

ピヴラッツ点滴静注液 150mg に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社に帰属するもので
あり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社



第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
--------------------------	---

表の目次

表 1. 第 1 部（5）に関する内容の第 2 部における記載場所.....	3
--	---

図の目次

図 1. クラゾセンタンの開発の経緯図.....	4
--------------------------	---

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、平成 13 年 6 月 21 日付け医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5 (1) に作成要領が示されているが、その中の「当該内容が第 2 部 (5) に記載できる場合は、第 1 部において提出を省略することができる」との記述をもとに、当該内容を第 2 部 (5) に記載した。第 2 部での当該内容の記載場所を表 1 に示した。クラゾセンタンの開発の経緯図を図 1 に示した。

表 1. 第 1 部 (5) に関する内容の第 2 部における記載場所

第 1 部 (5) に関する内容	第 2 部における記載場所
起原、開発の経緯	モジュール 2.5 第 1 項 製品開発の根拠
病態	モジュール 2.5 第 1.3 項 aSAH の疾患背景
治療	モジュール 2.5 第 1.4 項 aSAH の現行の治療
本剤の特徴	モジュール 2.5 第 1.5 項 クラゾセンタンの aSAH に対する新規治療
開発計画	モジュール 2.5 第 1.5.1 項 臨床開発計画
本剤の有効性、安全性に基づく有用性に関する記載	モジュール 2.5 第 6 項 ベネフィットとリスクに関する結論
申請製剤、臨床試験に使用した製剤	モジュール 2.3.P 第 2 項 製品開発の経緯

図 1. クラゾセンタンの開発の経緯図

試験項目	試験番号	開発企業
臨床試験		
健康被験者におけるPK及び初期 忍容性試験		
内因性要因を 検討した試験		
外因性要因を 検討した試験	ID-054-106	Idorsia Phaemaceuticals Ltd
健康被験者にお けるPD試験及び PK/PD試験	ID-054-107	Idorsia Phaemaceuticals Ltd
申請する適応症 に関する比較 対象試験	AC-054-201	Actelion Pharmaceuticals Ltd
	AC-054-301	Actelion Pharmaceuticals Ltd
	AC-054-302	Actelion Pharmaceuticals Ltd
その他の 臨床試験		

数字はそれぞれ開始月/終了月を示す



第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

1. 外国における使用状況	3
---------------------	---

1. 外国における使用状況

本剤の医薬品製造販売承認申請時点において、外国では第 3 相臨床試験を実施中であり、製造販売されていないため、外国における使用状況等に関する資料は無い。



第 1 部（モジュール 1） 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

注）最新の添付文書を参照すること

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

1. 同種同効品一覧表	3
2. 同種同効品の添付文書	5

表の目次

表 1. 同種同効品一覧表	4
---------------------	---

1. 同種同効品一覧表

本剤と類似の効能・効果を有するファスジル塩酸塩水和物、及びオザグレルナトリウムを同種同効品として選定し、それらの代表的な品目（先発品）の概略を表 1 に示す。

表 1. 同種同効品一覧表

販売名	ピヴラツ点滴静注液 150 mg	エリル点滴静注液 30 mg	キサンボン S 注射液 20 mg、同 40 mg／キサンボン注射用 20 mg、同 40 mg カタクロット注射液 20 mg、同 40 mg／注射用カタクロット 20 mg、同 40 mg
一般名	クラゾセンタンナトリウム	ファスジル塩酸塩水和物	オザグレルナトリウム
製造販売	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	旭化成ファーマ株式会社	キサンボン：キッセイ薬品工業株式会社 カタクロット：丸石製薬株式会社
効能・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	くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善	1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善 2. 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善
添付文書作成・改訂日	—	2018 年 8 月改訂（第 12 版）	キサンボン S 注射液：2020 年 6 月改訂（第 7 版） キサンボン注射用：2020 年 6 月改訂（第 10 版） カタクロット注射液／注射用カタクロット：2019 年 7 月改訂（第 2 版）

2. 同種同効品の添付文書

以下に表 1 に掲げた同種同効品の添付文書を添付する。

エリル®点滴静注液30mg

Eril® Inj. 30mg

（ファスジル塩酸塩水和物注射液）

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に表示（3年）



日本標準商品分類番号
87219

承認番号	21900AMX00715000
薬価収載	2007年6月
販売開始	2007年6月
＊再審査結果	2010年3月

【警告】

本剤の臨床試験において、**頭蓋内出血（脳内出血、硬膜外血腫、硬膜下血腫、脳室内出血、頭皮下血腫、くも膜下出血）**の発現が認められている。本剤の投与は緊急時に十分対応できる医療施設において行うこと。また、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、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。**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 出血している患者：頭蓋内出血〔「警告」の項参照〕
2. 頭蓋内出血の可能性のある患者：出血した動脈瘤に対する十分な止血処置を術中に施すことができなかった患者〔「警告」の項参照〕
3. 低血圧の患者〔本剤の投与により低血圧があらわれることがある。〕

【組成・性状】

本剤は、無色澄明の注射液である。

販売名	エリル点滴静注液30mg
成分・含量 (1アンプル2mL中)	ファスジル塩酸塩水和物 30.8mg (塩酸ファスジルとして30mg)
添加物	等張化剤
剤形	注射液
pH	5.7～6.3
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1

【効能・効果】

くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

【用法・用量】

通常、成人には、塩酸ファスジルとして1回30mgを50～100mLの電解質液または糖液で希釈し、1日2～3回、約30分間かけて点滴静注する。

本剤の投与は、くも膜下出血術後早期に開始し、2週間投与することが望ましい。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)術前から糖尿病を合併している患者、術中所見で主幹動脈に動脈硬化がみられた患者〔頭蓋内出血を起こした例がある（「2. 重要な基本的注意」の(2)の項参照）。〕

- (2)腎機能障害のある患者〔排泄が遅延して、血中濃度が持続する可能性があり、低血圧が認められることがあるので、低血圧が観察された場合には減量（例えば1回10mg）すること。〕
- (3)肝機能障害のある患者〔代謝が遅延して、血中濃度が上昇し、作用が強くなる可能性がある。〕
- (4)重篤な意識障害のある患者〔使用経験が少なく、有効性が確立されていない。〕
- (5)70歳以上の高齢者〔機能予後の改善がみられない可能性があり、有効性が確立されていない。〕
- (6)くも膜下出血に重症の脳血管障害（モヤモヤ病、巨大脳動脈瘤など）を合併している患者〔使用経験がなく、有効性及び安全性が確立されていない。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の臨床試験において、**頭蓋内出血**（666例中8例9件、その内訳は脳内出血3件、硬膜外血腫2件、硬膜下血腫1件、脳室内出血1件、頭皮下血腫1件、くも膜下出血1件）の発現が認められている。なお、プラセボを対照とした比較試験では、本剤での頭蓋内出血の発現率は1.5%（136例中2例）であり、プラセボでの発現率は1.4%（140例中2例）であった。
- (2)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。**
- (3)本剤の投与により**低血圧**があらわれることがあるので、血圧の変動に注意し、投与速度に注意するなど慎重に投与すること。
- (4)本剤の投与は、2週間を目安とし、漫然と投与しないこと。

3. 副作用

＊エリル注S及びエリル注において、総症例5,569例中、660例（11.85%）に副作用が認められた。その主なものは、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDHの上昇等の肝機能異常431例（7.74%）、頭蓋内出血96例（1.72%）、低血圧33例（0.59%）等であった。（再審査終了時）

(1)重大な副作用

- 1) **頭蓋内出血**（1.72%） 頭蓋内出血があらわれることがある。〔「2. 重要な基本的注意」の(1)及び(2)の項参照〕
- 2) **消化管出血、肺出血、鼻出血、皮下出血**（0.27%） 消化管出血、肺出血、鼻出血、皮下出血等の出血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し、適切な処置を行うこと。
- 3) **ショック**（0.02%） ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **麻痺性イレウス**（0.04%） 麻痺性イレウスがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、著しい便秘、腹部膨満感等の症状があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

頻度 分類	5 % 以上	0.1～5 % 未満	0.1 % 未満
循環器		低血圧	顔面潮紅
血液		貧血、白血球減少、血小板減少	
肝臓	肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH の上昇等)		黄疸
泌尿器		腎機能異常 (BUN、クレアチニンの上昇等)、多尿	排尿困難
過敏症		発疹等の過敏症状	
消化器			膨満感、嘔気、嘔吐
その他		発熱	頭痛、意識レベル低下、呼吸抑制

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しており、腎機能が低下している可能性があるため、減量する（例えば1回10mg）など注意すること。なお、臨床試験及び市販後調査では、65歳以上の高齢者での副作用発現率は11.96%（1,798例中215例）であった。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[24時間持続静脈内投与によりラットに12日間投与した器官形成期投与試験で、奇形（腹部閉鎖障害）を有する仔がみられたとの報告がある。また、24時間持続静脈内投与によりウサギに14日間投与した器官形成期投与試験で、奇形（頭部神経管障害、腹部閉鎖障害）を有する仔が認められたとの報告がある。]
- (2)授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている。]

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

- (1)投与経路
 - 1)点滴静注にのみ使用すること。
 - 2)ウサギで大槽内投与により痙攣が発現したとの報告があるので、髄腔内には投与しないこと。
- (2)その他

本剤はワンポイントカットアンプルであるが、アンプルのカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

8. その他の注意

ラット及びサルに静脈内投与した実験で腎障害が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 健康成人に塩酸ファスジル0.4mg/kgを単回30分間静脈内持続投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与終了時に最高値に達し、速やかに減衰した。消失半減期は、約16分であった。また、塩酸ファスジルの主代謝物は、イソキノリン骨格の1位の水酸化体及びその抱合体であった。未変化体及び代謝物を合わせた投与後24時間までの尿中累積排泄率は、投与量の67%であった¹⁾。
2. くも膜下出血術後患者に、塩酸ファスジル30mgを1日3回、14日間反復

点滴静注したときの血漿中濃度推移は、健康成人に類似していた²⁾。

(参考)^{3)~5)}

ラット及びサルに、¹⁴C標識塩酸ファスジルの静脈内投与すると、血液中放射能濃度は投与終了直後より速やかに減少し、消失半減期はラットで約1時間、サルでは1.4時間であった。放射能は投与後速やかに各組織に移行した。特に腎臓、肝臓に高濃度に分布し、その消失は血漿中濃度に比べ緩徐であった。また脳内への移行が認められた。サルにおいては、ぶどう膜及び皮膚にも分布し、その消失は緩徐であった。ラット及びサルともに排泄は速やかであり、ラットでは尿及び胆汁に同程度に排泄され、サルでは主に尿に排泄された。乳汁及び胎児への移行が認められたが、消失は速やかであった。主代謝物は、イソキノリン骨格の1位の水酸化体及びその抱合体であり、主たる代謝組織は肝臓であった。ラットの1日1回反復静脈内投与において、血漿中濃度は21回投与時には定常状態に近いと考えられた。尿糞中排泄において反復投与の影響は認められなかった。反復投与時の組織内濃度は投与回数に伴い上昇したが、21回投与時には定常状態に近いと判断され、また、反復投与後の組織からの消失は血漿中濃度に比べ緩徐であり、単回投与の場合に比べ遅延の傾向が認められた。

【臨床成績】

エリル注において、国内延べ190施設で総計666例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の概要は、次のとおりである。

1. プラセボ（生理食塩液）との二重盲検比較試験において、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状を改善した⁶⁾。
2. 本剤が90mg/日投与された症例において、有効以上と判定された症例は、74%（373例中276例）であった^{2,6-8)}。

【薬効薬理】

本剤の以下の作用は、蛋白リン酸化酵素であるRhoキナーゼの阻害作用によるものと考えられている。Rhoキナーゼは、ミオシンホスファターゼを阻害しリン酸化したミオシン軽鎖の脱リン酸化を阻害する。Rhoキナーゼは、血管の収縮、炎症性細胞の活性化、血管内皮細胞の損傷など、くも膜下出血に伴う脳血管攣縮および脳虚血障害発生の原因となっている生体内での諸反応に関与している。

1. 脳血管攣縮の予防および緩和作用

イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、攣縮を予防⁹⁾および緩解¹⁰⁾した。
2. 脳循環改善作用
 - (1)イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、大脳皮質血流量を改善した¹¹⁾。
 - (2)ラット脳虚血モデルにおいて、血液粘度を改善した¹²⁾。
 - (3)ヒト血管内皮細胞において、低酸素負荷による内皮細胞障害を改善した (*in vitro*)¹³⁾。
3. 好中球浸潤抑制作用

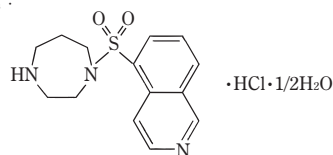
イヌ遅発性脳血管攣縮モデルにおいて、くも膜下腔への好中球浸潤を抑制した¹⁴⁾。
4. 脳梗塞発症抑制作用
 - (1)スナネズミ脳虚血モデルにおいて、遅発性神経細胞死を抑制した¹⁵⁾。
 - (2)ラット脳虚血モデルにおいて、脳浮腫および脳梗塞の発生を抑制し、神経症状を改善した¹⁶⁾。
5. 作用機序
 - (1)Rhoキナーゼを阻害し、ミオシンホスファターゼ阻害を抑制し、ミオシン軽鎖のリン酸化体生成を阻害した (*in vitro*)^{17,18,19)}。
 - (2)ヒト好中球および単球の遊走を抑制した (*in vitro*)^{20,21)}。
 - (3)ヒト好中球の活性酸素産生を抑制した (*in vitro*)²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ファスジル塩酸塩水和物 (fasudil hydrochloride hydrate) (JAN)

化学名：hexahydro-1-(5-isoquinolinesulfonyl)-1H-1,4-diazepine monohydrochloride hemihydrate (IUPAC)

構造式：



分子式：C₁₄H₁₇N₃O₂S・HCl・1/2H₂O

分子量：336.84

融 点：約220℃（分解）

性 状：本品は白色の結晶性の粉末又は塊で、においはない。

本品は水、ギ酸又は酢酸（100）に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（95）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包 装】

エリル点滴静注液30mg：2 mL×10アンプル

【主 要 文 献】

- 1) 中島 光好他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1559(1992)
- 2) 高倉 公朋他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1587(1992)
- 3) 岩崎 正和他：社内資料（薬物動態：静脈内単回投与時の体内動態（ラット））
- 4) 岩崎 正和他：社内資料（薬物動態：静脈内単回投与時の体内動態（サル））
- 5) 岩崎 正和他：社内資料（薬物動態：静脈内反復投与時の蓄積性（ラット））
- 6) 高倉 公朋他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1627(1992)
- 7) 高倉 公朋他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1609(1992)
- 8) 高倉 公朋他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1659(1992)
- 9) 佐藤 真一他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1521(1992)
- 10) 生垣 一郎他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1515(1992)
- 11) Satoh Sh. et al. : Acta Neurochir., **110**, 185(1991)
- 12) Hitomi A. et al. : Life Sci., **67**, 1929(2000)
- 13) Takemoto M. et al. : Circulation, **106**, 57(2002)
- 14) Satoh S. et al. : J. Clin. Neurosci., **6**, 394(1999)
- 15) Asano T. et al. : Br. J. Pharmacol., **103**, 1935(1991)
- 16) Satoh S. et al. : Br. J. Pharmacol., **118**, 1592(1996)
- 17) Ito K. et al. : J. Physiol., **546**, **3**, 823(2003)
- 18) Nagumo H. et al. : Am. J. Physiol., **278**, C57(2000)
- 19) 瀬戸 実他：薬理と治療, **20**(Suppl. 6), 1551(1992)
- 20) Satoh S. et al. : Jpn. J. Pharmacol., **80**, 41(1999)
- 21) Satoh S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **455**, 169(2002)
- 22) Arai M. et al. : Biochem. Pharmacol., **46**, 1487(1993)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

旭化成ファーマ株式会社 医薬情報部くすり相談窓口

*** 〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

☎0120-114-936（9：00～17：45/土日祝、休業日を除く）

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

****東京都千代田区有楽町一丁目1番2号**

※2020年6月改訂(第7版)

※2019年7月改訂

貯 法：遮光、室温保存

使用期限：3年(外装容器に表示)

トロンボキサン合成酵素阻害剤

処方箋医薬品[※]

キサンボン[®]S注射液20mg

キサンボン[®]S注射液40mg

XANBON[®]S injection

〔日本薬局方オザグレルナトリウム注射液〕

日本標準商品分類番号

87219

	注射液20mg	注射液40mg
承認番号	21700AMZ00177000	21700AMZ00178000
薬価収載	2005年7月	
販売開始	2005年8月	
再審査結果	1998年3月(キサンボン注射用)	
効能追加	1992年1月(キサンボン注射用)	

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1. 出血している患者：出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血又は原発性脳室内出血を合併している患者[出血を助長する可能性がある。]
- * 2. 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者、脳塞栓症の患者[出血性脳梗塞が発現しやすい。]
- 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

* 【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

脳塞栓症のおそれのある患者：心房細動、心筋梗塞、心臓弁膜疾患、感染性心内膜炎及び瞬時完成型の神経症状を呈する患者[脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。]

【組成・性状】

販売名	キサンボンS注射液20mg	キサンボンS注射液40mg
成分	日局オザグレルナトリウム	日局オザグレルナトリウム
含量	20mg	40mg
添加物	pH調整剤	pH調整剤
剤形	注射液 (プラスチックアンプル)	注射液 (プラスチックアンプル)
容量	2.5mL	5mL
pH	7.7～8.7	7.7～8.7
浸透圧比	0.2～0.3	0.2～0.3
性状	無色澄明な液	無色澄明な液

【効能・効果】

- 1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
- 2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善

【用法・用量】

- 1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量80mgを適量の電解質液または糖液で希釈し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。

- 2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善

通常成人に、オザグレルナトリウムとして1回量80mgを適量の電解質液または糖液で希釈し、2時間かけて1日朝夕2回の持続静注を約2週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 出血している患者：消化管出血、皮下出血等[出血を助長する可能性がある。]
- (2) 出血の可能性のある患者：脳出血の既往歴のある患者、重症高血圧患者、重症糖尿病患者、血小板の減少している患者等[出血を助長する可能性がある。]
- (3) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者(「相互作用」の項参照。)

- 2. 重要な基本的注意

本剤の投与により出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血を助長する可能性があるため、救急処置のとれる準備を行い投与すること。また、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、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。

- 3. 相互作用

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
抗血小板剤 チクロピジン、アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラゼ等 抗凝血剤 ヘパリン、ワルファリン、アルガトロバン等	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、減量するなど用量を調節すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する可能性がある。

- 4. 副作用

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

承認時までの調査及び市販後の調査において副作用集計の対象となった2579例中252例(9.77%)に312件の副作用が認められた。主なものは硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用112件(4.34%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害111例(4.30%)、発疹11件(0.43%)、発熱9件(0.35%)等であった。(キサンボン注射用(凍結乾燥製剤)再審査終了時)

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

承認時までの調査及び市販後の調査において副作用集計の対象となった6851例中299例(4.36%)に388件の副作用が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害143例(2.09%)、出血性脳梗塞・脳出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用81件(1.18%)、発疹22件(0.32%)、BUN上昇13件(0.19%)、貧血11件(0.16%)等であった。(キサンボン注射用(凍結乾燥製剤)再審査終了時)

- (1) 重大な副作用

- 1) 出血

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(1.67%)、消化管出血(0.47%)、皮下出血(0.81%)、血尿(頻度不明)等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こと。[血小板凝集能を抑制

するため]

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(0.47%)、消化管出血(0.12%)、皮下出血(0.10%)、血尿(0.07%)等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

2) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、冷感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸

著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う重症な肝機能障害(0.01%)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少

血小板減少(0.06%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

5) 白血球減少、顆粒球減少

白血球減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。発症時には発熱や悪寒等がみられることが多いので、これらの症状があらわれた時は本症を疑い血液検査を行うこと。

** 6) 腎機能障害

重篤な腎機能障害(急性腎障害等)があらわれることがある(頻度不明)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し適切な処置を行うこと。なお、腎機能障害時には血小板減少を伴うことが多い。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	0.1~3%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注2)}	喘息(様)発作、痒痒	発疹等	蕁麻疹、紅斑
循環器 ^{注3)}			上室性期外収縮、血圧下降
血液		貧血	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)、LDH、アルカリフォスファターゼの上昇等	ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇	クレアチニン上昇
消化器			嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、膨満感
その他	CK(CPK)上昇	発熱	頭痛、胸内苦悶感、注射部の発赤・腫脹・疼痛、ほてり、悪寒・戦慄、関節炎、CRP上昇

注1) 副作用・感染症自発報告につき頻度不明

注2) 発現した場合には、投与を中止すること。

注3) 発現した場合には、減量又は投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

調製時：カルシウムを含む輸液で希釈すると白濁することがあるので、カルシウムを含む輸液(リンゲル液等)を希釈に用いるときは、本剤80mgあたり300mL以上の輸液で使用するこ

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、血漿中濃度はそれぞれ2.1及び3.0時間で最高となり、その濃度は97.0及び1657.3ng/mLである。投与中止後の半減期はそれぞれ0.79及び0.66時間で、3時間後には6.7及び52.6ng/mLまで低下する¹⁾。

3時間静脈内持続投与後の速度論的パラメータ

投与量 (μ g/kg/分)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.07 $\pm$ 0.79	97.0 $\pm$ 22.2	281.0 $\pm$ 58.5	0.79 $\pm$ 0.56
15	3.00 $\pm$ 0.00	1657.3 $\pm$ 274.4	4659.2 $\pm$ 867.2	0.66 $\pm$ 0.04

(2) 脳血栓症患者(凍結乾燥製剤のデータ)

脳血栓症患者に80mgを2時間かけて(体重換算13.1 μ g/kg/分)静脈内持続投与すると、投与終了時の血漿中濃度は1000ng/mLである²⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、オザグレルナトリウムはアシル鎖の β 酸化及び α 位のオレフィンの還元反応により代謝され、投与終了後24時間までに未変化体及び代謝物として、ほとんどが尿中に排泄される¹⁾。

【臨床成績】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善(凍結乾燥製剤のデータ)

- (1) 二重盲検比較試験において、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状に対して有効性が認められている³⁾。
- (2) 二重盲検比較試験の成績では脳血管攣縮の発生頻度、運動麻痺レベルの推移及び脳梗塞の出現頻度について対照群との間に有意の差が認められている。なお、機能予後については効果が確認されていない³⁾。
- (3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、有効率は242例中161例(66.5%)である。

2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善(凍結乾燥製剤のデータ)

- (1) 二重盲検比較試験において、脳血栓症急性期の運動障害に対して有効性が認められている⁴⁾。
- (2) 二重盲検比較試験の成績では脳血栓症急性期の運動障害のほか神経症状、自覚症状及び日常生活動作の改善率について対照群との間に有意の差が認められている⁴⁾。
- (3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において全般改善度は243例中120例(49.4%)である。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサンA₂(TXA₂)合成酵素に対し強い阻害作用を示す^{5,6)}。一方、シクロオキシゲナーゼ、プロスタサイクリン(PGI₂)合成酵素、PGE₂イソメラーゼ及び12-リポキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさない(*in vitro*)⁵⁾。

2. 薬理作用

(1) アラキドン酸代謝酵素に対する作用

オザグレルナトリウムは、ヒト及びウサギ血小板のトロンボキサンA₂(TXA₂)合成酵素に対し強い阻害作用を示す^{5,6)}。一方、シクロオキシゲナーゼ、プロスタサイクリン(PGI₂)合成酵素、PGE₂イソメラーゼ及び12-リポキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさない(*in vitro*)⁵⁾。

(2) TXA₂、PGI₂の産生に対する作用

1) 健康成人及び脳血栓症患者に静脈内投与すると、TXA₂産生が著明に抑制され、PGI₂の産生促進が認められる^{1,2)}。

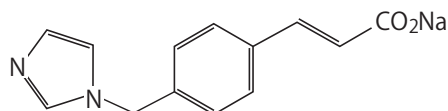
- 2) ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続投与(100 μ g/kg/分)すると、再開通後の血漿中PGI₂/TXA₂濃度比の低下を抑制する⁷⁾。
- (3) 血小板に対する作用
- 1) ウサギ多血小板血漿におけるアラキドン酸及びコラーゲンによる凝集を10⁻⁵M~10⁻⁴Mで濃度依存的に抑制し、また、ヒト多血小板血漿におけるアラキドン酸、コラーゲン及びADPによる凝集、並びに血小板からのセロトニン遊離を抑制する(*in vitro*)⁸⁾。
- 2) ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈の血小板血栓形成を抑制する⁹⁾。
- 3) 10⁻⁴Mを添加したウサギ多血小板血漿をアラキドン酸で刺激すると、血小板中サイクリックAMPが増加する(*in vitro*)⁸⁾。
- (4) 脳血管攣縮、脳血管径及び脳血流量に対する作用
- 1) 自家血を大槽内に注入したイヌのクモ膜下出血モデルに静脈内持続投与又は大槽内に直接注入すると、脳底動脈の攣縮及び局所脳血流量の低下を抑制する^{10, 11)}。
- 2) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与(100 μ g/kg/分)すると、局所脳血流量の低下を抑制する¹²⁾。
- 3) ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈を拡張する⁹⁾。
- 4) 脳血栓症患者に静脈内投与すると、白質脳血流量が増加する¹³⁾。
- (5) 脳エネルギー代謝に対する作用
- 1) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与(100 μ g/kg/分)すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制する¹²⁾。
- 2) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前に静脈内投与(30mg/kg)すると、脳内ATPの減少と乳酸量の増加を抑制する¹⁴⁾。
- (6) 脳血栓形成に対する作用
- 1) アラキドン酸を持続注入したウサギの脳梗塞モデルに静脈内投与(0.3, 1mg/kg)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する⁵⁾。
- 2) ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与(100 μ g/kg/分)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する⁷⁾。
- (7) 運動機能障害に対する作用
- ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続投与(100 μ g/kg/分)すると、片麻痺等の運動機能障害を改善する⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オザグレネルナトリウム(Ozagrel Sodium)

化学名：Monosodium (2*E*)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate

構造式：

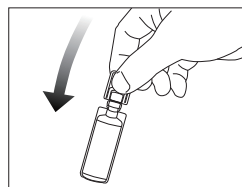


分子式：C₁₃H₁₁N₂NaO₂

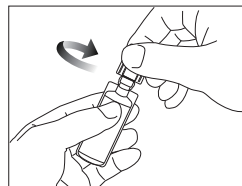
分子量：250.23

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

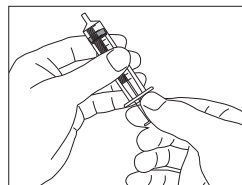
【取扱い上の注意】



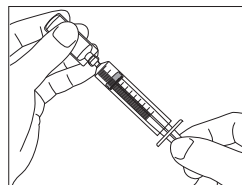
① アンプルを振り、首の部分に溜まっている液体を落とします。



② アンプル本体を持ち、上部キャップをねじって取り外します。このときに本体を強く握らないようにしてください。



③ 注射筒をアンプルに接続する前にアンプル内液と同容量以上の空気を吸っておきます。



④ 注射針を装着せずに注射筒をアンプルに接続します。アンプルを上にし、注射筒の空気を注入後、内容液を抜き取ります。1回で全量が抜き取れなかった場合には、ポンピングを繰り返し抜き取ってください。

【包装】

キサンボンS注射液20mg：10プラスチックアンプル
50プラスチックアンプル

キサンボンS注射液40mg：10プラスチックアンプル
50プラスチックアンプル

【主要文献】

- 1) 福島雅夫ほか：薬理と治療，14(3)，1373，1986.
- 2) 目時弘文ほか：薬理と治療，19(2)，547，1991.
- 3) 佐野圭司ほか：医学のあゆみ，138(6/7)，455，1986.
- 4) 大友英一ほか：臨床医薬，7(2)，353，1991.
- 5) Hiraku S. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 41(3)，393，1986.
- 6) Naito J. et al. : Eur. J. Pharmacol., 91(1)，41，1983.
- 7) 町井浩司ほか：基礎と臨床，25(1)，183，1991.
- 8) 小松英忠ほか：基礎と臨床，20(5)，2923，1986.
- 9) 小原克之ほか：脈管学，28(7)，447，1988.
- 10) 大杉繁昭：日本外科宝函，55(2)，297，1986.
- 11) Komatsu H. et al. : Jpn. J. Pharmacol., 41(3)，381，1986.
- 12) 石川敏三ほか：基礎と臨床，25(1)，201，1991.
- 13) 二瓶忠精ほか：Geriatr. Med., 24(4)，463，1986.
- 14) 佐渡島省三ほか：脳卒中，11(4)，373，1989.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

® 登録商標

製造販売元



キッセイ薬品工業株式会社

松 本 市 芳 野 1 9 番 4 8 号

08-NN

**2020年 6 月改訂 (第10版)

*2019年 7 月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：4 年 (外装容器に表示)

トロンボキサン合成酵素阻害剤

処方箋医薬品[®]

キサンボン[®]注射用20mg
キサンボン[®]注射用40mg
XANBON[®]injectable

〔日本薬局方注射用オザグレルナトリウム〕

日本標準商品分類番号

87219

	注射用20mg	注射用40mg
承認番号	21300AMZ00827000	21400AMZ00075000
薬価収載	2002年 7 月	
販売開始	2002年 8 月	
再審査結果	1998年 3 月	(1998年 3 月)
効能追加	1992年 1 月	(1992年 1 月)

※キサンボン注 (旧製品名) として1988年 4 月販売開始

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 出血している患者：出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血又は原発性脳室内出血を合併している患者 [出血を助長する可能性がある。]
- * 2. 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者、脳塞栓症の患者 [出血性脳梗塞が発現しやすい。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

* 【原則禁忌 (次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

脳塞栓症のおそれのある患者：心房細動、心筋梗塞、心臓弁膜疾患、感染性心内膜炎及び瞬時完成型の神経症状を呈する患者 [脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。]

【組成・性状】

販売名	キサンボン注射用20mg	キサンボン注射用40mg
成分	日局オザグレルナトリウム	日局オザグレルナトリウム
含量	20mg	40mg
添加物	pH調整剤	pH調整剤
剤形	注射剤 (バイアル)	注射剤 (バイアル)
pH	7.7～8.7 (本品 1 バイアルに注射用水 2mLを加えて溶かした液)	7.7～8.7 (本品 1 バイアルに注射用水 4mLを加えて溶かした液)
浸透圧比	0.2～0.3 (本品 1 バイアルに注射用水 2mLを加えて溶かした液)	0.2～0.3 (本品 1 バイアルに注射用水 4mLを加えて溶かした液)
性状	白色、凍結乾燥品	

【効能・効果】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
2. 脳血栓症 (急性期) に伴う運動障害の改善

【用法・用量】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
通常成人に、オザグレルナトリウムとして 1 日量80mgを適量の電解質液または糖液に溶解し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2 週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 脳血栓症 (急性期) に伴う運動障害の改善
通常成人に、オザグレルナトリウムとして 1 回量80mgを適量の電解質液または糖液に溶解し、2 時間かけて 1 日朝夕 2 回の持続静注を約 2 週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 出血している患者：消化管出血、皮下出血等 [出血を助長する可能性がある。]
- (2) 出血の可能性のある患者：脳出血の既往歴のある患者、重症高血圧患者、重症糖尿病患者、血小板の減少している患者等 [出血を助長する可能性がある。]
- (3) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者 (「相互作用」の項参照。)

2. 重要な基本的注意

本剤の投与により出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血を助長する可能性があるため、救急処置のとれる準備を行い投与すること。また、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、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。

3. 相互作用

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
抗血小板剤 チクロピジン、アスピリン等 血栓溶解剤 ウロキナーゼ、アルテプラザ等 抗凝血剤 ヘパリン、ワルファリン、アルガトロバン等	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、減量するなど用量を調節すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

承認時までの調査及び市販後の調査において副作用集計の対象となった2579例中252例 (9.77%) に312件の副作用が認められた。主なものは硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用112件 (4.34%)、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害111例 (4.30%)、発疹11件 (0.43%)、発熱 9 件 (0.35%) 等であった。(再審査終了時)

〈脳血栓症 (急性期) に伴う運動障害の改善〉

承認時までの調査及び市販後の調査において副作用集計の対象となった6851例中299例 (4.36%) に388件の副作用が認められた。主なものはAST (GOT)・ALT (GPT) 上昇等の肝機能障害143例 (2.09%)、出血性脳梗塞・脳出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用81件 (1.18%)、発疹22件 (0.32%)、BUN上昇13件 (0.19%)、貧血11件 (0.16%) 等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 出血

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血 (1.67%)、消化管出血 (0.47%)、皮下出血 (0.81%)、血尿 (頻度不明) 等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(0.47%)、消化管出血(0.12%)、皮下出血(0.10%)、血尿(0.07%)等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

2) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、冷感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸

著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う重症な肝機能障害(0.01%)、黄疸(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少

血小板減少(0.06%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

5) 白血球減少、顆粒球減少

白血球減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。発症時には発熱や悪寒等がみられることが多いので、これらの症状があらわれた時は本症を疑い血液検査を行うこと。

** 6) 腎機能障害

重篤な腎機能障害(急性腎障害等)があらわれることがある(頻度不明)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し適切な処置を行うこと。なお、腎機能障害時には血小板減少を伴うことが多い。

(2) その他の副作用

	頻度不明 ^{注1)}	0.1～3%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注2)}	喘息(様)発作、痒痒	発疹等	蕁麻疹、紅斑
循環器 ^{注3)}			上室性期外収縮、血圧下降
血液		貧血	
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)、LDH、アルカリフォスファターゼの上昇等	ビリルビン上昇
腎臓		BUN上昇	クレアチニン上昇
消化器			嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、膨満感
その他	CK(CPK)上昇	発熱	頭痛、胸内苦悶感、注射部の発赤・腫脹・疼痛、ほてり、悪寒・戦慄、関節炎、CRP上昇

注1) 副作用・感染症自発報告につき頻度不明

注2) 発現した場合には、投与を中止すること。

注3) 発現した場合には、減量又は投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

調製時：カルシウムを含む輸液での直接溶解は白濁するので避けること。なお、カルシウムを含む輸液(リンゲル液等)を希釈に用いるときは、カルシウムを含まない輸液又は注射用水であら

じめ溶解した後、本剤80mgあたり300mL以上の輸液で希釈すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、血漿中濃度はそれぞれ2.1及び3.0時間で最高となり、その濃度は97.0及び1657.3ng/mLである。投与中止後の半減期はそれぞれ0.79及び0.66時間で、3時間後には6.7及び52.6ng/mLまで低下する¹⁾。

3時間静脈内持続投与後の速度論的パラメータ

投与量 (μ g/kg/分)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.07±0.79	97.0±22.2	281.0±58.5	0.79±0.56
15	3.00±0.00	1657.3±274.4	4659.2±867.2	0.66±0.04

(2) 脳血栓症患者

脳血栓症患者に80mgを2時間かけて(体重換算13.1 μ g/kg/分)静脈内持続投与すると、投与終了時の血漿中濃度は1000ng/mLである²⁾。

2. 代謝・排泄

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15 μ g/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、オザグレルナトリウムはアシル鎖の β 酸化及び α 位のオレフィンの還元反応により代謝され、投与終了後24時間までに未変化体及び代謝物として、ほとんどが尿中に排泄される¹⁾。

【臨床成績】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

(1) 二重盲検比較試験において、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状に対して有用性が認められている³⁾。

(2) 二重盲検比較試験の成績では脳血管攣縮の発生頻度、運動麻痺レベルの推移及び脳梗塞の出現頻度について対照群との間に有意の差が認められている。なお、機能予後については効果が確認されていない⁴⁾。

(3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、有効率は242例中161例(66.5%)である。

2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善

(1) 二重盲検比較試験において、脳血栓症急性期の運動障害に対して有用性が認められている⁵⁾。

(2) 二重盲検比較試験の成績では脳血栓症急性期の運動障害のほか神経症候、自覚症状及び日常生活動作の改善率について対照群との間に有意の差が認められている⁶⁾。

(3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において、全般改善度は243例中120例(49.4%)である。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサンA₂(TXA₂)の産生を抑制し、プロスタサイクリンの産生を促進して、両者のバランス異常を改善するとともに血小板凝集抑制作用を示す。さらに、脳血管攣縮及び脳血流量の低下を抑制し、脳の微小循環障害やエネルギー代謝異常を改善して、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状を改善すること並びに脳血栓症急性期に伴う運動障害を改善する。

2. 薬理作用

(1) アラキドン酸代謝酵素に対する作用

オザグレルナトリウムは、ヒト及びウサギ血小板のトロンボキサンA₂(TXA₂)合成酵素に対し強い阻害作用を示す^{5,6)}。一方、シクロオキシゲナーゼ、プロスタサイクリン(PGI₂)合成酵素、PGE₂イソメラーゼ及び12-リポキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさない(*in vitro*)³⁾。

(2) TXA₂、PGI₂の産生に対する作用

1) 健康成人及び脳血栓症患者に静脈内投与すると、TXA₂産生が著明に抑制され、PGI₂の産生促進が認められる^{1,2)}。

2) ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続投与(100 μ g/kg/分)すると、再開通後の血漿中PGI₂/TXA₂濃度比の低下を抑制する⁷⁾。

(3) 血小板に対する作用

- 1) ウサギ多血小板血漿におけるアラキドン酸及びコラーゲンによる凝集を 10^{-5}M ～ 10^{-6}M で濃度依存的に抑制し、また、ヒト多血小板血漿におけるアラキドン酸、コラーゲン及びADPによる凝集、並びに血小板からのセロトニン遊離を抑制する(*in vitro*)⁸⁾。
- 2) ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈の血小板血栓形成を抑制する⁹⁾。
- 3) 10^{-6}M を添加したウサギ多血小板血漿をアラキドン酸で刺激すると、血小板中サイクリックAMPが増加する(*in vitro*)⁸⁾。

(4) 脳血管攣縮、脳血管径及び脳血流量に対する作用

- 1) 自家血を大槽内に注入したイヌのクモ膜下出血モデルに静脈内持続投与又は大槽内に直接注入すると、基底動脈の攣縮及び局所脳血流量の低下を抑制する^{10), 11)}。
- 2) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与($100\mu\text{g/kg/分}$)すると、局所脳血流量の低下を抑制する¹²⁾。
- 3) ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈を拡張する⁹⁾。
- 4) 脳血栓症患者に静脈内投与すると、白質脳血流量が増加する¹³⁾。

(5) 脳エネルギー代謝に対する作用

- 1) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与($100\mu\text{g/kg/分}$)すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制する¹²⁾。
- 2) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前に静脈内投与(30mg/kg)すると、脳内ATPの減少と乳酸量の増加を抑制する¹⁴⁾。

(6) 脳血栓形成に対する作用

- 1) アラキドン酸を持続注入したウサギの脳梗塞モデルに静脈内投与(0.3, 1mg/kg)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する⁵⁾。
- 2) ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続投与($100\mu\text{g/kg/分}$)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する⁷⁾。

(7) 運動機能障害に対する作用

- ラットの中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続投与($100\mu\text{g/kg/分}$)すると、片麻痺等の運動機能障害を改善する⁷⁾。

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

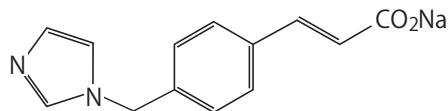
キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター
〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号
フリーダイヤル：0120-007-622

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オザグレルナトリウム(Ozagrel Sodium)

化学名：Monosodium(2*E*)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate

構造式：



分子式： $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_2$

分子量：250.23

性状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末である。本品は水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

【包装】

キサンボン注射用20mg：10バイアル、50バイアル

キサンボン注射用40mg：10バイアル、50バイアル

【主要文献】

- 1) 福島雅夫ほか：薬理と治療，14(3)，1373，1986。
- 2) 目時弘文ほか：薬理と治療，19(2)，547，1991。
- 3) 佐野圭司ほか：医学のあゆみ，138(6/7)，455，1986。
- 4) 大友英一ほか：臨床医薬，7(2)，353，1991。
- 5) Hiraku S. et al.：Jpn. J. Pharmacol.，41(3)，393，1986。
- 6) Naito J. et al.：Eur. J. Pharmacol.，91(1)，41，1983。
- 7) 町井浩司ほか：基礎と臨床，25(1)，183，1991。
- 8) 小松英忠ほか：基礎と臨床，20(5)，2923，1986。
- 9) 小原克之ほか：脈管学，28(7)，447，1988。
- 10) 大杉繁昭：日本外科宝函，55(2)，297，1986。
- 11) Komatsu H. et al.：Jpn. J. Pharmacol.，41(3)，381，1986。
- 12) 石川敏三ほか：基礎と臨床，25(1)，201，1991。
- 13) 二瓶忠精ほか：Geriatr. Med.，24(4)，463，1986。
- 14) 佐渡島省三ほか：脳卒中，11(4)，373，1989。

® 登録商標

製造販売元



キッセイ薬品工業株式会社

松 本 市 芳 野 1 9 番 4 8 号

14-NN

*2019年7月改訂（第2版）
2018年12月作成

日本標準商品分類番号

87219

貯 法：遮光、室温保存
使用期限：3年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

	カタクロット 注射液20mg	カタクロット 注射液40mg
承認番号	21700AMZ00192	21700AMZ00193
薬価収載	2005年7月	2005年7月
販売開始	2018年12月	
再審査結果	1998年3月（注射用カタクロット）	
効能追加	1992年1月（注射用カタクロット）	

トロンボキサン合成酵素阻害剤

処方箋医薬品^{注)}

カタクロット[®]注射液20mg カタクロット[®]注射液40mg

CATACLOT[®] Injection

®登録商標

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 オザグレルナトリウム注射液

*【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

（改訂箇所：——）

- 出血している患者：出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血又は原発性脳室内出血を合併している患者〔出血を助長する可能性がある。〕
- 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者、脳塞栓症の患者〔出血性脳梗塞が発現しやすい。〕
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

*【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

脳塞栓症のおそれのある患者：心房細動、心筋梗塞、心臓弁膜疾患、感染性心内膜炎及び瞬時完成型の神経症状を呈する患者〔脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。〕

【組成・性状】

販売名	カタクロット注射液 20mg	カタクロット注射液 40mg
成分	オザグレルナトリウム	
含量 (1アンプル中)	20mg	40mg
容量 (1アンプル中)	2.5mL	5mL
添加物 (1アンプル中)	pH調整剤	
剤形	注射剤（プラスチックアンプル）	
pH	7.7～8.7	
浸透圧比	0.2～0.3	
性状	無色澄明の液	

【効能・効果】

- クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
- 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善

【用法・用量】

- クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善には
通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量80mgを適量の電解質液または糖液で希釈し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。
- 脳血栓症（急性期）に伴う運動障害の改善には
通常成人に、オザグレルナトリウムとして1回量80mgを適量の電解質液または糖液で希釈し、2時間かけて1日朝夕2回の持続静注を約2週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 出血している患者：消化管出血、皮下出血等〔出血を助長する可能性がある。〕
 - 出血の可能性のある患者：脳出血の既往歴のある患者、重症高血圧患者、重症糖尿病患者、血小板の減少している患者等〔出血を助長する可能性がある。〕
 - 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝固剤を投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）
- 重要な基本的注意
本剤の投与により出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血を助長する可能性があるため、救急処置のとれる準備を行い投与すること。また、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、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。
- 相互作用
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
抗血小板剤 （チクロピジン、アスピリン等） 血栓溶解剤 （ウロキナーゼ、アルテプラゼ等） 抗凝固剤 （ヘパリン、ワルファリン、アルガトロバン等）	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、減量するなど用量を調節すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった2,579例中252例(9.8%)に312件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害111例(4.3%)、硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用112件(4.3%)、発疹11件(0.4%)、発熱9件(0.3%)等であった。(注射用カタクロット(凍結乾燥製剤)再審査終了時)

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった6,851例中299例(4.4%)に388件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害143例(2.1%)、出血性脳梗塞・脳出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用81件(1.2%)、発疹22件(0.3%)、BUN上昇13件(0.2%)、貧血11件(0.2%)等であった。(注射用カタクロット(凍結乾燥製剤)再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 出血：

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(1.7%)、消化管出血(0.5%)、皮下出血(0.8%)、血尿(頻度不明*)等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(0.5%)、消化管出血(0.1%)、皮下出血(0.1%)、血尿(0.1%)等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明*)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、冷感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 肝機能障害、黄疸：著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う重症な肝機能障害(0.01%)、黄疸(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) 血小板減少：血小板減少(0.06%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。

5) 白血球減少、顆粒球減少：白血球減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。発症時には発熱や悪寒等がみられることが多いので、これらの症状があらわれた時は本症を疑い血液検査を行うこと。

6) 腎機能障害：重篤な腎機能障害(急性腎障害等)があらわれることがある(頻度不明*)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し適切な処置を行うこと。なお、腎機能障害時には血小板減少を伴うことが多い。

(2) その他の副作用

	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1)}	発疹等	蕁麻疹、紅斑	喘息(様)発作、瘙痒
循環器 ^{注2)}		上室性期外収縮、血圧下降	
血液	貧血		
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)、LDH、アルカリホスファターゼの上昇等	ビリルビン上昇	
腎臓	BUN上昇	クレアチニン上昇	

	0.1～3%未満	0.1%未満	頻度不明*
消化器		嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、膨満感	
その他	発熱	頭痛、胸痛、苦悶感、注射部の発赤・腫脹・疼痛、ほてり、悪寒・戦慄、関節炎、CRP上昇	CK(CPK)上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注1)：発現した場合には投与を中止すること。

注2)：発現した場合には減量又は投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

調製時：カルシウムを含む輸液で希釈すると白濁することがあるので、カルシウムを含む輸液(リンゲル液等)を希釈に用いるときは、本剤80mgあたり300mL以上の輸液で使用する。

【薬物動態】

注射用カタクロット(凍結乾燥製剤)データ

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15μg/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、血漿中濃度はそれぞれ2.1及び3.0時間で最高となり、その濃度は97.0及び1,657.3ng/mLである。投与中止後の半減期は0.79及び0.66時間で、3時間後には6.7及び52.6ng/mLまで低下する。¹⁾

投与量 (μg/kg/分)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.07±0.79	97.0±22.2	281.0±58.5	0.79±0.56
15	3.00±0.00	1657.3±274.4	4659.2±867.2	0.66±0.04

平均値±標準偏差

(2) 脳血栓症患者

脳血栓症患者に80mgを2時間かけて(体重換算13.1μg/kg/分)静脈内持続投与すると、投与終了時の血漿中濃度は1,000ng/mLである。²⁾

2. 代謝・排泄

健康成人に1又は15μg/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、オザグレルナトリウムはアシル鎖のα位のオレフィンの還元反応及びβ酸化により代謝され、投与終了後24時間までにほとんどが尿中に排泄される。¹⁾

【臨床成績】

注射用カタクロット(凍結乾燥製剤)データ

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

- 二重盲検比較試験において、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状に対して有用性が認められている。³⁾
- 二重盲検比較試験の成績では脳血管攣縮の発生頻度、運動麻痺レベルの推移及び脳梗塞の出現頻度について対照群との間に有意の差が認められている。なお、機能予後については効果が確認されていない。³⁾
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において有効率は66.5%(161/242例)である。⁴⁾

2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善

- 二重盲検比較試験において、脳血栓症急性期の運動障害に対して有用性が認められている。⁵⁾
- 二重盲検比較試験の成績では脳血栓症急性期の運動障害のほか神経症候、自覚症状及び日常生活動作の改善率について対照群との間に有意の差が認められている。⁵⁾
- 二重盲検比較試験を含む臨床試験において全般改善度は49.4%(120/243例)である。⁶⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサン A_2 の産生を抑制し、プロスタサイクリンの産生を促進して、両者のバランス異常を改善するとともに血小板凝集抑制作用を示す。さらに、脳血管収縮及び脳血流量の低下を抑制し、脳の微小循環障害やエネルギー代謝異常を改善して、クモ膜下出血術後の脳血管収縮およびこれに伴う脳虚血症状を改善すること並びに脳血栓症急性期に伴う運動障害を改善する。

2. 薬理作用

(1) トロンボキサン A_2 (TXA $_2$)、プロスタサイクリン(PGI $_2$)の産生に対する作用

- 健康成人に静脈内持続投与(1 μ g/kg/分、3時間)すると、TXA $_2$ の産生が著明に抑制され、PGI $_2$ の産生促進傾向が認められる。¹⁾
- 脳血栓症患者に静脈内持続投与(80mg、2時間)すると、TXA $_2$ の産生が著明に抑制され、PGI $_2$ の産生促進が認められる。²⁾
- ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、再開通後の血漿中PGI $_2$ /TXA $_2$ 濃度比の低下を改善する。⁷⁾

(2) アラキドン酸代謝酵素に対する作用

ウサギ及びヒト血小板のTXA $_2$ 合成酵素に対し強い阻害作用を示す(*in vitro*)。⁸⁾一方、シクロオキシゲナーゼ、PGI $_2$ 合成酵素、PGE $_2$ イソメラーゼ及び12-リポキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさない(*in vitro*)。⁸⁾

(3) 血小板凝集に対する作用

ウサギ多血小板血漿におけるアラキドン酸及びコラーゲンによる凝集を 10^{-5} ~ 10^{-4} Mで濃度依存的に抑制し、また、ヒト多血小板血漿におけるアラキドン酸、コラーゲン及びADPによる凝集並びに血小板からのセロトニン遊離を抑制する(*in vitro*)。¹⁰⁾

(4) サイクリックAMP産生に対する作用

10^{-4} Mを添加したウサギ多血小板血漿をアラキドン酸で刺激すると、血小板中サイクリックAMPが増加する(*in vitro*)。¹⁰⁾

(5) 脳血管収縮及び脳血流量に対する作用

- 脳血栓症患者に静脈内投与すると、白質脳血流量が増加する。¹¹⁾
- 自家血を大槽内に注入したイヌのクモ膜下出血モデルに静脈内持続投与又は大槽内に直接注入すると、脳底動脈の収縮及び脳血流量の低下を著明に抑制する。^{12,13)}
- 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、局所脳血流量の低下を抑制する。¹⁴⁾
- ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈を拡張する。¹⁵⁾

(6) 血栓形成に対する作用

ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、血栓形成を抑制する。¹⁵⁾

(7) 脳梗塞形成に対する作用

- アラキドン酸を持続注入したウサギの脳梗塞モデルに静脈内へ前処置(0.3、1 mg/kg)すると、脳梗塞巣の形成を著明に抑制する。⁸⁾
- ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する。⁷⁾

(8) 脳エネルギー代謝に対する作用

- 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制する。¹⁴⁾
- 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前に静脈内投与(5、30mg/kg)すると、脳内ATPの減少及び乳酸の増加を抑制する。¹⁶⁾

(9) 運動機能障害に対する作用

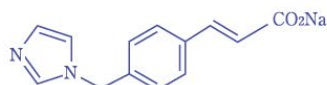
ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 μ g/kg/分)すると、運動機能障害を改善する。⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オザグレナトリウム(Ozagrel Sodium)

化学名：Monosodium (2E)-3-[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl) phenyl] prop-2-enoate

構造式：



分子式：C $_{13}$ H $_{11}$ N $_2$ NaO $_2$

分子量：250.23

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：約300℃

分配係数：0.188(pH4.4、n-オクタノール/緩衝液)

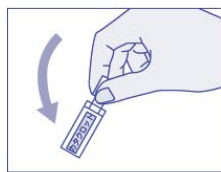
0.085(pH7.3、n-オクタノール/緩衝液)

0.038(pH8.9、n-オクタノール/緩衝液)

【取り扱い上の注意】



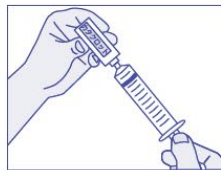
①注射筒をアンブルに接続する前にアンブル内液と同容量以上の空気を吸っておきます。



②アンブルを振り、首の部分に溜まっている液体を落とします。



③アンブル本体を持ち、上部キャップをねじって取り外します。このときに本体を強く握らないようにしてください。



④注射針を装着せずに注射筒をアンブルに接続します。アンブルを上にし、注射筒の空気を注入後、内溶液を抜き取ります。1回で全量が抜き取れなかった場合には、ポンピングを繰り返し抜き取ってください。

【包装】

カタクロット注射液20mg：10管、50管(プラスチックアンブル)

カタクロット注射液40mg：10管、50管(プラスチックアンブル)

【主要文献】

- 1) 福島雅夫他：薬理と治療，14：1373，1986
- 2) 目時弘文他：薬理と治療，19：547，1991
- 3) 佐野圭司他：医学のあゆみ，138：455，1986
- 4) 丸石製薬：〈クモ膜下出血術後〉臨床成績集計(社内資料)
- 5) 大友英一他：臨床医薬，7：353，1991
- 6) 丸石製薬：〈脳血栓症急性期〉臨床成績集計(社内資料)
- 7) 町井浩司他：基礎と臨床，25：183，1991
- 8) 平工誠治他：Jpn. J. Pharmacol.，41：393，1986
- 9) 内藤 惇他：Eur. J. Pharmacol.，91：41，1983
- 10) 小松英忠他：基礎と臨床，20：2923，1986
- 11) 二瓶忠精他：Geriatr. Med.，24：463，1986
- 12) 大杉繁昭：日本外科宝函，55：297，1986
- 13) 小松英忠他：Jpn. J. Pharmacol.，41：381，1986
- 14) 石川敏三他：基礎と臨床，25：201，1991
- 15) 小原克之他：脈管学，28：447，1988
- 16) 佐渡島省三他：脳卒中，11：373，1989

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

製造販売元

Ⓢ 丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2

*2019年7月改訂（第2版）
2018年12月作成

貯 法：室温保存
使用期限：4年（ラベル等に表示の使用期限を参照すること）

日本標準商品分類番号
87219

	カタクロット 20mg	カタクロット 40mg
承認番号	21300AMZ00828	21400AMZ00076
薬価収載	2002年7月	2002年7月
販売開始	2018年12月	
再審査結果	1998年3月（注射用カタクロット）	
効能追加	1992年1月（注射用カタクロット）	



トロンボキサン合成酵素阻害剤

処方箋医薬品^{注)}

注射用カタクロット[®]20mg

注射用カタクロット[®]40mg

CATACLOT[®] for Injection

[®]登録商標

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方 注射用オザグレルナトリウム

*【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

(改訂箇所：――)

- (1) 出血している患者：出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血又は原発性脳室内出血を合併している患者[出血を助長する可能性がある。]
- (2) 重篤な意識障害を伴う大梗塞の患者、脳塞栓症の患者[出血性脳梗塞が発現しやすい。]
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

*【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

脳塞栓症のおそれのある患者：心房細動、心筋梗塞、心臓弁膜疾患、感染性心内膜炎及び瞬時完成型の神経症状を呈する患者[脳塞栓症の患者は出血性脳梗塞が発現しやすい。]

【組成・性状】

販売名	注射用カタクロット 20mg	注射用カタクロット 40mg
成分	オザグレルナトリウム	
含量	20mg	40mg
添加物	pH調整剤	
剤形	注射剤(バイアル)	
pH	7.7～8.7 (本品1バイアルに注射用水2mLを加えて溶かした液)	7.7～8.7 (本品1バイアルに注射用水4mLを加えて溶かした液)
浸透圧比	0.2～0.3 (本品1バイアルに注射用水2mLを加えて溶かした液)	0.2～0.3 (本品1バイアルに注射用水4mLを加えて溶かした液)
性状	白色の塊又は粉末、凍結乾燥品	

【効能・効果】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善
2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善

【用法・用量】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善には
通常成人に、オザグレルナトリウムとして1日量80mgを適当量の電解質液または糖液に溶解し、24時間かけて静脈内に持続投与する。投与はクモ膜下出血術後早期に開始し、2週間持続投与することが望ましい。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善には
通常成人に、オザグレルナトリウムとして1回量80mgを適当量の電解質液または糖液に溶解し、2時間かけて1日朝夕2回の持続静注を約2週間行う。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) 出血している患者：消化管出血、皮下出血等[出血を助長する可能性がある。]
 - (2) 出血の可能性のある患者：脳出血の既往歴のある患者、重症高血圧患者、重症糖尿病患者、血小板の減少している患者等[出血を助長する可能性がある。]
 - (3) 抗血小板剤、血栓溶解剤、抗凝血剤を投与中の患者(「3. 相互作用」の項参照)
2. 重要な基本的注意

本剤の投与により出血性脳梗塞、硬膜外出血、脳内出血を助長する可能性があるため、救急処置のとれる準備を行い投与すること。また、臨床症状及びコンピュータ断層撮影による観察を十分に行い、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。

3. 相互作用

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
抗血小板剤 (チクロピジン、アスピリン等) 血栓溶解剤 (ウロキナーゼ、アルテプラゼ等) 抗凝血剤 (ヘパリン、ワルファリン、アルガトロバン等)	これらの薬剤と併用することにより出血傾向の増強をきたすおそれがある。 観察を十分に行い、減量するなど用量を調節すること。	本剤は血小板凝集能を抑制するため、類似の作用を持つ薬剤を併用することにより作用を増強する可能性がある。

4. 副作用

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった2,579例中252例(9.8%)に312件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害111例(4.3%)、硬膜外血腫・脳内出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用112件(4.3%)、発疹11件(0.4%)、発熱9件(0.3%)等であった。(再審査終了時)

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉

承認時までの調査及び市販後調査において副作用集計の対象となった6,851例中299例(4.4%)に388件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主なものはAST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能障害143例(2.1%)、出血性脳梗塞・脳出血・消化管出血・皮下出血等の出血性の副作用81件(1.2%)、発疹22件(0.3%)、BUN上昇13件(0.2%)、貧血11件(0.2%)等であった。(再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) 出血：

〈クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(1.7%)、消化管出血(0.5%)、皮下出血(0.8%)、血尿(頻度不明*)等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

〈脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善〉では出血性脳梗塞・硬膜外血腫・脳内出血(0.5%)、消化管出血(0.1%)、皮下出血(0.1%)、血尿(0.1%)等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こと。[血小板凝集能を抑制するため]

- 2) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明*)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫、冷感等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸：著しいAST(GOT)・ALT(GPT)の上昇等を伴う重症な肝機能障害(0.01%)、黄疸(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少：血小板減少(0.06%)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は投与を中止すること。
- 5) 白血球減少、顆粒球減少：白血球減少、顆粒球減少(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。発症時には発熱や悪寒等がみられることが多いので、これらの症状があらわれた時は本症を疑い血液検査を行うこと。
- 6) 腎機能障害：重篤な腎機能障害(急性腎障害等)があらわれることがある(頻度不明*)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し適切な処置を行うこと。なお、腎機能障害時には血小板減少を伴うことが多い。

(2) その他の副作用

	0.1～3 %未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1)}	発疹等	蕁麻疹、紅斑	喘息(様)発作、掻痒
循環器 ^{注2)}		上室性期外収縮、血圧下降	
血液	貧血		
肝臓	AST(GOT)・ALT(GPT)、LDH、アルカリホスファターゼの上昇等	ビリルビン上昇	
腎臓	BUN上昇	クレアチニン上昇	
消化器		嘔気、嘔吐、下痢、食欲不振、膨満感	
その他	発熱	頭痛、胸内苦悶感、注射部の発赤・腫脹・疼痛、ほてり、悪寒・戦慄、関節炎、CRP上昇	CK(CPK)上昇

※：頻度不明は自発報告による。

注1)：発現した場合には投与を中止すること。

注2)：発現した場合には減量又は投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

調製時：カルシウムを含む輸液での直接溶解は白濁するので避けること。なお、カルシウムを含む輸液(リンゲル液等)を希釈に用いるときは、カルシウムを含まない輸液又は注射用水であらかじめ溶解した後、本剤80mgあたり300mL以上の輸液で希釈すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人にオザグレルナトリウムを1又は15μg/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、血漿中濃度はそれぞれ2.1及び3.0時間で最高となり、その濃度は97.0及び1,657.3ng/mLである。投与中止後の半減期は0.79及び0.66時間で、3時間後には6.7及び52.6ng/mLまで低下する。¹⁾

投与量 (μg/kg/分)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
1	2.07±0.79	97.0±22.2	281.0±58.5	0.79±0.56
15	3.00±0.00	1657.3±274.4	4659.2±867.2	0.66±0.04

平均値±標準偏差

(2) 脳血栓症患者

脳血栓症患者に80mgを2時間かけて(体重換算13.1μg/kg/分)静脈内持続投与すると、投与終了時の血漿中濃度は1,000ng/mLである。²⁾

2. 代謝・排泄

健康成人に1又は15μg/kg/分で3時間静脈内持続投与すると、オザグレルナトリウムはアシル鎖のα位のオレフィンの還元反応及びβ酸化により代謝され、投与終了後24時間までにほとんどが尿中に排泄される。¹⁾

【臨床成績】

1. クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状の改善

- (1) 二重盲検比較試験において、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状に対して有効性が認められている。³⁾

- (2) 二重盲検比較試験の成績では脳血管攣縮の発生頻度、運動麻痺レベルの推移及び脳梗塞の出現頻度について対照群との間に有意の差が認められている。なお、機能予後については効果が確認されていない。³⁾
- (3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において有効率は66.5% (161/242例)である。⁴⁾
2. 脳血栓症(急性期)に伴う運動障害の改善
- (1) 二重盲検比較試験において、脳血栓症急性期の運動障害に対して有用性が認められている。⁵⁾
- (2) 二重盲検比較試験の成績では脳血栓症急性期の運動障害のほか神経症候、自覚症状及び日常生活動作の改善率について対照群との間に有意の差が認められている。⁵⁾
- (3) 二重盲検比較試験を含む臨床試験において全般改善度は49.4% (120/243例)である。⁶⁾

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤はトロンボキサン合成酵素を選択的に阻害してトロンボキサンA₂の産生を抑制し、プロスタサイクリンの産生を促進して、両者のバランス異常を改善するとともに血小板凝集抑制作用を示す。さらに、脳血管攣縮及び脳血流量の低下を抑制し、脳の微小循環障害やエネルギー代謝異常を改善して、クモ膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状を改善すること並びに脳血栓症急性期に伴う運動障害を改善する。

2. 薬理作用

- (1) トロンボキサンA₂(TXA₂)、プロスタサイクリン(PGI₂)の産生に対する作用
- 1) 健康成人に静脈内持続投与(1 µg/kg/分、3時間)すると、TXA₂の産生が著明に抑制され、PGI₂の産生促進傾向が認められる。¹⁾
- 2) 脳血栓症患者に静脈内持続投与(80mg、2時間)すると、TXA₂の産生が著明に抑制され、PGI₂の産生促進が認められる。²⁾
- 3) ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、再開通後の血漿中PGI₂/TXA₂濃度比の低下を改善する。⁷⁾
- (2) アラキドン酸代謝酵素に対する作用
- ウサギ及びヒト血小板のTXA₂合成酵素に対し強い阻害作用を示す(*in vitro*)。⁸⁾⁹⁾一方、シクロオキシゲナーゼ、PGE₂合成酵素、PGE₂イソメラーゼ及びL₁₂-リボキシゲナーゼに対しては影響を及ぼさない(*in vitro*)。⁸⁾
- (3) 血小板凝集に対する作用
- ウサギ多血小板血漿におけるアラキドン酸及びコラーゲンによる凝集を10⁻⁵~10⁻⁴Mで濃度依存的に抑制し、また、ヒト多血小板血漿におけるアラキドン酸、コラーゲン及びADPによる凝集並びに血小板からのセロトニン遊離を抑制する(*in vitro*)。¹⁰⁾
- (4) サイクリックAMP産生に対する作用
- 10⁻⁵Mを添加したウサギ多血小板血漿をアラキドン酸で刺激すると、血小板中サイクリックAMPが増加する(*in vitro*)。¹⁰⁾
- (5) 脳血管攣縮及び脳血流量に対する作用
- 1) 脳血栓症患者に静脈内投与すると、白質脳血流量が増加する。¹¹⁾
- 2) 自家血を大槽内に注入したイヌのクモ膜下出血モデルに静脈内持続投与又は大槽内に直接注入すると、脳底動脈の攣縮及び脳血流量の低下を著明に抑制する。¹²⁾¹³⁾
- 3) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、局所脳血流量の低下を抑制する。¹⁴⁾
- 4) ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、脳軟膜動脈を拡張する。¹⁵⁾
- (6) 血栓形成に対する作用
- ネコ脳軟膜血管内皮傷害モデルに静脈内投与(10mg/kg)すると、血栓形成を抑制する。¹⁵⁾
- (7) 脳梗塞形成に対する作用
- 1) アラキドン酸を持続注入したウサギの脳梗塞モデルに静脈内へ前処置(0.3、1 mg/kg)すると、脳梗塞巣の形成を著明に抑制する。⁸⁾
- 2) ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、脳梗塞巣の形成を抑制する。⁷⁾
- (8) 脳エネルギー代謝に対する作用
- 1) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前より静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、局所脳ブドウ糖代謝の低下を抑制する。¹⁴⁾
- 2) 高血圧自然発症ラットの両側総頸動脈閉塞・再開通モデルに閉塞前に静脈内投与(5、30mg/kg)すると、脳内ATPの減少及び乳酸の増加を抑制する。¹⁶⁾

(9) 運動機能障害に対する作用

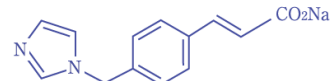
ラット中大脳動脈閉塞・再開通モデルに閉塞後静脈内持続注入(100 µg/kg/分)すると、運動機能障害を改善する。⁷⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：オザグレルナトリウム(Ozagrel Sodium)

化学名：Monosodium (2*E*)-3-[4-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)phenyl]prop-2-enoate

構造式：



分子式：C₁₃H₁₁N₂NaO₂

分子量：250.23

性状：白色の結晶又は結晶性の粉末である。

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

融点：約300℃

分配係数：0.188 (pH4.4、n-オクタノール／緩衝液)

0.085 (pH7.3、n-オクタノール／緩衝液)

0.038 (pH8.9、n-オクタノール／緩衝液)

【包装】

注射用カタクロット20mg：10バイアル、50バイアル

注射用カタクロット40mg：10バイアル、50バイアル

【主要文献】

- 1) 福島雅夫他：薬理と治療，14：1373，1986
- 2) 目時弘文他：薬理と治療，19：547，1991
- 3) 佐野圭司他：医学のあゆみ，138：455，1986
- 4) 丸石製薬：〈クモ膜下出血術後〉臨床成績集計(社内資料)
- 5) 大友英一他：臨床医薬，7：353，1991
- 6) 丸石製薬：〈脳血栓症急性期〉臨床成績集計(社内資料)
- 7) 町井浩司他：基礎と臨床，25：183，1991
- 8) 平工誠治他：Jpn. J. Pharmacol.，41：393，1986
- 9) 内藤 惇他：Eur. J. Pharmacol.，91：41，1983
- 10) 小松英忠他：基礎と臨床，20：2923，1986
- 11) 二瓶忠精他：Geriatr. Med.，24：463，1986
- 12) 大杉繁昭：日本外科宝函，55：297，1986
- 13) 小松英忠他：Jpn. J. Pharmacol.，41：381，1986
- 14) 石川敏三他：基礎と臨床，25：201，1991
- 15) 小原克之他：脈管学，28：447，1988
- 16) 佐渡島省三他：脳卒中，11：373，1989

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

丸石製薬株式会社 学術情報部

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2

TEL. 0120-014-561

製造販売元

Ⓢ 丸石製薬株式会社

大阪市鶴見区今津中2-4-2



第 1 部（モジュール 1） 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

注）最新の添付文書を参照すること

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

1. 添付文書（案）	5
2. 禁忌（案）及びその設定根拠	13
2.1 禁忌（案）	13
2.2 禁忌（案）の設定根拠	13
3. 効能又は効果（案）及びその設定根拠	13
3.1 効能又は効果（案）	13
3.2 効能又は効果（案）の設定根拠	14
4. 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠	15
4.1 効能又は効果に関連する注意（案）	15
4.2 効能又は効果（案）の設定根拠	15
5. 用法及び用量（案）及びその設定根拠	15
5.1 用法及び用量（案）	15
5.2 用法及び用量（案）の設定根拠	15
6. 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠	16
6.1 用法及び用量に関連する注意（案）	16
6.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠	17
7. 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠	17
7.1 重要な基本的注意（案）	17
7.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠	18
8. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠	19
8.1 合併症・既往歴等のある患者（案）	19
8.2 合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠	19
8.3 肝機能障害患者（案）	20
8.4 肝機能障害患者（案）の設定根拠	20
8.5 生殖能を有する者（案）	20
8.6 生殖能を有する者（案）の設定根拠	20
8.7 妊婦（案）	20
8.8 妊婦（案）の設定根拠	20
8.9 授乳婦（案）	21
8.10 授乳婦（案）の設定根拠	21
8.11 小児等（案）	21
8.12 小児等（案）の設定根拠	21
8.13 高齢者等（案）	21
8.14 高齢者等（案）の設定根拠	21
9. 相互作用（案）及びその設定根拠	21
9.1 併用注意（併用に注意すること）（案）	21
9.2 併用注意（併用に注意すること）（案）の設定根拠	22

10. 副作用（案）	22
10.1 重大な副作用	22
10.1.1 体液貯留：胸水（13.3%）、肺水腫（11.0%）、脳浮腫（0.5%）	22
10.1.2 体液貯留：胸水、肺水腫、脳浮腫の設定根拠.....	22
10.1.3 頭蓋内出血（0.5%）、硬膜外血腫（頻度不明）	22
10.1.4 頭蓋内出血、硬膜外血腫の設定根拠.....	22
10.1.5 その他の副作用	23
10.1.6 その他の副作用の設定根拠	23
11. 過量投与（案）及びその設定根拠.....	24
11.1 過量投与（案）	24
11.1.1 症状	24
11.2 過量投与（案）の設定根拠	24
12. 適用上の注意（案）及びその設定根拠.....	24
12.1 薬剤調製時の注意（案）	24
12.2 薬剤調製時（案）の設定根拠	24
12.3 薬剤投与時の注意（案）	24
12.4 薬剤投与時の注意（案）の設定根拠	24

略語

略語	略さない用語	日本語訳
aSAH	Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	動脈瘤性くも膜下出血
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
DIND	Delayed Ischemic Neurological Deficit	遅発性虚血性神経脱落症状
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性評価試験の併合解析
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
QTc	QT correction	補正 QT

1. 添付文書（案）

2021 年 10 月（第 1 版）

エンドセリン受容体拮抗薬

日本標準商品分類番号

87219

貯 法：室温保存

有効期間：3 年

ピヴラッツ点滴静注液 150 mg

処方箋医薬品^{注)}

Pivlaz I.V. Infusion liquid 150 mg

承認番号	303AMX0000000
販売開始	20XX 年 X 月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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 150 mg 1 バイアル（6 mL）中
有効成分	クラゾセンタン ナトリウム	161.4 mg（クラゾセンタンとして 150 mg）
	トロメタモール	60 mg
添加剤	エデト酸ナトリウム水和物	0.6 mg
	塩化ナトリウム	15 mg
	塩酸（pH 調節剤）	適量
	注射用水	適量

3.2 製剤の性状

販売名	ピヴラッツ点滴静注液 150 mg
性状	無色の澄明な液
pH	7.5～8.5
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 500 mL の生理食塩液で希釈した液
(300 mg/512 mL)

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

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、本剤投与の要否を判断すること。次の患者における有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1、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]

6. 用法及び用量

通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg（12 mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/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 10 mg/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 5 mg/時）に減量すること。クラゾセンタンとして 150 mg（6 mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/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（クラゾセンタンとして 2.5 mg/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 150 mg (6 mL) を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、8.5 mL/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ので、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断層撮影による観察を十分にを行い、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

クラゾセンタンは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質である。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ファスジル 塩酸塩水和物	血圧低下が増強される可能性がある。また、出血傾向の増強をきたすおそれがある。併用する場合には、血圧及び出血の徴候を観察するなど注意すること。	ともに血管拡張作用を有することから、血圧及び出血傾向に影響を及ぼす可能性がある。
血管拡張薬 ニカルジピン塩酸塩等	血圧低下が増強される可能性がある。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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 体液貯留：胸水（13.3%）、肺水腫

（11.0%）、脳浮腫（0.5%）[8.2、9.1.2、9.1.3、9.8 参照]

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

11.2 その他の副作用

	3%以上	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	

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、0.2 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。

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。

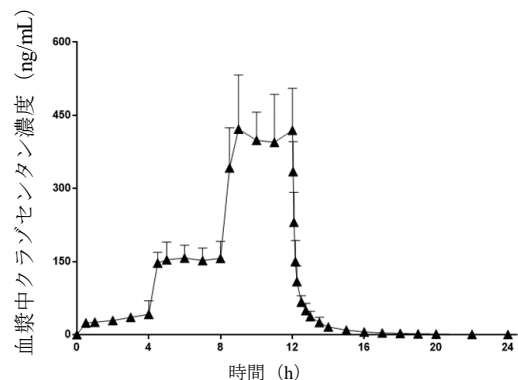
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

健康成人に本剤 1 mg/時^{注)} を 4 時間、5 mg/時^{注)} を 4 時間、15 mg/時^{注)} 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下記のとおりであった。クラゾセンタンの薬物動態は、検討した用量範囲で用量比例性を認めた¹⁾。[13.1 参照]

静脈内持続投与後の血漿中クラゾセンタン濃度推移
(平均値 $\pm$ 標準偏差)



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 (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%信頼区間)	

16.1.2 くも膜下出血患者

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、本剤を 5 mg/時^{注)} 及び 10 mg/時で静脈内持続投与した時の、くも膜下出血発症後 9 日 $\pm$ 2 日の血漿中クラゾセンタン濃度は下記のとおりであった。血漿中クラゾセンタン濃度は、用量依存的に増加した²⁾。

血漿中クラゾセンタン濃度

	5 mg/時 (n = 30)	10 mg/時 (n = 33)
幾何平均値 (ng/mL)	148.2	317.0

16.3 分布

クラゾセンタン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³⁾。

16.4 代謝

健康成人男性 4 例に ¹⁴C-クラゾセンタンを 0.2 mg/kg/時^{注)} 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⁴⁾ (外国人データ)。

ヒトにおける主な代謝経路は CYP2C9 によるビリ

ジン環のメチル基の水酸化であった (*in vitro*)^{5, 6)}。

16.5 排泄

健康成人男性 4 例に ¹⁴C-クラゾセンタンを 0.2 mg/kg/時^{注)} で 3 時間静脈内投与した時、投与終了後 192 時間までにほとんどが未変化体として排泄され、投与放射能の 80.9%が糞中、15.0%が尿中に排泄された (外国人データ)⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人 8 例及び重度腎障害患者 8 例にクラゾセンタンを 1 mg/時^{注)} 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 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 1.08 及び 1.08 倍であった (外国人データ)⁷⁾。

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人 8 例及び軽度肝障害患者 8 例 (Child-Pugh 分類クラス A : A 群)、中程度肝障害患者 8 例 (Child-Pugh 分類クラス B : B 群) にクラゾセンタンを 1 mg/時^{注)} で、重度肝障害患者 8 例 (Child-Pugh 分類クラス C : C 群) に 0.5 mg/時^{注)} で 6 時間静脈内持続投与した時、投与量で補正した健康成人に対する 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、 $AUC_{0-\infty}$ 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 (外国人データ)⁸⁾。[2.3、7.2、9.3.1、9.3.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *in vitro* 試験

クラゾセンタンは OATP1B1、OATP1B3 及び BCRP の基質である。

16.7.2 リファンピシン

健康成人男性 13 例にリファンピシン (OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害薬) 600 mg を 30 分かけて静脈内持続投与し、その直後にクラゾセンタンを 15 mg/時^{注)} で 3 時間静脈内持続投与した時、クラゾセンタン単独投与時に対する併用投与時のクラゾセンタンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 3.13 及び 3.88 であった (外国人データ)⁹⁾。

[7.3、10.2 参照]

注) 本剤の承認用量は 10 mg/時である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験 (コイリング術後患者)

脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血のコイリング術後患者を対象に、くも膜下出血発症後 48 時間以内にクラゾセンタンの投与を開始し、本剤 10 mg/時又はプラセボを最大 15 日間静脈内持続投与した。対象は術前の WFNS 分類 I~IV 及び Fisher 分類 3 の患者とした。また、術後に血管領域の 1/3 以上を冒す広範囲な脳梗塞を認めた患者は除外した。最初の主要評価項目は、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及び原因を問わない死亡を 1 つ以上発現した割合とした。この発現割合は、プラセボ群が 28.8% (32/111 例) 及び本剤 10 mg/時群が 13.6% (14/103 例) であり、本剤 10 mg/時群において統計的に有意な低下を認めた (プラセボ群 vs. 本剤 10 mg/時群 : $p=0.0055$)。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新規脳梗塞、遅発性虚血性神経脱落症状及び死亡 (二つ目の主要評価項目) を 1 つ以上発現した割合を評価した。この発現割合は、プラセボ群が 41.4% (46/111 例) 及び本剤 10 mg/時群が 33.0% (34/103 例) であった (プラセボ群 vs. 本剤 10 mg/時群 : $p=0.1871$)。中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群が 49.5% (55/111 例) 及び本剤 10 mg/時群が 28.4% (31/109 例) であった。副作用の発現頻度は、プラセボ群が 18.0% (20/111 例) 及び本剤 10 mg/時群が 36.7% (40/109 例) であった。本剤 10 mg/時群で 10%以上発現した副作用は、胸水 13.8% (15/109 例) 及び肺水腫 11.9% (13/109 例) であった¹⁰⁾。[5.1、5.2 参照]

17.1.2 国内第 III 相試験 (クリッピング術後患者)

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を対象に、くも膜下出血発症後 48 時間以内にクラゾセンタンの投与を開始し、本剤 10 mg/時又はプラセボを最大 15 日間静脈内持続投与した。対象は術前の WFNS 分類 I~IV 及び Fisher 分類 3 の患者とした。また、術後に血管領域の 1/3 以上を冒す広範囲な脳梗塞を認めた患者は除外した。最初の主要評価項目は、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及び原因を問わない死亡を一つ以上発現した割合とした。この発現割合は、プラセボ群が 39.6% (42/106 例) 及び本剤 10 mg/時群が 16.2% (17/105 例) であり、本剤 10 mg/時群において統計的に有意な低下を認めた (プラセボ群 vs. 本剤 10 mg/時群: $p=0.0001$)。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新規脳梗塞、遅発性虚血性神経脱落症状及び死亡 (二つ目の主要評価項目) を一つ以上発現した割合を評価した。この発現割合は、プラセボ群が 57.5% (61/106 例) 及び本剤 10 mg/時群が 45.7% (48/105 例) であった (プラセボ群 vs. 本剤 10 mg/時群: $p=0.0880$)。中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群が 55.0% (61/111 例) 及び本剤 10 mg/時群が 24.8% (27/109 例) であった。

副作用の発現頻度は、プラセボ群が 12.6% (14/111 例) 及び本剤 10 mg/時群は 33.9% (37/109 例) であった。本剤 10 mg/時群で 10%以上発現した副作用は、胸水 12.8% (14/109 例) 及び肺水腫 10.1% (11/109 例) であった¹¹⁾。[5.1、5.2 参照]

17.3 その他

17.3.1 QT 間隔に対する影響

健康成人 35 例にクラゾセンタンを 20 mg/時^{注)} 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 60 mg/時^{注)} 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。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%信頼区間の上限値は、20 mg/時及び 60 mg/時でそれぞれ最大 7.6 msec (投与 2.5 時間後) 及び 14.8 msec (投与 10 時間後) であった (外国人データ)¹²⁾。[8.5、9.1.1、10.2 参照]

注) 本剤の承認用量は 10 mg/時である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

クラゾセンタンは ET_A 受容体に対して選択的な拮抗作用を示し、 ^{125}I -ET-1 結合に対する K_i 値は 0.13~1.7 nM であった¹³⁾。

18.2 血管収縮に対する作用

18.2.1 摘出組織に対する作用

クラゾセンタンはラットから摘出した大動脈の ET-1 刺激誘発収縮 (ET_A 受容体介在性) 及び気管のサラフォトキシシン S6c 刺激誘発収縮 (ET_B 受容体介在性) を阻害し、その pA_2 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 1000 倍以上の選択性を示した¹³⁾。

18.2.2 脳血管攣縮に対する作用

ニューロペプチドである ET-1 は、 ET_A 受容体を介して強力な血管収縮作用を示し、脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の脳血管攣縮とそれに続く遅発性虚血性神経脱落症状及び脳梗塞の病態生理に関与している¹⁴⁾。クラゾセン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^{13, 15)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：クラゾセンタンナトリウム (JAN)

Clazosentan Sodium

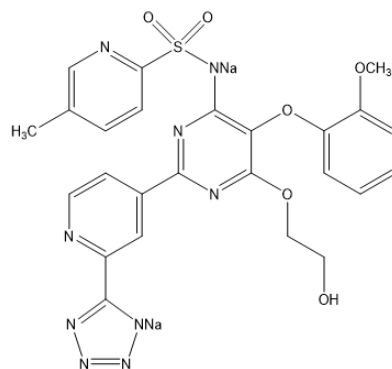
化学名：Disodium {6-(2-hydroxyethoxy)-5-(2-methoxyphenoxy)-2-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-5-yl]pyridine-4-yl}pyrimidin-4-yl} (5-methylpyridine-2-ylsulfonyl)azanide

分子式： $C_{25}H_{21}N_9Na_2O_6S$

分子量：621.54

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

化学構造式：



22. 包装

6 mL バイアル×10 本

23. 主要文献

- 社内資料：健康成人を対象とした第I相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.6)
- 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 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.14)

- 3) 社内資料：血漿蛋白結合及び血球移行性試験
(*in vitro*) (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.4.2.1)
- 4) 社内資料：健康成人を対象としたマスバランス試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.3)
- 5) 社内資料：代謝物同定試験 (*in vitro*) (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.5)
- 6) 社内資料：酵素特性解析試験 (*in vitro*)
(20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.4.5.4)
- 7) 社内資料：腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.4)
- 8) 社内資料：肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.5)
- 9) 社内資料：健康成人を対象とした薬物相互作用試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.8)
- 10) 社内資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のクリング術後患者を対象とした第III相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.17)
- 11) 社内資料：脳動脈瘤によるくも膜下出血のクリッピング患者を対象とした第III相試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.18)
- 12) 社内資料：健康成人を対象としたThorough QT試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.7.6.2.11)
- 13) Roux S, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1997; 283(3):1110-8
- 14) Nishizawa, et al. Acta Neurochir (Wien) (2000) 142: 1409-1415
- 15) 社内資料：薬効薬理試験 (20XX年XX月XX日承認、CTD 2.6.2.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

メディカルアフェアーズ本部

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-9-2

Tel : 03-5204-XXXX Fax : 03-5204-XXXX

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

東京都千代田区大手町 1-9-2

2. 禁忌（案）及びその設定根拠

2.1 禁忌（案）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者。
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者。
- (3) 重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類クラス C）。
- (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。〕

2.2 禁忌（案）の設定根拠

- (1) 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ることから設定した。
- (2) 臨床試験において妊娠女性への投与経験はないが、動物実験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。クラゾセンタンはヒトにおいても催奇形性を引き起こすおそれがあることから、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（モジュール 2.5 第 6.3.1.4 項）。
- (3) AC-054-104 試験では、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被験者及び健康被験者を対象に、クラゾセンタンの PK を検討した。重度肝機能障害被験者にクラゾセンタン 0.5 mg/h を 6 時間静脈内持続投与し、他の全群に 1 mg/h を 6 時間静脈内持続投与した。結果、肝機能障害の重症度が高くなるにつれてクラゾセンタンの曝露量が増大することが明らかとなった。投与後無限大時間の血漿中濃度 - 時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) の幾何平均値は、健康被験者と比較して軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ約 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約 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、肝機能の重症度の増加とともに全身クリアランスは減少し、消失相半減期は延長した（モジュール 2.5 第 3.1.4.4 項）。以上のことから、重度肝機能障害を有する被験者における曝露量増加は臨床的に重要と考えた。重度の肝機能障害を有する患者については、安全性の観点からクラゾセンタン投与は禁忌とした（モジュール 2.5 第 6.3.5 項）。
- (4) クラゾセンタンの薬理作用からは出血のリスクがあるとは考えにくく、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験において、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して出血関連の有害事象が多く発現する傾向は認められていない。しかし、クラゾセンタン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とは推定されたことから設定した。

3. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

3.1 効能又は効果（案）

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

3.2 効能又は効果（案）の設定根拠

(1) 中等度以上の脳血管攣縮の発現割合（[モジュール 2.5 第 4.3.1 項](#)）

1) AC-054-305 試験

中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群 49.5%（55/111 例）及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 28.4%（31/109 例）であった。クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は低下した。

2) AC-054-306 試験

中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は、プラセボ群 55.0%（61/111 例）及びクラゾセンタン 10 mg/h 群 24.8%（27/109 例）であった。クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、中等度以上の脳血管攣縮の発現割合は低下した。

(2) 脳血管攣縮に関連した事象（Morbidity）/原因を問わない死亡（Mortality）（以下、「Morbidity/Mortality イベント」と表記）の発現割合（[モジュール 2.5 第 4.3.2 項](#)）

1) AC-054-305 試験

主要評価項目（1）で設定した、Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群が 28.8%（32/111 例）及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 13.6%（14/103 例）であり、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群では有意に低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0055）。クラゾセンタン 10 mg/h 群の相対リスク低下は 0.53 であった。

2) AC-054-306 試験

主要評価項目（1）で設定した、Morbidity/Mortality イベントの発現割合は、プラセボ群が 39.6%（42/106 例）及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 16.2%（17/105 例）であり、プラセボ群に比べクラゾセンタン 10 mg/h 群にでは有意に低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0001）。クラゾセンタン 10 mg/h 群の相対リスク低下は 0.59 であった。

(3) 脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合（AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合解析）

脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は、プラセボ群が 27.4%（60/219 例）及びクラゾセンタン 10 mg/h 群が 12.3%（26/211 例）であった。相対リスク低下は 0.55 であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞の発現割合は低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p<0.0001）（[モジュール 2.5 第 4.3.3.2 項](#)）。

脳血管攣縮に関連した遅発性虚血性神経脱落症状（Delayed Ischemic Neurological Deficit：DIND）の発現割合は、プラセボ群では 19.6%（43/219 例）、クラゾセンタン 10 mg/h 群では 7.9%（17/214 例）であった。相対リスク低下は 0.60 であり、クラゾセンタン 10 mg/h 群はプラセボ群と比較して、脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合は低下した（プラセボ群 vs. クラゾセンタン 10 mg/h 群：p=0.0004）（[モジュール 2.5 第 4.3.3.3 項](#)）。

以上のように、クラゾセンタンは脳血管攣縮の発現割合を低下させるとともに、Morbidity/Mortality イベント発現割合、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞及び脳血管攣縮に関連した DIND の発現割合を低下させたことから、脳動脈瘤によるくも膜下出血処置後の脳血管攣縮、

及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症を抑制する薬剤になると考えた。

4. 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

4.1 効能又は効果に関連する注意（案）

- (1) くも膜下出血の重症度、血腫量、脳梗塞の範囲等の患者の状態を考慮して、本剤投与の要否を判断すること。次の患者における有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1、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
- (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。

4.2 効能又は効果（案）の設定根拠

- (1) 国内臨床試験において、World Federation of Neurosurgical Surgeons 分類 V の患者、Fisher 分類 3 以外の患者及び脳梗塞が広範囲に及ぶ患者は除外しており、当該患者に対する有効性及び安全性の評価は実施していないため、効能又は効果の範囲における患者選択や治療選択に関する注意事項として記載する必要があると考え設定した。
- (2) aSAH に対する外科的治療又は血管内治療等によって、適切に止血が達成されていることが必要と考え設定した。

5. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

5.1 用法及び用量（案）

通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg（12 mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/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 10 mg/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。

5.2 用法及び用量（案）の設定根拠

- (1) 第 2 相試験（[モジュール 2.5 第 4.3.1 項](#)）

日本人及び韓国人のクリッピング術後の脳動脈瘤性くも膜下出血（Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage：aSAH）患者を対象にプラセボ対照の第 2 相試験が実施された（AC-054-202 試験）。aSAH 発症から 56 時間以内にプラセボ、クラゾセンタン 5 mg/h 又はクラゾセンタン 10 mg/h の投与を開始し、最大 15 日間静脈内持続投与した。結果、クラゾセンタン 5 mg/h 群及びクラゾセンタン 10 mg/h 群において中等度以上の脳血管攣縮の発現割合の低下が認めら

れた。さらに、クラゾセンタン 10 mg/h 群においては Morbidity/Mortality イベントの発現割合の低下が認められた。クラゾセンタン 5 mg/h 群及びクラゾセンタン 10 mg/h 群の安全性に違いはなく、両群とも忍容性に問題は認められなかった。

この結果を受け、クラゾセンタンの用量は 10 mg/h が適切と考え、国内第 3 相試験ではプラセボを対照にクラゾセンタン 10 mg/h の有効性及び安全性を検討した。

(2) 第 3 相試験（モジュール 2.5 第 4.3.1 項）

第 3 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され、Morbidity/Mortality イベントの発現割合を主要評価項目としてクラゾセンタン 10 mg/h 群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 10 mg/h の投与を開始し、最大 15 日間静脈内持続投与した。結果、両試験において、主要評価項目である 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 10 mg/h 群では有意に低下し、クラゾセンタン 10 mg/h の臨床的有效性が確認された。また、クラゾセンタン 10 mg/h 群の忍容性に大きな問題は認められなかった。

(3) 投与期間

脳血管攣縮の好発時期（モジュール 2.5 第 1.3 項）を考慮して、aSAH 発症から 15 日目までと設定した。

(4) 希釈液

生理食塩液で希釈した際の安定性試験成績（モジュール 2.3.P 第 2.6 項）に基づいて設定した。

以上のことから、クラゾセンタンの用量は 10 mg/h が適切であると考えた。また、用法はくも膜下出血処置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。

6. 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

6.1 用法及び用量に関連する注意（案）

- (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。
- (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、通常用量の半量（クラゾセンタンとして 5 mg/時）に減量すること。クラゾセンタンとして 150 mg（6 mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/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。
- (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、通常用量の 4 分の 1（クラゾセンタンとして 2.5 mg/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 150 mg（6 mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、8.5 mL/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。

6.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

- (1) 第 2 相試験である AC-054-202 試験は、aSAH 発症から 56 時間以内にプラセボ、クラゾセンタン 5 mg/h 又はクラゾセンタン 10 mg/h の投与を開始し、最大 15 日間静脈内持続投与した。一方、第 3 相試験である AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験では、aSAH 発症から 48 時間以内にプラセボ又はクラゾセンタン 10 mg/h の投与を開始し、最大 15 日間静脈内持続投与した。上記のように、aSAH 発症から 56 時間以内投与の AC-054-202 試験においても Morbidity/Mortality イベント発現割合は低下したが、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の投与基準に基づいて、aSAH 発症から 48 時間以内を目安にクラゾセンタンの投与を開始する必要があると考えて設定した。
- (2) AC-054-104 試験では、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被験者及び健康被験者を対象に、クラゾセンタンの PK を検討した。結果、肝機能障害の重症度が高くなるにつれてクラゾセンタンの曝露量が増大し、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、健康被験者と比較して中等度肝機能障害被験者では 2.37 倍であった（定常状態の血漿中濃度は約 2.10 倍であった）（第 2.2 項）。肝機能障害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 5 mg/h にするべきと考え設定した（モジュール 2.5 第 6.3.5 項）。
- (3) ID-054-106 試験では、健康被験者を対象に、クラゾセンタンと有機アニオン性輸送ポリペプチド（Organic anion transporting polypeptide : OATP）阻害薬であるリファンピシンを併用し、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害作用を評価する臨床試験を実施した。結果、生理食塩水を静脈内持続投与した後にクラゾセンタン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クラゾセンタンを静脈内持続投与した時のクラゾセンタンの曝露量が 3～4 倍であったこと、定常状態の分布容積及び全身クリアランスは、それぞれ 2.4 倍～3.9 倍に減少することから、クラゾセンタンをリファンピシンと併用投与する場合の投与量は、臨床推奨用量の 1/4 量となる 2.5 mg/h にするべきと考え設定した（モジュール 2.5 第 6.3.6 項）。

7. 重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

7.1 重要な基本的注意（案）

- (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。
- (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。
- (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。

- (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。
- (5) QT 間隔の延長があらわれるおそれがあるので、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。
- (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。

7.2 重要な基本的注意（案）の設定根拠

- (1) 本剤は、くも膜下出血処置後に投与する薬剤であること、クラゾセンタン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。
- (2) 安全性評価試験の併合解析（Integrated Summary of Safety : ISS、[モジュール 5.3.5.3.2](#)）において、体液貯留関連の有害事象の発現割合は、クラゾセンタンの合計で 36.8%（106/288 例）、プラセボ群で 14.0%（36/257 例）であり、最も多く発現した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）] といずれもクラゾセンタンの合計で多く発現した。

AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験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 306 試験のプラセボ群 41.7%（5/12 例）、クラゾセンタン 10 mg/h 群 80.0%（4/5 例）、305 試験のプラセボ群 25.0%（3/12 例）、クラゾセンタン 10 mg/h 群 75.0%（3/4 例）、Hyperdynamic 療法併用例では 306 試験のプラセボ群 20.0%（1/5 例）、本薬群 100%（3/3 例）、305 試験のプラセボ群 50.0%（2/4 例）、クラゾセンタン 10 mg/h 群 100%（1/1 例）であり、併用例は少ないもののクラゾセンタン 10 mg/h 群でプラセボ群と比較して高かった。

また、aSAH の外科的治療の周術期には、循環血液量、血清蛋白濃度を正常範囲内に保ち、特に低ナトリウム血症には注意するとされており（脳卒中治療ガイドライン 2021）、体液貯留のリスク管理には体液量を適切に維持することが重要と考えられている。以上から本項を設定した。

- (3) ISS において、低血圧に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが 0.4% 及びクラゾセンタンの合計で 3.8% であった。また、クラゾセンタンは、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（[モジュール 2.5 第 5.3.8.2 項](#)）。
- (4) ISS において、貧血に関連する有害事象の発現割合は、プラセボが 10.5% 及びクラゾセンタンの合計が 17.0% であり、クラゾセンタンの合計で多く発現したことから設定した（[モジュール 2.5 第 5.3.8.3 項](#)）。
- (5) 日本人の aSAH 被験者において、注目すべき有害事象として頻脈性不整脈に関連する有害事象を検討した。結果、プラセボ投与後とクラゾセンタン投与後では頻脈性不整脈に関連する

有害事象の発現割合は同程度であった（モジュール 2.5 第 5.3.8.5 項）。しかし、海外で実施された ID-054-107 試験（Thorough QT 試験）では、健康被験者対象にクラゾセンタンの補正 QT（QTc）間隔に及ぼす影響を検討した結果、クラゾセンタンが規制上懸念される QT 延長につながる可能性が示された（モジュール 2.5 第 3.2.2 項）。以上を考慮して設定した。

- (6) クラゾセンタン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として推定されたことから設定した。

8. 特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

8.1 合併症・既往歴等のある患者（案）

- (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。
- (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。
- (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。
- (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。

8.2 合併症・既往歴等のある患者（案）の設定根拠

- (1) 第 7.2 項に記載のとおり、クラゾセンタンは QT 間隔を延長する懸念があるため、QT 間隔延長を起こしやすい、例えば、QT 間隔延長又は既往歴のある患者や電解質異常のある患者では、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。
- (2) 第 7.2 項に記載したとおり、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が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。
- (3) 第 7.2 項に記載したとおり、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。
- (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。

8.3 肝機能障害患者（案）

- (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) 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。

8.4 肝機能障害患者（案）の設定根拠

- (1) 第 2.2 項参照。
- (2) 第 6.2 項参照。また、ISS において、肝障害に関連する有害事象の発現割合は、プラセボで 37.0%及びクラゾセンタンの合計で 38.9%であり、プラセボとクラゾセンタンの合計で大きな違いは認められなかった（モジュール 2.5 第 5.3.8.8 項）。しかし、他のエンドセリン受容体拮抗薬では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て、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。

8.5 生殖能を有する者（案）

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。

8.6 生殖能を有する者（案）の設定根拠

ヒトにおけるデータはないが、本剤は動物実験（ラット及びウサギ）の結果から、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（モジュール 2.5 第 6.3.1.5 項）。

8.7 妊婦（案）

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。

8.8 妊婦（案）の設定根拠

第 2.2 項に記載した。

8.9 授乳婦（案）

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。

8.10 授乳婦（案）の設定根拠

クラゾセンタンの乳汁移行の検討は、臨床試験においては国内外ともに実施していない。したがって、本剤がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。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られた。

8.11 小児等（案）

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

8.12 小児等（案）の設定根拠

小児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。

8.13 高齢者等（案）

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。

8.14 高齢者等（案）の設定根拠

国内臨床試験において、65 歳以上の患者では、65 歳未満の患者と比較して肺水腫の発現割合が高かったことから設定した。

9. 相互作用（案）及びその設定根拠

9.1 併用注意（併用に注意すること）（案）

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。

(4) リファンピシン

OATP1B1/1B3 の阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。

- (5) 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。

- (6) 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
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。

9.2 併用注意（併用に注意すること）（案）の設定根拠

- (1) クラゾセンタン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いる。両薬剤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、添付文書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。
- (2) クラゾセンタン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いる。クラゾセンタンは、血管拡張作用を有することから設定した。
- (3) クラゾセンタン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いる。オザグレルナトリウムは、添付文書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。
- (4) 第 6 項参照。
- (5) 第 6 項参照。
- (6) 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。

10. 副作用（案）

10.1 重大な副作用

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

10.1.2 体液貯留：胸水、肺水腫、脳浮腫の設定根拠

第 7.2 項参照。AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験において、重篤な有害事象としてクラゾセンタン 10 mg/h 群で肺水腫 3 例（いずれも治験薬と関連あり）、脳浮腫 4 例（うち 2 例は治験薬と関連あり）が認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象としてクラゾセンタン 10 mg/h 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、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験のクラゾセンタン 10 mg/h 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。

10.1.3 頭蓋内出血（0.5%）、硬膜外血腫（頻度不明）

10.1.4 頭蓋内出血、硬膜外血腫の設定根拠

第 7.2 項参照。AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験のクラゾセンタン 10 mg/h 群において報告

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、AC-054-202 試験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、設定した。

AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験のクラゾセンタン 10 mg/h 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。加えて 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。

10.1.5 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	

10.1.6 その他の副作用の設定根拠

AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の治療下で発現した副作用のクラゾセンタン 10 mg/h 群において、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。

- 肺炎：海外臨床試験成績を考慮し、設定した。
- 出血（硝子体出血、網膜出血等）：AC-054-306 試験及び AC-054-305 試験のクラゾセンタン 10 mg/h 群で報告された脳出血以外の出血関連の有害事象のうち、副作用の報告はなく、重篤症例（治験薬と関連なし）は硝子体出血 3 例及び網膜出血に認められた。このうち、治験薬の投与中止に至った症例はなく、転帰は網膜出血の 1 例で後遺症であったが、その他は回復した。しかしながら、くも膜下出血の合併症として硝子体出血、網膜出血等が発現するおそれがあり、本剤の血管収縮抑制作用が出血を助長する可能性は否定できないため、設定した。
- 心不全：AC-054-306 試験及び AC-054-305 試験のクラゾセンタン 10 mg/h 群で報告された心不全関連の有害事象のうち、治療下で発現した副作用は、心不全 0.5%（1/218 例）であった。この 1 例は非重篤で治験薬投与は継続され、転帰は回復であった。また、心不全と同時に非重篤の肺水腫、胸水、脳浮腫を発現していた。AC-054-202 試験においても副作用として心不全 1 例が報告され、重篤で治験薬投与中止に至ったが、転帰は回復であった。この症例でも心不全と同時に非重篤の肺水腫を発現していた。以上から、体液貯留と関連した心

不全が発現するおそれがあるため、設定した。

11. 過量投与（案）及びその設定根拠

11.1 過量投与（案）

11.1.1 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。

11.2 過量投与（案）の設定根拠

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、クラゾセンタンの臨床試験成績に基づいて設定した（[モジュール 2.5 第 5.9 項](#)）。

12. 適用上の注意（案）及びその設定根拠

12.1 薬剤調製時の注意（案）

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。

12.2 薬剤調製時（案）の設定根拠

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。

12.3 薬剤投与時の注意（案）

- (1) 本剤を投与する場合は、0.2 µm フィルターを通して投与すること。
- (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。
- (3) 24 時間毎に薬剤を交換すること。残液は廃棄すること。

12.4 薬剤投与時の注意（案）の設定根拠

- (1) 本剤の安定性試験成績（[モジュール 2.3P 第 8.2 項](#)）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。
- (2) 本剤の製剤開発時の成績（[モジュール 2.3P 第 2.2.1 項](#)）に基づいて設定した。
- (3) 本剤の安定性試験成績（[モジュール 2.3P 第 8.2 項](#)）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。



第 1 部（モジュール 1） 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

目次

1. 医薬品一般的名称 (Japanese Accepted Name, JAN)	3
2. 国際一般名 (International Nonproprietary Name, INN)	3

1. 医薬品一般的名称（Japanese Accepted Name, JAN）

本薬の医薬品一般的名称は、次のとおりである。（平成 21 年 2 月 23 日付薬食審査発第 0223004 号審査管理課長通知）

（日本名）：クラゾセンタンナトリウム

（英 名）：Clazosentan Sodium

（化学名）：

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

2. 国際一般名（International Nonproprietary Name, INN）

本薬の国際一般名は次のとおりである。（WHO Drug Information, Vol. 18, No. 3, 2004, Recommended INN: List 52）

clazosentan



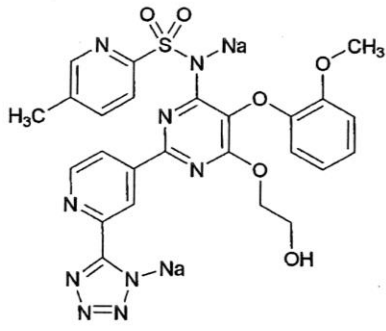
第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬指定審査資料のまとめ

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

様式

毒薬・劇薬指定審査資料のまとめ

化学名・別名	{6-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-(2-メトキシフェノキシ)-2-[2-(1 <i>H</i> -テトラゾール-1-イド-5-イル)ピリジン-4-イル]ピリミジン-4-イル}(5-メチルピリジン-2-イルスルホニル)アザニド 二ナトリウム塩																																		
構造式																																			
効能・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																																		
用法・用量	通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg（12mL）を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/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 10 mg/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。																																		
劇薬等の指定																																			
市販名及び有効成分・分量	ピヴラツ点滴静注液 150 mg 1 バイアル（6 mL）中にクラゾセンタンとして 150 mg を含有する。																																		
毒性	<急性毒性試験> 実施せず <亜急性及び慢性毒性試験> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量</th><th>無毒性量</th><th>主な所見</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット (SD)</td><td>4 週</td><td>静脈内</td><td>0, 96, 192, 384 mg/kg/日</td><td>NOEL : 96 mg/kg/日</td><td>精細管拡張 : ≥192 mg/kg 投与部位血栓 : ≥0 mg/kg 肺血管周囲炎症 : ≥0 mg/kg</td></tr> <tr> <td>イヌ (Beagle)</td><td>3 日</td><td>静脈内</td><td>0, 24, 96 mg/kg/日</td><td>確立せず^a</td><td>冠動脈径増加 : ≥24 mg/kg 冠動脈中膜変性 : ≥24 mg/kg</td></tr> <tr> <td>イヌ (Beagle)</td><td>2 週</td><td>静脈内</td><td>0, 48, 96, 192 mg/kg/日</td><td>確立せず^a</td><td>嘔吐 : ≥96 mg/kg 冠動脈線維増殖 : ≥48 mg/kg 左室壁内冠動脈肥厚 : ≥48 mg/kg 細動脈隆起 : ≥48 mg/kg 精細管萎縮 : ≥48 mg/kg</td></tr> <tr> <td>イヌ</td><td>2 週</td><td>静脈</td><td>0, 6, 24,</td><td>確立せず^a</td><td>心拍数/P 波振幅増加 : ≥6 mg/kg</td></tr> </tbody> </table>					動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見	ラット (SD)	4 週	静脈内	0, 96, 192, 384 mg/kg/日	NOEL : 96 mg/kg/日	精細管拡張 : ≥192 mg/kg 投与部位血栓 : ≥0 mg/kg 肺血管周囲炎症 : ≥0 mg/kg	イヌ (Beagle)	3 日	静脈内	0, 24, 96 mg/kg/日	確立せず ^a	冠動脈径増加 : ≥24 mg/kg 冠動脈中膜変性 : ≥24 mg/kg	イヌ (Beagle)	2 週	静脈内	0, 48, 96, 192 mg/kg/日	確立せず ^a	嘔吐 : ≥96 mg/kg 冠動脈線維増殖 : ≥48 mg/kg 左室壁内冠動脈肥厚 : ≥48 mg/kg 細動脈隆起 : ≥48 mg/kg 精細管萎縮 : ≥48 mg/kg	イヌ	2 週	静脈	0, 6, 24,	確立せず ^a	心拍数/P 波振幅増加 : ≥6 mg/kg
動物種	投与期間	投与経路	投与量	無毒性量	主な所見																														
ラット (SD)	4 週	静脈内	0, 96, 192, 384 mg/kg/日	NOEL : 96 mg/kg/日	精細管拡張 : ≥192 mg/kg 投与部位血栓 : ≥0 mg/kg 肺血管周囲炎症 : ≥0 mg/kg																														
イヌ (Beagle)	3 日	静脈内	0, 24, 96 mg/kg/日	確立せず ^a	冠動脈径増加 : ≥24 mg/kg 冠動脈中膜変性 : ≥24 mg/kg																														
イヌ (Beagle)	2 週	静脈内	0, 48, 96, 192 mg/kg/日	確立せず ^a	嘔吐 : ≥96 mg/kg 冠動脈線維増殖 : ≥48 mg/kg 左室壁内冠動脈肥厚 : ≥48 mg/kg 細動脈隆起 : ≥48 mg/kg 精細管萎縮 : ≥48 mg/kg																														
イヌ	2 週	静脈	0, 6, 24,	確立せず ^a	心拍数/P 波振幅増加 : ≥6 mg/kg																														

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

3.2.S.1 一般情報（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.1.1	GENERAL INFORMATION: NOMENCLATURE	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.1.2	GENERAL INFORMATION: STRUCTURE	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.1.3	GENERAL PROPERTIES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.2 製造（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

3.2.S.2.1 製造業者（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.2.1	MANUFACTURER(S)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.2.2.1	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.2.2.2	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS FLOW CHART	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.2.3 原材料の管理（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.2.3.1	CONTROL OF MATERIALS - LIST OF MATERIALS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.2.3.2	CONTROL OF MATERIALS - SOLVENTS AND REAGENTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.2.3.3	CONTROL OF MATERIALS - STARTING MATERIALS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.2.4	CONTROLS OF CRITICAL STEPS AND	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.2.5	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.2.6.1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - OVERVIEW	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.2.6.2	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - HISTORICAL RELEASE DATA	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.2.6.3	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - PROVEN ACCEPTABLE RANGES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.2.6.4	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - PROVEN ACCEPTABLE RANGES - [REDACTED]	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.3 特性（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.3.1	ELUCIDATION OF STRUCTURE AND OTHER CHARACTERISTICS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED] (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価

3.2.S.3.2 不純物（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.3.2.1	IMPURITIES - LIST OF IMPURITIES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.3.2.2	IMPURITIES - POTENTIAL MUTAGENIC IMPURITIES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED] (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.S.3.2.3	IMPURITIES - [REDACTED] RISK ASSESSMENT	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED] (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.S.4 原薬の管理（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

3.2.S.4.1 規格及び試験方法（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.4.1	SPECIFICATION	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.4.2.1	ANALYTICAL PROCEDURES FOR CONTENT OF COUNTERION	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.S.4.2.2	CONTROL OF DRUG SUBSTANCE: ANALYTICAL PROCEDURES GAS CHROMATOGRAPHY (ETHYLENE GLYCOL)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.S.4.2.3	CONTROL OF DRUG SUBSTANCE: ANALYTICAL PROCEDURE GAS CHROMATOGRAPHY (RESIDUAL SOLVENTS)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.S.4.2.4	ANALYTICAL PROCEDURES INFRA-RED SPECTROSCOPY	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.S.4.2.5	ANALYTICAL PROCEDURE FOR LIQUID CHROMATOGRAPHY (IDENTITY, RELATED SUBSTANCES AND ASSAY)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.4.3.1	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: GC DETERMINATION OF ETHYLENE GLYCOL	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.S.4.3.2	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES- GAS CHROMATOGRAPHY FOR RESIDUAL SOLVENTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.S.4.3.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES. HPLC FOR ASSAY AND RELATED SUBSTANCES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.S.4.4 ロット分析（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.4.4	BATCH ANALYSES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX ～20 XXXX 20 XXXX ～20 XXXX 20 XXXX	スイス	—	海外	評価

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.4.5	JUSTIFICATION OF SPECIFICATION	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.5 標準品又は標準物質（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.5.1	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE XXXXXXXXXX	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価
3.2.S.5.2	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE XXXXXXXXXX	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価
3.2.S.5.3	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE XXXXXXXXXX	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価
3.2.S.5.4	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE XXXXXXXXXX	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価
3.2.S.5.5	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE XXXXXXXXXX	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価
3.2.S.5.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE XXXXXXXXXX	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	ドイツ	—	海外	評価
3.2.S.5.7	REFERENCE STANDARDS OR MATERIAL RELATED SUBSTANCE - MASTER REFERENCE STANDARD CLAZOSENTAN	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 XXXX (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.S.6 容器及び施栓系（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEMS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.7 安定性（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（クラゾセンタンナトリウム、XXXXXXXXXX）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.S.7.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSIONS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.2	POST APPROVAL STABILITY PROTOCOL AND STABILITY COMMITMENT	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED]-20[REDACTED] (予定)	スイス	—	海外	評価

3.2.S.7.3 安定性データ（クラゾセンタンナトリウム、[REDACTED]）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.S.7.3.1	STABILITY DATA (STRESS TESTS)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED]-20[REDACTED]	スイス	—	海外	評価
3.2.S.7.3.2	STABILITY DATA BATCHES [REDACTED], [REDACTED] AND [REDACTED]	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED]-20[REDACTED]	スイス	—	海外	評価
3.2.S.7.3.3	STABILITY DATA BATCHES [REDACTED], [REDACTED] AND [REDACTED]	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED]-20[REDACTED] (予定)	スイス	—	海外	評価

3.2.P 製剤（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

3.2.P.1 製剤及び処方（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.1	DESCRIPTION AND COMPOSITION OF THE DRUG PRODUCT	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.2 製剤開発の経緯（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

3.2.P.2.1 製剤成分（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.1	COMPONENTS OF THE DRUG PRODUCTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.2.2 製剤（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/海外	評価/参考
3.2.P.2.2	DRUG PRODUCT DEVELOPMENT	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.2.3.1	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.2.3.2	MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT - PROVEN ACCEPTABLE RANGES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.2.4 容器及び施栓系（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.2.4.1	CONTAINER CLOSURE SYSTEM - OVERVIEW	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.2.4.2	CONTAINER CLOSURE - EXTRACTABLES STUDY	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	ベルギー	—	海外	評価
3.2.P.2.4.3	CONTAINER CLOSURE - FIT EXTRACTABLES STUDY	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	ベルギー	—	海外	評価
3.2.P.2.4.4	CONTAINER CLOSURE - LEACHABLES STUDY	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	ベルギー	—	海外	評価

3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.2.5	MICROBIOLOGICAL ATTRIBUTES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	イタリア	—	海外	評価

3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.2.6.1	COMPATIBILITY OF DRUG PRODUCT - OVERVIEW	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.2.6.2	COMPATIBILITY OF DRUG PRODUCT - IN-USE COMPATIBILITY WITH SOLVENTS USED FOR RECONSTITUTION / DILUTION	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██～ 20██	スイス	—	海外	評価

3.2.P.3 製造（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

3.2.P.3.1 製造者（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.3.1	MANUFACTURER(S)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.3.2 製造処方（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.3.2	BATCH FORMULA	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.3.3	DESCRIPTION OF MANUFACTURING PROCESS AND PROCESS CONTROLS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.3.4	CONTROLES OF CRITICAL STEPS AND INTERMEDIATES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.3.5.1	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - OVERVIEW	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	イタリア	—	海外	評価
3.2.P.3.5.2	PROCESS VALIDATION AND/OR EVALUATION - CLAZOSENTAN PROCESS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	イタリア	—	海外	評価

3.2.P.4 添加剤の管理（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.4.1	CONTROL OF EXCIPIENTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.4.2	ANALYTICAL PROCEDURES FOR EXCIPIENTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.4.3	VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES FOR EXCIPIENTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.4.4	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS FOR EXCIPIRNTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.4.5	EXCIPIENT OF HUMAN OR ANIMAL ORIGINS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価
3.2.P.4.6	NOVEL EXCIPIENTS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.5 製剤の管理（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.5.1	SPECIFICATIONS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.5.2.1	ANALYTICAL PROCEDURE - LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD 1 FOR DETERMINATION OF IDENTITY, CONTENT AND DEGRADATION PRODUCTS OF CLAZOSENTAN	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.P.5.2.2	ANALYTICAL PROCEDURE - LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD 2 FOR DETERMINATION OF CONTENT AND IDENTITY OF DISODIUM EDTA IN CLAZOSENTAN VIALS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.5.3.1	VALIDATION OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD 1	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.P.5.3.2	VALIDATION OF HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY METHOD 2	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.P.5.4 ロット分析（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.5.4.1	BATCH ANALYSIS REGISTRATION BATCHES (20██ CAMPAIGN)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価
3.2.P.5.4.2	BATCH ANALYSIS - VALIDATION BATCHES (20██ CAMPAIGN)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20██ (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.P.5.5 不純物の特性（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.5.5	CHARACTERIZATION OF IMPURITIES	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.5.6	JUSTIFICATION OF SPECIFICATIONS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.6 標準品又は標準物質（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.6	REFERENCE STANDARDS OR MATERIALS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.7 容器及び施栓系（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.8 安定性（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.8.1	STABILITY SUMMARY AND CONCLUSION	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（ピヴラツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.8.2	STABILITY PROTOCOL AND POST-APPROVAL COMMITMENT	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	評価

3.2.P.8.3 安定性データ（ピヴラツツ点滴静注用150 mg、注射剤）

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
3.2.P.8.3.1	STABILITY DATA - REGISTRATION CAMPAIGN (20[REDACTED])	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED]～20[REDACTED]	イタリア	—	海外	評価
3.2.P.8.3.2	STABILITY DATA - VALIDATION CAMPAIGN (20[REDACTED])	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED]～20[REDACTED] (予定)	イタリア	—	海外	評価
3.2.P.8.3.3	STABILITY - PHOTOSTABILITY	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20[REDACTED] (報告書作成日)	スイス	—	海外	評価

3.2.A その他
該当資料なし

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.1.1.1	Ro 61-1790, a new hydrosoluble endothelin antagonist: general pharmacology and effects on experimental cerebral vasospasm	F.Hoffmann-La Roche Ltd.	1997/4	スイス	Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1997;283(3):1110-8.	海外	評価
4.2.1.1.2	The investigation of the neuroprotective effects of Ro 61-1790 in a rat model of focal ischaemia using permanent middle cerebral artery occlusion		19	スイス	—	海外	評価
4.2.1.1.3	Effects of Ro 61-1790 in a canine and rabbit model of subarachnoid hemorrhage		19	スイス	—	海外	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.1.2.1	Binding study of two compounds (Rocl 1 and Rocl 2) in various receptor assays		19 - 19	フランス	—	海外	評価
4.2.1.2.2	Effects of Ro 61-1790/001 in Various Radioligand Binding Assay		19 - 19	英国	—	海外	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.1.3.1	Effect of Ro 61-1790 in the Irwin Test in Mice	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.2	Anti- and Proconvulsant Effects of Ro 61-1790 in Mice	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.3	Effects of Ro 61-1790 in a Tail Flick Test of Nociception in the Rat	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.4	Effects of Ro 61-1790 in Three Quantitative Neurological Tests in the Rat	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.5	The Effects of Ro 61-1790 on Hexobarbital Sleeping Time in Mice	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.6	Effects of Ro 61-1790 on Body Temperature in Mice	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.7	ACT-108475: Effect on hERG Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK293 cells at near physiological temperature	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20[REDACTED] - 20[REDACTED]	スイス	—	海外	評価
4.2.1.3.8	Effects on arterial blood pressure and heart rate following intravenous infusion in the conscious minipig monitored by telemetry	[REDACTED]	20[REDACTED] - 20[REDACTED]	フランス	—	海外	評価
4.2.1.3.9	Hemodynamic effects of Ro 61-1790 in telemetry instrumented conscious animals	[REDACTED]	19[REDACTED]	スイス	—	海外	参考
4.2.1.3.10	Cardiovascular safety pharmacology of Ro 61-1790 in open-chest dogs	[REDACTED]	19[REDACTED]	スイス	—	海外	参考
4.2.1.3.11	Effects on arterial blood pressure and heart rate following intravenous infusion in the conscious beagle dog monitored by telemetry	[REDACTED]	20[REDACTED] - 20[REDACTED]	フランス	—	海外	評価
4.2.1.3.12	Effects of Ro 61-1790/001 on Respiration Rate in the Rat	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.13	Effect of Ro 61-1790 on Renal Function in Saline-Loaded Rats	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	英国	—	海外	評価

4.2.1.3.14	Effect of Ro 61-1790 on the Gastrointestinal Transit of a Charcoal Meal in Rats		19 - 19	英国	—	海外	評価
4.2.1.3.15	Effects of Ro 61-1790 on Responses to Various Agonists in the Guinea-pig Isolated Ileum		19 - 19	英国	—	海外	評価

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外/ 海外	評価/ 参考/ 評価
4.2.1.4.1	Effects of nimodipine and Ro 61-1790 in anaesthetized dogs and rats		19	スイス	—	海外	評価

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外/ 海外	評価/ 参考/ 評価
4.2.2.1.1	Validation of a method for the determination of ACT-108475 in rat plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.1.2	Partial validation of a method for the determination of ACT-108475 in rabbit plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.1.3	Partial validation of a method for the determination of ACT-108475 in minipig plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.1.4	Partial validation of a method for the determination of ACT-108475 in dog plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.1.5	Validation of a method for the determination of nimodipine in dog plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.1.6	Determination of Ro 61-1790 in plasma by high-performance thin-layer chromatography with fluorescence detection		19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.1.7	Long-term stability investigations of ACT-108475 in rat, rabbit, minipig and dog plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.2.2.1	Ro 61-1790: Single dose intravenous pharmacokinetics in rat, rabbit, dog, cynomolgus and rhesus monkey; extrapolation to man		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.2.2	Ro 61-1790: Multiple dose intravenous pharmacokinetics in dog		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.2.3.1	[¹⁴ C]-VML588 (Ro 61-1790): The Distribution, Metabolism and Excretion Following a 3 h Intravenous Infusion (8 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹) to the Dog		19 - 20	英国	—	海外	評価
4.2.2.3.2	[¹⁴ C]-VML588 (Ro 61-1790): The Distribution, Metabolism and Excretion Following a 3 hour Intravenous Infusion (8 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹) to the Rat		19 - 20	英国	—	海外	評価
4.2.2.3.3	[¹⁴ C]-VML588 (Ro 61-1790): The Distribution, Metabolism and Excretion Following a 3 hour Intravenous Infusion (8 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹) to the Mini-Pig		19 - 20	英国	—	海外	評価
4.2.2.3.4	Ro 61-1790: <i>In vitro</i> plasma protein binding and blood/plasma partitioning in several animal species and in man		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.3.5	Ro 61-1790 (intravenous endothelin receptor antagonist): Exploratory whole body autoradiography study with ¹⁴ C-Ro 61-1790 in male albino rats after a single intravenous administration		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.2.4.1	<i>In vitro</i> hepatic metabolism of the endothelin receptor antagonist Ro 61-1790 in various species, including man		19 -	スイス	—	海外	評価
4.2.2.4.2	Metabolic profiles <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> of the intravenous endothelin receptor antagonist Ro 61-1790		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.4.3	Interspecies comparison of the metabolism of the endothelin receptor antagonist Ro 61-1790 in hepatocytes and structure identification of the main human metabolite		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.4.4	Metabolic profiles in bile and urine of dogs after i.v. administration of the endothelin receptor antagonist Ro 61-1790		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.4.5	The enzymatic characterization of the biotransformation of Ro 61-1790, a selective endothelin receptor antagonist, to its human metabolite, Ro 64-1437		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.2.5.1	Excretion balance of the endothelin receptor antagonist Ro 61-1790 in normal male rats after single intravenous administration		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.2.5.2	Excretion balance of the endothelin receptor antagonist Ro 61-1790 in normal male dogs after single intravenous administration		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.2.6.1	Assessment of the inhibition potential of human cytochrome P450 enzymes by the endothelin receptor antagonist clazosentan (Ro 61-1790) <i>in vitro</i>		20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.2	Assessment of the inhibition potential of human cytochrome P450 isoform CYP2C8 by the endothelin receptor antagonist clazosentan		20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.3	Assessment of the human cytochrome P450 induction potential of the endothelin receptor antagonist Clazosentan <i>In Vitro</i>		20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.4	Assessment of the human CYP1A2 and CYP2B6 induction potential of clazosentan <i>in vitro</i>	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.5	In vitro interaction studies of clazosentan with organic anion transporting polypeptides OATP		20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.6	Assessment of the inhibition potential of the endothelin receptor antagonist clazosentan on the activity of OATP1B1 and OATP1B3 transporters in an assay with a pre-incubation period	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.7	<i>In vitro</i> drug transporter substrate and permeability studies with the endothelin receptor antagonist clazosentan	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20	スイス	—	海外	評価
4.2.2.6.8	Assessment of the inhibition potential of the endothelin receptor antagonist clazosentan on the activity of drug transporters	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20	スイス	—	海外	評価

4.2.2.7 その他の薬物動態試験 該当資料なし

4.2.3 毒性試験 4.2.3.1 単回投与毒性試験 該当資料なし

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.2.1	Ro 61-1790/A01-01(Endothelin Receptor Antagonist): Pilot ascending dose and 5-day toxicity study in rats by continuous intravenous infusion		19 - 19	日本	—	海外	参考
4.2.3.2.2	Ro 61-1790/V02-02 (Endothelin Receptor Antagonist): Four-week toxicity study in rats by continuous intravenous infusion (including recovery study)		19 - 19	日本	—	海外	評価
4.2.3.2.3	Ro 61-1790/V02-02 (Endothelin Receptor Antagonist): Pilot ascending dose and 5-day toxicity study in dogs by continuous intravenous infusion		19 - 19	日本	—	海外	参考
4.2.3.2.4	Ro 61-1790/V07-01 (Endothelin Receptor Antagonist): 3-Day Exploratory Toxicity Study in the Unrestrained Dog by 24-Hour (Continuous) Infusion		19 - 19	スイス	—	海外	参考
4.2.3.2.5	Ro 61-1790/V02-02 (Endothelin Receptor Antagonist): Two-week toxicity study in dogs by continuous intravenous infusion (including recovery study)		19 - 19	日本	—	海外	評価
4.2.3.2.6	VML 588: 2-week toxicity study in the unrestrained dog by 24-hour (continuous) intravenous infusion		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.3.2.7	VML 588: 2-week toxicity study in the unrestrained dog by 24-hour (continuous) intravenous infusion - Additional heart examination -		20 - 20	スイス	—	海外	評価
4.2.3.2.8	ACT-108475 - 2-week continuous intravenous infusion toxicity study in the beagle dog followed by a 16-week treatment-free period		20 - 20	フランス	—	海外	評価
4.2.3.2.9	Ro 61-1790/V07-01 (Endothelin Receptor Antagonist): 28-Day Continuous Intravenous Infusion Toxicity Study in Dogs		19 - 19	スイス 英国	—	海外	評価
4.2.3.2.10	Ro 61-1790/V07-01 (Endothelin Receptor Antagonist): 3-Day Exploratory Toxicity Study in Male Minipigs by Continuous Intravenous Infusion		19 - 19	スイス デンマーク	—	海外	参考
4.2.3.2.11	ACT-108475 - 2-week continuous intravenous infusion toxicity study in the Göttingen minipig followed by a 16-week treatment-free period		20	フランス	—	海外	評価

4.2.3.2.12	Ro 61-1790/V07-01 (Endothelin Receptor Antagonist) - A 4-WEEK CONTINUOUS INFUSION TOXICITY STUDY IN MALE MINIPIGS		19 - 20	デンマーク	—	海外	評価
4.2.3.2.13	Ro 61-1790: Toxicokinetic monitoring of a 4-week continuous infusion toxicity study in male minipigs		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.3.1.1	Mutagenicity evaluation of Ro 61-1790/001 (i.v. endothelin receptor antagonist) in the Ames test		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.3.3.1.2	Chromosome analysis in human peripheral blood lymphocytes treated in vitro with Ro 61-1790/001 in the presence and in the absence of a metabolic activation system		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.3.3.1.3	Ro 61 -1790/001: Mouse Lymphoma Cell Mutation Test (ML/TK)		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.3.2.1	Ro 61-1790/V02-02: Micronucleus test (MNT) in mouse bone marrow Intravenous administration (twofold bolus)		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.3.4 がん原性試験 該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験 該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.5.1.1	ACT-108475 – Fertility toxicity study by continuous intravenous infusion in the male rat (Segment I)		20 - 20	フランス	—	海外	評価
4.2.3.5.1.2	ACT-108475 – Fertility toxicity study by continuous intravenous infusion in the female rat (Segment I)		20 - 20	フランス	—	海外	評価

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.5.2.1	ACT-108475 – Embryo toxicity study by continuous intravenous infusion in the rat (Segment II)		20 - 20	フランス	—	海外	評価
4.2.3.5.2.2	ACT-108475 - Determination of the maximum tolerated dose by intravenous infusion in the non-pregnant rabbit		20 - 20	フランス	—	海外	参考
4.2.3.5.2.3	ACT-108475 - Embryo toxicity study by continuous intravenous infusion in the rabbit (Segment II)		20 - 20	フランス	—	海外	評価

4.2.3.5.3 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

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.5.3.1	ACT-108475: Study for Effects on Pre- and Postnatal Development including Maternal Function by Continuous Intravenous Infusion in the Sprague Dawley Rat	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20 - 20	スイス 英国	—	海外	評価

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験 該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.6.1	Ro 61-1790/V05-01: Local intravenous tolerance study in rats		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.3.6.2	Pilot Intravenous Local Tolerance Study in Rabbits with Ro 61 - 1790		19 - 19	スイス	—	海外	参考
4.2.3.6.3	Ro 61 -1790/V07-01 (Endothelin Receptor Antagonist): 4-Day Local Tolerance Study in Dogs Twice Daily Short Term Intravenous Infusion		19 - 19	スイス	—	海外	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験
該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
該当資料なし

4.2.3.7.4 依存性試験
該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
該当資料なし

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考
4.2.3.7.7.1	Haemolysis test, plasma precipitation and plasma turbidity tests with Ro 61-1790N01-01 on heparinated whole blood and plasma of dogs		19 - 19	スイス	—	海外	評価
4.2.3.7.7.2	ACT-108475A: Cytotoxicity Assay in vitro with Balb/c 3T3 Cells: Neutral Red (NR) Test During Simultaneous Irradiation with Artificial Sunlight	Idorsia Pharmaceuticals Ltd.	20 - 20	ドイツ	—	海外	評価
4.2.3.7.7.3	Acute Phototoxicity Study with the Endothelin Receptor Antagonist Ro 61-1790/V01-01 (Lot. GFE 0294) in the RORO-n Hairless Rat		19	スイス	—	海外	参考
4.2.3.7.7.4	ACT-108475 + Nimodipine - 2-week continuous intravenous infusion and oral (capsules) toxicity study in the beagle dog		20 - 20	フランス	—	海外	評価

4.3 参考文献

資料番号	書 誌
4.3.1	An SJ, Boyd R, Wang Y, Qiu X, Wang HD. Endothelin-1 expression in vascular adventitial fibroblasts. <i>Am J Physiol.</i> 2006; 290(2): H700-8.
4.3.2	Clozel M, Watanabe H. BQ-123, a peptidic endothelin ETA receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. <i>Life Sci.</i> 1993; 52(9): 825-34.
4.3.3	Hardebo JE, Kåhrström J, Owman C, Salford LG. Endothelin is a potent constrictor of human intracranial arteries and veins. <i>Blood Vessels.</i> 1989; 26(5): 249-53.
4.3.4	Itoh S, Sasaki T, Asai A, Kuchino Y. Prevention of delayed vasospasm by an endothelin ETA receptor antagonist, BQ-123: change of ETA receptor mRNA expression in a canine subarachnoid hemorrhage model. <i>J Neurosurg.</i> 1994; 81(5): 759-64.
4.3.5	Li JS, Larivière R, Schiffrin EL. Effect of a nonselective endothelin antagonist on vascular remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Evidence for a role of endothelin in vascular hypertrophy. <i>Hypertension.</i> 1994; 24(2): 183-8.
4.3.6	Mima T, Yanagisawa M, Shigeno T, Saito A, Goto K, Takakura K, et al. Endothelin acts in feline and canine cerebral arteries from the adventitial side. <i>Stroke.</i> 1989; 20(11): 1553-6.
4.3.7	Roux S, Löffler BM, Gray GA, Sprecher U, Clozel M, Clozel JP. The role of endothelin in experimental cerebral vasospasm. <i>Neurosurgery.</i> 1995; 37(1): 78-85.
4.3.8	Roux S, Breu V, Giller T, Neidhart W, Ramuz H, Coassolo P, et al. Ro 61-1790, a new hydrosoluble endothelin antagonist: general pharmacology and effects on experimental cerebral vasospasm. <i>J Pharmacol Exp Ther.</i> 1997; 283(3): 1110-8.
4.3.9	Shigeno T, Clozel M, Sakai S, Saito A, Goto K. The effect of bosentan, a new potent endothelin receptor antagonist, on the pathogenesis of cerebral vasospasm. <i>Neurosurgery.</i> 1995; 37(1): 87-90; discussion: 90-1.
4.3.10	Teerlink JR, Carteaux JP, Sprecher U, Löffler BM, Clozel M, Clozel JP. Role of endogenous endothelin in normal hemodynamic status of anesthetized dogs. <i>Am J Physiol.</i> 1995; 268(1Pt 2): H432-40.
4.3.11	Vatter H, Konczalla J, Weidauer S, Preibisch C, Zimmermann M, Raabe A, et al. Effect of delayed cerebral vasospasm on cerebrovascular endothelin A receptor expression and function. <i>J Neurosurg.</i> 2007; 107(1): 121-7.
4.3.12	Tanaka Y, Slitt AL, Leazer TM, Maher JM, Klaassen CD. Tissue distribution and hormonal regulation of the breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in rats and mice. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2005; 326(1): 181-7.
4.3.13	Haslam IS, Wright JA, O'Reilly DA, Coleman T, Simmons NL. Intestinal ciprofloxacin efflux: the role of breast cancer resistance protein (ABCG2). <i>Drug Metab Dispos.</i> 2011; 39(12): 2321-8.
4.3.14	Kalvass JC, Polli JW, Bourdet DL, Feng B, Huang SM, Liu X, et al. Why clinical modulation of efflux transport at the human blood-brain barrier is unlikely: The ITC consortium evidence-based position. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2013; 94(1): 80-94.
4.3.15	Albassam MA, Metz AL, Gragtmans NJ, King LM, Macallum GE, Hallak H, et al. Coronary arteriopathy in monkeys following administration of CI-1020, an endothelin A receptor antagonist. <i>Toxicol Pathol.</i> 1999; 27(2): 156-64.
4.3.16	Albassam MA, Metz AL, Potoczak RE, Gallagher KP, Haleen S, Hallak H, et al. Studies on coronary arteriopathy in dogs following administration of CI-1020, an endothelin A receptor antagonist. <i>Toxicol Pathol.</i> 2001; 29(3): 277-84.
4.3.17	Bendjama K, Guionaud S, Aras G, Arber N, Badimon L, Bamberger U, et al. Translation strategy for the qualification of drug-induced vascular injury biomarkers. <i>Toxicol Pathol.</i> 2014; 42(4): 658-71.

4.3.18	Calderone L, Grimes P, Shalev M. Acute reversible cataract induced by xylazine and by ketamine-xylazine anesthesia in rats and mice. <i>Exp Eye Res.</i> 1986; 42(4): 331-7.
4.3.19	Clemo FA, Evering WE, Snyder PW, Albassam MA. Differentiating spontaneous from drug-induced vascular injury in the dog. <i>Toxicol Pathol.</i> 2003; 31 Suppl:
4.3.20	Clouthier DE, Hosoda K, Richardson JA, Williams SC, Yanagisawa H, Kuwaki T, et al. Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. <i>Development.</i> 1998; 125(5): 813-24.
4.3.21	Creasy DM. Pathogenesis of male reproductive toxicity. <i>Toxicol Pathol.</i> 2001; 29(1): 64-76.
4.3.22	Dejana E, Hirschi KK, Simons M. The molecular basis of endothelial cell plasticity. <i>Nat Commun.</i> 2017, 8: 14361.
4.3.23	Detweiler DK. Spontaneous and induced arterial disease in the dog: pathology and pathogenesis. <i>Toxicol Pathol.</i> 1989; 17(1 Pt 2): 94-108.
4.3.24	Dincer Z, Piccicuto V, Walker UJ, Mahl A, McKeag S. Spontaneous and drug induced arteritis/polyarteritis in the Göttingen minipig. <i>Toxicol Pathol.</i> 2018; 46(2): 121-30.
4.3.25	Dogterom P, Zbinden G, Reznik GK. Cardiotoxicity of vasodilators and positive inotropic/vasodilating drugs in dogs: an overview. <i>Crit Rev Toxicol.</i> 1992; 22(3-4): 203-41.
4.3.26	Ergün S, Harneit S, Paust HJ, Mukhopadhyay AK, Holstein AF. Endothelin and endothelin receptors A and B in the human testis. <i>Anat Embryol (Berl).</i> 1999; 199(3): 207-14.
4.3.27	Filippini A, Tripiciano A, Palombi F, Teti A, Paniccia R, Stefanini M, et al. Rat testicular myoid cells respond to endothelin: characterization of binding and signal transduction pathway. <i>Endocrinology.</i> 1993; 133(4): 1789-96.
4.3.28	Frazier KS, Engelhardt JA, Fant P, Guionaud S, Henry SP, Leach MW, et al. Scientific and regulatory policy committee points-to-consider paper*: Drug-induced
4.3.29	Gad SC, Dincer Z, Svendsen O, Skaanild MT. The minipig. In: <i>Animal models in toxicology.</i> Gad SC, editor, 2nd ed., Boca Raton, FL: CRC Press; 2006, p. 731-
4.3.30	Goubin S, Reynaud L, Bellebeau F. Investigation of the cause of corneal opacities encountered in continuous IV infusion studies in rats. <i>Toxicol Lett.</i> 2006; 164S: S88.
4.3.31	Guillevin L, Dörner T. Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. <i>Arthritis Res Ther.</i> 2007; 9(Suppl 2): S9.
4.3.32	Greaves P. Patterns of drug-induced cardiovascular pathology in the beagle dog: relevance for humans. <i>Exp Toxicol Pathol.</i> 1998; 50(4-6): 283-93.
4.3.33	Greaves P. Cardiovascular system. In: <i>Histopathology of preclinical toxicity studies.</i> 3rd ed., Amsterdam: Elsevier; 2007, p. 280-3.
4.3.34	Greaves P. Cardiovascular system. In: <i>Histopathology of preclinical toxicity studies.</i> 4th ed., Amsterdam: Elsevier; 2012, p. 298-300.
4.3.35	Gleason TR, Chengelis CP. The ambulatory model in dog multidose infusion toxicity studies. In: <i>Handbook of pre-clinical continuous intravenous infusion.</i> Healing G, Smith D, editor, London: Taylor & Francis; 2000, p 148-160.
4.3.36	医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス、薬食審査発0219第4号、平成22年2月19日
4.3.37	医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス、薬審315号、平成9年4月14日
4.3.38	Jensen HE1, Gyllenstein J, Hofman C, Leifsson PS, Agerholm JS, Boye M, et al. Histologic and bacteriologic findings in valvular endocarditis of slaughter-age pigs. <i>J Vet Diagn Invest.</i> 2010; 22(6): 921-7.
4.3.39	Jones HB, Macpherson A, Betton GR, Davis AS, Siddall R, Greaves P. Endothelin antagonist-induced coronary and systemic arteritis in the beagle dog. <i>Toxicol Pathol.</i> 2003; 31(3): 263-72.
4.3.40	Joseph EC, Rees, JA., Dayan, AD. Mesenteric arteriopathy in the rat induced by phosphodiesterase III inhibitors: An investigation of morphological, ultrastructural, and hemodynamic changes. <i>Toxicol Pathol.</i> 1996; 24(4), 436-50.
4.3.41	Joseph EC. Arterial lesions induced by phosphodiesterase III (PDE III) inhibitors and DA(1) agonists. <i>Toxicol Lett.</i> 2000; 112-113: 537-46.

4.3.42	Karam H, Heudes D, Hess P, Löffler BM, Clozel M, Clozel JP. Respective role of humoral factors and blood pressure in cardiac remodeling of DOCA hypertensive rats. <i>Cardiovasc Res.</i> 1996; 31(2): 287-95.
4.3.43	Kerns W, Schwartz L, Blanchard K, Burchiel S, Essayan D, Fung E, et al. Drug-induced vascular injury - a quest for biomarkers. <i>Toxicol Appl Pharmacol.</i> 2005; 203(1): 62-87.
4.3.44	Lilbert J, Mowat V. Common vascular changes in the jugular vein of saline controls in continuous infusion in the beagle dog. <i>Toxicol Pathol.</i> 2004; 32(6): 694-
4.3.45	Loget O, Nanuel C, Le Bigot JF, Foster R. Corneal damage following continuous infusion in rats. possible explanation and preventative measures. In: <i>Advances in ocular toxicology.</i> Green K, editor, New York: Plenum Press; 1997, p. 55-62.
4.3.46	Louden C, Nambi P, Branch C, Gossett K, Pullen M, Eustis S, et al. Coronary arterial lesions in dogs treated with an endothelin receptor antagonist. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 1998; 31(Suppl 1): S384-5.
4.3.47	Louden CS, Nambi P, Pullen MA, Thomas RA, Tierney LA, Solleveld HA, et al. Endothelin receptor subtype distribution predisposes coronary arteries to damage. <i>Am J Pathol.</i> 2000; 157(1): 123-34.
4.3.48	Louden C, Morgan DG. Pathology and pathophysiology of drug - induced arterial injury in laboratory animals and its implications on the evaluation of novel chemical entities for human clinical trials. <i>Pharmacol Toxicol.</i> 2001; 89(4): 158-70.
4.3.49	Louden C, Brott D, Katein A, Kelly T, Gould S, Jones H, et al. Biomarkers and mechanisms of drug-induced vascular injury in non-rodents. <i>Toxicol Pathol.</i> 2006; 34(1): 19-26.
4.3.50	Maekawa M, Kamimura K, Nagano T. Peritubular myoid cells in the testis: their structure and function. <i>Arch Histol Cytol.</i> 1996; 59(1): 1-13.
4.3.51	MacDonald RI, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. <i>Stroke.</i> 2012; 43(6): 1463-9.
4.3.52	McDuffie JE, Yu X, Sobocinski G, Song Y, Chupka J, Albassam M. Acute coronary artery injury in dogs following administration of CI-1034, an endothelin A receptor antagonist. <i>Cardiovasc Toxicol.</i> 2006; 6(1): 25-38.
4.3.53	Mesfin GM, Piper RC, DuCharme DW, Carlson RG, Humphrey SJ, Zins GR. Pathogenesis of cardiovascular alterations in dogs treated with minoxidil. <i>Toxicol Pathol.</i> 1989; 17(1 Pt 2): 164-81.
4.3.54	Mesfin, GM, Robinson FG, Higgins MJ, Zhong WZ, DuCharme DW. The pharmacologic basis of the cardiovascular toxicity of minoxidil in the dog. <i>Toxicol Pathol.</i> 1995; 23(4): 498-506.
4.3.55	Mikaelian I, Cameron M, Dalmas DA, Enerson BE, Gonzales RJ, Guionaud S, et al. Nonclinical safety biomarkers of drug-induced vascular injury: current status and blueprint for the future. <i>Toxicol Pathol.</i> 2014; 42(4): 635-57.
4.3.56	Rehm S. Spontaneous testicular lesions in purpose-bred beagle dogs. <i>Toxicol Pathol.</i> 2000; 28(6): 782-7.
4.3.57	Romano F, Tripiciano A, Muciaccia B, De Cesaris P, Ziparo E, Palombi F, et al. The contractile phenotype of peritubular smooth muscle cells is locally controlled: possible implications in male fertility. <i>Contraception.</i> 2005; 72(4): 294-7.
4.3.58	Sato J, Doi T, Wako Y, Hamamura H, Kanno T, Tsuchitani M, et al. Histopathology of incidental findings in beagles used in toxicity studies. <i>J Toxicol Pathol.</i> 2012; 25(1): 103-34.
4.3.59	Schlüter G. Toxicological investigations with nimodipine. Summary of relevant studies. <i>Arzneimittelforschung.</i> 1986; 36(12): 1733-5.
4.3.60	Schneider, M. P., Boesen, E. I., and Pollock, D. M. Contrasting actions of endothelin ETA and ETB receptors in cardiovascular disease. <i>Annu Rev Pharmacol Toxicol.</i> 2007; 47: 731-59.

4.3.61	Stephan-Gueldner M, Inomata A. Coronary arterial lesions induced by endothelin antagonists. <i>Toxicol Lett.</i> 2000; 112-113: 531-5.
4.3.62	Svendsen O. The minipig in toxicology. <i>Exp Toxicol Pathol.</i> 2006; 57(5-6): 335-9.
4.3.63	Svendsen O, Skydsgaard M, Aarup V, Kjastrup S. Spontaneously occurring microscopic lesions in selected organs of the Gottingen minipig. <i>Scand J Lab Animal Sci.</i> 1998; 25(Suppl. 1): 231-43.
4.3.64	Takagi H, Reinach PS, Yoshimura N, Honda Y. Endothelin-1 promotes corneal epithelial wound healing in rabbits. <i>Curr Eye Res.</i> 1994; 13(8): 625-8.
4.3.65	Thuilliez C, Tortoreau A, Perron-Lepage MF, Howroyd P, Gauthier B. Spontaneous testicular tubular hypoplasia/atrophy in the Göttingen minipig: a retrospective study. <i>Toxicol Pathol.</i> 2014; 42(6): 1024-31.
4.3.66	Tortoreau A, Howroyd P, Lorentsen H. Onset of puberty and normal histological appearances of the reproductive organs in peripubertal female Göttingen minipigs. <i>Toxicol Pathol.</i> 2013; 41(8): 1116-25.
4.3.67	Treinen KA, Loudon C, Dennis MJ, Wier PJ. Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits. <i>Teratology.</i> 1999; 59(1): 51-9.
4.3.68	Tripiciano A, Palombi F, Ziparo E, Filippini A. Dual control of seminiferous tubule contractility mediated by ETA and ETB endothelin receptor subtypes. <i>FASEB J.</i> 1997; 11(4): 276-86.
4.3.69	Turner PV, Albassam MA. Susceptibility of rats to corneal lesions after injectable anesthesia. <i>Comp Med.</i> 2005; 55(2): 175-82.
4.3.70	Weber K, Mowat V, Hartmann E, Razinger T, Chevalier HJ, Blumbach K, et al. Pathology in continuous infusion studies in rodents and non-rodents and ITO (infusion technology organization) - recommended protocol for tissue sampling and terminology for procedure-related lesions. <i>J Toxicol Pathol.</i> 2011; 24(2): 113-
4.3.71	Zabka TS, Bendjama K. Vascular injury biomarkers. In: <i>Drug discovery toxicology: from target assessment to translational biomarkers.</i> Will Y, McDuffie JE, Olaharski AJ, Jeffy BD, editors, New Jersey: John Wiley & Sons; 2016, p 397-406.
4.3.72	Spence S, Anderson C, Cukierski M, Patrick D. Teratogenic effects of the endothelin receptor antagonist L-753,037 in the rat. <i>Reprod Toxicol.</i> 1999; 13(1): 15-
4.3.73	Creasy DM, A review of the effects of Ro 61-1790 on the testes of rats, dogs and minipigs and their potential significance to man; Internal report; 26 August 2004.
4.3.74	Greaves P. Male genital tract. In: <i>Histopathology of preclinical toxicity studies.</i> 4th ed., Amsterdam: Elsevier; 2012, p. 639-40.
4.3.75	Asano T, Ikegaki I, Satoh S, Suzuki Y, Shibuya M, Sugita K, et al. Endothelin: a potential modulator of cerebral vasospasm. <i>Eur J Pharmacol.</i> 1990; 190(3): 365-
4.3.76	Boulanger C, Lüscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. <i>J Clin Invest.</i> 1990; 85(2): 587-90.
4.3.77	Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schütt S, et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. <i>Stroke.</i> 2000; 31(12): 2971-5.
4.3.78	Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Tacleer (Bosentan) Tablets. <i>Pharmacology Reviews.</i> p.8. November 20, 2001.
4.3.79	Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Letairis (Ambrisentan) Tablets. <i>Pharmacology Reviews.</i> p.62. August 21, 2007.
4.3.80	Food and Drug Administration. Drug Approval Package. Opsumit (macitentan) Tablets. <i>Pharmacology Reviews.</i> p.9. October 18, 2013.
4.3.81	Foley PL, Caner HH, Kassell NF, Lee KS. Reversal of subarachnoid hemorrhage-induced vasoconstriction with an endothelin receptor antagonist. <i>Neurosurgery.</i> 1994; 34(1): 108-12.
4.3.82	Giaid A, Gibson SJ, Ibrahim BN, Legon S, Bloom SR, Yanagisawa M, et al. Endothelin 1, an endothelium-derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1989; 86(19): 7634-8.
4.3.83	Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. <i>Trends Immunol.</i> 2002; 23(11): 535-41.
4.3.84	Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. <i>Am J Physiol.</i> 1985; 248(5 Pt 1): C550-6.

4.3.85	Iglarz M, Clozel M. Mechanisms of ET-1-induced endothelial dysfunction. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2007; 50(6): 621-8.
4.3.86	Kanse SM, Takahashi K, Warren JB, Perera T, Porta M, Ghatei M, et al. Production of endothelin by vascular smooth muscle cells. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 1991; 17(Suppl 7): S113-6.
4.3.87	Kurihara Y, Kurihara H, Suzuki H, Kodama T, Maemura K, Nagai R, et al. Elevated blood pressure and craniofacial abnormalities in mice deficient in endothelin-1. <i>Nature.</i> 1994; 368(6473): 703-10.
4.3.88	Lin G, Macdonald RL, Marton LS, Kowalczyk A, Solenski NJ, Weir BK. Hemoglobin increases endothelin-1 in endothelial cells by decreasing nitric oxide. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2001; 280(3): 824-30.
4.3.89	Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. <i>Nat Rev Neurol.</i> 2014;10(1): 44-58.
4.3.90	Pierre LN, Davenport AP. Autoradiographic study of endothelin receptors in human cerebral arteries. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 1995; 26(Suppl 3): S326-8.
4.3.91	Pluta RM, Boock RJ, Afshar JK, Clouse K, Bacic M, Ehrenreich H, et al. Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. <i>J Neurosurg.</i> 1997; 87(2): 287-93.
4.3.92	Saito A, Shiba R, Yanagisawa M, Masaki T, Kimura S, Yamada K, et al. Endothelins: vasoconstrictor effects and localization in canine cerebral arteries. <i>Br J Pharmacol.</i> 1991; 103(1): 1129-35.
4.3.93	Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. <i>J Neurosurg.</i> 1995; 82(1): 55-62.
4.3.94	The International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. <i>Nat Rev Drug Discov.</i> 2010; 9(3): 215-36.
4.3.95	Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. <i>Nature.</i> 1988; 332(6163): 411-5.
4.3.96	Zuccarello M, Soattin GB, Lewis AI, Breu V, Hallak H, Rapoport RM. Prevention of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm by oral administration of endothelin receptor antagonists. <i>J Neurosurg.</i> 1996; 84(3): 503-7.
4.3.97	Burnier M, Forni V. Endothelin receptor antagonists: a place in the management of essential hypertension?. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2012; 27(3): 865-8.
4.3.98	Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L, et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: Why a new approach is needed. <i>Am Heart J.</i> 2010; 159(2): 245-57.
4.3.99	Jeppesen G, Skydsgaard M. Spontaneous background pathology in Göttingen minipigs. <i>Toxicol Pathol.</i> 2015; 43(2): 257-66.
4.3.100	Helke KL, Nelson KN, Sargeant AM, Jacob B, McKeag S, Haruna J, et al. Background pathological changes in minipigs: A comparison of the incidence and nature among different breeds and populations of minipigs. <i>Toxicol Pathol.</i> 2016; 44(3): 325-37.
4.3.101	Hottendorf GH, Hirth RS. Lesions of spontaneous subclinical disease in Beagle dogs. <i>Vet Pathol.</i> 1974; 11(3): 240-58.
4.3.102	Skysgaard M, Dincer Z, Haschek WM, Helke K, Jacob B, Jacobsen B, et al. International harmonization of nomenclature and diagnostic criteria (INHAND): nonproliferative and proliferative lesions of the minipig. <i>Toxicol Pathol.</i> 2021; 49(1): 110-228.
4.3.103	Morishima H, Nonoyama T, Sasaki S, Miyajima H. Spontaneous lesions in beagle dogs used in toxicity studies. <i>Exp Anim.</i> 1990; 39(2): 239-48.

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.2	臨床試験一覧表	イドルシア ファーマシュー ティカルズジャ パン株式会社	—	—	—	—	—	—

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.1.4.1	Quantitative Determination of Ro 61-1790 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS – Analytical Method and Validation Report		19 - (報告書作成日)	USA	—	海外	評価	無
5.3.1.4.2	Quantitative Determination of VML 588 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS - Analytical Method and Cross-Validation Report		19 - (報告書作成日)	USA	—	海外	参考	無
5.3.1.4.3	Partial Validation for the Quantitation of AXV-034343 in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS		20 - (報告書作成日)	USA	—	海外	参考	無
5.3.1.4.4	Validation of a method for the quantification of clazosentan in human plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価	無
5.3.1.4.5	Validation of an Analytical Method for the Determination of ACT-108475 in Human Plasma Samples by LC-MS/MS	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 - 20	スイス	—	海外	評価	無
5.3.1.4.6	Quantitative Determination of VML 588 in Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS - Method Validation Report		20 - (報告書作成日)	USA	—	海外	参考	無
5.3.1.4.7	Validation of a method for the quantification of Clazosentan and Nimodipine in human plasma by LC-MS/MS		20 - 20	スイス	—	海外	評価	無

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.3.1.1	A study of the tolerability, safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics of ascending i.v. doses of the endothelin antagonist VML 588 (previously Ro 61-1790) in young, healthy, male volunteers (VML 588-1001)		19 - 19	フランス	van Giersbergen PL, Dingemanse J, Eur J Clin Pharmacol. 2007;63(2):151-8	海外	参考	無
5.3.3.1.2	A Phase I, two centre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, ascending dose study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous intravenous infusion of a selective endothelin A (ET _A) receptor antagonist, VML 588, in healthy subjects (VML 588-1002)		19 - 19	UK	van Giersbergen PL, Dingemanse J, Clin Drug Investig. 2007; 27(11):797-802	海外	参考	無
5.3.3.1.3	A Phase I study to investigate the distribution, metabolism and excretion of [¹⁴ C]-VML 588 following a 3 hour intravenous infusion (0.2 mg/kg/h) to healthy male subjects (VML 588-1006)		19 - 19	UK	van Giersbergen PL, Treiber A, Dingemanse J, Int J Clin Pharmacol Ther. 2009; 47(3):169-77	海外	参考	無

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書
該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.3.3.1	Single-center, open-label, parallel group, phase I study to investigate the pharmacokinetics, tolerability, and safety of clazosentan in patients with severe renal impairment (AC-054-103)		20 - 20	モルドバ	Bruderer S, Sasu B, Tsvitbaum N, Dingemanse J, J Clin Pharmacol. 2011;51(3):413-21	海外	評価	有
5.3.3.3.2	Single-center, open-label, phase I study to investigate the pharmacokinetics (PK), tolerability, and safety of clazosentan in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment due to liver cirrhosis (AC-054-104)		20 - 20	モルドバ	Bruderer S, Detishin V, Tsvitbaum N, Dingemanse J, Br J Clin Pharmacol. 2011;71(1):52-60	海外	評価	有
5.3.3.3.3	Single center, open-label, parallel-group, ascending staggered dose study to compare the pharmacokinetics, tolerability, and safety of clazosentan in Japanese and Caucasian healthy subjects (AC-054-101)		20 - 20	UK	van Giersbergen PL, Gunawardena KA, Dingemanse J, J Clin Pharmacol. 2007; 47(11):1374-80	海外	評価	有

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.3.4.1	A Phase I, single centre, randomised, single-blind, placebo-controlled, two-way cross-over study to investigate the safety and tolerability of intravenous VML 588 when co-administered with nimodipine, and the pharmacodynamic interaction between VML 588 and nimodipine in healthy male subjects (VML 588-1007)		19 - 19	UK	van Giersbergen PL, Dingemanse J, Acta Neurochirurgica. 2008;104(5):127-130	海外	参考	無
5.3.3.4.2	A single-center, randomized, double-blind, two-period cross-over study to investigate the effect of rifampicin on the pharmacokinetics of clazosentan in healthy male subjects (ID-054-106)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	20 - 20	オランダ	Juif PE, Voors-Pette C, Ufer M, et al., Clin Transl Sci. 2019; 12(5):440-444	海外	評価	有

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.3.5.1	A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-cause mortality in adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by surgical clipping. Population PK/PD analyses [AC-054-301 (CONSCIOUS-2)]	FB2D Clinical Research Consulting, EMF Consulting	—	—	Zisowsky J, Fuseau E, Bruderer S, et al., Eur J Clin Pharmacol. 2014;70:409-419	海外	参考	有
5.3.3.5.2	Population-based pharmacokinetic modeling of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [AC-054-302 (CONSCIOUS-3)]	Actelion Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	参考	有

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提出の有無
5.3.4.1.1	A Phase I placebo controlled crossover study investigating the effects of VML 588 on the local responses to intra-arterial infusion of endothelin-1 in healthy male subjects (VML 588-1003)	[REDACTED]	19[REDACTED] - 19[REDACTED]	UK	—	海外	参考	無
5.3.4.1.2	A Phase I, randomised, placebo-controlled, crossover study to determine the effects of a selective endothelin receptor antagonist (VML 588) on the systemic and renal haemodynamic response to an intravenous infusion of endothelin-1 in healthy male subjects. (VML 588-1005)	[REDACTED]	19[REDACTED] - 20[REDACTED]	オランダ	—	海外	参考	無
5.3.4.1.3	Randomized, double-blind (for clazosentan), placebo- and moxifloxacin-controlled, 3-way cross-over phase 1 study to assess the effect of two intravenous doses of clazosentan on the QTc interval duration in healthy subjects (ID-054-107)	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	2018/9 - 2018/10	オランダ	Juif PE, Dingemans J, Voors-Pette C, Ufer M, AAPS J. 2020;22(5):103	海外	評価	有

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提出の有無
5.3.4.2.1	AC-054-301 and AC-054-302 (CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3): Modeling and Simulation Report Analysis of PK/QT effects of clazosentan	Actelion Pharmaceuticals Ltd	—	—	—	海外	参考	無

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.5.1.1	A Phase IIa, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized study to assess the safety and tolerability and pharmacodynamic effects of intravenous administration of the selective endothelin A (ETA) receptor antagonist clazosentan (AXV-034343) for the prevention of cerebral vasospasm, following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) (AXV-034-2S01)	Axovan AG, Actelion Pharmaceuticals Ltd	2002/10/11 - 2003/5/11	ドイツ	Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et. al., J Neurosurg. 2005;103:9-17.	海外	参考	無
5.3.5.1.2	A Phase IIb, multi-center, international, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study for the prevention of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) by intravenous administration of clazosentan, a selective endothelin A (ETA) receptor antagonist. [AC-054-201 (CONSCIOUS-1)]	Actelion Pharmaceuticals Ltd	2005/1/10 - 2006/3/30	オーストリア、カナダ、フィンランド、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、スウェーデン、スイス、UK、USA	Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et.al., Stroke. 2008;39:3015-21	海外	評価	有
5.3.5.1.3	動脈瘤性くも膜下出血のクリッピング術後患者に対するclazosentanの脳血管攣縮抑制作用及び安全性の検討－多施設共同、国際、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較試験－ (AC-054-202)	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社	2009/6/22 - 2010/12/31	日本（22施設）、韓国（10施設）	Fujimura M, Joo JY, Kim JS, et al., Cerebrovasc Dis. 2017; 44: 59–67	国内/ 海外	評価	有

5.3.5.1.4	A prospective, multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-cause mortality in adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by surgical clipping [AC-054-301 (CONSCIOUS-2)]	Actelion Pharmaceuticals Ltd	2007/12/14 - 2010/7/13	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、中国、クロアチア、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、インド、イタリア、韓国、ニュージーランド、ノルウェー、ポーランド、ロシア、セルビア、シンガポール、スロベニア、スペイン、スウェーデン、スイス、USA、ウクライナ	Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al., Lancet Neurol 2011;10:618–25.	海外	参考	無
5.3.5.1.5	A prospective, multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reducing vasospasm-related morbidity and all-cause mortality in adult patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated by endovascular coiling [AC-054-302 (CONSCIOUS-3)]	Actelion Pharmaceuticals Ltd	2009/7/10 - 2011/1/26	アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、チリ、チェコ、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イスラエル、イタリア、メキシコ、ノルウェー、ポーランド、シンガポール、スロベニア、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、USA	Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al., Stroke. 2012;43:A43.	海外	参考	無
5.3.5.1.6	動脈瘤性くも膜下出血のコイリング術後患者に対し、クラゾセンタンが攣縮に関連するMorbidity/Mortalityの発現割合を低下させることを検討する前向き、二重盲検、多施設共同、無作為化、第3相試験 (AC-054-305)	イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社	2010/1/1 - 2010/12/31	日本（46施設）	—	国内	評価	有

5.3.5.1.7	動脈瘤性くも膜下出血のクリッピング術後患者に対し、クラゾセンタンが攣縮に関連するMorbidity/Mortalityの発現割合を低下させることを検討する前向き、二重盲検、多施設共同、無作為化、第3相試験 (AC-054-306)	イドルシア ファーマシュー ティカルズジャ パン株式会社	20 - 20	日本（46施設）	—	国内	評価	有
-----------	--	---------------------------------------	------------	----------	---	----	----	---

5.3.5.2 非対照試験報告書
該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.5.3.1	AC-054-305及びAC-054-306の併合解析	イドルシア ファーマシュー ティカルズジャ パン株式会社	—	—	—	国内	評価	有
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	イドルシア ファーマシュー ティカルズジャ パン株式会社	—	—	—	国内/ 海外	評価	有

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	掲載誌	国内/ 海外	評価/ 参考	申請電子 データ提 出の有無
5.3.5.4.1	A double-blind, placebo-controlled, single-centre study of the safety and tolerability of VML 588 in patients with known or probable coronary artery disease undergoing elective coronary angiography (VML 588-2R03)		19 - 20	ドイツ	—	海外	参考	無
5.3.5.4.2	A prospective, multi-center, open-label, single-arm, Phase 2 study to assess the efficacy and safety of clazosentan in reversing angiographically-confirmed cerebral vasospasm in adult subjects with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) treated by surgical clipping or endovascular coiling [AC-054-203 (REVERSE)]	Idorsia Pharmaceuticals Ltd	2016/3/21 - 2017/5/2	スイス、フランス、 フィンランド	Higashida RT, Bruder N, Gupta R, Guzman R, et al., World Neurosurg. 2019;128:e639- e648	海外	参考	無

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 該当資料なし

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

- 5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表
- 5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表
- 5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表
- 5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表
- 5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図

5.4 参考文献

資料番号	書 誌
5.4.1	Barker FG II, Ogilby CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage : a metaanalysis. J Neurosurg 1996; 84:405-14.
5.4.2	Cosentino F, KatusiĆ ZS. Does endothelin-1 play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm? Stroke. 1994;25(4):904-8.
5.4.3	Crowley RW, Medel R, Dumont AS. Angiographic Vasospasm Is Strongly Correlated With Cerebral Infarction After Subarachnoid Hemorrhage. Stroke 2011; 42: 919-23.
5.4.4	Daou BJ, Koduri A, Thompson BG. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. CNS Neurosci Ther. 2019;25:1096-1112.
5.4.5	de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2007;30: 22-30.
5.4.6	Enomoto Y, Yoshimura S, Yamada K, et al. Convulsion during intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurol Med Chir (Tokyo) 2010; 50: 7-12.
5.4.7	Etminan N, Chang HS, Hackenberg K. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population, A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019;76(5): 588-597.
5.4.8	Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage : J Neurosurg 1993; 78 : 537-47.
5.4.9	Macdonald RL. Management of cerebral vasospasm. Neurosurg Rev. 2006; 29(3):179-93.
5.4.10	Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2017; 389:656-66.
5.4.11	Minami H, Kuwamura K, Tanaka K, et al. Complication in intra-arterial infusion of fasudil hydrochloride for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. 脳卒中の外科（増刊号）2003; 31: 95-9.
5.4.12	Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE. Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. Neuroradiology 1997; 39: 751-59.
5.4.13	Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, et al. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. J Neurosurg 1995; 82: 55-62.
5.4.14	Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, et al. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. J Neurosurg 1992; 76: 571-7.
5.4.15	Tippler B, Herbst C, Simmet T. Evidence for the formation of endothelin by lysed red blood cells from endogenous precursor. Eur J Pharmacol 1994; 271: 131-9.
5.4.16	Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a phase II randomized placebo-controlled trial. Stroke 2005; 36: 1627-32.
5.4.17	Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature. 1988; 332(6163):411-5.
5.4.18	Westermaier T, Stetter C, Vince GH. Prophylactic intravenous magnesium sulfate for treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage : a randomized, placebo-controlled, clinical study. Crit Care Med 2010; 38: 1284-90.
5.4.19	井川房夫、日高敏和、黒川泰玄、米澤 潮、小林祥泰. 本邦の脳動脈瘤治療の現状. 脳卒中の外科. 2015;43:262-266.
5.4.20	小野健一郎、城谷寿樹 和田孝次郎 塩酸フェスジル動注効果の持続時間. No Shinkei Geka 2005; 33(2): 133-40.

5.4.21	平成30 年（2018）人口動態統計（確定数）の概況 第7表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10 万対）
5.4.22	EBM に基づくクモ膜下出血診療ガイドライン. 日本脳卒中の外科学会 2008.
5.4.23	日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2015[追補2019対応].
5.4.24	林健太郎、永田泉 クリッピング術とコイル塞栓術の使い分け. Clinical Neuroscience 2013; 31(4): 459-60.
5.4.25	菱川朋人、伊達勲 脳血管攣縮に対する薬物療法. No Shinkei Geka 2017; 45(3): 265-70.
5.4.26	医薬品等安全性情報No.151. 平成10年12月厚生省医薬安全局発
5.4.27	オザグレルナトリウム医薬品インタビューフォーム. 2019年7月（改訂第6版）
5.4.28	Avelox® (moxifloxacin) Summary of product characteristics.
5.4.29	Blake JAR, Pritchard M, Ding S, Smith GCM. Burchell B, Wolf CR, Friedberg T. Coexpression of a human P450 (CYP 3A4) and P450 reductase generates a highly functional monooxygenase system in Escherichia coli. FEBS Letters 1996; 397:210-4.
5.4.30	U.S. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry (Draft): Clinical Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. Rockville, MD: January 2020.
5.4.31	Omura T, R. Sato R. The carbon monoxide binding pigment of liver microsomes. I: evidence for its hemoprotein structure. J Biol Chem 1964; 239:2370-85.
5.4.32	Poirier A, Portmann R, Cascais AC, Bader U, Walter I, Ullah M, Funk C. The need for human breast cancer resistance protein substrate and inhibition evaluation in drug discovery and development: why, when, and how? Drug Metab Dispos 2014; 42(9):1466-77.
5.4.33	Vignati LA, Bogni A, Grossi P, Monshouwer M. A human and mouse pregnane X receptor reporter gene assay in combination with cytotoxicity measurements as a tool to evaluate species-specific CYP3A induction. Toxicology 2004; 199:23-33.
5.4.34	非抗不整脈薬におけるQT/QTc間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について. 平成21年10月23日 薬食審査発1023第1号.
5.4.35	柴垣有吾 水代謝（ナトリウム濃度）異常の考え方. 日腎会誌 2008; 50(2): 76-83.
5.4.36	Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of Cerebral Vasospasm to Subarachnoid Hemorrhage Visualized by Computerized Tomographic Scanning. Neurosurgery. 1980; 6(1):1-9.
5.4.37	Lyden P, Lu M, Jackson C. Underlying Structure of the National Institutes of Health Stroke Scale. Stroke. 1999; 30:2347-54.
5.4.38	Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hmorrhage Grading Scale. J Neurosurg. 1988;68:985-6.
5.4.39	Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. J Neurotrauma. 1998; 15(8):573-85.
5.4.40	小宮山雅樹, 石黒友也, 中島英樹. Fisher group 4の誤解. 脳卒中の外科. 2015; 43:232-33.
5.4.41	Management of Safety Information from Clinical Trials: Report of CIOMS Working Group VI.2005
5.4.42	患者調査 平成29年患者調査閲覧 閲覧第74表（その9）退院患者平均在院日数（療養病床）
5.4.43	患者調査 平成29年患者調査閲覧 閲覧第74表（その6）退院患者平均在院日数（一般病床）
5.4.44	Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A, et al., Pharmacology of Macitentan , an Orally Active Tissue-Targeting Dual Endothelin Receptor Antagonist : JPET. 2008; 327 : 736-45.
5.4.45	Roux S, Breu V, Giller T, Neidhart W, Ramuz H, Coassolo P, et al. Ro 61-1790, a New Hydrosoluble Endothelin Antagonist : General Pharmacology and Effects on Experimental Cerebral Vasospasm. JPET 1997; 283: 1110-1118.