

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 22600AMX00978

販売開始 2014年12月

## 好中球エラスターゼ阻害剤

処方箋医薬品<sup>注</sup>)

日本薬局方 注射用シベレスタットナトリウム

## シベレスタットNa点滴静注用100mg「NIG」

## Sivelestat Na for I.V. Infusion

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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	シベレスタットNa点滴静注用100mg「NIG」
有効成分	1バイアル中：シベレスタットナトリウム水和物 100mg
添加剤	1バイアル中：D-マンニトール（200mg）、pH調節剤

## 3.2 製剤の性状

販売名	シベレスタットNa点滴静注用100mg「NIG」
色・性状	白色の塊又は粉末
pH	7.5～8.5*
浸透圧比	約0.6*（生理食塩液に対する比）

※水（10mL）に溶かした液

## 4. 効能又は効果

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の改善

## 5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤は下記の5.1.1及び5.1.2の両基準を満たす患者に投与すること。

5.1.1 全身性炎症反応症候群に関しては、以下の項目のうち、2つ以上を満たすものとする。

- ・体温>38℃又は<36℃、
- ・心拍数>90回/分、
- ・呼吸数>20回/分又はPaCO<sub>2</sub><32mmHg、
- ・白血球数>12,000/ $\mu$ L、<4,000/ $\mu$ L又は桿状球>10%

5.1.2 急性肺障害に関しては、以下の全項目を満たすものとする。

- ・肺機能低下（機械的人工呼吸管理下でPaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 300mmHg以下）が認められる。
- ・胸部X線所見で両側性に浸潤陰影が認められる。
- ・肺動脈楔入圧が測定された場合には、肺動脈楔入圧 $\leq$ 18mmHg、測定されない場合には、左房圧上昇の臨床所見を認めない。

5.2 4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者には投与しないことが望ましい。4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外せずに、ARDS Networkの基準に準拠して実施された外国臨床試験において、本剤投与群ではプラセボ群と比較し、Ventilator Free Days [VFD：28日間で的人工呼吸器から離脱した状態での生存日数]及び28日死亡率で差は認められず、180日死亡率ではプラセボ群と比較して統計学的に有意に高かったとの報告がある。[17.1.2 参照]

5.3 高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者については、有効性及び安全性は確立していない。[17.2.1 参照]

## 6. 用法及び用量

通常、本剤を生理食塩液に溶解した後、1日量（シベレスタットナトリウム水和物として4.8mg/kg）を250～500mLの輸液で希釈し、24時間（1時間当たり0.2mg/kg）かけて静脈内に持続投与する。投与期間は14日以内とする。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は肺障害発症後72時間以内に開始することが望ましい。[17.1.1 参照]

7.2 症状に応じてより短期間で投与を終了することも考慮すること。なお、本剤投与5日後の改善度が低い場合には、その後の改善度（14日後）も低いことが示されている。

## 8. 重要な基本的注意

本剤の投与は一般的な急性肺障害の治療法（呼吸管理、循環血液量の補正、抗菌剤等）に代わるものではないので、原疾患に対す

る適切な治療を実施すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験において乳汁中への移行が認められている。

## 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

一般に生理機能が低下している。

## 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 呼吸困難（0.3%）

11.1.2 白血球減少（0.7%）、血小板減少（頻度不明）

11.1.3 肝機能障害（1.0%）、黄疸（頻度不明）

AST・ALTの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

## 11.2 その他の副作用

	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症		発疹等	
肝臓	ビリルビン、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、アルカリホスファターゼの上昇	ウロビリノーゲン陽性、LDH上昇	
血液	好酸球増加	血小板減少、血小板増多、貧血、出血傾向	
腎臓		多尿、尿蛋白増加、BUN上昇	クレアチニン上昇
その他		高カリウム血症、総蛋白減少、注射部静脈炎	

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 カルシウムを含む輸液を用いるときは、本剤の濃度を1mg/mL以下として使用すること。（本剤の濃度が2mg/mL以上では沈殿が生じることがある。）

14.1.2 輸液で希釈することによりpHが6.0以下となる場合には、沈殿が生じることがあるので注意すること。

14.1.3 アミノ酸輸液を用いると分解が生じることがあるので、アミノ酸輸液との混注は避けること。

## 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（二重盲検比較試験）

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者116例を対象に、1時間あたり0.2mg/kgを盲検下で14日間静脈内に持続投与した。肺機能改善度の「中等度改善」以上は、シベレスタットナトリウム水和物の投与開始が肺障害発症後72時間以内の患者で72.5%（66/91例）、72時間を超える患者で54.5%（12/22例）であった。副作用発現率は18.6%（21/113例）であり、主な副作用は $\gamma$ -GTP上昇11.5%（13/113例）、ALP上昇11.5%（13/113例）、ALT上昇8.0%（9/113例）、AST上昇5.3%（6/113例）であった<sup>1) 2)</sup>。[7.1 参照]

## 17.1.2 海外第Ⅱ相試験（ARDS Networkの基準に準拠して実施した外国臨床試験）

急性肺障害患者487例（プラセボ群246例、シベレスタットナトリ

ウム水和物投与群241例)を対象に、ARDS Networkの基準に準拠して、海外第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ比較臨床試験(高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者は除外し、投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外せずに実施)において、シベレスタットナトリウム水和物を0.16mg/kg/hrの投与速度<sup>注)</sup>で最大14日間の持続静脈内投与を行った。その結果、VFD(平均±標準偏差)は、プラセボ群11.9±10.1日、シベレスタットナトリウム水和物投与群11.4±10.3日であり、28日死亡率は、プラセボ群26.0%(64/246例)、シベレスタットナトリウム水和物投与群26.6%(64/241例)であった。180日死亡率は、プラセボ群31.3%(77/246例)、シベレスタットナトリウム水和物投与群40.2%(97/241例)であり、プラセボ群と比較してシベレスタットナトリウム水和物投与群で180日死亡率は統計学的に有意に高かった<sup>3) 4)</sup> \*。[5.2 参照]

\*なお、国内臨床試験の組み入れ基準に合致した患者(投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外)で、かつ肺障害の重症度が国内二重盲検比較試験と同程度の患者100例での事後のサブグループ解析では、VFD(平均±標準偏差)は、プラセボ群12.0±10.3日、シベレスタットナトリウム水和物投与群15.9±10.4日、28日死亡率は、プラセボ群34.0%(18/53例)、シベレスタットナトリウム水和物投与群12.8%(6/47例)、180日死亡率は、プラセボ群45.3%(24/53例)、シベレスタットナトリウム水和物投与群34.0%(16/47例)であった<sup>4)</sup>。

注) 本剤の承認された用量は、1時間当たり0.2mg/kgである。

## 17.2 製造販売後調査等

### 17.2.1 ARDS Networkの基準に準拠して実施した国内市販後臨床試験

(1) 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害患者556例を対象に、ARDS Networkの基準に準拠して実施した製造販売後臨床試験\*(投与前に肺を含め4臓器以上の多臓器障害を合併する患者、高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者、熱傷、外傷に伴う急性肺障害患者を除外して実施)において、VFD(調整平均±標準偏差)は、シベレスタットナトリウム水和物非投与群12.1±1.0日、シベレスタットナトリウム水和物投与群15.7±0.5日であり、シベレスタットナトリウム水和物投与群でVFDは長かった。28日生存率(Kaplan-Meier法)は、シベレスタットナトリウム水和物非投与群73.8%、シベレスタットナトリウム水和物投与群87.5%であり、シベレスタットナトリウム水和物投与群で28日生存率は高かった。180日生存率(Kaplan-Meier法)は、シベレスタットナトリウム水和物非投与群56.3%、シベレスタットナトリウム水和物投与群71.8%であり、シベレスタットナトリウム水和物投与群で180日生存率は高かった。VFD、28日生存率、180日生存率のいずれも統計学的に有意差が認められている<sup>4) 5)</sup>。

\*独立した2つの多施設共同試験からシベレスタットナトリウム水和物投与群384例とシベレスタットナトリウム水和物非投与群172例を集積し、成績は両群間の患者背景の偏りを調整。

(2) 高度な慢性呼吸器疾患を合併する患者を対象に実施した製造販売後臨床試験において、シベレスタットナトリウム水和物の使用経験は9例と少なく、有効性及び安全性は確立されていない<sup>4)</sup>。[5.3 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害において、シベレスタットナトリウム水和物は、好中球から放出されたエラスターゼを選択的に阻害することにより、エラスターゼによる肺血管内皮細胞や肺胞上皮細胞のタンパク透過性亢進および血管基底膜の破綻を抑制し、肺胞内出血やタンパク漏出及び肺血管透過性亢進等の急性肺障害に特徴的な病態を改善すると考えられる。また、エラスターゼを阻害することにより組織への好中球浸潤を抑制すると考えられる<sup>6)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：シベレスタットナトリウム水和物

(Sivelestat Sodium Hydrate)

化学名：Monosodium *N*-[2-[4-(2,2-dimethylpropanoyloxy)phenylsulfonamino]benzoyl]aminoacetate tetrahydrate

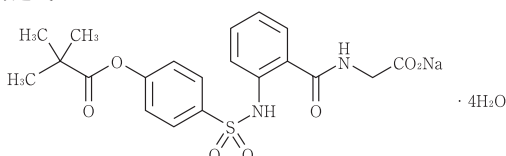
分子式：C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>S · 4H<sub>2</sub>O

分子量：528.51

融点：約190℃(分解、ただし60℃で2時間減圧乾燥後)

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

化学構造式：



## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

10バイアル

## 23. 主要文献

- 1) 玉熊正悦他：臨床医薬, 1998; 14 (2) : 289-318
- 2) 二重盲検比較試験(注射用エラスポール; 2002年4月11日承認、申請資料概要ト.1. 4) (1)
- 3) Zeiher B. G. et al.: Crit. Care Med., 2004; 32 (8) : 1695-1702
- 4) 再審査報告書(注射用エラスポール; 2014年12月18日)
- 5) 相川直樹他：Pulm. Pharmacol. Ther., 2011; 24 (5) : 549-554
- 6) 作用機序の考察(注射用エラスポール; 2002年4月11日承認、申請資料概要ホ.1. 2) (5)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日医工株式会社 お客様サポートセンター  
〒930-8583 富山市総曲輪1丁目6番21  
TEL (0120) 517-215  
FAX (076) 442-8948

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**日医工岐阜工場株式会社**

NICHI-KO 富山市総曲輪1丁目6番21

### 26.2 発売元



**日医工株式会社**

NICHI-KO 富山市総曲輪1丁目6番21

### 26.3 販売

**武田薬品工業株式会社**

大阪市中央区道修町四丁目1番1号