

ピヴラッツ®適正使用情報

注意を要する副作用とその対策 「体液管理」

エンドセリン受容体拮抗薬

薬価基準収載

 **ピヴラッツ®** 点滴静注液
150mg

劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

PIVLAZ® I.V. Infusion liquid

一般名 クラゾセンタンナトリウム

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

体液貯留(胸水、肺水腫、脳浮腫)

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

11. 副作用 11.1 重大な副作用

11.1.1 体液貯留：胸水(13.3%)、肺水腫(11.0%)、脳浮腫(0.5%)

一部承認外の用量の成績が含まれるデータですが、安全性情報のため紹介します。

■ 体液貯留に関連する有害事象の発現状況

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

■ 体液貯留に関連する有害事象(日本人安全性解析対象集団)

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

MedDRA/J version 22.1

n(%)

※承認外用量

■ 体液貯留(胸水、肺水腫、脳浮腫)による投与中止に至った有害事象

	AC-054-305試験(コイリング)		AC-054-306試験(クリッピング)	
	プラセボ群 N=111	ピヴラッツ® 10mg/時群 N=109	プラセボ群 N=111	ピヴラッツ® 10mg/時群 N=109
胸水	0	2(1.8) ^{※1}	0	1(0.9)
肺水腫	0	1(0.9)	0	4(3.7) ^{※2}
脳浮腫	0	2(1.8)	2(1.8)	1(0.9)

MedDRA/J version 22.1 ※1：肺水腫+胸水1例、胸水1例 ※2：肺水腫2例、肺水腫+脳浮腫1例、肺水腫+胸水1例

n(%)

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

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

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

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

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。

体液貯留の対処法

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。
(電子添文より)

1 体液量の調節に留意してください。

参考として、国内第Ⅲ相試験(AC-054-305試験、AC-054-306試験)における肺合併症発現患者、非発現患者の体液バランスと、静脈内輸液の管理基準を紹介いたします。

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。

国内第Ⅲ相試験における肺合併症^{*1}発現の有無別の体液バランス(総輸液量－総排出量)は以下のとおりでした。

■ 国内第Ⅲ相試験における肺合併症^{*1}発現の有無別の体液バランス(総輸液量－総排出量)

1日の体液バランス (総輸液量－総排出量)		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
全患者	例数	111	108	111	109
	平均値	-169.4	233.8	-118.7	210.1
	中央値	70.6	386.0	-78.6	218.5
肺合併症 ^{*1} を 発現しなかった患者	例数	96	73	88	73
	平均値	-286.2	-8.8	-271.7	-96.9
	中央値	-163.3	191.2	-239.0	-71.5
肺合併症 ^{*1} を 発現した患者	例数	15	35 ^{*2}	23	36
	平均値	577.5	739.8	466.6	832.6
	中央値	585.4	760.0	523.1	858.7

※1: MedDRAの器官別大分類名「呼吸器、胸郭及び縦郭障害」に分類される有害事象

(単位: mL)

※2: 肺合併症発現例36例のうち、1例は体液バランスの解析がなされていない。

ピヴラッツ®10mg/時群で発現した肺合併症の内訳

- 305試験では肺合併症発現例36例のうち、胸水が19件、肺水腫が15件でした。
- 306試験では肺合併症発現例36例のうち、胸水が17件、肺水腫が11件でした。

参考 静脈内輸液の管理

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、呼吸終末陽圧(PEEP)が0cm H₂Oとして、吸気時のIVC径が15%以上増大
 - d) SVVが10%未満
 - e) 受動的下肢挙上で1回拍出量の増加が10%未満(循環モニタリング装置で測定)

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

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

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

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

2 体液貯留の初期症状を十分に観察してください。

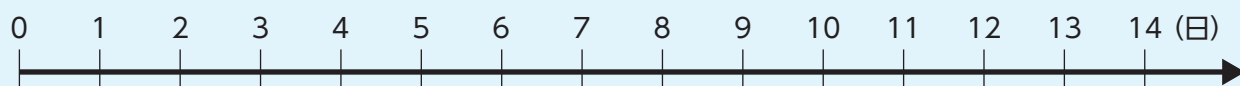
主な初期症状 喀痰、咳嗽、息切れ、頻拍、頭痛、眩暈、視力低下等

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 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。

SAH
発症



再出血

最初の出血後72時間以内に
5~10%との報告がある¹⁾。

体液貯留 (肺水腫など)

SAH発症後の肺水腫発現までの期間は、
平均4.4日 (95%CI: 3.0-5.9日)との
報告がある²⁾。

脳血管攣縮

脳血管攣縮は典型的にはSAH発症5~14日後にピークとなる³⁾。

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, Gillsbach JM.: J Neurosurg. 1987; 66(5): 718-728.

国内第Ⅲ相試験における治験薬投与開始から胸水/肺水腫発現までの日数

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

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

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

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

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

クラゾセンタン投与時の実践的な目安とされる「クラゾセンタン投与法の実践の手引き」の内容を紹介したものです。特定の治療法などを推奨するものではありません。

参考

クラゾセンタン投与法の実践的手引き

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

対象: クリッピング術／コイル塞栓術後のくも膜下出血患者

輸液: 術中より輸液過剰を避ける。絶食状態での総輸液量の目安はクラゾセンタン投与用の0.9%生理食塩水を含め1.0～1.5mL/kg/h。

モニタリングの基本セット

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

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

9 輸液管理

基本的な考え方

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

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

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

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

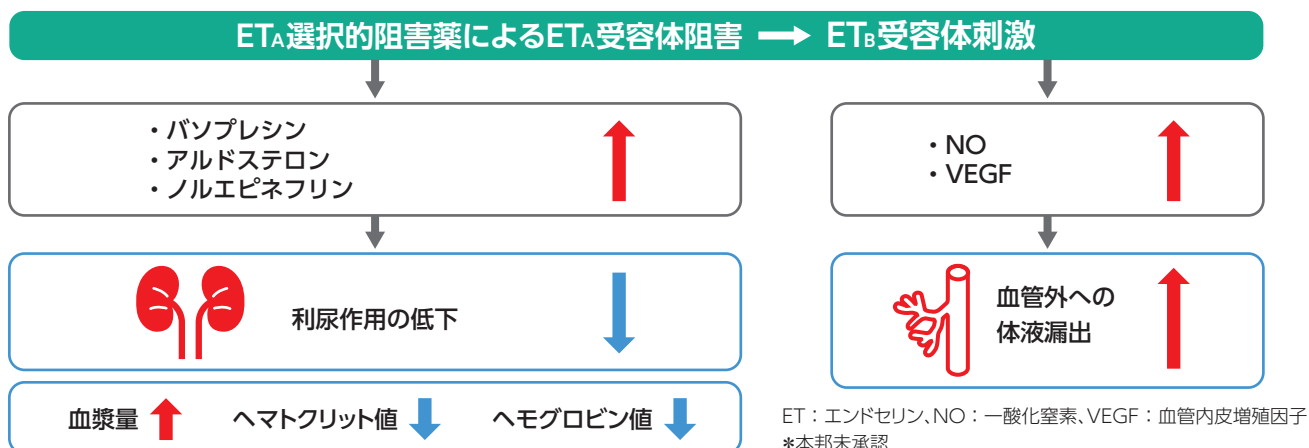
[4] Maeda T, et al.: World Neurosurg. 2023; X 21: 100253

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

ET_A選択的阻害薬による体液貯留発現のメカニズムの一例(ラット)

ラットを用いた検討でSitaxentan* (ET_A選択的阻害薬)の投与により、ET_B受容体を介したバソプレシン、アルドステロン、ノルエピネフリンの血中濃度上昇及び、血漿量の増加を伴うヘマトクリット値、ヘモグロビン値の低下が報告されています。また、Ambrisentan (ET_A選択的阻害薬)により、ET_B受容体、NO、VEGFを介した体液の血管外への漏出が認められています¹⁾。

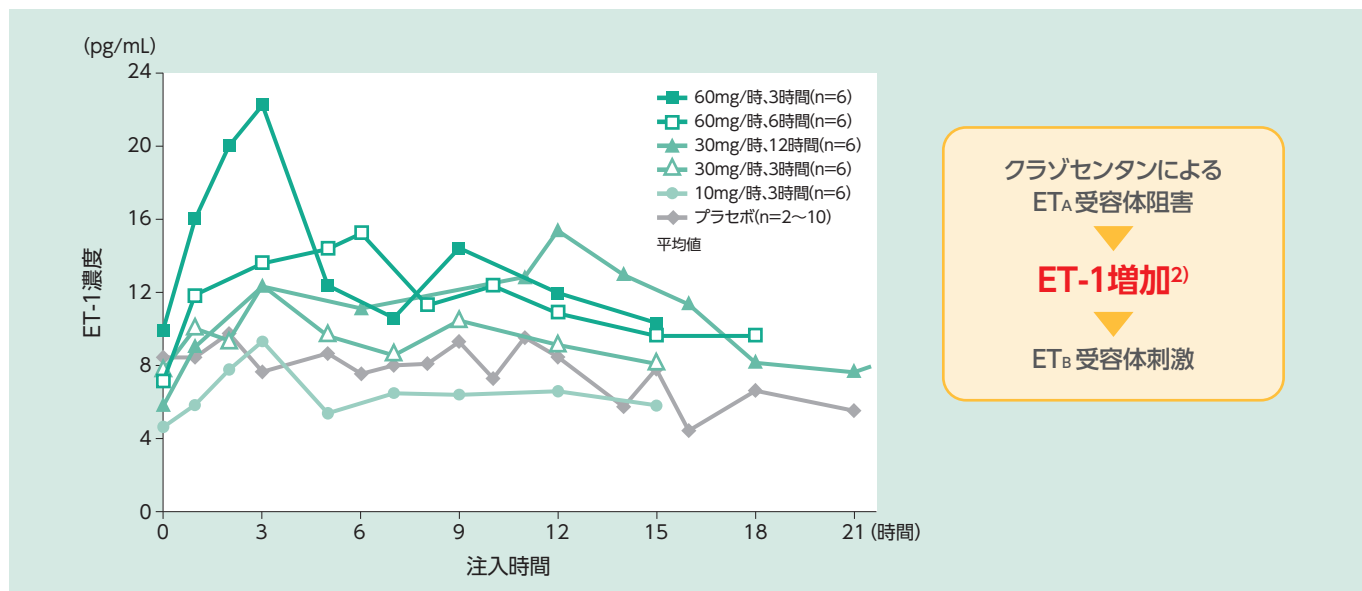
ET_A選択的阻害薬の投与では、これらのメカニズムにより体液貯留が発現する可能性が指摘されています。



1) Vercauteren M, et al.: J Pharmacol Exp Ther. 2017; 361 (2): 322-333.より作成
COI：本研究はActelion Pharmaceuticals Ltd.の支援により行われた。

外国人健康成人にクラゾセンタンを投与した際、ET-1血漿中濃度の用量依存的な増加が報告されています。このET-1の増加は、ET_A選択的阻害薬投与がET_B受容体を刺激するメカニズムに関与している可能性があります。

■ クラゾセンタン投与による血漿中ET-1濃度の変化(外国人データ)



対象：白人の健康成人男性48例(19~36歳)

方法：クラゾセンタン静脈内投与による二重盲検、無作為化、プラセボ対照、漸増用量試験において薬物動態学及び薬力学を検討した。クラゾセンタンを3mg/時、10mg/時、30mg/時、60mg/時で各3時間、60mg/時で6時間、30mg/時で12時間注入し、各用量にそれぞれクラゾセンタン群6例、プラセボ群2例が割り付けられた。クラゾセンタン及びET-1濃度測定のために、それぞれ4.5mLの血液サンプルを、投与側の腕と反対側の腕の前腕静脈に挿入されたカテーテルを介して、EDTAを含有するバキュテナーチューブに収集した。各投与の開始直前ならびに各投与中及び投与後にサンプルを収集した。血液試料を、収集から30分以内に1,500gで10分間、4℃で遠心分離し、血漿を分離して、分析を待つ間、-20℃で保存した。ET-1濃度はラジオイムノアッセイを用いて測定した。

2) van Giersbergen PLM, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(2): 151-158.
COI：本論文の著者2名は、Actelion Pharmaceuticals Ltd.の社員である。

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。

ET_A受容体拮抗薬による 体液貯留のメカニズム

北海道大学大学院 藤村 幹 先生にET_A受容体拮抗薬のクラスエフェクトである
体液貯留の発現機序の一例について解説していただいています。
是非ご覧ください。



再生時間 3:36



北海道大学大学院医学研究院 脳神経外科学教室 教授
藤村 幹 先生

メッセージ動画のご視聴方法 >>>>>>>

① 弊社製品サイトからアクセス

右の二次元コードを読み込むか、以下のURLよりアクセスして
いただき、動画をご視聴ください。

<https://door.nxera.life>



② 担当MRよりご紹介

弊社担当MRにお問い合わせください。

メールでの送信のほか、直接ご訪問しての説明など、ご希望の対応をさせていただきます。

