記載し、発現割合が1%未満であっても、注意喚起が必要と判断した事象を頻度不明として記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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]

【解説】

13.1 過量投与が行われた場合、本剤に起因する有害事象が発生する可能性があることから、本剤の臨床試験成績に基づいて設定した。

11. 適用上の注意

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、0.2 μ m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。

【解説】

14.1 本剤は保存剤を含まないため、一般的な注意事項として設定した。

14.2.1~14.2.3 本剤の安定性試験成績に基づき、水和物による結晶析出の可能性を考慮して設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

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。

【解説】

15.2 「IX-1. 薬理試験 (2) 安全性薬理試験」、「IX-2. 毒性試験」の項参照

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁹⁾

中枢神経系

中枢神経系 (CNS) に対するクラゾセンタンの影響について、マウスを用いた標準的なIrwin法で評価した。また、痙攣、侵害受容性疼痛、覚醒、運動協調性、筋緊張、睡眠及び体温に対するクラゾセンタンの影響の有無をマウス、ラットを用いた種々の試験で評価した。これらの試験において、クラゾセンタンによる中枢神経系への影響は認められなかった。

試験項目	試験方法	動物種	性別 n/群	投与 経路	クラゾセンタン 用量	試験 結果
	陽性対照					
行動及び 生理学的 (反射測定) パラメータ	CNSに対するクラゾセンタンの影響を標準的なIrwin法で評価した。 クロニジン塩酸塩0.1mg/kg	CD-1 マウス	雄 6	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	変化 なし
痙攣 (抑制/誘発)	ペンチレンテトラゾール誘発痙攣モデルにおいて、クラゾセンタンの痙攣抑制作用又は痙攣誘発作用の有無をそれぞれ独立した2相の試験で評価した。 痙攣抑制: クロルジアゼポキシド塩酸塩10mg/kg 痙攣誘発: ピクロトキシン3mg/kg	CD-1 マウス	雄 10	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響 なし
侵害受容性 疼痛	侵害受容性疼痛に対するクラゾセンタンの影響をtail flick法 (熱刺激から逃れようとする反応潜時の変化) により評価した。 モルヒネ塩酸塩20mg/kg	SD ラット	雄 10	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響 なし
覚醒、 運動協調性、 筋緊張	自発運動及び立ち上がり運動、運動協調性、前後肢握力を連続的に測定し、定量的神経学的評価を行った。 クロルプロマジン塩酸塩5mg/kg	SD ラット	雄 8	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響 なし
正向反射消失 までの時間、 睡眠時間	ヘキソバルビタール投与により睡眠を誘発し、正向反射消失までの時間及び睡眠時間を測定した。 クロルプロマジン塩酸塩1mg/kg	CD-1 マウス	雄 6	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響 なし
体温	静脈内投与後30分に深部体温測定した。 クロルプロマジン塩酸塩5mg/kg	CD-1 マウス	雄 10	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響 なし

心血管系

膜貫通電流に対するクラゾセンタンの影響について、*in vitro* hERG アッセイにおいてカリウムイオンチャンネル電流を測定することにより評価した。また、*in vivo* の心血管系に対する影響については、テレメトリー装置を装着した無麻酔イヌ、ミニブタ、サル及び開胸イヌにおける血行動態及び心拍数を測定することにより評価した。クラゾセンタンは*in vitro* hERG 電流及び*in vivo* 心臓再分極に影響を及ぼさなかった。クラゾセンタンはラット、イヌ及びミニブタの動脈圧を低下させた。

試験項目	試験方法	動物種	性別 n/群	投与 経路	クラゾセンタン 用量	試験結果
膜貫通電流への影響	hERGアッセイでカリウムイオン電流を測定することにより評価した。	hERGチャンネルを発現する遺伝子組換えHEK293細胞		<i>In vitro</i>	0 (生理食塩液)、10、30、100、300 μ mol/L	影響なし
無麻酔下の血行動態、心拍数	テレメトリー装置を装着した各動物で動脈圧及び心拍数を測定した。各用量の投与は十分な休薬期間を設け、クロスオーバー法で実施した。	ビーグル犬	5	i.v. 急速投与	0 (生理食塩液)、10mg/kg	平均動脈圧：両群で15mmHgの範囲で低下した。心拍数：溶媒群変化なし、クラゾセンタン群では平均22%増加した。
		ビーグル犬	4	i.v. 5時間持続投与	0 (生理食塩液)、1、4、8mg/kg/時	平均動脈圧：変化なし 心拍数：1、4、8mg/kg/時の用量でベースラインに比べ、それぞれ、約15、33、51%増加した。
		ミニブタ	4	i.v. 3時間持続投与	0 (生理食塩液)、8mg/kg/時	平均動脈圧：ベースラインに比べ、約20%低下した。心拍数：変化なし
		リスザル	6	i.v. 急速投与	0 (生理食塩液)、1、3、10mg/kg	平均動脈圧、心拍数：変化なし
無麻酔下の血行動態、心拍数	テレメトリー装置を装着して、動脈圧及び心拍数を測定した。各用量の投与は2日以上休薬期間を設け、クロスオーバー法で実施した。	ビーグル犬	雌雄各3	i.v. 24時間持続投与	0 (生理食塩液)、0.001、0.01、0.25、1、4mg/kg/時	収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧：0.01～1mg/kg/時の用量で、ベースラインに比べ低下（平均動脈圧は10～20mmHgの範囲で低下） 心拍数：0.01～1mg/kg/時の用量で軽度増加（約10～20bpm）
麻酔下の心血管系への影響	（開胸試験） 4用量を漸増的に30分間隔で持続投与し、左前下行枝周囲に固定した電磁流量計で冠血流量を測定した。大腿動脈で平均動脈圧を測定した。	ドイツシェパード成犬	4 (溶媒群5)	i.v. 30分間隔漸増投与	0 (生理食塩液)、1、3、10、30mg/kg	平均動脈圧及び血管抵抗：3～30mg/kg/時の用量で、用量依存的に20～30%低下した。 心拍数：変化なし 心室機能、拡張終期圧、心拍出量、冠血流量及び1回拍出量：変化なし
無麻酔下の血行動態、心拍数	テレメトリー装置を装着して、動脈圧及び心拍数を測定した。各用量の投与は2日以上休薬期間を設け、クロスオーバー法で実施した。	ミニブタ	雌雄各3	i.v. 24時間持続投与	0 (生理食塩液)、0.1、0.5、1、2、4、8mg/kg/時	収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧：いずれの用量においても10～20mmHg低下した。 心拍数：変化なし

呼吸器系、腎臓系、消化器系

試験項目	試験方法	動物種	性別 n/群	投与 経路	クラゾセンタン 用量	試験結果
	陽性対照					
呼吸器系	呼吸器評価用チャンバーに入れた各ラットの呼吸数を測定した。 クロルプロマジン塩酸塩10mg/kg	SD ラット	雄 10	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響なし
腎臓系	30mL/kgの生理食塩液を経口負荷して腎機能への影響（尿検体の尿量、Na、K、pH）を評価した。 フロセミド5mg/kg	SD ラット	雄 8	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	10mg/kg群の尿中pHが投与後6～24時間で低下したことを除き、影響なし
消化器系 摘出回腸の収縮に対する影響	摘出回腸標本を臓器チャンバー内に懸垂し、再現性のある安定した収縮反応が得られる濃度のアセチルコリン、ヒスタミン、5-ヒドロキシトリプタミン又は塩化バリウムを添加した。洗浄後、回腸標本に各濃度のクラゾセンタンを添加し、張力を記録した。	雄モルモット (n=4) から摘出した回腸		<i>in vitro</i>	0 (生理食塩液)、 0.01、0.1、 1 μmol/L	影響なし
消化器系 消化管輸送能及び胃排出能	各用量のクラゾセンタン又はモルヒネ塩酸塩を緩徐に単回静脈内投与後約30分に1mLの炭末懸濁液を経口投与した。30分後にラットを屠殺し、腸の内容物の移動距離と屠殺までの時間から消化管輸送速度、輸送能を算出した。胃排出能は試験終了時の胃の重量に基づいて算出した。 モルヒネ硫酸塩1mg/kg	SD ラット	雄 10	i.v. 単回	0 (生理食塩液)、 1、3、10mg/kg	影響なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾

試験の種類	動物種	性別 n/群	投与 経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	試験結果
MTD	SD ラット	雌雄 各6	i.v. 持続	漸増用量 (1用量/日)	0、48、96、 192、384	全身的な忍容性は良好であった。漸増用量相の384mg/kg/日群で投与部位の腫脹が認められたことから、固定用量相では192mg/kg/日を選択し、数例の動物に投与部位の腫脹が認められた。
				固定用量：5日間	192	
亜急性	SD ラット	雌雄 各10	i.v. 持続	4週間 + 4週間休薬	0、96、192、 384	試験期間中、薬物投与に関連する死亡は認められなかった。192mg/kg/日以上群でクラゾセタンと鉄イオンとのキレート形成による赤レンガ色便、精巣において可逆性の精細管拡張が認められた。対照群を含む全群において、投与部位に血栓が認められ、クラゾセタン群では用量依存的にその頻度と程度が増加した。 以上より、無影響量 (NOEL) は96mg/kg/日と算出された。
MTD	ビーグル 犬	雌雄 各2	i.v. 持続	漸増用量 (1用量/日)	48、96、192、 384	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。96mg/kg/日以上群で赤レンガ色便、384mg/kg/日群で投与部位に腫脹が認められた。 以上より、384mg/kg/日はMTDを上回ると考えられ、以降の試験の最高量は192mg/kg/日以下とした。
				固定用量：5日間	384	
用量設定	ビーグル 犬	雄 3	i.v. 持続	3日間	0、24、96	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。クラゾセタン群の全例で全身性紅斑が観察された。96mg/kg/日群に赤レンガ色便及び心拍数増加が認められた。96mg/kg/日群の全例及び24mg/kg/日群の2例において、中～大型の壁外冠動脈の中膜に分節性変性が認められた。 以上、全用量で中膜の変性が認められたため、NOELは求められなかった。
亜急性	ビーグル 犬	雌雄 各3	i.v. 持続	2週間 + 2週間休薬	0、48、96、 192	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。96mg/kg/日以上の用量で、嘔吐及び流涎が観察され、また、ほとんどの動物に、投与期間を通して赤レンガ色便が認められた。192mg/kg/日群の雌雄動物に体重及び摂餌量の減少が認められた。薬物関連の病理組織学的所見として、心血管系の変化が48mg/kg/日以上雌及び96mg/kg/日以上雄に認められた。右心房冠動脈の外膜線維増殖、左心室壁内冠動脈壁の肥厚、並びに右心房及び左心室における細動脈の顕在化が認められた。96mg/kg/日以上で、精巣において精細管萎縮及びセルトリ細胞の空胞化が認められた。休薬期間終了時に、48mg/kg/日群の雌1例及び96mg/kg/日群の雌雄各1例で、冠動脈に薬物に関連した変化 (右心房冠動脈及び左心室壁内冠動脈の外膜線維増殖) が継続して認められた。 以上、全用量で血管の変性が認められ、休薬期間終了時にも所見を認める動物が存在したことから、NOELは求められなかった。

試験の種類	動物種	性別n/群	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	試験結果
亜急性	ビーグル犬	雄 3	i.v. 持続	2週間 + 16週間休薬	0、6、24、96	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。投与期間を通して24mg/kg/日群のほとんどの動物及び96mg/kg/日群の全動物に赤レンガ色便が認められ、この症状は休薬期間の初日に消失した。クラゾセンタン全群で投与前に比べ投与終期(10/11日目)に心拍数が増加し、96mg/kg/日群では、投与初期(2/3日目)の心拍数にも増加が認められ、投与期間初期及び終期にP波振幅が軽微に増加した。24mg/kg/日群の1例及び96mg/kg/日群の2例で、投与期間終了時に左心耳の肥厚及び/又は暗赤色化が確認された。病理組織学的検査では、全用量で、薬物関連の所見が心臓、肝臓、胆嚢及び精巣に認められた。 以上、全用量で心臓及び精巣に所見が確認されたため、本試験においてNOELは求められなかった。
亜急性	ビーグル犬	雌雄 各4	i.v. 持続	2週間 + 16週間休薬	0、0.024、 0.24、6、96 (回復性試験 群: 0、6、96)	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。96mg/kg/日群の全動物に赤レンガ色便が認められ、この症状は休薬期間の初日に消失した。病理組織学的検査の結果、0.24mg/kg/日以上雌及び6mg/kg/日以上雄に心臓動脈炎/動脈周囲炎及び/又は動脈内膜肥厚が認められた。6mg/kg/日以上の少数例では、より大型の壁外動脈(円錐動脈を含む冠動脈)に影響が認められた。二次的変化として、96mg/kg/日群で心房に心筋炎症が観察された。16週間の休薬期間終了後には、96mg/kg/日群の3例に内膜肥厚が認められたが、心臓所見は回復性を示した。6mg/kg/日群の心臓所見は完全に回復した。0.24mg/kg以上の用量で、精巣の両側性精細管拡張が用量に応じた発現頻度及び程度で認められた。 以上、0.24mg/kg/日以上の用量で心臓及び精巣に所見が認められたため、NOELは0.024mg/kg/日と算出された。

試験の種類	動物種	性別 n/群	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	試験結果
亜急性	ビーグル 犬	雌雄 各4	i.v. 持続	4週間 + 4週間休薬	0, 24, 96	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。投与期間を通して散発的に24mg/kg/日群のほとんどの動物及び96mg/kg/日群の全動物に赤レンガ色便が認められ、休薬後4日目以内に消失した。超音波検査では、24mg/kg/日群の16例中4例及び96mg/kg/日群の16例中15例に胆嚢壁の肥厚が認められた。休薬期間終了時において、96mg/kg/日群の8例中4例に継続して所見が認められたが、回復性の傾向が示された。超音波検査で認められた胆嚢壁肥厚は、剖検において粘性内容物の粘膜壁への付着（粘液嚢胞）と判断された。組織学的に上皮の変化は伴わなかった。剖検及び病理組織学的検査の結果、胆嚢内容物は胆汁排泄されたクラソセンタンに関連する黄色結晶の砂状析出物と考えられ、休薬期間終了後には析出物は観察されなかった。両投与群で、心臓に右心房心筋線維化及び冠動脈炎が認められ、用量に応じて発現頻度及び程度が増加した。24mg/kg/日群ではこの所見に完全な回復が認められたが、96mg/kg/日群の少数例では休薬期間終了後にも継続して所見が認められた。以上、全用量で心臓に所見が認められたため、本試験においてNOELは求められなかった。
用量設定	ミニブタ	雄 3	i.v. 持続	3日間	0, 24, 96, 192	試験期間中、動物の死亡は認められなかった。いずれの検査においても薬物に関連する影響は認められなかった。以上より、NOELは192mg/kg/日と算出された。
亜急性	ミニブタ	雌雄 各4	i.v. 持続	2週間 + 16週間休薬	0, 0.096, 9.6, 96	試験期間中、被験物質に関連した死亡は認められなかった。投与期間を通して、96mg/kg/日群の全動物に赤レンガ色便が認められ、休薬後4日以内に消失した。病理組織学的検査では、9.6mg/kg/日以上用量で、直腸、大動脈栄養血管、精巣、精巣上部、十二指腸、腸間膜動脈、腎臓、副腎、脾臓、胃、前立腺、気管、膀胱、尿管、卵巣/卵管、膈、心臓（1例）及び投与部位に動脈炎/動脈周囲炎が認められ、用量に応じて増加した。休薬期間終了後、9.6mg/kg/日群の2例及び96mg/kg/日群の雄1例に内膜肥厚（投与部位から離れた部位）が認められた。精巣において、9.6mg/kg/日以上で完全に可逆的な精細管拡張が認められた。以上、9.6mg/kg/日以上用量で血管及び精巣に所見が認められたため、NOELは0.096mg/kg/日と算出された。

試験の種類	動物種	性別 n/群	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	試験結果
亜急性	ミニブタ	雄 3	i.v. 持続	4週間 + 10週間休薬	0、96、192	<p>投与2週後に96、192mg/kg/日の両群で赤レンガ色便が認められ、休薬期間の初日に消失した。投与期間終了時の病理組織学的検査では、96、192mg/kg/日の両群の全動物において、複数の臓器（直腸、大動脈栄養血管、精巣、精巣上部、十二指腸、腎臓、副腎、脾臓、胃、前立腺、気管、膀胱）の主に小動脈に動脈炎/動脈フィブリノイド壊死が認められた。精巣において、96mg/kg/日以上全動物に軽微から中等度の精細管萎縮が認められた（最大で70%のミニブタに認められる高頻度背景値の範囲内）。休薬期間終了後、192mg/kg/日群の2例にごく軽度の限局性精細管萎縮が観察され、対照群の1例にも軽微に認められた。</p> <p>以上、全用量で血管及び精巣に所見が認められたため、本試験においてNOELは求められなかった。</p>

MTD: Maximum Tolerated Dose (最大耐量)

NOEL: No Observed Effect Level (無作用量)

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス)⁴¹⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった。また、ヒトリンパ球における染色体異常誘発性試験、マウスリンフォーマ細胞遺伝子突然変異試験、マウス小核試験において、染色体異常誘発性、遺伝毒性、骨髄多染性赤血球における小核の誘導は認められなかった。

(4) がん原性試験

臨床において短期間(くも膜下出血発症15日目まで)の使用を予定しているため、ICHガイドラインに従い、がん原性試験は実施しなかった。クラゾセンタンは*in vitro* 及び*in vivo*条件下で遺伝毒性を示さず、また反復投与毒性試験において前腫瘍性病変は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴²⁾

1) 受胎能への影響に関する試験(ラット)

雌雄SDラットにクラゾセンタンを当該試験の最高用量である384mg/kg/日まで投与した結果、雄の受胎能への影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生への影響に関する試験(ラット、ウサギ)

SDラット及びニュージーランドホワイトウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、骨格及び内臓の異常が認められた。異常は、大きく二つのカテゴリー(顎弓癒合、心血管系異常)に分類され、頭蓋顔面及び心血管系異常の所見から、後脳神経堤細胞の遊走不全が示唆された。他のエンドセリン受容体拮抗薬を胚に曝露した場合にも、F1世代に頭蓋顔面及び心血管系奇形が報告されている^{43,44)}。クラゾセンタン投与により認められた胎児の表現型、及びET-1又はET_A受容体のホモ接合性ノックアウト胎児の表現型との類似性から、クラゾセンタンの胚・胎児発生に関する試験で認められた異常は、頭蓋神経堤細胞の遊走及び/又は増殖の異常を特徴とするエンドセリン受容体拮抗薬の作用による催奇形性であることが示された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能への影響に関する試験(ラット)

妊娠/授乳期の雌SDラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、クラゾセンタンの96mg/kg/日以上用量でF0母動物に着床後胚損失率の増加が認められたが、384mg/kg/日までの用量でF1出生児の発生に明らかな影響は認められなかった。生後47日目の剖検(1腹あたり雌雄各3例)において肉眼的所見は確認されなかった。

192~384mg/kg/日群のF1親世代動物の剖検(生殖能評価後に屠殺:生後約100日)において、肝臓の腫脹又は肥厚が認められた。反復投与毒性試験において肝臓は標的臓器と特定されず、また同腹児の離乳後剖検で肉眼的所見は認められなかった。

当該試験の最高用量である384mg/kg/日群において、F1母動物(クラゾセンタン非投与)に受胎能の低下が認められた。

(6) 局所刺激性試験(ラット、ウサギ、イヌ)⁴¹⁾

雌Wistarラット(5例/群)の尾静脈内にクラゾセンタンを125又は250mg/kg/日の用量(それぞれ1.25又は2.5%の濃度で10mL/kg/日の一定容量)で1日1回5日間投与した時、投与部位に関連した局所刺激性の徴候は認められなかった。

雄ヒマラヤンウサギ2例の辺縁耳介静脈内にクラゾセンタンを16~100mg/kg(投与液濃度:0.8~5%)までの漸増用量(1用量あたり1日)で1日1回(2mL/kg)投与し、その後、同じ動物にクラゾセンタンを100mg/kg/日(投与液濃度:5%)で1日1回3日間投与した時、5%溶液(100mg/kg/日)群1例において最終投与日に辺縁耳介静脈の腫脹が認められ、投与部位の病理組織学検査で血管周囲炎、血栓、内皮病変及び血管壊死が認められた。

雄ビーグル犬2例に2.5%クラゾセンタン投与液を178~206mg/kg/日(7.1~8.2mL/kg/日)の用量で約4時間の間隔を空け、1回あたり30~45分かけて1日2回4日間静脈内投与した時、局所忍容性は良好であった。病理組織学的検査で局所的毒性変化は認められなかった。1.3mL/分の速度で最初の投与を開始した直後に両動物で痙攣が認められたが、投与速度を低減すると速やかに痙攣は消失した。その後は薬物投与をより緩やかな投与速度で開始し、投与中に速度を上げても痙攣は観察されなかった。

(7) その他の特殊毒性⁴¹⁾

光毒性試験(*in vitro*、ラット)

BALB/c 3T3線維芽細胞におけるニュートラルレッド取込みアッセイ及びヘアレスラット照射アッセイにおいて、光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: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

有効成分:クラゾセンタンナトリウム

劇薬

2. 有効期間

有効期間:3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:有り

くすりのしおり:有り

その他の患者向け資材:有り

「ピヴラッツ®による治療を受ける患者さんご家族の方へ」

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2022年1月20日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	2022年1月20日
承認番号	30400AMX00012000
薬価基準収載年月日	2022年4月20日
販売開始年月日	2022年4月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2022年1月20日～2030年1月19日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ピヴラッツ®点滴静注 液150mg	2190418A1023	2190418A1023	1290912010101	622909101

14. 保険給付上の注意

該当しない

Ⅹ. 文献

1. 引用文献

- 1) Roux S, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 1997; 283 (3) : 1110-1118.
- 2) 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: 152.
- 3) 井川房夫ほか: 脳卒中の外科 2015; 43 (4) : 262-266.
- 4) Daou BJ, et al.: CNS Neurosci Ther. 2019; 25 (10) : 1096-1112.
- 5) de Oliveira JG, et al.: Neurosurg Rev. 2007; 30 (1) : 22-30.
- 6) 社内資料: 製剤の安定性 (2022年1月20日承認、CTD 2.3.P.8)
- 7) 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 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.17)
- 8) Endo H, et al.: J Neurosurg. 2022; 137 (6) : 1707-1717.
- 9) 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 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.18)
- 10) 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Ⅱ相試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.14)
- 11) Fujimura M, et al.: Cerebrovasc Dis. 2017; 44 (1-2) : 59-67.
- 12) 承認時評価資料: 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 13) 承認時評価資料: 健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.8)
- 14) 社内資料: 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.1)
- 15) 社内資料: 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 16) 承認時評価資料: 健康成人を対象としたThorough QT試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.11)
- 17) Yanagisawa M, et al.: Nature 1998; 332 (6163) : 411-415.
- 18) Davenport AP, et al.: Pharmacol Rev. 2016; 68 (2) : 357-418.
- 19) Pluta RM, et al.: Neurol Res. 2009; 31 (2) : 151-158.
- 20) 社内資料: 薬効薬理試験 (*in vitro*) (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.1.2.1)
- 21) 社内資料: 薬効薬理試験 (*in vivo*) (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.2.2.2.2)
- 22) 承認時評価資料: 健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.6)
- 23) 社内資料: 血漿蛋白結合及び血球移行性試験 (*in vitro*) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.4.2.1)
- 24) 社内資料: 母集団解析 (2022年1月20日承認、CTD2.7.2.1.4)
- 25) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 CONSCIOUS-2 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.15)
- 26) Macdonald RL, et al.: Lancet Neurol. 2011; 10 (7) : 618-625.
- 27) 社内資料: 国際共同第Ⅲ相試験 CONSCIOUS-3 (2022年1月20日承認、CTD2.7.6.2.16)
- 28) Macdonald RL, et al.: Stroke 2012; 43 (6) : 1463-1469.
- 29) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6)
- 30) 社内資料: ラットにおける組織分布 (2022年1月20日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 31) 社内資料: 健康成人を対象としたマスバランス試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.3)
- 32) 社内資料: 代謝物同定試験 (*in vitro*) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.5.5)
- 33) 社内資料: 酵素特性解析試験 (*in vitro*) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.5.4)
- 34) 社内資料: P450酵素阻害又は誘導する併用薬によるクラゾセンタンへの影響 (2022年1月20日承認、CTD2.4.3.6.1)
- 35) 社内資料: P450酵素に対するクラゾセンタンの影響 (2022年1月20日承認、CTD 2.4.3.6.2)
- 36) 社内資料: 薬物動態に関するトランスポーター (2022年1月20日承認、CTD2.6.4.4.4.1)
- 37) 承認時評価資料: 腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2.4)
- 38) 社内資料: 国内外臨床試験7試験の安全性併合解析
- 39) 社内資料: 安全性薬理試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.2.4)
- 40) 社内資料: 反復投与毒性試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.6.3)
- 41) 社内資料: その他の毒性試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.6.4、5、8、9)
- 42) 社内資料: 生殖発生毒性試験 (2022年1月20日承認、CTD2.6.6.6)
- 43) Spence S, et al.: Reprod Toxicol. 1999; 13 (1) : 15-29.
- 44) Treinen KA, et al.: Teratology 1999; 59 (1) : 51-59.

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2024年4月現在、海外で発売されている国や地域はない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

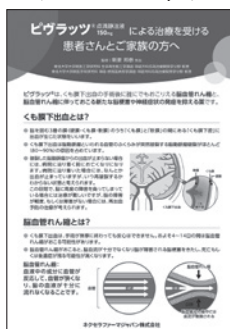
2. その他の関連資料

医療従事者向けRMP資料



本剤の使用に際し、最新の電子添文並びに医療従事者向けRMP資料「ピヴラッツ®適正使用ガイド」を熟読の上、適正使用をお願いします。

患者さんとご家族の方への説明・指導用資料



患者さんとご家族の方への説明・指導に「ピヴラッツ®による治療を受ける患者さんとご家族の方へ」をご活用ください。

医療関係者向け 製品情報サイトに掲載しています。

<http://www.pivlaz.jp/>

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