



ピヴラッツ[®]点滴静注液 150 mg (一般名：クラゾセンタンナトリウム) の 脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者に対する 安全性と有効性：国内特定使用成績調査中間報告

藤本 昇¹⁾／武山和美²⁾／合川侑里²⁾／鈴木涼子²⁾／内田博之²⁾／
西本 聡²⁾／杜 明²⁾／藤後 修³⁾／阿部伸江³⁾／吉村紳一⁴⁾

抄録

エンドセリン受容体拮抗薬であるピヴラッツ[®]点滴静注液 150 mg (一般名：クラゾセンタンナトリウム) は「脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」を効能又は効果として 2022 年 1 月に製造販売承認を世界で初めて取得した。今回、国内特定使用成績調査 (以下、本調査) から 2024 年 1 月 19 日をカットオフとした中間解析結果を報告する。実臨床下においてクラゾセンタンが投与された脳動脈瘤によるくも膜下出血 (aSAH) 患者 1,748 例を安全性解析対象、および有効性解析対象とした。副作用が認められた患者は 34.38% (601/1,748 例) であり、5% 以上に認められた副作用は、胸水 10.24% (179/1,748 例) および肺水腫 7.09% (124/1,748 例) であった。重篤な副作用が認められた患者は 7.55% (132/1,748 例) であった。医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づいた重点調査項目のうち、最も発現割合が高かった副作用は体液貯留関連の副作用であり、20.25% (354/1,748 例) に認められた。脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベント (原因を問わない死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、および脳血管攣縮に関連した遅発性虚血性神経脱落症状) の発現は 9.90% (171/1,728 例) であった。本調査において確認された副作用情報を検討した結果、新たな安全性シグナルや既存の重要なリスクに影響を及ぼす情報はなかった。本報告は、現在実施されている本調査の中間報告のため、クラゾセンタンの安全性および有効性については、さらに調査を継続していく予定である。

キーワード：クラゾセンタン, ピヴラッツ, くも膜下出血, 安全性, 有効性, 使用成績調査

はじめに

脳動脈瘤によるくも膜下出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage : aSAH) は、くも膜下出血の 85% を占めると報告されている¹⁾。また、aSAH 発症 4 ~ 14 日後に 40% ~ 70% の頻度で脳血管攣縮が発現し、脳血管攣縮が発現すると 17% ~

40% の頻度で遅発性虚血性神経脱落症状を呈し、その約半数が脳梗塞に至るといわれている²⁾。脳血管攣縮の発現メカニズムについては十分に解明されたとは言い難いが、エンドセリンが脳血管攣縮の発現に重要な役割を担っていると考えられている。

エンドセリンは、21 のアミノ酸残基からなるペプチドであり、ET-1, ET-2, ET-3 の 3 つのアイソ

1) ネクセラファーマジャパン株式会社 メディカルアフェアーズ本部

2) ネクセラファーマジャパン株式会社 安全性管理本部

3) ネクセラファーマジャパン株式会社 データマネジメント&バイオメトリー本部

4) 兵庫医科大学脳神経外科

フォームが知られている³⁾。なかでも、ET-1は強力な血管収縮物質として知られ、2種類の受容体サブタイプ(ET_AおよびET_B)を介して細胞応答を引き起こす。主に血管平滑筋細胞膜上に発現しているET_A受容体にET-1が結合すると、ジアシルグリセロールおよびイノシトール1,4,5-三リン酸(IP₃)が産生され、直接的またはプロテインキナーゼCを介して血管平滑筋細胞の細胞内カルシウム濃度を上昇させることにより血管収縮を誘発する⁴⁾。一方、主に血管内皮細胞膜上に発現しているET_B受容体にET-1が結合すると、一酸化窒素の産生を促して血管拡張を誘発するが、くも膜下出血後では溶血した赤血球由来のオキシヘモグロビンがNOと結合するため、この作用は阻害される。aSAH発症後には、酸化ヘモグロビン誘発性のET-1産生⁵⁾および赤血球からのET-1放出⁶⁾によりET-1濃度が上昇し、ET_A受容体を介した血管収縮作用により、脳血管攣縮を発症すると考えられている。

クラゾセタンは、血管の収縮を誘発するET_A受容体に対して選択的な拮抗作用を示し、その選択性はET_B受容体の約1,000倍であることが報告されている⁷⁾。Idorsia Pharmaceuticals Ltd(スイス)は、選択的ET_A受容体拮抗薬であるクラゾセタン(製品名:ピヴラッツ[®])の脳血管攣縮の予防効果を期待し、1997年より開発に着手した。日韓共同および海外で実施されたaSAH患者を対象とした第II相試験では、aSAH後の脳血管攣縮の発現割合やその重症度が低下することが示されている⁸⁻¹⁰⁾。さらに、2016年から始めたプラセボを対照とした国内第III相試験では、aSAHのコイリング術後患者およびクリッピング術後患者を対象としてクラゾセタンの脳血管攣縮に関連したmorbidity/mortalityイベント(原因を問わない死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、および脳血管攣縮に関連した遅発性虚血性神経脱落症状)に対する有効性を検証した。その結果、クラゾセタンはプラセボと比較して脳血管攣縮に関連したmorbidity/mortalityイベントの発現リスクを低下させ得ることが検証された¹¹⁾。

クラゾセタンは、本邦では「脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞及び脳虚血症状の発症抑制」を効能又は効果として2022年1月に製造販売承認を世界で初めて取得

し、ア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(現ネクセラファーマジャパン株式会社)より発売された。その承認にあたっては、承認条件として「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」が付与され¹²⁾、実臨床下においてクラゾセタンの安全性と有効性を検討することを目的として、本調査を実施中である。今回、医薬品医療機器総合機構に提出した第4回安全性定期報告書の内容に基づき中間報告を行う。

方 法

1. 調査方法

本調査は、クラゾセタンの安全性と有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査(長期観察)であり、患者の登録期間は2022年4月20日から2028年4月30日、調査期間は2022年4月20日から2029年4月30日を予定して実施されているものである。本調査の実施にあたっては、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令(平成16年12月20日厚生労働省令第171号)」(GPSP省令)を遵守した。

2. 対象患者

本調査は、クラゾセタンが投与された脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者を対象とした。

3. 観察期間

安全性の観察期間はクラゾセタン投与開始から最大6カ月とし、有効性の観察期間はmorbidity/mortalityについては発症から6週、modified Rankin Scale(mRS)スコアについては発症から6週または早期退院、12週、6カ月とした。ただし、6週間経過前に退院し、6週までの情報収集が困難である場合には退院時までを観察期間とした。観察期間終了後、aSAH発症後12週間または6カ月後の情報収集が、入院/外来時またはオンライン診察や電話等も含めて可能な場合は、患者予後の追跡調査を行うこととした。

4. 調査項目

患者背景として、クラゾセタン投与開始時の性別、年齢、くも膜下出血が発現した年月日時刻、破裂動脈瘤に対する術日、実施した手術の種類、術前のFisher分類、術前のWorld Federation of Neurosurgical Surgeons(WFNS)分類、クラゾセタンの投与状況、合併症、および併用薬等の情報を収集した。

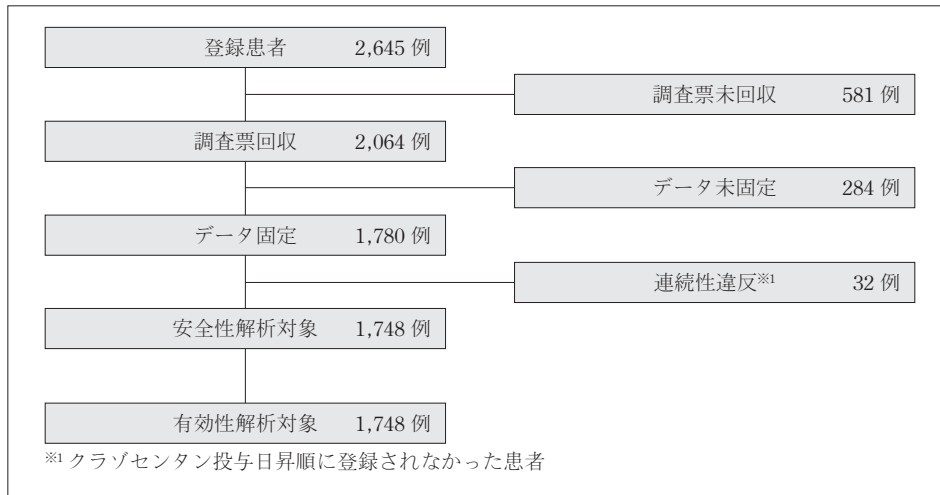


図 1 患者フロー

安全性として、有害事象および副作用、クラゾセンタンの投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象等の発現状況を調査した。副作用は、クラゾセンタンとの因果関係が否定されなかった有害事象と定義した。また、重点調査項目は、医薬品リスク管理計画 (RMP) に基づいて設定した。これらに加えて、安全性に影響を及ぼす要因について解析した。さらに、クラゾセンタン投与開始時期別にみた副作用発現状況について、発売から 2023 年 3 月以前と 2023 年 4 月以降とで比較検討した。

有効性として、脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントの発現状況を調査した。脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントは、原因を問わない死亡、脳血管攣縮に関連した新規脳梗塞、および脳血管攣縮に関連した遅発性虚血性神経脱落症状と定義した。また、有効性に影響を及ぼす要因について解析し、さらに mRS スコアについても調査した。

5. 解析方法

有害事象および副作用の集計には、医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 26.1 を用い、基本語 (PT) および器官別大分類 (SOC) にて集計した。カテゴリ変数は Fisher の正確確率検定または χ^2 検定を用いて解析した。統計解析は SAS ver. 9.4 を用いて行った。

結 果

1. 調査対象患者およびクラゾセンタン投与状況

本中間報告では、2024 年 1 月 19 日をカットオフとして得られた調査票に基づき、データ公表に対する患者本人または代諾者の同意が得られた調査票のデータを対象として解析した。

本調査に登録された患者は 2,645 例であり、うち調査票を回収しデータ固定された患者は 1,780 例であった。除外基準に該当した 32 例 (連続性違反) を解析対象から除外し、1,748 例を対象として安全性解析を実施した (図 1)。また、クラゾセンタンの適応外使用した患者は認められなかったため、安全性解析対象患者 1,748 例をそのまま有効性解析対象として解析した。

安全性解析対象患者 1,748 例の患者背景は表 1 に示すとおりであった。男性 29.9% (523/1,748 例)、女性 70.1% (1,225/1,748 例)、年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 63.0 ± 14.6 歳であり、75 歳以上の患者は 25.7% (437/1,748 例) であった。クリッピング術後患者は 42.7% (747/1,748 例)、コイリング術後患者は 56.1% (980/1,748 例) であった。術前の Fisher 分類は Group 3 が 73.5% (1,257/1,748 例)、術前の WFNS 分類は Grade I および Grade II がそれぞれ 32.7% (567/1,748 例) および 28.9% (500/1,748 例)、Grade V が 13.3% (231/1,748 例) であった。また、併用薬なしが 26.9% (470/1,748 例) であり、併用薬ありが 73.1% (1,278/1,748 例) であった。併用薬の内訳は、フェスジル塩酸塩

表1 患者背景

項目		安全性解析対象 (N = 1,748)	(構成割合)
性別	男性	523	(29.9%)
	女性	1,225	(70.1%)
年齢 ^{※1} , 歳	平均値 (標準偏差)	63.0 (14.6)	
年齢層 1	15 歳未満	1	(0.1%)
	15 - 25 歳未満	3	(0.2%)
	25 - 35 歳未満	28	(1.6%)
	35 - 45 歳未満	147	(8.7%)
	45 - 55 歳未満	371	(21.8%)
	55 - 65 歳未満	319	(18.8%)
	65 - 75 歳未満	392	(23.1%)
	75 歳以上	437	(25.7%)
	提供不可・不明	50	
年齢層 2	75 歳未満	1,261	(74.3%)
	75 歳以上	437	(25.7%)
	不明	50	
術式 (重複あり)	クリッピング	747	(42.7%)
	コイリング	980	(56.1%)
	その他	79	(4.5%)
術前の Fisher 分類	Group 1	44	(2.6%)
	Group 2	208	(12.2%)
	Group 3	1,257	(73.5%)
	Group 4	201	(11.8%)
	未評価	31	
	不明	7	
術前の WFNS 分類	Grade I	567	(32.7%)
	Grade II	500	(28.9%)
	Grade III	128	(7.4%)
	Grade IV	307	(17.7%)
	Grade V	231	(13.3%)
	未評価	12	
	不明	3	
合併症	なし	973	(56.1%)
	あり	762	(43.9%)
	肝機能障害	29	(1.7%)
	腎機能障害	28	(1.6%)
	不明	13	
併用薬	なし	470	(26.9%)
	あり	1,278	(73.1%)
	不明	0	
ファスジル塩酸塩 (静注) ^{※2} ・ オザグレルナトリウム 併用状況	併用なし	1,132	(64.8%)
	ファスジル塩酸塩 (静注) 併用あり	331	(18.9%)
	オザグレルナトリウム併用あり	145	(8.3%)
	ファスジル塩酸塩 (静注)・オザグレルナトリウム併用あり	140	(8.0%)
ニカルジピン塩酸塩併用	併用なし	1,639	(93.8%)
	併用あり	109	(6.2%)
シロスタゾール併用	併用なし	1,194	(68.3%)
	併用あり	554	(31.7%)

※1 50 例の年齢が不明であったため、それらを除外して集計した。

※2 ファスジル塩酸塩の動注を除外して集計した。

表2 クラゾセンタン投与状況

項目		安全性解析対象 (N = 1,748)
aSAH 発症から クラゾセンタン投与開始までの時間, hr	平均値 (標準偏差)	51.79 (40.15)
	中央値	42.00
手術終了から 本剤投与開始までの時間, hr	平均値 (標準偏差)	25.84 (24.31)
	中央値	19.00
1日投与量, mg	平均値 (標準偏差)	239.14 (10.57)
	中央値	240.00
投与期間, 日	平均値 (標準偏差)	12.2 (2.9)
	中央値	13.0

(静注) 併用 18.9% (331/1,748 例), オザグレルナトリウム併用 8.3% (145/1,748 例), ファスジル塩酸塩 (静注)・オザグレルナトリウム併用 8.0% (140/1,748 例), およびニカルジピン塩酸塩併用 6.2% (109/1,748 例), シロスタゾール併用 31.7% (554/1,748 例) であった。

aSAH 発症からクラゾセンタン投与開始までの時間 (平均値±標準偏差) は 51.79 ± 40.15 時間, 手術終了からクラゾセンタン投与開始までの時間 (平均値±標準偏差) は 25.84 ± 24.31 時間であった。また, クラゾセンタン1日投与量 (平均値±標準偏差) は 239.14 ± 10.57mg であった (表2)。添付文書どおりの1日投与量が投与された患者は 98.9% (1,728/1,748 例) であった。クラゾセンタンの投与を完了した患者は 87.4% (1,527/1,748 例) であり, クラゾセンタン投与を中止した患者 12.6% (221/1,748 例) における中止理由は, 有害事象のためが 95.9% (212/221 例) であり, 患者都合等の理由が 3.6% (8/221 例), 効果不十分が 0.5% (1/221 例) であった (表3)。

2. 安全性

安全性解析対象 1,748 例に認められた副作用 (10 例以上に発現が認められたもの) は表4, 重篤な副作用 (2 例以上に発現が認められたもの) は表5 に示すとおりであった。副作用が認められた患者は 34.38% (601/1,748 例) であり, 5%以上に認められた副作用は, 胸水 10.24% (179/1,748 例) および肺水腫 7.09% (124/1,748 例) であった。重篤な副作用が認められた患者は 7.55% (132/1,748 例) であった。投与中止に至った重篤な副作用発現割合は, 3.78% (66/1,748 例) であった。

表3 クラゾセンタン投与中止状況

投与状況	安全性解析対象 (N = 1,748)	(構成割合)
投与完了 ^{※1}	1,527	(87.4%)
投与中止	221	(12.6%)
有害事象	212	(95.9%)
効果不十分	1	(0.5%)
その他 (患者都合等)	8	(3.6%)

※1 中断例を含む

RMP の各リスクに基づいた重点調査項目における集計結果は表6 に示すとおりであった。

重要な特定されたリスクである体液貯留 (胸水, 肺水腫, 脳浮腫) に該当する体液貯留関連の副作用は, 20.25% (354/1,748 例) に認められた。うち重篤な副作用は 4.23% (74/1,748 例) で認められた。体液貯留関連の副作用発現までの日数 (平均値±標準偏差) はクラゾセンタン投与後 5.3 ± 3.1 日であり, 発現から回復または軽快するまでの日数 (平均値±標準偏差) は 16.2 ± 23.5 日であった (表7)。胸水および肺水腫の経時的な発現状況をみると, 3 日後をピークに投与初期に多く発現する傾向がみられた (図2)。体液貯留に関連する副作用におけるクラゾセンタン本剤の継続・中止状況と転帰状況をみると, 約 95.86% (394/411 例) が回復/軽快していた (表8)。

75 歳以上の患者での副作用の発現割合は 46.22% (202/437 例) であり, うち重篤な副作用は 13.27% (58/437 例) に認められた。75 歳未満の患者 (30.45%) と比べて高い傾向がみられたが, 副作用の種類には特段の傾向は認められなかった。75 歳以上の患者で認められた副作用のうち, 発現割合が高かった

表4 副作用の発現状況

	全体	75歳未満	75歳以上
安全性解析対象患者数	1,748	1,261	437
副作用等の発現患者数	601	384	202
副作用等の発現割合	34.38%	30.45%	46.22%
副作用等の種類	発現患者数 (発現割合)		
感染症および寄生虫症	25 (1.43%)	14 (1.11%)	11 (2.52%)
肺炎	14 (0.80%)	6 (0.48%)	8 (1.83%)
血液およびリンパ系障害	27 (1.54%)	16 (1.27%)	11 (2.52%)
貧血	24 (1.37%)	14 (1.11%)	10 (2.29%)
内分泌障害	1 (0.06%)	0 —	0 —
代謝および栄養障害	104 (5.95%)	65 (5.15%)	38 (8.70%)
体液貯留	38 (2.17%)	25 (1.98%)	13 (2.97%)
低ナトリウム血症	47 (2.69%)	35 (2.78%)	12 (2.75%)
精神障害	1 (0.06%)	1 (0.08%)	0 —
神経系障害	147 (8.41%)	104 (8.25%)	41 (9.38%)
脳梗塞	48 (2.75%)	26 (2.06%)	22 (5.03%)
頭痛	16 (0.92%)	13 (1.03%)	3 (0.69%)
脳浮腫	16 (0.92%)	15 (1.19%)	0 —
脳血管収縮	86 (4.92%)	59 (4.68%)	26 (5.95%)
遅発性虚血性神経脱落症状	26 (1.49%)	18 (1.43%)	8 (1.83%)
眼障害	10 (0.57%)	10 (0.79%)	0 —
耳および迷路障害	3 (0.17%)	2 (0.16%)	1 (0.23%)
心臓障害	28 (1.60%)	12 (0.95%)	14 (3.20%)
血管障害	11 (0.63%)	9 (0.71%)	2 (0.46%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	317 (18.14%)	173 (13.72%)	137 (31.35%)
鼻閉	21 (1.20%)	14 (1.11%)	6 (1.37%)
胸水	179 (10.24%)	96 (7.61%)	80 (18.31%)
肺うっ血	13 (0.74%)	7 (0.56%)	6 (1.37%)
肺水腫	124 (7.09%)	62 (4.92%)	59 (13.50%)
胃腸障害	21 (1.20%)	13 (1.03%)	7 (1.60%)
肝胆道系障害	55 (3.15%)	42 (3.33%)	12 (2.75%)
肝機能異常	52 (2.97%)	40 (3.17%)	11 (2.52%)
皮膚および皮下組織障害	16 (0.92%)	11 (0.87%)	4 (0.92%)
腎および尿路障害	4 (0.23%)	1 (0.08%)	3 (0.69%)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (2.35%)	31 (2.46%)	9 (2.06%)
顔面浮腫	18 (1.03%)	16 (1.27%)	2 (0.46%)
全身性浮腫	10 (0.57%)	5 (0.40%)	4 (0.92%)
臨床検査	39 (2.23%)	26 (2.06%)	13 (2.97%)
血圧低下	14 (0.80%)	9 (0.71%)	5 (1.14%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.11%)	2 (0.16%)	0 —

MedDRA/J version 26.1

基本語 (PT) 別の副作用として 10 例以上に認められたもののみを示したが、器官別大分類 (SOC) の集計には 1 例にのみ発現した副作用も含めた数値を示した。そのため、PT 別の発現者数の合計は該当する SOC の発現患者数と一致しないものがある。

表5 重篤な副作用の発現状況

安全性解析対象患者数	1,748
重篤な副作用等の発現患者数	132
重篤な副作用等の発現割合	7.55%
重篤な副作用等の種類	重篤な副作用等の種類別発現患者数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	6 (0.34%)
肺炎	2 (0.11%)
誤嚥性肺炎	2 (0.11%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.11%)
代謝および栄養障害	6 (0.34%)
脱水	2 (0.11%)
体液貯留	2 (0.11%)
低ナトリウム血症	2 (0.11%)
神経系障害	55 (3.15%)
脳出血	4 (0.23%)
脳梗塞	30 (1.72%)
脳浮腫	10 (0.57%)
脳血管収縮	30 (1.72%)
遅発性虚血性神経脱落症状	23 (1.32%)
眼障害	2 (0.11%)
心臓障害	10 (0.57%)
心房細動	2 (0.11%)
心不全	6 (0.34%)
血管障害	3 (0.17%)
低血圧	2 (0.11%)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	73 (4.18%)
急性呼吸窮迫症候群	3 (0.17%)
喉頭浮腫	5 (0.29%)
胸水	39 (2.23%)
肺水腫	34 (1.95%)
胃腸障害	5 (0.29%)
腎および尿路障害	2 (0.11%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.17%)
臨床検査	5 (0.29%)
血圧低下	5 (0.29%)

MedDRA/J version 26.1

PT または SOC の副作用として 2 例以上に認められたもののみを示した。

たものは胸水 18.31% (80/437 例), 肺水腫 13.50% (59/437 例) であった (表 4)。

肝機能異常は, 4.52% (79/1,748 例) に認められ, うち重篤な副作用は 0.06% (1/1,748 例) であった。また, 肝機能障害を有する患者 29 例では, 62.07% (18/29 例) に副作用が発現し, うち

重篤な副作用は 10.34% (3/29 例) に認められた (表 6)。

患者背景別にみた副作用の発現状況について解析した結果, 年齢, 術前の Fisher 分類, 術前の WFNS 分類, 合併症の有無, 肝機能障害の有無, 併用薬の有無, フェスジル塩酸塩 (静注)・オザグ

表6 重点調査項目

安全性解析対象患者数	1,748					
安全性検討事項	重篤		非重篤		合計	
	発現患者数 (発現割合)	発現 件数	発現患者数 (発現割合)	発現 件数	発現患者数 (発現割合)	発現 件数
重要な特定されたリスク	—	—	—	—	—	—
体液貯留 (胸水, 肺水腫, 脳浮腫) ^{※1}	74 (4.23%)	88	287 (16.42%)	323	354 (20.25%)	411
頭蓋内出血 ^{※2}	7 (0.40%)	7	7 (0.40%)	7	14 (0.80%)	14
重要な潜在的リスク	—	—	—	—	—	—
低血圧/血圧低下 ^{※3}	7 (0.40%)	8	12 (0.69%)	12	19 (1.09%)	20
貧血/ヘモグロビン減少 ^{※4}	2 (0.11%)	2	25 (1.43%)	25	27 (1.54%)	27
肝機能異常 ^{※5}	1 (0.06%)	1	78 (4.46%)	79	79 (4.52%)	80
頻脈性不整脈 (QT延長を含む上室性及び心室性不整脈) ^{※6}	3 (0.17%)	4	8 (0.46%)	9	11 (0.63%)	13
OATP1B1/1B3を阻害する薬剤との併用 ^{※7}	0 —	0	0 —	0	0 —	0
重要な不足情報	—	—	—	—	—	—
75歳以上の高齢者における安全性 ^{※8}	58 (13.27%)	115	164 (37.53%)	248	202 (46.22%)	363
肝機能障害患者における安全性 ^{※9}	3 (10.34%)	5	18 (62.07%)	24	18 (62.07%)	29

MedDRA/J version 26.1

OATP1B1/1B3を阻害する薬剤との併用の発現割合の分母は、OATP1B1/1B3を阻害する薬剤を併用した患者0例とした。

75歳以上の高齢者における安全性の発現割合の分母は、年齢が75歳以上の患者437例とした。

肝機能障害患者における安全性の発現割合の分母は、肝機能障害患者に該当する患者29例とした。

※1 MedDRA 標準検索式 (SMQ) 「血行動態的浮腫, 蓄水および体液過負荷」に包含される PT および PT: 眼瞼腫脹, 顔面腫脹, 眼瞼浮腫, 顔面浮腫を集計したものである。

※2 SMQ 「出血性中枢神経系血管障害」に包含される PT を集計したものである。

※3 PT に血圧低下を含むもの, PT に低血圧を含むもの (ただし脳圧低下と新生児低血圧を除く), PT: 血圧測定不能, 平均動脈圧低下, 循環虚脱, 心原性ショック, 血液分布異常性ショック, 血液量減少性ショック, 処置によるショック, ショック, 出血性ショック, ショック症状を集計したものである。

※4 SMQ 「造血障害による赤血球減少症」, SMQ 「造血障害による2種以上の血球減少症」に包含される PT, PT に貧血を含むものおよび PT 血液希釈を集計したものである。

※5 SMQ 「肝障害」に包含される PT を用いて集計したものである。

※6 SMQ 「頻脈性不整脈 (上室性および心室性頻脈性不整脈を含む)」, SMQ 「トルサード ポアント/QT延長 (広域)」に包含される PT を用いて集計したものである。

※7 OATP1B1/1B3を阻害する薬剤を併用した患者に発現した事象を用いて集計したものである。

※8 年齢が75歳以上の患者437例に発現した事象を用いて集計したものである。

※9 合併症に肝機能障害を有する患者29例を母数として集計したものである。

レルナトリウム併用状況, ニカルジピン塩酸塩の併用, およびシロスタゾールの併用が, 安全性に影響を及ぼす要因として挙げられた (表9)。

クラブセンタン投与開始時期別にみた副作用発現状況について, 発売から2023年3月以前と2023年4月以降とで比較検討した結果, 副作用の発現が認められた患者の割合はそれぞれ38.26% (471/1,231例) と25.15% (130/517例), 体液貯留関連の副作用の発現が認められた患者の割合はそれぞれ22.01% (271/1,231例) と16.05% (83/517

例)であった (表10, 図3)。

3. 有効性

有効性解析対象症例1,748例のうち, 評価不能症例 (morbidity/mortality イベント発現不明) 20例を除いた1,728例において, 脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントは, 9.90% (171/1,728例) で認められた。患者背景別の脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベント発現状況について解析した結果, 性別, 年齢, 術前のWFNS分類, 合併症の有無, 併用薬の有無, ファスジル塩酸

表7 体液貯留に関連する副作用の要約統計量

	本剤投与開始から 発現までの日数 (411 件)	発現から回復 / 軽快までの 日数 (394 件)
平均値 (標準偏差)	5.3 (3.1)	16.2 (23.5)
中央値	4	11

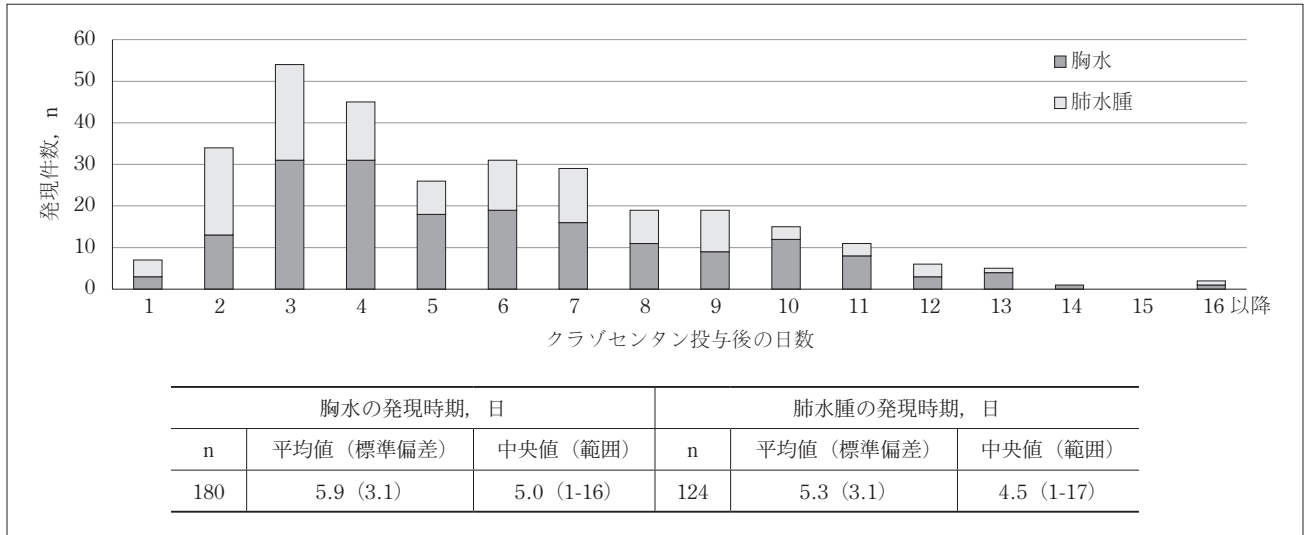


図2 胸水および肺水腫の発現状況

表8 体液貯留に関連する副作用におけるクラゾセンタンの継続・中止状況と転帰状況 (件数)

重篤度	投与継続・ 中止状況	転帰					計
		回復 / 軽快	未回復	回復したが 後遺症あり	死亡	不明	
重篤	継続	25	3	0	1	0	29
	減量	0	0	0	0	0	0
	中止	45	3	3	3	1	55
	休薬	4	0	0	0	0	4
非重篤	継続	226	2	0	0	1	229
	減量	5	0	0	0	0	5
	中止	87	0	0	0	0	87
	休薬	2	0	0	0	0	2
計		394	8	3	4	2	411

塩 (静注)・オザグレルナトリウム併用が、脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベント発現に影響を及ぼす要因として挙げられた (表 11)。

mRS スコア (平均値 ± 標準偏差) は、aSAH 発症後 6 週より前の退院時で 1.2 ± 1.7, 6 週時で 2.9 ± 1.8, 12 週時で 2.1 ± 2.2, 6 カ月時で 1.4 ± 2.0 であった。術前の WFNS 分類別にみた mRS スコアの状況は表 12 に示すとおりであった。

考 察

日本脳卒中データバンクを用いた多施設前向き登録コホート研究では、2000 年 1 月から 2019 年 12 月までに急性期脳卒中を発症した患者の転帰について調査した結果、くも膜下出血患者の転帰良好の割合は 20 年間で変化していないと報告されている¹³⁾。新たな治療法が望まれる中、『脳卒中治療ガ

表9 患者背景因子別にみた副作用の発現状況

因子	カテゴリー	患者数	発現患者数	(発現割合)	95%信頼区間	カテゴリー間の検定 ^{※2}
総患者数		1,748	601	(34.38%)	32.15 - 36.66	
性別	男	523	176	(33.65%)	29.61 - 37.88	Fisher 検定 p = 0.700
	女	1,225	425	(34.69%)	32.03 - 37.43	
	不明	0	0			
年齢層 1	15 歳未満	1	0	—	0.00 - 97.50	χ^2 検定 < 0.001 ^{***}
	15 - 25 歳未満	3	1	(33.33%)	0.84 - 90.57	
	25 - 35 歳未満	28	7	(25.00%)	10.69 - 44.87	
	35 - 45 歳未満	147	37	(25.17%)	18.38 - 32.99	
	45 - 55 歳未満	371	100	(26.95%)	22.50 - 31.78	
	55 - 65 歳未満	319	99	(31.03%)	26.00 - 36.43	
	65 - 75 歳未満	392	140	(35.71%)	30.97 - 40.68	
	75 歳以上 提供不可・不明	437 50	202 15	(46.22%)	41.47 - 51.03	
年齢層 2	75 歳未満	1,261	384	(30.45%)	27.92 - 33.08	Fisher 検定 < 0.001 ^{***}
	75 歳以上	437	202	(46.22%)	41.47 - 51.03	
	不明	50	15			
実施した手術の種類 (重複あり)	クリッピング	747	265	(35.48%)	32.04 - 39.03	
	コイルリング	980	327	(33.37%)	30.42 - 36.42	
	その他	79	34	(43.04%)	31.94 - 54.67	
術前の Fisher 分類	Group 1	44	9	(20.45%)	9.80 - 35.30	χ^2 検定 p = 0.003 ^{**}
	Group 2	208	54	(25.96%)	20.14 - 32.48	
	Group 3	1,257	446	(35.48%)	32.83 - 38.20	
	Group 4	201	81	(40.30%)	33.46 - 47.43	
	未評価	31	8			
	不明	7	3			
術前の WFNS 分類	Grade I	567	167	(29.45%)	25.73 - 33.39	χ^2 検定 p = 0.016 [*]
	Grade II	500	173	(34.60%)	30.43 - 38.95	
	Grade III	128	43	(33.59%)	25.49 - 42.48	
	Grade IV	307	120	(39.09%)	33.60 - 44.79	
	Grade V	231	92	(39.83%)	33.46 - 46.45	
	未評価 不明	12 3	4 2			
合併症	なし	973	274	(28.16%)	25.35 - 31.10	Fisher 検定 < 0.001 ^{***}
	あり	762	323	(42.39%)	38.85 - 45.99	
	不明	13	4			
肝機能障害合併 ^{※1}	なし	1,710	579	(33.86%)	31.62 - 36.16	Fisher 検定 p = 0.003 ^{**}
	あり	29	18	(62.07%)	42.26 - 79.31	
	不明	9	4			
腎機能障害合併	なし	1,715	588	(34.29%)	32.04 - 36.59	Fisher 検定 p = 0.844
	あり	28	10	(35.71%)	18.64 - 55.93	
	不明	5	3			
併用薬	なし	470	87	(18.51%)	15.10 - 22.32	Fisher 検定 < 0.001 ^{***}
	あり	1,278	514	(40.22%)	37.52 - 42.97	
	不明	0	0			
ファスジル塩酸塩 (静注)・ オザグレルナトリウム 併用状況	FAS 併用なし・OZA 併用なし	1,132	355	(31.36%)	28.66 - 34.15	χ^2 検定 < 0.001 ^{***}
	FAS 併用あり・OZA 併用なし	331	119	(35.95%)	30.78 - 41.38	
	FAS 併用なし・OZA 併用あり	145	56	(38.62%)	30.66 - 47.06	
	FAS 併用あり・OZA 併用あり	140	71	(50.71%)	42.14 - 59.26	
ニカルジピン塩酸塩併用	なし	1,639	551	(33.62%)	31.33 - 35.96	Fisher 検定 p = 0.012 [*]
	あり	109	50	(45.87%)	36.29 - 55.68	
シロスタゾール併用	なし	1,194	362	(30.32%)	27.72 - 33.01	Fisher 検定 < 0.001 ^{***}
	あり	554	239	(43.14%)	38.97 - 47.38	

*p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001

FAS: ファスジル塩酸塩, OZA: オザグレルナトリウム

※1 肝障害の重症度はすべての患者が Child-Pugh A であった。

※2 2 カテゴリーの場合は Fisher の正確確率検定, 3 カテゴリー以上の場合は χ^2 検定を行って解析した。

表10 投与時期別にみた副作用

	発売～2023年3月 (n = 1,231)	2023年4月以降 (n = 517)	合計 (N = 1,748)
	発現患者数 (発現割合)	発現患者数 (発現割合)	発現患者数 (発現割合)
副作用	471 (38.26%)	130 (25.15%)	601 (34.38%)
体液貯留関連の副作用	271 (22.01%)	83 (16.05%)	354 (20.25%)

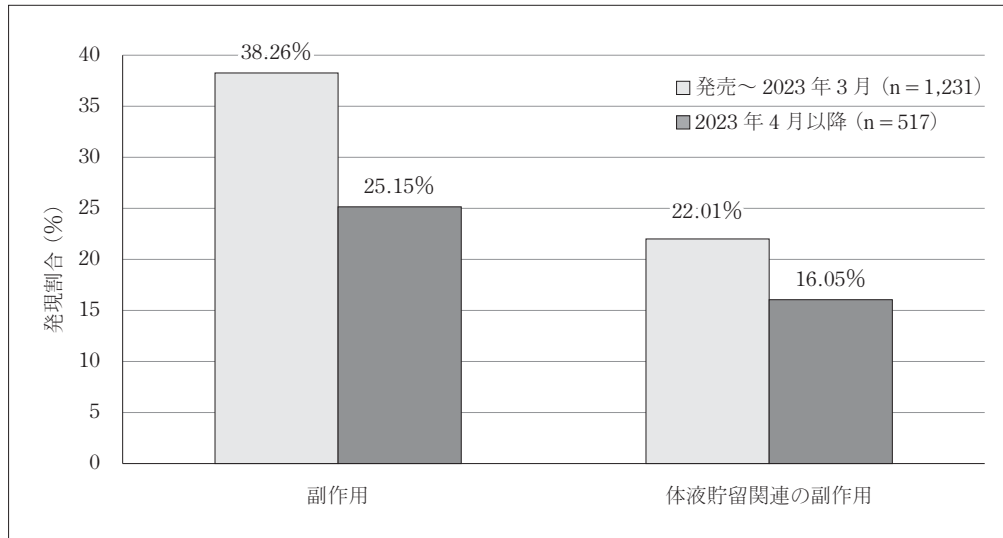


図3 投与時期別にみた副作用の発現割合

イドライン 2021 [改訂 2023]』において、2022年に上市されたクラゾセンタンは、くも膜下出血の遅発性脳血管攣縮に対する治療に、推奨度 B、エビデンスレベル中として掲載された¹⁾。しかしながら、いまだ日本人患者におけるクラゾセンタンのエビデンスは十分に集積されているとは言い難い。現在クラゾセンタンの実臨床下における本調査を実施しており、中間解析の結果として報告するものである。安全性解析対象 1,748 例において、副作用が認められた患者の割合は 34.38% で、国内第Ⅲ相試験¹⁾での 35.3% と同程度であり、また重篤な副作用が認められた患者の割合は 7.55% で国内第Ⅲ相試験の 1.8% よりやや多く認められた。これは、本調査では 75 歳以上の患者、WFNS 分類 Grade V の患者、そして併用薬ありの患者が含まれていたことが一因となっている可能性がある。主な副作用として認められた胸水 (10.24%) および肺水腫 (7.09%) は、国内第Ⅲ相試験でも同様に発現割合が高い副作用であった。本調査で認められた副作用は既知のものであり、新たな安全性の懸念は認められなかった。

患者背景をみると、国内第Ⅲ相試験では、クラゾ

センタンの投与開始 4 時間前から治験薬投与終了までの期間において、ファスジル塩酸塩、オザグレルナトリウム、およびニカルジピン塩酸塩の併用は禁止としており、これらの薬剤が併用された患者のデータは収集できなかった。本調査には、ファスジル塩酸塩 (静注) 併用 331 例、オザグレルナトリウム併用 145 例、ファスジル塩酸塩 (静注)・オザグレルナトリウム併用 140 例、ニカルジピン塩酸塩併用 109 例、およびシロスタゾール併用 554 例が含まれており、これらの患者を含めたデータが得られたことに意義があると考えられた。本調査においてファスジル塩酸塩等の併用が安全性に影響を及ぼす要因として挙げられており、Muraoka らが実施したコホート研究でも同様にクラゾセンタンにファスジル塩酸塩を併用すると肺水腫の発現リスクが上昇するなど好ましくない転帰に関連する可能性がある¹⁴⁾と報告されている¹⁴⁾。したがって、クラゾセンタン投与時のファスジル塩酸塩の併用については注意が必要であると考えられた。

国内第Ⅲ相試験¹⁾におけるクラゾセンタン群の平均年齢は 57.0 歳であったのに対し、本調査の対

表 11 患者背景因子別にみた脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントの発現状況

因子	カテゴリー	患者数	発現患者数	(発現割合)	95%信頼区間	カテゴリー間の検定 ^{※2}
総数		1,728	171	(9.90%)	8.53 - 11.40	
性別	男	515	36	(6.99%)	4.94 - 9.55	Fisher 検定 p = 0.008**
	女	1,213	135	(11.13%)	9.41 - 13.04	
	不明	0	0			
年齢層 1	15 歳未満	1	0	—	0.00 - 97.50	χ^2 検定 < 0.001***
	15 - 25 歳未満	3	0	—	0.00 - 70.76	
	25 - 35 歳未満	28	1	(3.57%)	0.09 - 18.35	
	35 - 45 歳未満	146	7	(4.79%)	1.95 - 9.63	
	45 - 55 歳未満	368	24	(6.52%)	4.22 - 9.55	
	55 - 65 歳未満	317	31	(9.78%)	6.74 - 13.59	
	65 - 75 歳未満	385	32	(8.31%)	5.75 - 11.53	
	75 歳以上	433	74	(17.09%)	13.66 - 20.97	
提供不可・不明	47	2				
年齢層 2	75 歳未満	1,248	95	(7.61%)	6.20 - 9.23	Fisher 検定 < 0.001***
	75 歳以上	433	74	(17.09%)	13.66 - 20.97	
	不明	47	2			
実施した手術の種類 (重複あり)	クリッピング	739	86	(11.64%)	9.41 - 14.17	
	コイルリング	968	85	(8.78%)	7.07 - 10.74	
	その他	77	6	(7.79%)	2.91 - 16.19	
術前の Fisher 分類	Group 1	44	0	—	0.00 - 8.04	χ^2 検定 p = 0.066
	Group 2	208	17	(8.17%)	4.83 - 12.76	
	Group 3	1,242	127	(10.23%)	8.60 - 12.05	
	Group 4	199	25	(12.56%)	8.30 - 17.98	
	未評価	30	1			
	不明	5	1			
術前の WFNS 分類	Grade I	563	33	(5.86%)	4.07 - 8.13	χ^2 検定 < 0.001***
	Grade II	497	43	(8.65%)	6.33 - 11.48	
	Grade III	127	11	(8.66%)	4.40 - 14.97	
	Grade IV	304	47	(15.46%)	11.59 - 20.02	
	Grade V	223	37	(16.59%)	11.96 - 22.14	
	未評価	11	0			
不明	3	0				
合併症	なし	964	66	(6.85%)	5.33 - 8.63	Fisher 検定 < 0.001***
	あり	752	104	(13.83%)	11.44 - 16.51	
	不明	12	1			
肝機能障害合併 ^{※1}	なし	1,691	163	(9.64%)	8.27 - 11.15	Fisher 検定 p = 0.195
	あり	29	5	(17.24%)	5.85 - 35.77	
	不明	8	3			
腎機能障害合併	なし	1,696	164	(9.67%)	8.30 - 11.18	Fisher 検定 p = 0.050
	あり	28	6	(21.43%)	8.30 - 40.95	
	不明	4	1			
併用薬	なし	468	21	(4.49%)	2.80 - 6.78	Fisher 検定 < 0.001***
	あり	1,260	150	(11.90%)	10.17 - 13.82	
	不明	0	0			
ファスジル塩酸塩 (静注)・ オザグレルナトリウム 併用状況	FAS 併用なし・OZA 併用なし	1,120	62	(5.54%)	4.27 - 7.04	χ^2 検定 < 0.001***
	FAS 併用あり・OZA 併用なし	326	51	(15.64%)	11.88 - 20.05	
	FAS 併用なし・OZA 併用あり	145	14	(9.66%)	5.38 - 15.67	
	FAS 併用あり・OZA 併用あり	137	44	(32.12%)	24.40 - 40.63	
ニカルジピン塩酸塩併用	なし	1,621	156	(9.62%)	8.23 - 11.16	Fisher 検定 p = 0.135
	あり	107	15	(14.02%)	8.06 - 22.07	
シロスタゾール併用	なし	1,184	119	(10.05%)	8.40 - 11.91	Fisher 検定 < 0.795
	あり	544	52	(9.56%)	7.22 - 12.35	

*p < 0.05 **p < 0.01 ***p < 0.001

FAS: ファスジル塩酸塩, OZA: オザグレルナトリウム

※1 肝障害の重症度はすべての患者が Child-Pugh A であった。

※2 2 カテゴリーの場合は Fisher の正確確率検定, 3 カテゴリー以上の場合は χ^2 検定を行って解析した。

表 12 各 mRS スコアの割合および術前の WFNS 分類別にみた各 mRS スコアの割合

統計量	術前の WFNS 分類	発症から 6 週後				12 週後 (N = 408)	(構成割合)	6 カ月後 (N = 577)	(構成割合)
		6 週より前の退院時 ^{*1} (N = 726)	(構成割合)	6 週後 ^{*1} (N = 792)	(構成割合)				
mRS 0 (症状なし)		362	(49.9%)	107	(13.5%)	154	(37.7%)	285	(49.4%)
mRS 1		188	(25.9%)	128	(16.2%)	57	(14.0%)	113	(19.6%)
mRS 2		59	(8.1%)	110	(13.9%)	47	(11.5%)	44	(7.6%)
mRS 3		29	(4.0%)	111	(14.0%)	25	(6.1%)	32	(5.5%)
mRS 4		34	(4.7%)	145	(18.3%)	41	(10.0%)	32	(5.5%)
mRS 5		17	(2.3%)	149	(18.8%)	39	(9.6%)	24	(4.2%)
mRS 6 (死亡)		37	(5.1%)	42	(5.3%)	45	(11.0%)	47	(8.1%)
mRS 0-2	Grade I	307	(42.3%)	128	(16.2%)	85	(20.8%)	158	(27.4%)
	Grade II	196	(27.0%)	120	(15.2%)	107	(26.2%)	163	(28.2%)
	Grade III	40	(5.5%)	25	(3.2%)	20	(4.9%)	37	(6.4%)
	Grade IV	47	(6.5%)	49	(6.2%)	34	(8.3%)	59	(10.2%)
	Grade V	18	(2.5%)	22	(2.8%)	11	(2.7%)	24	(4.2%)
	未評価	0	—	1	(0.1%)	1	(0.2%)	1	(0.2%)
	不明	1	(0.1%)	0	—	0	—	0	—
mRS 3 以上	Grade I	19	(2.6%)	65	(8.2%)	17	(4.2%)	14	(2.4%)
	Grade II	20	(2.8%)	100	(12.6%)	27	(6.6%)	31	(5.4%)
	Grade III	10	(1.4%)	29	(3.7%)	10	(2.5%)	8	(1.4%)
	Grade IV	37	(5.1%)	129	(16.3%)	43	(10.5%)	36	(6.2%)
	Grade V	31	(4.3%)	124	(15.7%)	53	(13.0%)	46	(8.0%)
	未評価	0	—	0	—	0	—	0	—
	不明	0	—	0	—	0	—	0	—

^{*1} 6 週より前の退院時, 6 週後の mRS の評価は, それぞれいずれかの時点で評価した。12 週後と 6 カ月後の mRS の評価は, いずれの時点においても評価可能とした。なお, カットオフまでに aSAH 発症後 6 週 [または退院時] から 6 カ月までの追跡結果が報告された患者は 971 例であった。

象患者における平均年齢は 63.0 歳であり, 本調査の対象患者の平均年齢が高かった。国内第Ⅲ相試験では 76 歳以上の患者および WFNS 分類 Grade V の患者は組み入れられていなかったが, 本調査には 75 歳以上の患者 (437 例) および WFNS 分類 Grade V の患者 (231 例) が含まれていた。75 歳以上の患者では 75 歳未満の患者よりも副作用の発現割合が高い傾向がみられ, 最も発現割合が高かったのは体液貯留に関連した副作用であった。75 歳以上の患者に副作用が多いのは, 高齢の患者は加齢に関連した併存疾患や全身合併症のリスクが高いこと¹⁵⁾ が要因と考えられる。国内で実施されたケースコントロール研究では 75 歳以上の患者がクラゾセタン投与中止の要因になり得ることが報告されている¹⁶⁾。一方で, 75 歳以上の患者においてクラゾセタンは従来の治療法と同様の安全性で使用可能であったとの報告もあり¹⁷⁾, 議論の余地がある。以上のことから, 75 歳以上の患者においては特に体液貯留に関連する副作用に注意しながらクラゾセ

entan を投与する必要があると考えられた。なお, クラゾセタンの添付文書には, 特定の背景を有する患者に関する注意として肺水腫または胸水のある患者での肺水腫または胸水悪化の可能性, また高齢患者では肺水腫の発現について注意喚起がされている¹⁸⁾。

クラゾセタンが発売されて間もない頃は, くも膜下出血の従来の術後管理を行う医療機関が多く水分過負荷傾向であったため, 体液バランスの管理について医療機関への注意喚起を実施してきたという背景がある。そのため, クラゾセタン投与開始日が発売から 2023 年 3 月以前と 2023 年 4 月以降の症例で比較検討を行った結果, 本調査における体液貯留に関連する副作用の発現割合は, 前者では 22.01%, 後者では 16.05% と, 低下する傾向がみられた。これは, より厳格な体液管理が実施されるようになったことが一因として考えられた。輸液管理プロトコルを変更し, 0-500mL/日の体液バランス達成を試みたことによって肺水腫の発現リスク

やクラゾセンタンの中止リスクが低下したと報告されている¹⁹⁾。さらに、利尿薬を用いた体液管理を行うことで無症候性の脳血管攣縮リスクが低下するという報告もある²⁰⁾。本調査における体液貯留関連の副作用の発現までの日数(平均値±標準偏差)はクラゾセンタン投与後 5.3 ± 3.1 日であった。既報では体液貯留の大部分が6日以内に発現していることが示されており²¹⁾、本報告は既報と矛盾しないものであると考えられた。体液貯留は比較的早期に発現すること、利尿薬を用いるなどの厳格な体液管理が体液貯留のリスクや脳血管攣縮発現リスクを低下させ得ることを踏まえ、クラゾセンタン投与開始後早期の段階で体液管理を行うことが望ましいと考えられた。

本調査において、脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントが認められた患者の割合は9.90%であった。国内第Ⅲ相試験¹¹⁾においてはクラゾセンタン投与後の脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントの発現割合は14.9%であったと報告されており、本調査における脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントの発現割合に大きな差異はないと考えられた。さらに、患者背景において、75歳以上の患者、術前のWFNS分類Grade IVあるいはVの患者、合併症のある患者、併用薬の有無、各併用薬剤の有無でも脳血管攣縮に関連した morbidity/mortality イベントの発現割合は国内第Ⅲ相試験と矛盾しない結果が認められた。特に併用よりも単剤で使用した方が morbidity/mortality イベントの発現割合が低い1つの要因としては、併用すると体液貯留などの副作用が増加するため、前述のようにクラゾセンタン投与中止する患者が多くなる可能性が考えられる。また、他の薬剤を併用すると水分負荷が増し、クラゾセンタンの投与中止の要因となり、転帰に影響を及ぼす可能性があるとして報告されている²²⁾。したがって、高齢者、重症者、併用患者でも厳格な水分管理を実施することで投与中止のリスクが減少し、クラゾセンタンによる有効性を発揮できる可能性があることが示唆された。

クラゾセンタン投与後6週より前の退院時の評価では、mRSスコア0-2の患者の割合は約84%であり、投与後6週より前に転帰良好で退院した可能性が示唆された。さらに、投与後6週より前に転帰良

好で退院した mRS スコア 0-2 の患者において、術前の WFNS 分類 Grade IV および V の患者の割合が9%であり、術前の重症度が重症な患者でも mRS を改善することで、より早期の段階で退院できる可能性が示唆された。加えて、既報の過去20年間のくも膜下出血の治療について検討した研究からはクラゾセンタン上市後に遅発性虚血性神経脱落症状の発現頻度が低下し、複数の要因が影響していることが示され²³⁾、観察コホート研究では退院時の良好な転帰が確認されたこと²⁴⁾からも、クラゾセンタンはくも膜下出血患者の予後改善が期待できる治療薬であると考えられた。

本調査は、比較対照群を設けない観察研究という特性から、安全性および有効性を対照群と比較することはできない。そのため、本調査の結果の解釈にあたっては十分な注意が必要である。また、本報告は中間報告であり、今後も継続して調査を実施し、適正使用を推進していくことが重要と考えられる。このように、本報告には一定の限界があるものの、実臨床下におけるクラゾセンタンの安全性と有効性を評価する上で意義があるものとする。

結 語

本調査において確認されたクラゾセンタンの安全性プロファイルは承認時までの臨床試験成績と同様であり、また新たな安全性の懸念は認められなかった。本報告は、現在実施されている国内特定使用成績調査の中間報告である。クラゾセンタンの安全性および有効性については、さらに調査を継続していく予定である。

謝 辞

本調査にご協力いただき、安全性情報をご提供いただきました医療機関ならびに関係者の皆様に御礼申し上げます。

本論文の作成にあたっては、ネクセラファーマジャパン株式会社からの資金提供を受けて、株式会社 Maxwell International の山下弘毅氏に支援をいただいた。

利 益 相 反

本調査は、ネクセラファーマジャパン株式会社からの資金提供により実施された。本論文の著者である藤本 昇はネクセラファーマジャパン株式会社の業務委託社員、武山和美、合川侑里、鈴木涼子、内田博之、西本 聡、杜 明、藤後 修、および阿部伸江はネクセラファーマジャパン株式会社の社員である。吉村紳一は、ネクセラファーマジャ

パン株式会社より講演料と校閲料を受領している。

文 献

- 1) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会 編：脳卒中治療ガイドライン2021〔改訂2023〕. 協和企画, 東京, 2023.
- 2) 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**: 22-31.
- 3) Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, Pollock DM, Webb DJ, Maguire JJ: Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016; **68**: 357-418.
- 4) Horinouchi T, Terada K, Higashi T, Miwa S: Endothelin receptor signaling: new insight into its regulatory mechanisms. *J Pharmacol Sci* 2013; **123**: 85-101.
- 5) Cosentino F, Katusić ZS: Does endothelin-1 play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm? *Stroke* 1994; **25**: 904-908.
- 6) 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**: 131-139.
- 7) Roux S, Breu V, Giller T, Neidhart W, Ramuz H, Coassolo P, Clozel JP, Clozel M: Ro 61-1790, a new hydrosoluble endothelin antagonist: general pharmacology and effects on experimental cerebral vasospasm. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; **283**: 1110-1118.
- 8) Fujimura M, Joo JY, Kim JS, Hatta M, Yokoyama Y, Tominaga T: Preventive Effect of Clazosentan against Cerebral Vasospasm after Clipping Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Japanese and Korean Patients. *Cerebrovasc Dis* 2017; **44**: 59-67.
- 9) Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, Breu V, Schmiedek P: Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 2005; **103**: 9-17.
- 10) Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A; CONSCIOUS-1 Investigators: Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008; **39**: 3015-3021.
- 11) Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, Tominaga T: Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg* 2022; **137**: 1707-1717.
- 12) 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課：審議結果報告書（令和3年12月13日）。https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20210112001/150923000_30400AMX00012_A100_1.pdf. アクセス日 2024年3月25日。
- 13) Toyoda K, Yoshimura S, Nakai M, Koga M, Sasahara Y, Sonoda K, Kamiyama K, Yazawa Y, Kawada S, Sasaki M, Terasaki T, Miwa K, Koge J, Ishigami A, Wada S, Iwanaga Y, Miyamoto Y, Minematsu K, Kobayashi S; Japan Stroke Data Bank Investigators: Twenty-Year Change in Severity and Outcome of Ischemic and Hemorrhagic Strokes. *JAMA Neurol* 2022; **79**: 61-69.
- 14) Muraoka S, Asai T, Fukui T, Ota S, Shimato S, Koketsu N, Nishizawa T, Araki Y, Saito R: Real-world data of clazosentan in combination therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter retrospective cohort study. *Neurosurg Rev* 2023; **46**: 195.
- 15) Ido K, Kurogi R, Kurogi A, Nishimura K, Arimura K, Nishimura A, Ren N, Kada A, Matsuo R, Onozuka D, Hagihara A, Takagishi S, Yamagami K, Takegami M, Nohara Y, Nakashima N, Kamouchi M, Date I, Kitazono T, Iihara K; J-ASPECT Study Collaborators: Effect of treatment modality and cerebral vasospasm agent on patient outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly aged 75 years and older. *PLoS One* 2020; **15**: e0230953.
- 16) Mutoh T, Aono H, Seto W, Kimoto T, Tochintai R, Moroi J, Ishikawa T: Factors Influencing Discontinuation of Clazosentan Therapy in Elderly Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Study from a Japanese Single Center. *Med Sci Monit* 2024; **30**: e943303.
- 17) Mochizuki T, Ryu B, Shima S, Kamijyo E, Ito K, Ando T, Kushi K, Sato S, Inoue T, Kawashima A, Kawamata T, Okada Y, Niimi Y: Comparison of efficacy between clazosentan and fasudil hydrochloride-based management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage focusing on older and WFNS grade V patients: a single-center experience in Japan. *Neurosurg Rev* 2024; **47**: 113.
- 18) ネクセラファーマージャパン株式会社：ピヴラツツ®点滴静注液 150mg 添付文書 . 2024年4月改訂（第3版）
- 19) Itazu T, Ikedo T, Tsutsui T, Niwa A, Kushi Y, Ozaki S, Yamada N, Shimonaga K, Hamano E, Yamada K, Imamura H, Mori H, Iihara K, Kataoka H: Impact of strict fluid management on the treatment outcome of clazosentan for cerebral vasospasm. *Brain Hemorrhages*

- 2024; **5**: 69-73.
- 20) Akamatsu Y, Chida K, Miyoshi K, Kojima D, Nomura J, Setta K, Chiba T, Koji T, Fujiwara S, Kashimura H, Kubo Y, Ogasawara K: Fluid balance management with loop diuretics in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: A case series. *Brain Hemorrhages* 2024; **5**: 74-78.
- 21) Maeda T, Okawara M, Osakabe M, Yamaguchi H, Maeda T, Kurita H: Initial real-world experience of clazosentan for subarachnoid hemorrhage in Japan. *World Neurosurg X* 2024; **21**: 100253.
- 22) Kimura T, Suzuki K, Sato H, Shibata A, Take Y, Ooigawa H, Yoshimura M, Kohyama S, Kurita H: Initial results of clazosentan with multiple-drug management for the prevention of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Brain Hemorrhages* 2024; **5**: 79-84.
- 23) Maeda H, Izumo T, Okamura K, Yamaguchi S, Morofuji Y, Matsuo T: Evolving approaches in the management of patients with subarachnoid hemorrhage from 2002 to 2022: The impact of clazosentan and treatment modalities on outcomes. *Brain Hemorrhages* 2024; **5**: 55-61.
- 24) Sakata H, Kanoke A, Uchida H, Haryu S, Omodaka S, Kimura N, Yoshida M, Niizuma K, Tominaga T, Endo H: Prophylactic management of cerebral vasospasm with clazosentan in real clinical practice: a single-center retrospective cohort study. *Front Neurol* 2024; **15**: 1413632.

付表 副作用一覧

全副作用等					
安全性解析対象患者数	1,748				
発現患者数	601				
発現割合	34.38%				
種類	種類別発現患者数	(発現割合)	種類	種類別発現患者数	(発現割合)
感染症および寄生虫症	25	(1.43%)	眼障害	10	(0.57%)
蜂巣炎	1	(0.06%)	片側失明	1	(0.06%)
精巣上体炎	1	(0.06%)	複視	1	(0.06%)
中耳炎	3	(0.17%)	眼部腫脹	1	(0.06%)
肺炎	14	(0.80%)	眼瞼浮腫	2	(0.11%)
誤嚥性肺炎	4	(0.23%)	眼瞼腫脹	1	(0.06%)
敗血症性ショック	1	(0.06%)	硝子体出血	4	(0.23%)
創傷感染	1	(0.06%)	眼運動障害	1	(0.06%)
血液およびリンパ系障害	27	(1.54%)	耳および迷路障害	3	(0.17%)
貧血	24	(1.37%)	難聴	1	(0.06%)
鉄欠乏性貧血	2	(0.11%)	耳管機能障害	1	(0.06%)
希釈性貧血	1	(0.06%)	耳不快感	2	(0.11%)
内分泌障害	1	(0.06%)	心臓障害	28	(1.60%)
尿崩症	1	(0.06%)	心房細動	9	(0.51%)
代謝および栄養障害	104	(5.95%)	心停止	1	(0.06%)
脱水	2	(0.11%)	心不全	7	(0.40%)
体液貯留	38	(2.17%)	うっ血性心不全	3	(0.17%)
高カリウム血症	1	(0.06%)	心肥大	1	(0.06%)
高ナトリウム血症	8	(0.46%)	心拡大	5	(0.29%)
血液量増加症	1	(0.06%)	頻脈	3	(0.17%)
低アルブミン血症	9	(0.51%)	心室性期外収縮	1	(0.06%)
低カリウム血症	9	(0.51%)	ストレス心筋症	1	(0.06%)
低ナトリウム血症	47	(2.69%)	血管障害	11	(0.63%)
低蛋白血症	1	(0.06%)	潮紅	2	(0.11%)
精神障害	1	(0.06%)	出血性梗塞	2	(0.11%)
不眠症	1	(0.06%)	低血圧	5	(0.29%)
神経系障害	147	(8.41%)	深部静脈血栓症	2	(0.11%)
意識変容状態	1	(0.06%)	呼吸器、胸部および縦隔障害	317	(18.14%)
小脳出血	1	(0.06%)	急性呼吸窮迫症候群	3	(0.17%)
脳出血	8	(0.46%)	喘息	1	(0.06%)
脳梗塞	48	(2.75%)	無気肺	5	(0.29%)
脳虚血	1	(0.06%)	呼吸困難	2	(0.11%)
意識レベルの低下	1	(0.06%)	鼻出血	1	(0.06%)
てんかん	1	(0.06%)	間質性肺疾患	1	(0.06%)
顔面麻痺	2	(0.11%)	喉頭浮腫	5	(0.29%)
出血性脳梗塞	1	(0.06%)	鼻閉	21	(1.20%)
頭痛	16	(0.92%)	鼻閉塞	1	(0.06%)
視神経炎	1	(0.06%)	胸水	179	(10.24%)
くも膜下出血	1	(0.06%)	気胸	1	(0.06%)
第6脳神経麻痺	2	(0.11%)	肺うっ血	13	(0.74%)
声帯麻痺	1	(0.06%)	肺塞栓症	1	(0.06%)
脳浮腫	16	(0.92%)	肺線維症	1	(0.06%)
ラクナ梗塞	1	(0.06%)	肺水腫	124	(7.09%)
脳血腫	1	(0.06%)	呼吸不全	2	(0.11%)
脳血管収縮	86	(4.92%)	気管狭窄	1	(0.06%)
頭蓋内血腫	1	(0.06%)			
部分発作	1	(0.06%)			
遅発性虚血性神経脱落症状	26	(1.49%)			
微小脳梗塞	1	(0.06%)			

付表 副作用一覧 (つづき)

種類	種類別発現患者数	(発現割合)	種類	種類別発現患者数	(発現割合)
胃腸障害	21	(1.20%)	一般・全身障害および投与部位の状態	41	(2.35%)
腹部膨満	2	(0.11%)	顔面浮腫	18	(1.03%)
腹痛	1	(0.06%)	全身性浮腫	10	(0.57%)
腹水	6	(0.34%)	倦怠感	1	(0.06%)
便秘	3	(0.17%)	浮腫	4	(0.23%)
下痢	1	(0.06%)	末梢性浮腫	2	(0.11%)
十二指腸炎	1	(0.06%)	発熱	1	(0.06%)
麻痺性イレウス	2	(0.11%)	顔面腫脹	2	(0.11%)
悪心	1	(0.06%)	口渴	1	(0.06%)
出血性直腸潰瘍	1	(0.06%)	限局性浮腫	1	(0.06%)
舌浮腫	2	(0.11%)	心突然死	1	(0.06%)
消化管浮腫	5	(0.29%)	全身健康状態悪化	1	(0.06%)
肝胆道系障害	55	(3.15%)	投与部位溢出	1	(0.06%)
急性胆管炎	1	(0.06%)	臨床検査	39	(2.23%)
肝機能異常	52	(2.97%)	血中ビリルビン増加	1	(0.06%)
肝障害	2	(0.11%)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.06%)
皮膚および皮下組織障害	16	(0.92%)	血中カリウム減少	2	(0.11%)
水疱	1	(0.06%)	血圧低下	14	(0.80%)
皮膚炎	1	(0.06%)	体温上昇	1	(0.06%)
薬疹	3	(0.17%)	心電図 ST 部分下降	1	(0.06%)
湿疹	1	(0.06%)	肝機能検査異常	3	(0.17%)
紅斑	3	(0.17%)	酸素飽和度低下	3	(0.17%)
発疹	5	(0.29%)	視野検査異常	1	(0.06%)
皮膚剥脱	1	(0.06%)	体重増加	2	(0.11%)
蕁麻疹	2	(0.11%)	尿量減少	4	(0.23%)
腎および尿路障害	4	(0.23%)	肝酵素上昇	7	(0.40%)
乏尿	2	(0.11%)	傷害, 中毒および処置合併症	2	(0.11%)
腎機能障害	2	(0.11%)	硬膜外血腫	1	(0.06%)
			脳過灌流症候群	1	(0.06%)

**Safety and Efficacy of Clazosentan Sodium
(PIVLAZ[®] Intravenous Solution 150 mg) in Postoperative Patients
with Subarachnoid Hemorrhage Due to Cerebral Aneurysm:
Interim Analysis of the Post-Marketing Survey in Japan**

Noboru FUJIMOTO¹⁾ / Kazumi TAKEYAMA²⁾ / Yuri AIKAWA²⁾ / Ryoko SUZUKI²⁾ / Hiroyuki UCHIDA²⁾ /
Satoshi NISHIMOTO²⁾ / Ming DU²⁾ / Osamu TOGO³⁾ / Nobue ABE³⁾ / Shinichi YOSHIMURA⁴⁾

- 1) Medical Affairs, Nxera Pharma Japan Co., Ltd.
- 2) Safety Management Headquarters, Nxera Pharma Japan Co., Ltd.
- 3) Data Management & Biometry, Nxera Pharma Japan Co., Ltd.
- 4) Department of Neurosurgery, Hyogo Medical University

Abstract

The endothelin receptor antagonist PIVLAZ[®] 150 mg (generic name: clazosentan sodium) received the world's first manufacturing and marketing approval in January 2022 for the indication of "prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm and associated cerebral infarction and cerebral ischemia symptoms". In this report, we present the results of an interim analysis of the post-marketing survey conducted in Japan with a cut-off date of January 19, 2024. A total of 1,748 patients with subarachnoid hemorrhage (aSAH) due to cerebral aneurysm who were treated with clazosentan in clinical practice, were included in the safety and efficacy analyses. Adverse reactions were reported in 601 patients (34.38%), and those reported in more than 5% of patients were pleural effusion (179 patients; 10.24%) and pulmonary edema (124 patients; 7.09%). Serious adverse reactions were reported in 132 patients (7.55%). Of the key surveillance items based on the drug risk management plan (RMP), the most frequently reported adverse reaction was fluid retention, which was reported in 354 (20.25%) patients. The incidence of cerebral vasospasm-related morbidity/mortality events (all-cause mortality, new cerebral infarction related to cerebral vasospasm, and delayed ischemic neurological deficit related to cerebral vasospasm) was 9.9% (171 patients). The adverse reactions identified in this study did not provide any new safety signals or information that would affect existing significant risks. This is an interim analysis of the ongoing post-marketing survey in Japan, and the safety and efficacy of clazosentan will continue to be investigated.

Keywords: clazosentan, pivlaz, subarachnoid hemorrhage, safety, efficacy, post-marketing survey