

日本標準商品分類番号 87219

医薬品リスク管理計画対象製品

医療従事者用

ピヴラッツ® ポケットガイド

製造販売元

ネクセラファーマージャパン株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番2号

文献請求先及び問い合わせ先

ネクセラ DIセンター

フリーダイヤル 0120-664-553

受付時間：月～金 9:00～17:00(祝日・当社休業日を除く)



JP-CL-2400015
PVM0064A
2024年10月作成

エンドセリン受容体拮抗薬

薬価基準収載



ピヴラッツ® 点滴静注液
150mg

劇薬、処方箋医薬品 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

ネクセラファーマージャパン株式会社

くも膜下出血後の脳血管攣縮 2

ピヴラッツ®とは 2

患者又はその家族への説明 3

投与開始前の確認事項 4

 ピヴラッツ®の「効能又は効果」 4

 適応とならない患者 4

 特に注意が必要な患者 5

 併用注意 6

投与にあたって 7

 ピヴラッツ®の「用法及び用量」 7

 ピヴラッツ®の「適用上の注意」 7

 発症日からの投与日数の数え方 7

注意を要する副作用とその対策 9

 体液貯留（胸水、肺水腫、脳浮腫） 9

 － 静脈内輸液の管理 10

 － くも膜下出血の術後合併症の発現時期 11

 － 体液管理の指標例 11

 － 胸水、肺水腫、脳浮腫 12

 頭蓋内出血 13

 低血圧/血圧低下 13

 貧血/ヘモグロビン減少 13

 肝機能異常 13

 頻脈性不整脈 14

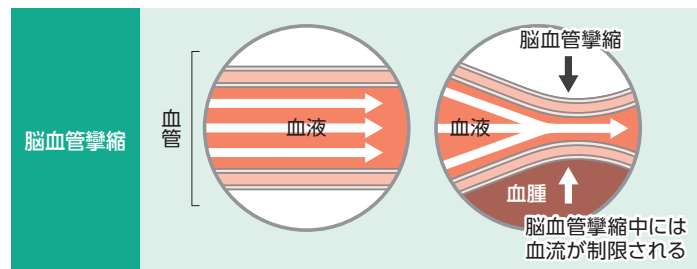
 その他の副作用 14

Drug Information 15

くも膜下出血の三大予後不良因子は「一次的脳損傷」「再出血」「脳血管攣縮」です。脳血管攣縮とは、くも膜下出血後に引き起こされる持続的な血管の収縮です。

脳血管攣縮が起こると、脳血管が細くなるため脳血流が少なくなり、意識障害や運動麻痺などの神経脱落症状が発現します。さらにこの状態が長く続くと脳梗塞に至ります。

そのため、脳血管攣縮の予防、早期の診断、治療が重要となります。



DCI
(遅発性脳虚血)

脳血管攣縮患者の約20～60%が aSAH発症の4～14日後にDCIを発症します¹⁻³⁾。

脳梗塞

脳梗塞のリスクは、脳血管攣縮によって増加します。脳梗塞を発症した患者の89%が症候性の脳血管攣縮を発現した患者との報告があります⁴⁾。

1) Daou BJ, et al.: CNS Neurosci Ther. 2019; 25(10): 1096-1112.
 2) Lawton MT, Vates GE: N Engl J Med. 2017; 377(3): 257-266.
 3) Dankbaar JW, et al.: Neuroradiology 2009; 51(12): 813-819.
 4) Rabinstein AA, et al.: Stroke 2005; 36(5): 992-997.

ピヴラッツ®とは

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

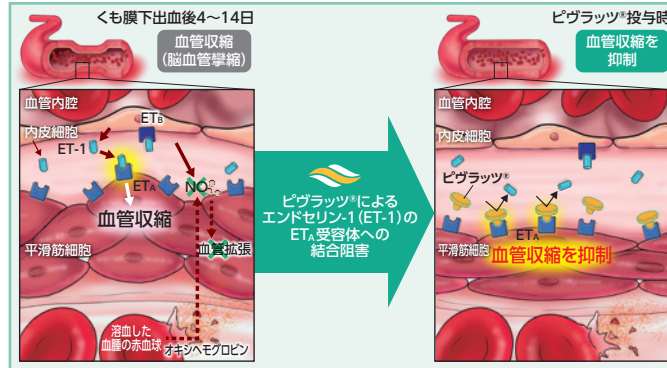
くも膜下出血は、手術が無事に終わっても安心はできません。およそ4～14日の間は脳血管攣縮が起こる可能性があります。

脳血管攣縮が起こると、脳血流が十分でなくなり脳が障害される脳梗塞をきたし、死亡もしくは後遺症が残る可能性が高くなります。

ピヴラッツ®の作用機序

ET-1(エンドセリン-1)は強力な血管収縮物質であり、その受容体にはA型受容体(ET_A)とB型受容体(ET_B)があります。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はET_A受容体に結合して強力な血管収縮作用を示します¹⁾。この作用が脳血管攣縮の発現に関与していると考えられています。

ピヴラッツ®はET_A受容体に対して選択的な拮抗作用を示す薬剤です。ピヴラッツ®は脳血管攣縮の原因物質であるET-1とET_A受容体の結合を阻害することで、血管の収縮を抑制して、脳血管攣縮の発現を抑制します。



¹⁾Davenport AP, et al: Pharmacol Rev. 2016; 68(2): 357-418.

患者又はその家族への説明

● 治療開始に先立ち、患者又はその家族に対し、治療の方法や本剤投与によるベネフィットとリスクを十分説明した上で本剤の投与を開始してください。

● 本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的に説明を行ってください。

□ 治療の方法、本剤投与によるベネフィットとリスク、発現する可能性のある副作用について

□ 副作用の早期発見のための検査(臨床検査、血圧モニタリング、心電図検査等)について

□ 生殖能を有する患者では、妊娠していないことを確認するとともに、本剤の投与終了後一定期間は避妊すること

□ 授乳中の患者では、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、医師の指示に従うこと

ピヴラッツ®の「効能又は効果」

効能又は効果

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



効能又は効果に関連する注意

- くも膜下出血の重症度、血腫量、脳梗塞の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の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。
 - ・ World Federation of Neurosurgical Surgeons分類Vの患者
 - ・ 脳梗塞が広範囲に及ぶ患者
 - ・ Fisher分類3以外の患者
- 破裂脳動脈瘤に対し、外科的治療又は血管内治療等により適切に止血が達成された患者に投与すること。

適応とならない患者

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

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

投与開始前の確認事項

特に注意が必要な患者

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

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

*Child-Pugh分類クラスCは禁忌

併用注意

本剤はOATP1B1及びOATP1B3の基質です。ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウムとの併用時の有効性及び安全性は臨床試験において検討されていません。

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

ピヴラッツ®の「用法及び用量」

- 通常成人には、クラロゼンタンとして300mg(6mLバイアル**2本**)を**生理食塩液500mL**に加える。
- 流量設定が可能な輸液ポンプ(容積制御方式又は滴下制御方式)を用いて**17mL/時**の速度で静脈内に持続投与する。
[クラロゼンタンとして**10mg/時**]
- くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、**発症日を1日目としてくも膜下出血発症15日目まで**投与する。
- くも膜下出血発症から**48時間以内を目安**に投与を開始する。
- 中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスB)、リファンピシンと併用する場合は減量する(次ページ参照)。

* 軽度肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスA)、腎機能障害患者への投与は通常用量



ピヴラッツ®の「適用上の注意」

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。

薬剤投与時の注意

- 投与する場合は、**0.2µmフィルター**を通して投与すること。
- 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。
- 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。

対象	成人に投与する場合	中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類クラスB)に投与する場合	リファンピシンと併用する場合
クラロゼンタンとして	300mg(12mL) 6mLバイアル 2本 	150mg(6mL) 6mLバイアル 1本 	150mg(6mL) 6mLバイアル 1本
	生理食塩液 500mL	生理食塩液 500mL	生理食塩液 500mL
用量	通常用量 (10mg/時) 240mg/24時間	通常の半量 (5mg/時) 120mg/24時間	通常の1/4量 (2.5mg/時) 60mg/24時間
点滴速度	17mL/時	17mL/時	8.5mL/時
投与時チェック項目	<input type="checkbox"/> 流量設定が可能な 輸液ポンプ *を使用する。 *容積制御方式又は滴下制御方式 <input type="checkbox"/> 「 中心静脈 」又は「 末梢静脈 」からの投与とする。 <input type="checkbox"/> 他の薬剤と混ざらないように、 単独で投与 する。 <input type="checkbox"/> 析出を考慮し、 0.2µmフィルター を通して投与する。 <input type="checkbox"/> 24時間毎に薬剤を交換 し、残液は廃棄する。		

発症日からの投与日数の数え方

- くも膜下出血術後早期*に本剤の投与を開始し、**発症日を1日目として、くも膜下出血発症15日目まで投与**してください(最大30バイアル)。
- 24時間毎に薬剤を交換し(↓)、残液は廃棄してください。

*くも膜下出血発症から48時間以内を目安

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

最終投与分は翌日にまたがって24時間投与可

注意を要する副作用とその対策

重大な副作用として、体液貯留(胸水、肺水腫、脳浮腫)、頭蓋内出血、硬膜外血腫があらわれることがあります。
 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ます。

体液貯留(胸水、肺水腫、脳浮腫)

本剤投与後、いちばん多くみられる副作用は体液貯留です。
 重度の胸水、肺水腫、脳浮腫が発現することがあります。
 投与中は体液バランス(総輸液量－総排出量)の経過を観察しながら、適切な輸液管理をお願いします。

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
体液貯留関連	90/253 (35.6%)

*ピヴラッツ®の製造販売承認を得るために行われた日本における治験。
 社内資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血患者を対象とした第Ⅱ相試験
 社内資料：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
 社内資料：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

対処法

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

投与開始から胸水/肺水腫発現までの日数(国内第Ⅲ相試験)

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

参考 静脈内輸液の管理

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

水分過負荷を避けるため正常血液量を保つよう、以下の事項を推奨する。

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

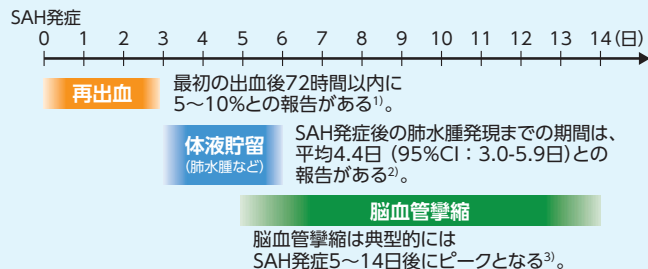
承認時評価資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のクリッピング術後患者を対象とした第Ⅲ相試験
 承認時評価資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のクリッピング術後患者を対象とした第Ⅲ相試験
 Endo H, et al.: J Neurosurg. 2022; 137(6): 1707-1717.
 COI：本研究はIdorsia Pharmaceuticals Japanの資金により行われた。著者はIdorsia Pharmaceuticals Japanよりコンサルタント料等を受領している。

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

注意を要する副作用とその対策

参考 くも膜下出血の術後合併症の発現時期

くも膜下出血(SAH)発症後、再出血予防のため外科的治療又は血管内治療を早期に施行した後は、以下の合併症などに注意しながら患者を管理する。



1) Diringer MN, et al.: Neurocrit Care 2011; 15(2): 211-240.

2) Hoff RG, et al.: Crit Care 2010; 14(2): R43.

3) Harders AG, Gilsbach JM: J Neurosurg. 1987; 66(5): 718-728.

発現時期は目安です。ここに示される時期以外でも、各種症状の発現には十分ご注意ください。

参考 体液管理の指標例

- 臨床症状の観察
- 平均血圧 (MAP)
- 中心静脈圧 (CVP)
- 下大静脈 (IVC)
- 一回心拍出量変動 (SVV)
- 水分出入納 (In/Outバランス)
- 体重
- 血液検査 (Na値、K値、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、アルブミン値など)



特に、胸水・肺水腫の早期発見のためには以下の検査・指標に注意する。

- 胸部レントゲン
- 呼吸状態の観察
- 以下の定期的な測定
- パルスオキシメーターによるSpO₂
- 動脈血ガス分析によるPaO₂
- 肺胞気・動脈血ガス分圧較差 (A-aDO₂)
- 肺拡散能 (DLco) の測定



治療の際に用いられる検査の一例です。全ての検査方法を網羅していません。また、特定の検査の実施を推奨するものではありません。

胸水

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
胸水	41/253 (16.2%)

主な症状

息苦しさ、息切れ、咳、胸の痛み

観察ポイント

- 呼吸数の低下
- 酸素飽和度 (SPO₂) の低下
- 乾性咳嗽の発現

肺水腫

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
肺水腫	28/253 (11.1%)

主な症状

息苦しさ、息をするときゼーゼー鳴る、咳、痰、呼吸がはやくなる、脈がはやくなる、横になるより座っているときに呼吸が楽になる

観察ポイント

- 労作時呼吸困難、夜間呼吸困難、起座呼吸、チアノーゼの有無
- ピンク色の泡沫状痰の発現
- 動脈血酸素分圧 (PaO₂) の低下 (低酸素血症)
- 両側の肺野の水泡音 (coarse crackles) の聴取
- 湿性咳嗽の発現

脳浮腫

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
脳浮腫	17/253 (6.7%)

主な症状

めまい、頭痛、意識の低下、視力の低下、深く大きい呼吸、手足のふるえ、精神の混乱

観察ポイント

- 意識レベルの変化
- 瞳孔所見 (左右差、対光反射の有無)
- 呼吸状態の変化 (呼吸の回数、深さ、パターン)、チアノーゼの有無、酸素飽和度 (SpO₂) の低下
- 血圧や脈圧の増大、脈拍数の変動、体温の変動
- 頭痛、悪心・嘔吐の有無

*ピヴラツツの製造販売承認を得るために行われた日本における試験。

社内資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血患者を対象とした第Ⅱ相試験

社内資料：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

社内資料：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

注意を要する副作用とその対策

頭蓋内出血

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

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

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
頭蓋内出血関連	8/253 (3.2%)

対処法

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

低血圧/血圧低下

本剤は血管拡張作用を有するため、血圧低下が起こることがあります。本剤の投与に際しては、血圧が適切にコントロールされている状況下で投与を開始し、投与中は血圧を十分にモニタリングしてください。

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
低血圧関連	9/253 (3.6%)

貧血/ヘモグロビン減少

ヘモグロビン低下があらわれることがあります。本剤の投与開始前及び必要に応じて本剤の投与中にヘモグロビン値を測定してください。

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
貧血関連	45/253 (17.8%)

肝機能異常

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

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
肝機能異常関連	99/253 (39.1%)

対処法

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

頻脈性不整脈（QT延長を含む上室性及び心室性）

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

発現状況

有害事象	国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験*
頻脈性不整脈関連	8/253 (3.2%)

対処法

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

*ピヴラツツ®の製造販売承認を得るために行われた日本における治験。
社内資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血患者を対象とした第Ⅱ相試験
社内資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のコイルリング術後患者を対象とした第Ⅲ相試験
社内資料：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

主な副作用は以上ですが、「その他の副作用」として以下の副作用が報告されています。詳細は最新の電子添文をご参照下さい。

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	

ピヴラツツ®点滴静注液150mg 電子添文より

ピヴラッツ®点滴静注液 150mg

劇薬、処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

日本標準商品分類番号	87219
承認番号	30400AMX00012000
薬価基準収載年月	2022年4月
販売開始年月	2022年4月
貯法	室温保存
有効期間	3年

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

1/バイアル(6mL)中

3.2 製剤の性状

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

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 くも膜下出血の重症度、血腫量、脳梗塞の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の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び患者
- ・ Fisher分類3以外の患者

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 QT間隔延長のある患者、QT間隔延長のおそれ、又はその既往歴のある患者
本剤の投与開始前及び投与中に心電図を測定すること。QT間隔延長が起こるおそれ、又は悪化するおそれがある。[8.5、10.2、17.3.1 参照]
- 9.1.2 脳浮腫又は頭蓋内圧上昇のある患者
本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。脳浮腫が発現又は悪化するおそれがある。[8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.3 肺水腫又は胸水のある患者
本剤投与による有益性と危険性を考慮した上で、投与の可否を慎重に検討すること。肺水腫又は胸水が悪化する可能性がある。[8.2、11.1.1 参照]

9.1.4 出血している患者(硝子体出血、消化管出血等)

患者の状態を十分に観察し、慎重に投与すること。出血を助長する可能性がある。[2.4, 11.1.2 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスC)

投与しないこと。血漿中濃度が上昇するおそれがある。[2.3, 16.6.2 参照]

9.3.2 肝機能障害を有する患者(重度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類クラスC)を除く)

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

クラゾゼンタンはOATP1B1及びOATP1B3の基質である。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ファスジル塩酸塩水和物	血圧低下が増強される可能性がある。また、出血傾向を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。出血傾向を観察するなど注意すること。	本剤及びこれらの薬剤は血管拡張作用を有することから、血圧に影響を及ぼす可能性がある。
オザグレリナトリウム	出血傾向を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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT延長を起こすことが知られている薬剤 アミオダロン、モキシフロキサシン、キニジン等[8.5, 9.1.1, 17.3.1 参照]	QT間隔延長、心室性不整脈(TdPを含む)等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は、いずれもQT間隔を延長させる可能性があるため、併用により作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 体液貯留：胸水(13.3%)、肺水腫(11.0%)、脳浮腫(0.5%) [8.2, 9.1.2, 9.1.3, 9.8 参照]

11.1.2 頭蓋内出血(0.5%)、硬膜外血腫(頻度不明) [8.6, 9.1.4 参照]

11.2 その他の副作用

[3%以上] 呼吸器：鼻閉

[1~3%未満] 血液：貧血、代謝：低ナトリウム血症、循環器：低血圧、呼吸器：肺うっ血、肝臓：肝機能異常、全身障害：顔面浮腫、浮腫、胃腸：腹水

(頻度不明) 感染症：肺炎、血液：出血(硝子体出血、網膜出血等)、循環器：心不全

13. 過量投与

13.1 症状

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

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

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤を投与する場合は、0.2µmフィルターを通して投与すること。

14.2.2 本剤は、pHが7より低い場合や他の輸液剤と直接接触した場合に沈殿する可能性がある。

本剤は、中心ラインの専用ルーメン、又は専用の注入ラインを用いて単独で投与すること。

14.2.3 24時間毎に薬剤を交換すること。残液は廃棄すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

6mLバイアル×10本

2024年4月改訂(第3版)

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